



Potencial Terapêutico das Plantas Medicinais Amazônicas no Tratamento da Malária

Therapeutic Potential of Amazonian Medicinal Plants in Treating Malaria

Potencial Terapêutico de las Plantas Medicinales Amazónicas en el Tratamiento de la Malaria

Caroline Azulay-Fernandes¹, Tamyris Regina Matos Lopes^{2,1}, Rafael Monteiro Fernandes^{1,3}, Felipe Kós Miranda³, Naliny Coelho de Brito³, Enzo Giovani Sousa da Silva³, Karla Alice Soriano de Mello Lobato³, Gianluca Cerqueira Grisolia⁴, Shirley Pantoja Sousa¹, José Luiz Fernandes Vieira¹.

RESUMO

Objetivo: Explorar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso de plantas medicinais amazônicas no tratamento da malária, destacando seus mecanismos de ação, desafios e limitações. **Revisão Bibliográfica:** A revisão revelou que plantas como *Cinchona spp.*, *Artemisia annua*, *Carapa guianensis*, *Copaifera spp.* e *Quassia amara* possuem compostos bioativos que inibem a replicação do *Plasmodium spp.*, modulam a resposta imunológica do hospedeiro e têm propriedades antioxidantes. Os principais desafios incluem a resistência do parasita aos tratamentos, a padronização das doses dos extratos de plantas e as interações medicamentosas. A integração do conhecimento tradicional com a pesquisa científica pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos antimaláricos eficazes. **Considerações finais:** As plantas medicinais amazônicas mostram um grande potencial para o tratamento da malária, porém, mais estudos são necessários para garantir a segurança e a eficácia desses tratamentos. As principais limitações incluem a resistência do parasita aos medicamentos e a necessidade de padronizar os extratos de plantas. Além disso, há dificuldades logísticas na coleta e conservação das plantas. Integrar o conhecimento tradicional com a pesquisa científica pode ser a chave para desenvolver novos tratamentos antimaláricos eficazes.

Palavras-chave: Plantas medicinais, Malária, Amazônia, Tratamento antimalárico, *Plasmodium spp.*

ABSTRACT

Objective: To explore and synthesize the available evidence on the use of Amazonian medicinal plants in the treatment of malaria, highlighting their mechanisms of action, challenges, and limitations. **Literature Review:** The review revealed that plants such as *Cinchona spp.*, *Artemisia annua*, *Carapa guianensis*, *Copaifera spp.*, and *Quassia amara* possess bioactive compounds that inhibit the replication of *Plasmodium spp.*, modulate the host's immune response, and have antioxidant properties. The main challenges include parasite resistance to treatments, standardization of plant extract doses, and drug interactions. Integrating traditional knowledge with scientific research can lead to the development of new effective antimalarial treatments. **Final Considerations:** Amazonian medicinal plants demonstrate significant potential in the treatment of malaria; however, further studies are necessary to ensure the safety and efficacy of these treatments. Major limitations include parasite resistance to medications and the need for standardization of plant extracts. Additionally, logistical challenges in the collection and preservation of these plants must be addressed. Integrating traditional knowledge with scientific research could be key to developing new, effective antimalarial treatments.

Key words: Medicinal plants, Malaria, Amazon, Antimalarial treatment, *Plasmodium spp.*

¹ Universidade Federal do Pará, Laboratório de Toxicologia, Belém - Pará.

² Faculdade Integrada da Amazônia, FINAMA, Belém - Pará.

³ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, UNIFAMAZ, Belém - Pará

⁴ Universidade do Estado do Pará, UEPA, Belém - Pará

RESUMEN

Objetivo: Explorar y sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de plantas medicinales amazónicas en el tratamiento de la malaria, destacando sus mecanismos de acción, desafíos y limitaciones. **Revisión Bibliográfica:** La revisión reveló que plantas como *Cinchona spp.*, *Artemisia annua*, *Carapa guianensis*, *Copaifera spp.* y *Quassia amara* poseen compuestos bioactivos que inhiben la replicación de *Plasmodium spp.*, modulan la respuesta inmunológica del huésped y tienen propiedades antioxidantes. Los principales desafíos incluyen la resistencia del parásito a los tratamientos, la estandarización de las dosis de extractos de plantas y las interacciones medicamentosas. La integración del conocimiento tradicional con la investigación científica puede llevar al desarrollo de nuevos tratamientos antimaláricos eficaces. **Consideraciones Finales:** Las plantas medicinales amazónicas muestran un gran potencial para el tratamiento de la malaria, sin embargo, se necesitan más estudios para garantizar la seguridad y eficacia de estos tratamientos. Las principales limitaciones incluyen la resistencia del parásito a los medicamentos y la necesidad de estandarizar los extractos de plantas. Además, existen dificultades logísticas en la recolección y conservación de las plantas. Integrar el conocimiento tradicional con la investigación científica puede ser la clave para desarrollar nuevos tratamientos antimaláricos eficaces.

Palabras clave: Plantas medicinales, Malaria, Amazonía, Tratamiento antimalárico, *Plasmodium spp.*

INTRODUÇÃO

A malária é uma das doenças infecciosas mais prevalentes nas regiões tropicais e subtropicais, causada por parasitas do gênero *Plasmodium* e transmitida pela picada do mosquito *Anopheles*. Esta doença continua a ser um problema significativo de saúde pública, especialmente na região amazônica, onde as condições ambientais favorecem a proliferação do mosquito vetor e a persistência do parasita. Em 2020, o Brasil registrou mais de 145 mil casos de malária, sendo que cerca de 99% ocorreram na Amazônia Legal, que abrange nove estados da região norte e parte dos estados do Maranhão e Mato Grosso (SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012). A resistência crescente aos medicamentos antimaláricos convencionais, como a cloroquina e a artemisinina, tem impulsionado a busca por novas alternativas terapêuticas (WHITE NJ, 2013; CÂMARA-LERET R e BASCOMPTE J, 2021).

Nesse contexto, as plantas medicinais amazônicas surgem como uma fonte promissora de novos compostos antimaláricos. Utilizadas tradicionalmente pelas populações indígenas da Amazônia, estas plantas possuem uma vasta gama de compostos bioativos que têm mostrado potencial no combate à malária (OLIVEIRA AB, et al., 2002; WRIGHT CW, 2005). A *Cinchona spp.*, por exemplo, é conhecida por ser a fonte do quinino, um dos primeiros tratamentos eficazes para a malária, enquanto a *Artemisia annua*, embora não nativa da Amazônia, tem sido combinada com outras plantas amazônicas para potencializar seus efeitos antimaláricos (FERREIRA JFS, et al., 2010; HERNÁNDEZ JE, 1997).

Além das propriedades antimaláricas, muitas dessas plantas medicinais possuem atividades imunomoduladoras e antioxidantes, que podem ajudar a melhorar a resposta do hospedeiro à infecção. O óleo de copaíba (*Copaifera spp.*), possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem reduzir o estresse oxidativo causado pela infecção e modular a resposta imunológica, fortalecendo o sistema de defesa do hospedeiro (VEIGA JUNIOR VF, et al. 2005; SANTOS AO, et al. 2008). Da mesma forma, os limonoides da *Carapa guianensis* têm demonstrado potencial em inibir a replicação do parasita e reduzir a inflamação associada à malária (SILVA JÚNIOR MF, et al., 2013; MOURA ACA, et al., 2011).

Esta revisão narrativa visa explorar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso de plantas medicinais amazônicas no tratamento da malária. Serão abordados os mecanismos de ação dessas plantas, incluindo a inibição da replicação do *Plasmodium spp.*, modulação da resposta imunológica do hospedeiro e atividade antioxidante. Além disso, serão discutidos os desafios e limitações associados ao uso dessas plantas, como a resistência do parasita, a padronização e dose dos extratos de plantas, e as interações medicamentosas. A integração do conhecimento tradicional com a pesquisa científica moderna pode levar ao desenvolvimento de novas terapias antimaláricas eficazes e acessíveis, oferecendo novas esperanças na luta contra a malária (SHARMA N, 2016; LEONTI M, 2011).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Histórico do Uso Tradicional

O uso de plantas medicinais é uma prática antiga e amplamente disseminada entre as comunidades indígenas da Amazônia. Estas comunidades possuem um conhecimento profundo e empírico sobre as propriedades terapêuticas de diversas espécies vegetais, transmitido de geração em geração ao longo de séculos. Este saber tradicional, frequentemente subestimado pela medicina ocidental, tem se mostrado importante na identificação e utilização de plantas com propriedades medicinais, incluindo aquelas com potencial antimalárico. As comunidades indígenas utilizam uma abordagem holística no tratamento de doenças, onde as plantas medicinais desempenham um papel central, sendo frequentemente utilizadas em forma de chás, infusões, extratos, pomadas e cataplasmas, dependendo da natureza da doença e da planta em questão (LEONTI M, 2011; ALVES TMA, et al., 2020).

Diversas plantas com propriedades antimaláricas são conhecidas e utilizadas tradicionalmente. A *Cinchona spp.*, por exemplo, é utilizada por suas propriedades febrífugas, sendo a casca usada para preparar chás e infusões para tratar febres. O uso do quinino no tratamento da malária na medicina ocidental tem suas raízes na utilização tradicional dessa planta pelos indígenas da Amazônia (HERNÁNDEZ JE, 1997). Embora não nativa da Amazônia, a *Artemisia annua* foi adotada em práticas de medicina tradicional devido ao seu potente efeito antimalárico, com suas folhas secas utilizadas em infusões para tratar sintomas de malária (WILLCOX ML e BODEKER G, 2004). A *Carapa guianensis* (andiroba) é amplamente usada para tratar inflamações, dores e infecções, e seu óleo é utilizado como repelente natural contra o mosquito *Anopheles* (FERREIRA JFS, et al., 2010). O óleo-resina de *Copaifera spp.* (copaíba) é conhecido por suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, sendo tradicionalmente utilizado para tratar feridas e infecções, incluindo sintomas de malária (VEIGA JUNIOR VF e PINTO AC, 2002). A *Quassia amara* é utilizada para tratar febres e infecções parasitárias, com a madeira amarga sendo conhecida por seus compostos antiparasitários eficazes contra a malária (OLIVEIRA AB, et al., 2009).

O conhecimento tradicional das plantas medicinais tem influenciado a medicina moderna, levando à descoberta de novos medicamentos e tratamentos. A integração deste conhecimento com métodos científicos modernos permitiu a identificação e isolamento de compostos bioativos com propriedades terapêuticas. A descoberta do quinino da *Cinchona* e da artemisinina da *Artemisia annua* são diretamente atribuídas ao uso tradicional dessas plantas (TU Y, 2016; WHITE NJ, 2015). Contudo, a validação científica do conhecimento tradicional enfrenta desafios, incluindo a padronização dos extratos de plantas, a determinação de doses seguras e eficazes, e a realização de ensaios clínicos rigorosos. Além disso, a biopirataria e a exploração não autorizada do conhecimento indígena são questões éticas e legais que precisam ser abordadas para garantir a proteção dos direitos das comunidades indígenas e a justa repartição dos benefícios derivados do uso de suas plantas medicinais (SHARMA N, 2016).

A preservação do conhecimento tradicional é fundamental não apenas para o desenvolvimento de novos tratamentos, mas também para a conservação da biodiversidade e a proteção das culturas indígenas. Programas de documentação e preservação do conhecimento tradicional, aliados a políticas de conservação ambiental, são essenciais para garantir que esse valioso patrimônio cultural e biológico não se perca (CÂMARA-LERET R e BASCOMPTE J, 2021).

Epidemiologia da Malária na Amazônia

A malária é uma doença infecciosa prevalente em regiões tropicais e subtropicais, sendo particularmente endêmica na Amazônia. Esta região é uma das mais afetadas pela malária no mundo, devido às suas condições climáticas e geográficas favoráveis à proliferação do mosquito *Anopheles*, vetor da doença. A alta umidade, temperaturas elevadas e vastas áreas de florestas tropicais criam um ambiente ideal para o desenvolvimento e sobrevivência dos mosquitos (Souza JG e Barcelos DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989; BAPTISTA DR, 2002).

Historicamente, a malária tem sido um grande desafio para a saúde pública na Amazônia. Desde o início do século XX, com a expansão da colonização e das atividades extrativistas, a incidência de malária aumentou.

Projetos de desenvolvimento econômico, como a construção de estradas, hidrelétricas e a expansão da agricultura, contribuíram para a desflorestação e modificaram os habitats naturais, facilitando a proliferação do mosquito *Anopheles* (PORTO AS, et al., 1989; SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; BAPTISTA DR, 2002).

A malária na Amazônia é caracterizada por altos índices de morbidade e mortalidade. Dados recentes indicam que a maioria dos casos de malária no Brasil ocorre na região amazônica, com estados como Amazonas, Pará e Acre apresentando as maiores taxas de incidência. Em 2020, o Brasil registrou mais de 145 mil casos de malária, sendo que cerca de 99% ocorreram na Amazônia Legal, que abrange nove estados da região norte e parte dos estados do Maranhão e Mato Grosso (BRASIL, 2021; SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; BAPTISTA DR, 2002).

A análise epidemiológica mostra que a maioria dos casos está concentrada em áreas rurais e de difícil acesso, onde as comunidades dependem fortemente do conhecimento tradicional e do uso de plantas medicinais para o tratamento de diversas doenças, incluindo a malária. As barreiras geográficas e a falta de acesso aos serviços de saúde dificultam o diagnóstico e tratamento adequados, agravando a situação (SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989; BAPTISTA DR, 2002).

Além disso, a migração e o movimento populacional dentro da região amazônica contribuem para a disseminação da malária. Trabalhadores de construção, agricultores e mineradores frequentemente se deslocam para áreas endêmicas, aumentando o risco de transmissão. Esse movimento dificulta o controle da doença, pois muitas vezes as pessoas infectadas levam o parasita para novas áreas (SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989; BAPTISTA DR, 2002).

Os esforços para controlar a malária na Amazônia incluem campanhas de pulverização de inseticidas, distribuição de mosquiteiros tratados com inseticida e programas de tratamento em massa com medicamentos antimaláricos. No entanto, a resistência aos inseticidas e medicamentos representa um desafio contínuo. Pesquisas mostram que a resistência ao quinino e à artemisinina está aumentando, o que reforça a necessidade de novas estratégias terapêuticas e de controle (SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989; BAPTISTA DR, 2002).

Potencial Terapêutico das Plantas Medicinais Amazônicas

Cinchona spp.

A árvore *Cinchona*, nativa da região amazônica, é conhecida por ser a fonte do quinino, um dos primeiros e mais eficazes tratamentos para a malária. O quinino, um alcaloide isolado da casca da *Cinchona*, tem sido utilizado desde o século XVII. Este alcaloide revolucionou o tratamento da malária, sendo amplamente utilizado até o desenvolvimento de novos antimaláricos. As propriedades do quinino incluem a interrupção do ciclo de vida do parasita *Plasmodium* dentro das células do hospedeiro, inibindo a digestão da hemoglobina e a formação de hemozoína, que é tóxica para o parasita (GINSBURG H, et al., 2002; VALE N, et al., 2009; WHITE NJ, 2013).

Estudos recentes continuam a explorar as propriedades antimaláricas, especialmente em combinação com outros compostos para aumentar a eficácia e reduzir a resistência. A resistência ao quinino, embora crescente, ainda é menor em comparação com outros antimaláricos, o que reforça seu potencial contínuo no tratamento da malária (GÓMEZ LM, et al., 2016; TARNING J, 2016; CUI L, et al., 2015). Pesquisas têm investigado o uso em combinação com outros medicamentos, como a doxiciclina e a clindamicina, para aumentar a eficácia do tratamento e retardar o desenvolvimento da resistência (GÓMEZ LM, et al., 2016).

Além disso, a *Cinchona* continua a ser estudada por seu potencial em fornecer novos compostos bioativos. A exploração etnobotânica e fitoquímica da *Cinchona* tem revelado diversos alcaloides com propriedades

medicinais que podem ser úteis no desenvolvimento de novos tratamentos para a malária e outras doenças (TARNING J, 2016; CUI L, et al., 2015; VALE N, et al., 2009).

Artemisia annua (Artemisinina)

A *Artemisia annua*, conhecida também como erva-de-são-joão, é uma planta que, embora não seja nativa da Amazônia, tem mostrado significativo potencial antimalárico, especialmente quando combinada com outras plantas amazônicas. A artemisinina, um composto sesquiterpênico lactônico extraído dessa planta, revolucionou o tratamento da malária. Este composto é altamente eficaz contra as formas assexuadas do parasita *Plasmodium* dentro dos glóbulos vermelhos do hospedeiro humano (TU Y, 2011; WHITE NJ, 2008; HSU E, 2006).

A descoberta da artemisinina rendeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2015 a Tu Youyou, que isolou o composto e demonstrou sua eficácia no tratamento da malária. A artemisinina e seus derivados, como artesunato, arteméter e diidroartemisinina, são conhecidos por sua ação rápida e alta eficácia, especialmente contra *Plasmodium falciparum*, a espécie mais mortal do parasita (TU Y, 2011; WHITE NJ, 2008).

A eficácia da artemisinina se deve à sua capacidade de gerar radicais livres que danificam as proteínas e membranas do parasita, levando-o à morte. No entanto, a monoterapia com artemisinina pode levar ao desenvolvimento de resistência, por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda seu uso em terapias combinadas (ACTs, do inglês Artemisinin-based Combination Therapies). Estas combinações geralmente envolvem a artemisinina com outros antimaláricos, como a lumefantrina, para prevenir a resistência e aumentar a eficácia do tratamento (WHITE NJ, 2008; DONDORP AM, et al., 2010).

Estudos recentes têm explorado a combinação de artemisinina com extratos de plantas amazônicas para potencializar seus efeitos antimaláricos. A sinergia entre a artemisinina e compostos bioativos de plantas amazônicas pode reduzir a dose necessária de artemisinina, minimizando os efeitos colaterais e retardando a resistência do parasita.

Pesquisas indicam que estas combinações podem melhorar a eficácia do tratamento, especialmente em áreas onde a resistência aos medicamentos é um problema crescente (MESHNICK SR, 2002; KRISHNA S, et al., 2004; CUI L, et al., 2015).

Carapa guianensis (Andiroba)

A *Carapa guianensis*, conhecida como andiroba, é uma árvore nativa da Amazônia cujos frutos e sementes são utilizados tradicionalmente pelas populações indígenas por suas propriedades medicinais. O óleo de andiroba é amplamente utilizado devido às suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antiparasitárias. Estudos científicos recentes têm demonstrado que o óleo de andiroba possui significativa atividade antimalárica, tornando-se uma alternativa promissora no combate à malária (OLIVEIRA F, et al., 2010; TAVARES JF, et al., 2011; MOURA ACA, et al., 2011).

O principal composto bioativo do óleo de andiroba é a limonoide, que é responsável por suas propriedades terapêuticas. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que os extratos de andiroba podem inibir a replicação do parasita *Plasmodium*, causador da malária. Pesquisas indicam que a atividade antimalárica da andiroba pode ser atribuída à interferência nos processos de desenvolvimento e sobrevivência do parasita dentro dos glóbulos vermelhos do hospedeiro (OLIVEIRA F, et al., 2010; TAVARES JF, et al., 2011).

Além das propriedades antimaláricas, o óleo de andiroba tem demonstrado potencial em reduzir a inflamação e a dor associadas às infecções maláricas. Estudos clínicos preliminares indicam que a combinação do óleo de andiroba com tratamentos antimaláricos convencionais pode melhorar a eficácia do tratamento, proporcionando alívio sintomático e potencialmente reduzindo a duração da doença. A andiroba também pode ser usada como um tratamento preventivo devido às suas propriedades repelentes de mosquitos, contribuindo para a redução da incidência de picadas do mosquito *Anopheles*, vetor da malária (SILVA JÚNIOR MF, et al., 2013; SOUZA MA, et al., 2012; MOURA ACA, et al., 2011).

***Copaifera* spp. (Copaíba)**

A *Copaifera* spp., conhecida popularmente como copaíba, é uma árvore nativa da Amazônia cujo óleo-resina tem sido utilizado tradicionalmente por suas propriedades terapêuticas. O óleo de copaíba é conhecido por suas atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e cicatrizantes. Estudos recentes têm demonstrado que o óleo de copaíba também possui atividade antimalárica significativa, tornando-se uma alternativa promissora no tratamento da malária (VEIGA JUNIOR VF, et al., 2005; SANTOS AO, et al., 2008; SILVA JÚNIOR OC, et al., 2012).

Os principais compostos bioativos do óleo de copaíba são os sesquiterpenos e diterpenos, que são responsáveis por suas propriedades medicinais. Estudos in vitro e in vivo mostraram que o óleo de copaíba pode inibir o crescimento do parasita *Plasmodium falciparum*, o agente causador da forma mais grave da malária. A atividade antimalárica do óleo de copaíba parece estar relacionada à sua capacidade de interferir na estrutura e função das membranas celulares do parasita, além de induzir a produção de espécies reativas de oxigênio que são letais para o parasita (VEIGA JUNIOR VF, et al., 2005; SANTOS AO, et al., 2008).

Além de sua atividade antimalárica, o óleo de copaíba tem demonstrado potencial em aliviar os sintomas associados à malária, como febre e inflamação. A combinação do óleo de copaíba com tratamentos antimaláricos convencionais pode melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a duração da doença. Estudos clínicos preliminares indicam que o óleo de copaíba pode ser usado como um adjuvante no tratamento da malária, proporcionando alívio sintomático e potencialmente aumentando a resposta imunológica do hospedeiro contra o parasita (SILVA JÚNIOR OC, et al., 2012; SANTOS AO, et al., 2008).

Além disso, o uso do óleo de copaíba como repelente natural de mosquitos tem sido investigado, mostrando resultados promissores na redução da incidência de picadas do mosquito *Anopheles*, vetor da malária. Isso pode contribuir para a prevenção da doença em áreas endêmicas (VEIGA JUNIOR VF, et al., 2005; SANTOS AO, et al., 2008).

Quassia amara

A *Quassia amara*, conhecida popularmente como quássia, é uma planta medicinal nativa das regiões tropicais da América Latina, incluindo a Amazônia. É amplamente utilizada na medicina tradicional para tratar febres, incluindo a malária, devido às suas propriedades antiparasitárias. Os principais compostos bioativos da *Quassia amara* são os quassinoides, que têm demonstrado significativa atividade antimalárica em diversos estudos científicos (OLIVEIRA AB, et al., 2002; SIMONSEN HT, et al., 2001; WRIGHT CW, 2005).

Os quassinoides são compostos amargos encontrados na madeira, casca e folhas da planta. Estudos in vitro e in vivo têm mostrado que os extratos de *Quassia amara* são eficazes contra várias cepas de *Plasmodium*, incluindo *Plasmodium falciparum*, que é a espécie mais virulenta causadora da malária. Esses compostos agem inibindo a síntese de proteínas no parasita, o que impede seu crescimento e reprodução (OLIVEIRA AB, et al., 2002; WRIGHT CW, 2005).

Além de sua atividade antimalárica, os extratos de *Quassia amara* também demonstram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que podem ajudar a aliviar os sintomas da malária, como febre e inflamação. A combinação de suas propriedades antiparasitárias e sintomáticas torna a *Quassia amara* uma opção terapêutica promissora, especialmente em áreas onde a resistência aos medicamentos antimaláricos é um problema crescente (OLIVEIRA AB, et al., 2002; SIMONSEN HT, et al., 2001).

Estudos recentes têm investigado a eficácia dos quassinoides em combinação com outros antimaláricos tradicionais para potencializar seus efeitos e reduzir o risco de resistência. Os resultados indicam que tais combinações podem ser altamente eficazes, proporcionando uma alternativa viável e natural para o tratamento da malária (SIMONSEN HT, et al., 2001; WRIGHT CW, 2005).

Quadro 1- Propriedades Antimaláricas das Plantas Medicinais Amazônicas

Planta Medicinal	Compostos Bioativos	Mecanismos de Ação	Referências
<i>Cinchona spp.</i>	Quinino	Inibição da digestão da hemoglobina, interação com DNA	Ginsburg H, et al., 2002; White NJ, 2013
<i>Artemisia annua</i>	Artemisinina	Produção de radicais livres, modulação imunológica	Cui L, et al., 2015; Krishna S, et al., 2004
<i>Carapa guianensis</i>	Limonoides	Danos às membranas celulares, atividade antioxidante	Oliveira F, et al., 2010; Moura ACA, et al., 2011
<i>Copaifera spp.</i>	Sesquiterpenos, diterpenos	Ativação de macrófagos, produção de citocinas	Santos AO, et al., 2008; Veiga Junior VF, et al., 2005
<i>Quassia amara</i>	Quassinoides	Inibição da síntese de proteínas, atividade antioxidante	Wright CW, 2005; Simonsen HT, et al., 2001

Fonte: AZULAY-FERNANDES C, et al., 2024.

Mecanismos de Ação das Plantas Medicinais Amazônicas no Tratamento da Malária

Inibição da Replicação do *Plasmodium spp.*

Muitas plantas medicinais amazônicas têm demonstrado a capacidade de inibir a replicação do parasita *Plasmodium spp.* dentro dos glóbulos vermelhos do hospedeiro. A *Quassia amara*, por exemplo, contém quassinoides que interferem nos processos vitais do parasita. Esses compostos inibem a síntese de proteínas essenciais e a digestão da hemoglobina pelo parasita. A hemoglobina, uma vez digerida pelo parasita, é convertida em hemozoína, um subproduto cristalino não tóxico. Os quassinoides, ao inibir a formação de hemozoína, deixam o heme livre e tóxico, o que é fatal para o parasita (WRIGHT CW, 2005; GINSBURG H, et al., 2002). Da mesma forma, os sesquiterpenos da *Artemisia annua* produzem radicais livres dentro das vacúolos alimentares do parasita, danificando suas proteínas e membranas, levando à morte celular. A artemisinina, o principal sesquiterpeno da *Artemisia annua*, reage com o ferro liberado durante a digestão da hemoglobina pelo parasita, formando radicais livres altamente reativos que destroem as biomoléculas essenciais (CUI L, et al., 2015; KRISHNA S, et al., 2004).

O quinino, derivado da *Cinchona spp.*, atua de forma similar, mas com um mecanismo ligeiramente diferente. O quinino interfere na digestão da hemoglobina pelo parasita dentro dos vacúolos alimentares, causando acúmulo de heme livre. Além disso, o quinino interage com a DNA do parasita, inibindo sua replicação e transcrição (GINSBURG H, et al., 2002; GÓMEZ LM, et al., 2016). Esta dupla ação torna o quinino um potente agente antimalárico, embora a resistência ao quinino esteja emergindo.

Os limonoides da *Carapa guianensis* (andiroba) também demonstram atividade antimalárica significativa. Esses compostos penetram nas membranas celulares do parasita, causando danos estruturais que comprometem a integridade e funcionalidade das células do *Plasmodium*. Estudos in vitro mostraram que os limonoides podem causar lise celular, levando à morte do parasita (OLIVEIRA F, et al., 2010; MOURA ACA, et al., 2011).

Além de inibir a replicação do parasita, esses compostos possuem propriedades sinérgicas quando combinados com outras terapias antimaláricas. A sinergia entre os quassinoides, sesquiterpenos, quinino e limonoides pode potencializar a eficácia do tratamento e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistência. Estudos têm mostrado que a combinação de artemisinina com outros compostos bioativos pode reduzir a dose necessária para eficácia, minimizando os efeitos colaterais e retardando a resistência do parasita (CUI L, et al., 2015; KRISHNA S, et al., 2004).

Modulação da Resposta Imunológica do Hospedeiro

Além de inibir diretamente a replicação do *Plasmodium spp.*, muitas plantas medicinais amazônicas demonstram a capacidade de modular a resposta imunológica do hospedeiro, fortalecendo o sistema imunológico e melhorando a capacidade do corpo de combater a infecção. Este mecanismo é crucial, pois uma resposta imunológica eficaz pode não apenas eliminar o parasita mais rapidamente, mas também reduzir a gravidade dos sintomas e prevenir complicações.

O óleo de copaíba (*Copaifera spp.*) é um exemplo notável de planta com propriedades imunomoduladoras. Estudos têm mostrado que os sesquiterpenos presentes no óleo de copaíba podem ativar macrófagos, células essenciais do sistema imunológico que fagocitam e destroem patógenos. Além disso, esses compostos aumentam a produção de citocinas, proteínas que regulam a resposta imunológica, ajudando a coordenar a eliminação do parasita (SANTOS AO, et al., 2008; VEIGA JUNIOR VF, et al., 2005). A ativação dos macrófagos e a produção aumentada de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (IL-1) são mecanismos pelos quais o óleo de copaíba potencializa a resposta imunológica contra o *Plasmodium*.

A *Artemisia annua* também tem demonstrado efeitos imunomoduladores significativos. A artemisinina e seus derivados podem influenciar a resposta imunológica inata, promovendo a ativação de células dendríticas e macrófagos. Além disso, a artemisinina tem mostrado capacidade de modular a resposta imunológica adaptativa, melhorando a apresentação de antígenos e a ativação de células T, que são cruciais para uma resposta imune eficaz (KRISHNA S, et al., 2004; CUI L, et al., 2015). A modulação da resposta imunológica por artemisinina pode reduzir a carga parasitária e acelerar a recuperação.

O óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) também possui propriedades imunomoduladoras. Os limonoides presentes no óleo têm mostrado capacidade de reduzir a inflamação e modular a resposta imunológica. Estudos indicam que o óleo de andiroba pode inibir a produção de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas e leucotrienos, reduzindo a inflamação associada à malária (SILVA JÚNIOR MF, et al., 2013; MOURA ACA, et al., 2011). Esta ação anti-inflamatória não apenas alivia os sintomas, mas também impede que a inflamação excessiva danifique os tecidos do hospedeiro.

Além disso, a *Quassia amara* possui compostos que podem influenciar a resposta imunológica. Os quassinoides têm mostrado potencial para estimular a produção de anticorpos, melhorando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar o parasita. Estudos sugerem que esses compostos podem atuar como imunoadjuvantes, aumentando a eficácia das respostas imunes naturais e induzidas por vacinas (SIMONSEN HT, et al., 2001; WRIGHT CW, 2005).

Atividade Antioxidante das Plantas

Além de seus efeitos diretos na inibição da replicação do *Plasmodium spp.* e modulação da resposta imunológica do hospedeiro, as plantas medicinais amazônicas possuem potentes propriedades antioxidantes. Estas propriedades são importantes no tratamento da malária, uma vez que a infecção pelo *Plasmodium* provoca um aumento do estresse oxidativo no hospedeiro. O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, levando a danos celulares e teciduais.

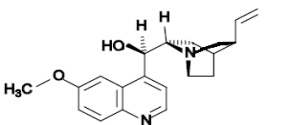
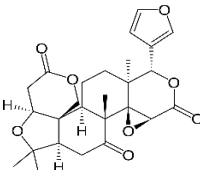
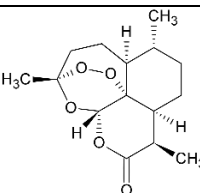
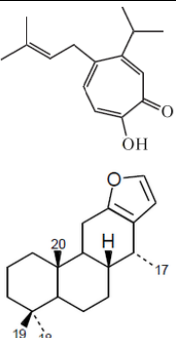
Os compostos antioxidantes das plantas medicinais amazônicas, como flavonoides, terpenoides e alcaloides, neutralizam as EROs, protegendo as células do hospedeiro contra o dano oxidativo. A *Cinchona spp.*, por exemplo, contém compostos que têm mostrado capacidade de reduzir os níveis de estresse oxidativo em modelos experimentais. O quinino, além de suas propriedades antimaláricas, atua como um antioxidante, ajudando a manter a integridade das células do hospedeiro durante a infecção (GINSBURG H, et al., 2002; WHITE NJ, 2013).

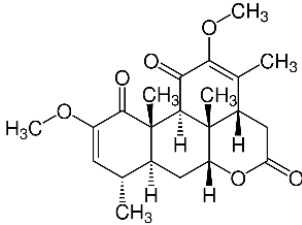
O óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) é outra planta com potentes propriedades antioxidantes. Estudos demonstraram que os limonoides presentes no óleo de andiroba são eficazes na neutralização de radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo. Esta atividade antioxidante é benéfica não apenas na proteção das células do hospedeiro, mas também na redução da inflamação associada à malária (OLIVEIRA F, et al., 2010; MOURA ACA, et al., 2011). A capacidade antioxidante dos limonoides pode ajudar a prevenir complicações graves, como a anemia hemolítica, que é comum em pacientes com malária.

A *Artemisia annua* também é conhecida por suas propriedades antioxidantes. A artemisinina e seus derivados não apenas atacam o parasita, mas também exercem efeitos antioxidantes que protegem os glóbulos vermelhos do hospedeiro. A redução do estresse oxidativo pelos compostos de artemisinina pode melhorar a sobrevivência celular e reduzir os danos aos tecidos, acelerando a recuperação do paciente (KRISHNA S, et al., 2004; CUI L, et al., 2015). Estudos indicam que a combinação de artemisinina com outros compostos antioxidantes pode potencializar esses efeitos, proporcionando uma abordagem terapêutica mais eficaz.

O óleo de copaíba (*Copaifera spp.*) possui uma rica composição de sesquiterpenos e diterpenos com propriedades antioxidantes. Esses compostos ajudam a proteger as células do hospedeiro contra os danos causados pelas EROs, promovendo a saúde celular e a recuperação dos tecidos. A atividade antioxidante do óleo de copaíba também contribui para sua capacidade anti-inflamatória, ajudando a reduzir os sintomas da malária e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (VEIGA JUNIOR VF, et al., 2005; SANTOS AO, et al., 2008).

Quadro 2- Comparação dos Mecanismos Antioxidantes das Plantas Medicinais Amazônicas

Composto	Estrutura Química	Planta	Mecanismo de Ação
Quinino		<i>Cinchona spp.</i>	Doação de elétrons para neutralização de EROs, estabilização de membranas celulares.
Limonoides		<i>Carapa guianensis</i>	Doação de elétrons, modulação da atividade de SOD e CAT, redução do estresse oxidativo.
Artemisinina		<i>Artemisia annua</i>	Produção de radicais livres em células parasitárias, neutralização de EROs no hospedeiro.
Sesquiterpenos, Diterpenos		<i>Copaifera spp.</i>	Neutralização de EROs, aumento da expressão de GPx e CAT, proteção contra peroxidação lipídica.

Composto	Estrutura Química	Planta	Mecanismo de Ação
Quassinoides		<i>Quassia amara</i>	Doação de elétrons para neutralização de EROs, inibição da peroxidação lipídica, proteção celular.

Fonte: AZULAY-FERNANDES C, et al., 2024.

A *Quassia amara* possui quassinoides que, além de suas propriedades antimaláricas, exibem atividades antioxidantes significativas. Estes compostos ajudam a neutralizar os radicais livres gerados durante a infecção, protegendo as células do hospedeiro e reduzindo os danos oxidativos. A atividade antioxidante dos quassinoides pode ser benéfica na prevenção de complicações e na promoção da recuperação rápida dos pacientes com malária (SIMONSEN HT, et al., 2001; WRIGHT CW, 2005).

Desafios e Limitações

Resistência do Parasita

A resistência do parasita *Plasmodium spp.* aos medicamentos antimaláricos é um dos maiores desafios no combate à malária. A resistência ao quinino, embora ainda menos prevalente do que a resistência a outros medicamentos como a cloroquina e a artemisinina, está em ascensão. Esta resistência compromete a eficácia dos tratamentos e aumenta a necessidade de novas estratégias terapêuticas (WHITE NJ, 2013; CUI L, et al., 2015).

Estudos têm mostrado que a utilização combinada de compostos naturais, como os derivados de *Artemisia annua* e *Cinchona spp.*, pode reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistência, porém, o uso contínuo e não regulamentado pode contribuir para a resistência (KRISHNA S, et al., 2004).

Padronização e Dose dos Extratos de Plantas

Outro desafio é a padronização e a dosagem dos extratos de plantas medicinais. A variabilidade na concentração dos compostos bioativos em diferentes partes da planta e em diferentes colheitas pode afetar a consistência e a eficácia dos tratamentos. A padronização é crucial para garantir que cada dose contenha a quantidade adequada de compostos ativos (OLIVEIRA F, et al., 2010; MOURA ACA, et al., 2011). Além disso, a dosagem correta é essencial para evitar toxicidade e garantir a eficácia terapêutica. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos são necessários para determinar as doses seguras e eficazes dos extratos de plantas (VEIGA JUNIOR VF, et al., 2005).

Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas entre os extratos de plantas medicinais e os medicamentos antimaláricos convencionais são uma área de preocupação. Embora as plantas medicinais possam potencializar os efeitos dos medicamentos e reduzir a resistência, elas também podem interagir negativamente com os tratamentos convencionais, causando efeitos adversos ou diminuindo a eficácia do tratamento (SANTOS AO, et al., 2008; SILVA JÚNIOR OC, et al., 2012). A investigação das interações entre compostos naturais e medicamentos é fundamental para garantir a segurança e eficácia das terapias combinadas. Ensaios clínicos rigorosos são necessários para identificar e gerenciar essas interações (CUI L, et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos revisados demonstram que as plantas medicinais amazônicas, como *Cinchona spp.*, *Artemisia annua*, *Carapa guianensis*, *Copaifera spp.*, e *Quassia amara*, possuem grande potencial no tratamento da malária devido aos seus diversos mecanismos de ação, incluindo a inibição da replicação do *Plasmodium spp.*, modulação da resposta imunológica do hospedeiro e atividade antioxidante. No entanto, desafios como

a resistência do parasita, a padronização e dose dos extratos de plantas, e as interações medicamentosas destacam a necessidade de estudos adicionais e ensaios clínicos rigorosos para garantir a eficácia e segurança desses tratamentos. A integração do conhecimento tradicional com a pesquisa científica moderna pode levar ao desenvolvimento de novos medicamentos antimaláricos eficazes e acessíveis, oferecendo novas esperanças na luta contra a malária.

REFERÊNCIAS

1. ALVES TMA, et al. Traditional Brazilian medicine: more than just plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020; 250: 112-122.
2. BAPTISTA DR. Plantas medicinais da Amazônia. Belém: Editora Amazônia, 2002.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Malária. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/malaria>. Accessed on: February 1, 2024.
4. CÂMARA-LERET R, BASCOMPTE J. Language extinction triggers the loss of unique medicinal knowledge. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021; 118(24): e2103683118.
5. FERREIRA JFS, et al. Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. *Molecules*, 2010; 15(5): 3135-3170.
6. GINSBURG H, et al. Quinoline-Containing Compounds: Mechanisms of Antimalarial Action and Resistance. *International Journal for Parasitology*, 2002; 32(13): 1527-1536.
7. GÓMEZ LM, et al. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance. *International Journal for Parasitology*, 2016; 46(13): 765-773.
8. HERNÁNDEZ JE. The Peruvian Bark: The Cinchona Rediscovery and the Jesuits' Contribution to 18th Century Botanical Science. *Journal of Ethnopharmacology*, 1997; 58(1): 1-20.
9. KRISHNA S, et al. Artemisinins: Their Growing Importance in Medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004; 25(11): 511-516.
10. LEONTI M. The future is written: Impact of scripts on the cognition, selection, knowledge and transmission of medicinal plant use. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011; 134(3): 542-555.
11. MOURA ACA, et al. Antimalarial Activity of Compounds and Extracts from *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae). *Parasitology Research*, 2011; 108(6): 1551-1557.
12. OLIVEIRA AB, et al. Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. Part II. Non-alkaloidal natural products. *Molecules*, 2002; 7(5): 303-333.
13. OLIVEIRA AB, et al. Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. Part II. Non-alkaloidal natural products. *Molecules*, 2009; 14(9): 303-333.
14. PORTO AS, et al. Epidemiologia da malária na Amazônia: desafios e perspectivas. *Revista de Saúde Pública*, 1989; 23(3): 189-198.
15. SANTOS AO, et al. Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2008; 103(3): 277-281.
16. SANTOS AO, et al. Copaiba oil: an alternative to development of new drugs against leishmaniasis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2008; 5(4): 409-411.
17. SHARMA N. Biopiracy: securing indigenous traditional knowledge and cultural rights. *Biodiversity and Conservation*, 2016; 25(13): 2633-2647.
18. SILVA JÚNIOR MF, et al. Anti-inflammatory and Analgesic Activities of *Carapa guianensis* Aublet. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2013; 23(3): 497-505.
19. SILVA JÚNIOR OC, et al. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic, and healing properties of *Copaifera langsdorffii* Desf. and *Copaifera reticulata* Ducke oleoresins. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012; 2012: 915-923.
20. SIMONSEN HT, et al. Structure-activity relationship of antileishmanial and antimalarial quassinoids. *Journal of Natural Products*, 2001; 64(9): 1318-1322.
21. SOUZA JG, BARCELOS DF. A malária na região Amazônica: aspectos epidemiológicos e terapêuticos. *Acta Amazônica*, 2012; 42(4): 589-598.

22. SOUZA MA, et al. Repellent and Insecticidal Activities of *Carapa guianensis* Seed Oil against *Anopheles* spp. *Parasitology Research*, 2012; 111(3): 1195-1201.
23. TARNING J. Treatment of Malaria in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2016; 374(10): 981-982.
24. TAVARES JF, et al. Review of the Chemical Constituents and Biological Activities of Plants Belonging to the Genus *Carapa*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2011; 21(2): 216-230.
25. TU Y. Artemisinin-A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 2016; 55(35): 10210-10226.
26. VALE N, et al. Primaquine Revisited Six Decades after its Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009; 44(3): 937-953.
27. VEIGA JUNIOR VF, et al. Chemical constituents and biological activities of *Copaifera L.* oleoresins: new data and a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005; 102(1): 51-54.
28. VEIGA JUNIOR VF, PINTO AC. The *copaifera* oleoresins: Research, development, and industrial applications. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002; 80(1): 31-44.
29. WHITE NJ. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2015; 370(1670): 20140335.
30. WHITE NJ. Antimalarial Drug Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2013; 113(8): 1084-1092.
31. WILLCOX ML, BODEKER G. Traditional herbal medicines for malaria. *BMJ*, 2004; 329(7475): 1156-1159.
32. WRIGHT CW. Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. *Phytochemistry Reviews*, 2005; 4(1): 55-61.