

Ação farmacológica e uso etnofarmacológico da *Abuta grandifolia* e outras plantas do gênero na medicina popular amazônica: revisão de escopo

Pharmacological action and ethnopharmacological use of *Abuta grandifolia* and other plants of the genus in Amazonian folk medicine: scope review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-215

Recebimento dos originais: 07/03/2023

Aceitação para publicação: 10/04/2023

Brenner Kássio Ferreira de Oliveira

Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na
Saúde do Adulto (PROESA)

Instituição: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP)
Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419, São Paulo, CEP: 05403-000
E-mail: brennerkassio@usp.br

Eloiza de Oliveira Silva

Mestra em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na
Saúde do Adulto (PROESA)

Instituição: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP)
Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419, São Paulo, CEP: 05403-000
E-mail: eloizasilva@usp.br

Rosa Mery Oliveira e Oliveira

Mestra em Ciências da Educação

Instituição: Saint Alcuin of York Anglican College
Endereço: Anibal Pinto, 531, Concepción, Bío Bío, Chile
E-mail: rosameryferreira4@gmail.com

Waldireny Rocha Gomes

Pós-Doutora em Biotecnologia (UFRPe)

Instituição: Professora da Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200, Coroado I, Manaus - AM,
CEP: 69067-005
E-mail: waldirenyrocha@ufam.edu.br

Maria de Fátima Fernandes Vattimo

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Instituição: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP)
Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419, São Paulo, CEP: 05403-000
E-mail: nephron@usp.br

RESUMO

O gênero *Abuta* é encontrado nas florestas tropicais, tendo maior diversidade na Amazônia. Os caules, folhas e raízes dessas espécies são utilizados para tratamento de doenças, mas também a partir deles extraem-se produtos naturais com ampla variedade de propriedades medicinais. O uso corriqueiro para tratamento de afecções urinárias e renais em comunidades ribeirinhas da Amazônia tem despertado interesse por suas propriedades farmacológicas. Esta revisão tem

o objetivo de mapear dados etnofarmacológicos e farmacológicos descritos na literatura para espécies do gênero *Abuta*. Usou-se a combinação mnemônica PCC (P: Population – não incluída; C: concept – aspectos etnofarmacológicos e farmacológicos; C: Contexto – fitoterapia). O levantamento bibliográfico ocorreu nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), MEDLINE, SCOPUS e Google Scholar em período atemporal. A amostra final foi composta de 32 artigos, dos quais, 12 foram elencados com indicações etnofarmacológicas e 20 com dados farmacológicos. Estudos de validação dos dados etnofarmacológicos confirmaram inúmeras indicações populares para diversas espécies de *Abuta*, incluindo atividades atuantes no sistema neurológico, antihiperglicêmica, antimalárica, antimicrobiana, antitumoral e imunomoduladora, justificando o uso destas espécies na medicina popular, entretanto, não há estudos farmacológicos sobre a sua atuação sobre umas das formas de uso popular contra doenças renais.

Palavras-chave: plantas medicinais, etnofarmacologia, menispermaceae, *abuta*, medicinal.

ABSTRACT

The genus *Abuta* is found in tropical forests, with greater diversity in the Amazon. The stems, leaves and roots of these species are used to treat diseases, but natural products with a wide variety of medicinal properties are also extracted from them. The common use for the treatment of urinary and kidney disorders in riverside communities in the Amazon has aroused interest due to its pharmacological properties. This review aims to map ethnopharmacological and pharmacological data described in the literature for species of the genus *Abuta*. The PCC mnemonic combination was used (P: Population – not included; C: concept – ethnopharmacological and pharmacological aspects; C: Context – phytotherapy). The bibliographic survey took place in the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), MEDLINE, SCOPUS and Google Scholar databases in a timeless period. The final sample consisted of 32 articles, of which 12 were listed with ethnopharmacological indications and 20 with pharmacological data. Validation studies of ethnopharmacological data confirmed numerous popular indications for several species of *Abuta*, including active activities in the neurological system, antihyperglycemic, antimalarial, antimicrobial, antitumor and immunomodulatory, justifying the use of these species in popular medicine, however, there are no pharmacological studies on its action on one of the forms of popular use against kidney diseases.

Keywords: Medicinal plants, Ethnopharmacology, Menispermaceae, *Abuta*, Medicinal.

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas considerando suas propriedades curativas advém de uma cultura de séculos. Suas origens decorrem das civilizações mais antigas, sendo preservadas tais práticas em todo o mundo (Bouasla A., Bouasla I, 2017). Quase 80% da população mundial utiliza os recursos vegetais como remédios para as necessidades básicas de saúde (Bibi T *et al.*, 2014). Nota-se que algumas comunidades tradicionais possuem um amplo campo etnobotânico,

utilizando as plantas como matéria-prima para a cura de muitas doenças, de forma segura e sustentável, em equilíbrio com a conservação do meio ambiente (Magalhães, 2022).

As plantas do gênero *Abuta* foram descritas pela primeira vez por Aublet. Esse gênero é constituído por cerca de 35 espécies, ocorre nas florestas tropicais, do sul do México a Bolívia, passando pelo Brasil, tendo maior diversidade na Amazônia, compreendendo boa parte do norte da América do Sul (Sousa *et al.*, 2014). Estas plantas pertencem à família das Menispermaceae, plantas angiospérmicas da ordem Ranunculales e compreendem 72 gêneros de plantas e cerca de 520 espécies, distribuídas principalmente em regiões pantropicais, como a América do Sul, onde se encontra seu maior centro dispersor: a Amazônia. Os produtos naturais obtidos a partir de espécies do gênero *Abuta* atraem cada vez mais atenção devido à ampla variedade de propriedades farmacológicas (Oliveira *et al.*, 2008).

O comércio de plantas medicinais do gênero está bem estabelecido em feiras e comércios na região norte brasileira, seu consumo “in natura” ainda é muito restrito, ocorre em forma de chá e/ou infusão, do caule e/folhas (Rios, 2011). Esta revisão, tem por objetivo identificar dados etnofarmacológicos (Quadro 1) e farmacológicos (Quadro 2) descritos na literatura para espécies do gênero *Abuta*.

2 METODOLOGIA

Os aspectos éticos e os direitos de autoria foram respeitados e referenciaram-se os autores dos trabalhos utilizados. Em virtude da natureza bibliográfica da pesquisa, a apreciação ética não foi necessária.

A revisão de escopo foi desenvolvida a partir do preconizado por Arksey, H., & O'Malley, L. (2005), recomendações decorrentes feitas por Levac, Colquhoun e O'Brien (2010) e Micah, Peters & Godfrey, (2015). Esse tipo de pesquisa consiste em uma revisão exploratória destinada a identificar a produção científica, estudos relevantes de determinada área e cinco etapas de desenvolvimento deste tipo de estudo: (1) identificação da questão de pesquisa; (2) identificação de estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) mapeamento dos dados; (5) coleta, resumo e relato dos resultados.

O processo de inclusão dos estudos foi sistematizado por meio do uso da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses para relatar revisões de escopo (PRISMA-ScR) (Tricco *et al.*, 2018). Os estudos foram pré-selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos, e a amostra final foi alcançada com base na leitura dos artigos na íntegra.

A questão de pesquisa foi elaborada de acordo com a combinação mnemônica PCC (P: *Population* – não incluída; C: *concept* – aspectos etnofarmacológicos e farmacológicos; C: *Contexto* - fitoterapia, sendo estabelecida a seguinte questão norteadora: quais são os aspectos etnofarmacológicos e farmacológicos de plantas do gênero *abuta* encontrados na literatura?

O refinamento dos artigos encontrados foi fundamentado nos critérios de elegibilidade. Foram incluídos os estudos com abordagem quantitativa e qualitativa, artigos originais, estudos primários, livros e guidelines, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, em fontes indexadas ou na literatura cinzenta, disponíveis online nas bases de dados consultadas. Não foi definido limite temporal. Os estudos duplicados, revisões, editoriais, relatos de experiência, ensaios teóricos, estudos de reflexão foram excluídos.

O levantamento bibliográfico foi feito nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), MEDLINE e SCOPUS. A ferramenta Google Scholar e as listas de referências da literatura relevante também foram verificadas.

Foram selecionados os seguintes descritores controlados de terminologia preconizada pelo Medical Subject Headings (MeSH) e/ou os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Abuta* e *Menispermaceae* (termos em Latim). Essas estratégias de buscas foram adotadas e executadas do mês de março de 2021 a maio de 2022.

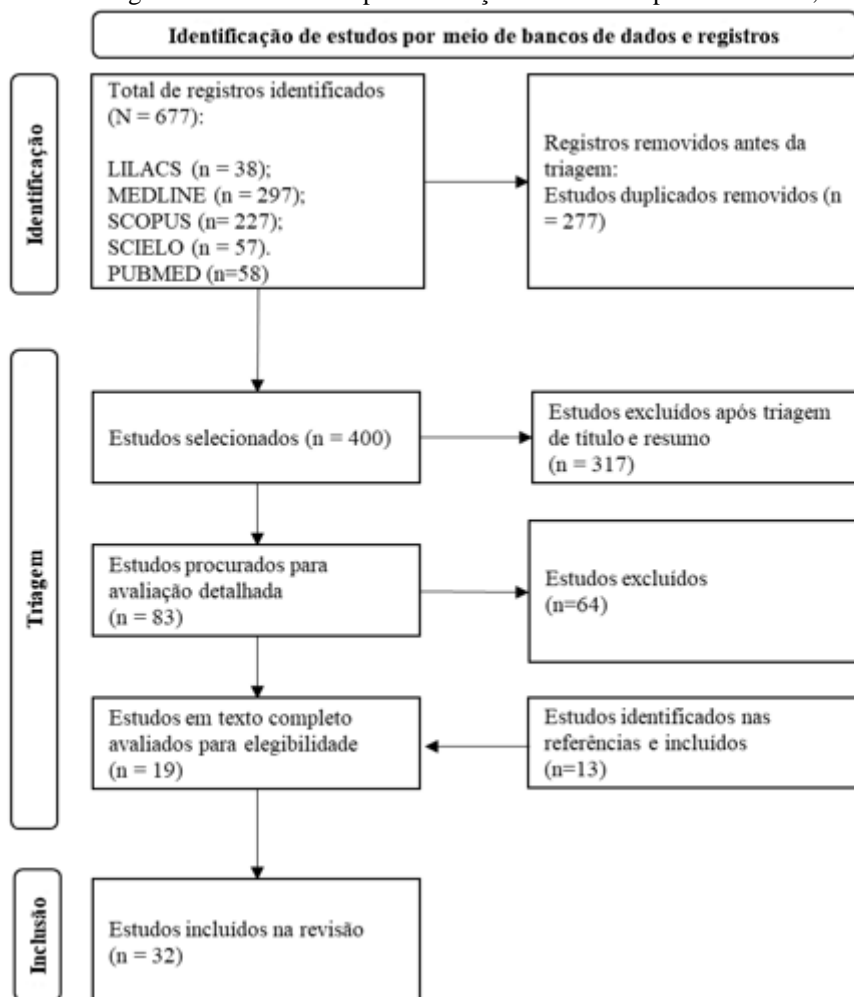
A etapa de extração dos dados utilizou um instrumento estruturado no Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO. Os artigos e documentos técnicos foram selecionados pelo título e resumo e, posteriormente, avaliados na íntegra objetivando a seleção final do material para responder à questão norteadora. A leitura do material foi realizada por dois pesquisadores, de forma independente, com preenchimento de instrumento para coleta de dados, buscando minimizar possível viés de seleção dos estudos. Os impasses relativos à inclusão ou exclusão dos artigos foram resolvidos por meio de discussão e alcance de consenso entre os pesquisadores.

O instrumento de coleta de dados extraiu as seguintes informações dos estudos selecionados: espécie de *abuta*, autor, ano, idioma, tipo de estudo, país de origem, bases de dados, periódico/editora, análise de dados, propriedades farmacológicas da espécie, propriedades etnofarmacológicas da espécie, modelo e resultado das pesquisas. A compilação e comunicação dos resultados foi organizada em dois quadros com as principais características dos estudos.

3 RESULTADOS

A consulta nas cinco bases de dados indicadas retornou 677 artigos/documentos técnicos, atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a amostra inicial deste estudo. Posteriormente, seguiu-se com o processo de seleção e com a finalidade de se ampliar as possibilidades de identificação, foi realizada uma nova busca nas referências bibliográficas dos artigos/documentos que compuseram a amostra inicial. A busca reversa possibilitou a seleção de 13 artigos/documentos a partir dos títulos nas referências. Dessa forma, na amostra final foram mantidos 32 artigos/documentos. As etapas de seleção do material estão apresentadas no fluxograma apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma referente às etapas da seleção dos estudos pelos revisores, São Paulo, 2022.



Fonte: Próprios Autores.

Os estudos foram publicados entre 1992 e 2021. Dezenove (n=19) estudos foram encontrados na plataforma LILACS, (n=11) no PUBMED e (n=02) na SCIELO, trabalhos das bases MEDLINE e SCOPUS foram excluídos quanto ao critério de publicações duplicadas. O maior número de publicações ocorreu nos anos de 2009 e 2011, com 3 publicações por ano. Quanto à procedência editorial, os estudos foram publicados em 23 periódicos científicos, sendo Journal of ethnopharmacology (n=08), a que mais publicou.

Quanto ao país, os estudos foram desenvolvidos em sua maioria (n=14) no Peru, seguido do Brasil (n=06), Argentina (n=03), Reino Unido (n=02), e França, República Checa, Itália, Estados Unidos, Colômbia e China com (n=01) publicação cada um. A linguagem da produção foi majoritariamente o inglês (n= 16), (n=13) foram redigidos em espanhol e (n=03) em português.

Em 20 estudos quantitativos constatou-se a característica primária, usando técnica experimental e 01 era descritivo. Dentre os qualitativos e o misto, todos eram trabalhos descritivos (n=11).

Os 32 estudos selecionados, foram distribuídos em dois quadros, onde 12 foram elencados com indicações etnofarmacológicas, segundo a espécie e suas propriedades no quadro 1.

Quadro 1. Indicações etnofarmacológicas do gênero *Abuta* utilizados em medicina popular, evidenciados na literatura, Brasil, 2022.

Planta	Autor/ANO	Uso etnofarmacológico
<i>Abuta grandifolia</i>	Coelho Ferreira (1992).	Tratamento de malária, doença hepática e úlceras gástricas.
	Pérez (2002).	Tratamento de malária, doença hepática e úlceras gástricas. Antimalárica, febrífugo
	Desmarchelier <i>et al.</i> (1996).	A infusão é tomada por via oral para tratar a tuberculose, hemorragias pulmonares e anticoncepcional e doenças renais.
	Duke; Vasquez (1994).	Associada com mel abelha, no tratamento da esterilidade feminina e sangramento pós-menstrual.
	Brack (1999).	Usada como um tônico cardíaco e antianêmico.
	Rios (2011).	A decocção da casca é empregada para orquites crônicas, inflamações dos olhos, contusões, reumatismo, infecções e cálculos renais.
	Russo (1992).	Cefaleias Fortes, recuperação pós-parto.
	Ramírez, Blair, Medio <i>et al.</i> (2017).	Picadas de cobra, tosse, convulsão, analgésico para dores de cabeça, emético e ganhar força.
<i>Abuta rufecens</i>	Ruiz <i>et al.</i> (2011).	Antimalárica
	Milliken (1997).	Antimalárica
<i>Abuta grisebachii</i>	Kffuri <i>et al.</i> (2016).	Antimalárica
<i>Abuta pahni</i>	De Sa; Elisabetsky (2012).	Constituintes do Curare, efeitos anestésicos e relaxantes musculares.

Fonte: OLIVEIRA, BKF, 2022.

Pesquisas e documentos técnicos que apresentavam dados farmacológicos totalizaram 20 itens, o quais foram organizados segundo a espécie, Autor/ano, parte usada da planta, atividade farmacológica avaliada, modelo metodológico e resultados obtidos, apresentam-se no Quadro 2.

Quadro 2. Propriedades farmacológicas evidenciadas para espécies de *Abuta*, Brasil, 2022.

Planta	Autor/Ano	Parte usada	Atividade Farmacológica Avaliada	Modelo	Resultado
<i>Abuta grandifolia</i>	Cometa <i>et al.</i> (2012).	Casca	Eficácia em doenças neurológicas	Estudo randomizado Testes inibitórios de acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE).	Alcaloides testados são mais potentes contra a BChE do que contra a AChE.
	Rojas <i>et al.</i> (2004).	Casca	Atividade Antitumoral	Atividade Celular in Vitro. Cada fração foi diluída no meio de manutenção, preparação e diluições de 0,24; 0,12; 0,06 mg/ml.	Efeito antitumoral em carcinoma epidermóide laríngea humana.
	Justi, Angulo, Justil, Arroyo, (2015).	Casca	Eficácia na redução da glicemia	Via oral. Tratados com glibenclamida [10 mg / kg]). O diabetes foi induzido por injeção intraperitoneal de aloxana (100 mg /kg).	Efeito hipoglicêmico.
	Díaz <i>et al.</i> (2019).	Casca	Eficácia na redução da glicemia	Via oral. 250 mg / Kg de <i>Abuta grandifolia</i> .	Dose única (250 mg/Kg), efeito hipoglicêmico.
	Ciccía, Coussio, Mongelli (2000).	Casca	Atividade inseticida	In vitro Aproximadamente 20 larvas foram entregues a uma placa de microtitulação de 24 poços com 1,8 ml da solução de extrato / composto.	O extrato diclorometano de <i>A. grandifolia</i> demonstrou efeito larvicida contra <i>A. aegypti</i> .
	Kloucek <i>et al.</i> (2007).	Casca	Atividade Antimicrobiana	In vitro Controle (+): Ciprofloxacina e nistatina	Redução de 80% no crescimento em comparação com o controle de crescimento sem extrato.
	Guevara-Fujita <i>et al.</i> (2009).	Folhas	Efeito genotóxico	In vitro Usou-se 10 ml de sangue periférico retirado de	Testes de linfócitos de cultura in vitro para extratos de <i>A. grandifolia</i> apresentam

				doadores voluntários.	alta frequência de aberrações cromossômicas.
	Castañeda <i>et al.</i> (2006).	Casca	Ação antimitótica e embriotóxica	In vitro DOSES: a 10 µL, 30 µL e 37µL, 37,5 µL.	Efeito antimitótico e embriotóxico.
	Steele, Simmonds, Veitch, Warhurs (1999).	Casca	Atividade anti-plasmódica	In Vitro DOSES: 0,44 µg / ml, 0,022 µg / ml, 1,35 µg / ml e 1,58 µg/ml. Aplicadas em <i>P. falciparum</i> .	Krukovine exibiu atividade antiplasmodial potente contra <i>Plasmodium falciparum</i> .
	Steele, Phelps, Simmonds, Warhurst, Meyer (2002).	Casca	Atividade anti-plasmódica	In vitro. Sensibilidade a <i>Plasmodium falciparum</i> .	A sensibilidade do ensaio de interação GSH-heme não é alta o suficiente para cobrir a faixa de constante de associação da maioria dos antimaláricos de ligação à heme.
	Barrientos Guerrero (2012).	Casca	Atividade Antibacteriana	In Vitro Cepa: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Inibição do crescimento da bactéria.
	Muniz <i>et al.</i> (2009).	Galhos e folhas	Atividade inibitória de Acetilcolinesterase e antiinflamatória	Via Oral <i>Abuta grandifolia</i> (galhos e folhas): 1g/Kg Método de Ellman	Diminuição da atividade antiinflamatória e antinocicepção.
	Marquillo Bartra (2017).	Casca	Eficácia na redução da glicemia	Via oral Indução da hiperglicemia por Aloxano(120mg/Kg /d) Determinação de malondialdeído	Diminuição sérica de malondialdeído com diminuição sérica de hiperglicemia induzida.
	Bedregal Sarmiento (2019).	Casca	Atividade Antioxidante	In Vitro Testes Antioxidantes	Atividade antioxidante.
	Sifuentes Mesía, Contreras Cerdeña (2009).	Casca	Eficácia na redução da glicemia	In vivo Diabetes induzida por Aloxano: 5%, 125mg/Kg	Atividade hipoglicêmica em ratos albinos causando mortalidade nesses indivíduos.
	Desmarchelier, Mongelli, Coussio, Ciccio (1996).	Caule	Atividade Antimicrobiana	In Vitro Doses: 10, 100 e 1000 µg/ml de <i>Abuta grandifolia</i> .	Inibição parcial o crescimento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Mycobacterium gordonae</i> .
	Lai <i>et al.</i> (2018).	Caule	Atividade Citotóxica/Antitumoral	Efeito anticancerígeno da krukovine. Testes de citotoxicidade.	Krukovine exibiu um efeito citotóxico e inibiu o crescimento e a proliferação de duas linhas celulares de câncer de pulmão.
<i>Abuta rufescens</i>	Lecca Chistama,	Casca	Eficácia na redução da glicemia	Via Oral Hiperglicemia induzida com 40	Efeito hipoglicemiante.

	Rojas Vásquez (2011).			mg / kg / pc. de Estreptozotocin (STZ).	
	Albuquerque <i>et al.</i> (2004).	Caule	Efeito Antitumoral	In vitro Os testes foram realizados com células de tumores de mama, pele, cólon humano e leucemia Humana.	Mostrou-se pouco útil como antineoplásico e com baixa atividade contra as células testadas.
<i>Abuta panurensis</i>	Silva Mesquita <i>et al.</i> (2020).	Galhos	Inibição da acetilcolinesterase, atividades citotóxicas e imunomoduladoras	In Vitro A citotoxicidade dos alcaloides: ensaio de proliferação celular. Potencial imunomodulador, células mononucleares de sangue periférico humano.	Alcaloides não eram tóxicos para células humanas e inibição da produção de interleucinas-6.

Fonte: OLIVEIRA, BKF, 2022.

4 DISCUSSÃO

4.1 ASPECTOS ETNOFARMACOLÓGICOS

Uma das espécies mais representativas do potencial medicinal deste gênero é a *A. grandifolia*. Os extratos dessa planta são utilizados por algumas tribos e comunidades rurais, na Amazônia Brasileira (Coelho Ferreira, 1992).

O chá da casca é usado para tratar diabetes, colesterol e dismenorréia. O caule, também na forma de chá, tem demonstrado efeito analgésico dental. O chá do caule e raiz, adicionado ao mel de abelha, é usado como afrodisíaco, além de ser usado também no tratamento de doenças do rim e por seu efeito diurético (Desmarchelier *et al.*, 1996).

A raiz é empregada ainda como tônico cardíaco, anemia, inflamações e contusões, dismenorréia e tônico cerebral. A decocção das folhas também é empregada na forma de compressas para tratar cefaleias (Russo, 1992).

Abuta rufescens e *Abuta grisebachii* são usadas como agentes antiplasmódicos. Isso se deve ao fato de que conhecimento tradicional local sobre plantas antimaláricas ainda é muito difundido nas comunidades indígenas e caboclas da Amazônia, provavelmente devido à alta incidência de malária na região, o acesso facilitado às plantas e à dificuldade e demora no acesso aos medicamentos disponibilizado formalmente (Kffuri *et al.*, 2016).

À *Abuta pahni* faz parte das misturas de curare da Amazônia, exibe uma série de alcaloides isoquinolínicos diferentes de outras espécies de *Abuta*, responsáveis por uma atividade relaxante muscular e, portanto, para um tipo toxicidade que pode ser evidenciada no

curare. Dos caules de *Abuta pahni*, oito alcaloides isoquinolínicos foram isolados e identificados por métodos espectroscópicos e correlações químicas. Três dos alcaloides bis-benzilisoquinolina são novos e foram designados às estruturas 2'-N-nordaurisolina, 2-N-N-metilindoldamina e 2'-N-metil-indoldamina. Devido à falta de investigações detalhadas sobre a atividade de bis-benzilisoquinolinas terciárias no músculo, o papel desempenhado pelas outras misturas de espécies de *Abuta* no veneno, usado na ponta da flecha, pelos nativos da Amazônia ainda permanece obscuro (Duté *et al.*, 1987).

Os dados etnofarmacológicos identificados neste estudo permitem considerar o efeito da *A. grandifolia* no tratamento de doenças inflamatórias, inclusive afecções renais, no entanto, ainda é preciso reunir evidências sobre o uso seguro da etnoespécie, incluindo aspectos sobre a sua toxicidade, contraindicações e dosagem adequada, uma vez seu uso terapêutico sem orientação apropriada é um fator de risco à saúde.

5 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

5.1 ATIVIDADE ANTICOLINESTERASE

Considerando as propriedades farmacológicas do gênero *Abuta*, um estudo fitoquímico da casca do caule de *A. grandifolia* (Mart.) Sandwith levou à identificação de quatro alcaloides bisbenzilisoquinolina (BBIQs), a saber (R, S) -2-N-norberbamunina (1), (R, R) -isocondodendrina (2), (SS) -O4"-metil, Nb-nor-O6'-desmetil (+)-curina (3), e (SS)-O4"-metil,O6'-desmetil-(+)-curina (4). Todos os compostos isolados foram testados quanto às atividades inibitórias da acetilcolinesterase (AChE) e da butirilcolinesterase (BChE), destes o tipo 01 foi o mais ativo contra AChE, enquanto 3 e 4 foram os mais potentes contra BChE (Cometa *et al.*, 2012).

A busca por novos inibidores da ChE com um equilíbrio terapêutico diferente entre a inibição da AChE e da BChE pode ser considerada uma estratégia importante para a introdução de novos candidatos a fármacos contra a Doença de Alzheimer e também contra demências relacionadas (Cometa *et al.*, 2012).

Em ensaios de inibição da acetilcolinesterase no estudo de MUNIZ *et al.* (2009), a fração mais ativa, foi a hidroalcoólica dos galhos (IC 50 = 23,10 g/ml), seguida da fração clorofórmica dos galhos (IC 50 = 20,6 g/ml). As frações das folhas, clorofórmica, acetato de etila e hidroalcoólica apresentaram menor atividade inibitória da acetilcolinesterase com IC 50 = 33,69, 713,2 e 1,02 x 10⁷ µg/ml, respectivamente.

5.2 ATIVIDADE ANTITUMORAL

Extratos etanólicos da casca de *A. grandifolia*, foram testados quanto a atividade antitumoral, verificou-se existência de dois tipos de alcaloides quaternários do tipo amônio. O efeito no hospedeiro foi verificado através de um ensaio com a linha celular C do carcinoma laríngea epidermóide humano (HEP-2), demonstrando resposta citotóxica de 91 "1" e 95 "0 em concentrações de 0,24 e 0,06 mg / mL, respectivamente, exibindo propriedades antitumorais (Rojas *et al.*, 2004).

Em Lai *et al.* (2018), o alcaloide krukovine exibiu um efeito citotóxico e inibiu o crescimento e a proliferação de duas linhas celulares de câncer de pulmão com mutação KRAS, induzindo a parada G1 e apoptose, regulando negativamente a atividade de fosfo-C-RAF, fosfo-AKT, fosfo-p70s6k, fosfo-mTOR e fosfo-ERK e modulando as vias de sinalização PI3K-AKT-mTOR e RAF-ERK, mostrando potencial para compor desenvolvimento de terapia combinada direcionada contra a expressão anormal de vias de sinalização oncogênica.

5.3 ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE

Justil *et al.* (2015), avaliou a eficácia na redução da glicemia com uso de extrato aquoso (EA) de *A. grandifolia*, administrado por via oral em ratos diabéticos induzidos por aloxano. Glibenclamida e *A. grandifolia* em doses de 100 e 250 mg / kg tiveram um efeito hipoglicêmico similar ($p < 0,05$) nos ratos. Tal resultado é comparado ao estudo de Díaz *et al.* (2019), que administrou extrato hidroalcoólico de *A. grandifolia* em ratos, com hiperglicemia induzida, por aplicação intraperitoneal de glicose (2 g de glicose / Kg) no início do teste. A análise dos resultados mostrou que a administração do extrato em dose única (250 mg/Kg) em ratos diabéticos produz efeito hipoglicêmico estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Marquillo Bartra (2017), mostrou que a acumulação de produtos de glicosilação avançada (PGA), ativação da via do sorbitol e ativação das proteínas quinases C (PKC), levam a ativação de hemossaminas, gerando estresse oxidativo em pacientes diabéticos. Depois da administração de *A. grandifolia*, observou-se diminuição das concentrações séricas de glicose e malondialdeído, efeito talvez decorrente da existência do alcaloide berberina com afinidade por receptores de insulina na sua composição.

Sifuentes Mesía *et al.* (2009), utilizaram doses de *A. grandifolia* em ratas albinas com diabetes, entretanto as doses aplicadas provocaram a mortalidade dos indivíduos. Foram considerados como causa morte as doses elevadas ou concentração dos extratos tóxica ou também os mecanismos de estresse (adrenalina, corticoides e glucagon), secretados de maneira reativa por estímulos nocivos externos, ocasionados pelo estudo, mas não mencionadas.

A hiperglicemia induzida pela estreptozotocina em ratas, no estudo de Lecca Chistama (2011), foi atenuada com o uso do extrato de *Abuta rufescens*, demonstrando ser eficiente em condições experimentais, com menos efeitos adversos do que o demonstrado pela glibenclamida. As plantas medicinais usadas para o tratamento de diabetes mellitus que demonstraram atividade antidiabética consistente possuem provável efeito derivado dos alcaloides, glicosídeos, açúcares redutores e íons inorgânicos.

5.4 ATIVIDADE INSETICIDA E ANTIMICROBIANA

Cicci *et al.* (2000), apresentaram uma atividade inseticida em um ensaio larvicida de *Aedes aegypti*. Os extratos diclorometânicos de *A. grandifolia* demonstraram alta atividade larvicida nas doses $CL_{50} = 2,6 \mu\text{g} / \text{ml}$ ($CL_{50} = 8,1 \mu\text{g} / \text{ml}$). Os resultados obtidos sugerem promissores larvicidas contra larvas de *A. aegypti* e podem ser úteis na busca de novos compostos naturais larvicidas.

A decocção da casca da planta mostrou atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa* e extrato de casca e seus constituintes mostraram atividade antiplasmodial (Kloucek *et al.*, 2007). No estudo de (Barrientos Guerrero, 2012), *A. grandifolia* se mostrou ativa na inibição do crescimento da bactéria *Mycobacterium tuberculosis* H37RV, com avaliação da atividade dos extratos de alcaloides básicos em soluções de metanol na concentração de 0,5mg/ml com método de proporção em 0,2 mg/mL.

Desmarchelier *et al.* 1996, em suas pesquisas, observaram a inibição parcial do crescimento de *Mycobacterium gordonae* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo a última um dos mais resistentes da espécie testado. Considerando o estudo de Steele *et al.* (1999) e Steele *et al.* (2002), o qual pesquisou a ação dos alcaloides krukovine e a limacine, os quais exibiram atividade antiplasmodial moderadas, com perfis de atividade semelhantes ao difosfato de cloroquina (0,187 micrograma / ml e 0,013 micrograma / ml contra K1 e T9-96, respectivamente).

5.5 ATIVIDADE CITOTÓXICA

Nos experimentos de Guevara-Fujita *et al.* (2009), evidenciaram a possibilidade de danos genotóxicos no sistema in vitro utilizado. Para o caso de *A. grandifolia*, um efeito citotóxico foi encontrado, expresso como uma inibição de metáfases na cultura. Comparando-se ao estudo de Castañeda *et al.* (2006), onde a *A. grandifolia* exibiu uma ação embriotóxica, retardando o desenvolvimento embrionário ao nível da blástula e gástrula e aumento da

mortalidade embrionária. Analisando-se os dois estudos, até o momento não havia demonstrado efeito teratogênico, uma vez que não aumenta as anomalias embrionárias.

O estudo fitoquímico do cerne de *A. rufescens* resultou na identificação da mesma estrutura da homoschatolina (Cava, 1975). Este alcaloide apresentou significativa letalidade in vitro contra *Artemia franciscana* e baixo potencial larvicida contra *Aedes aegypti*, também apresentou boa taxa de letalidade, sugerindo potencial terapêutico, em testes antitumorais, mostrou-se pouco útil como antineoplásico com baixa atividade com as células testadas (Albuquerque *et al.*, 2004).

Em estudos com *Abuta parunensis* (Mesquita *et al.*, 2020), observou-se alcaloides eficazes contra as células tumorais K562 e U937, praticamente sem toxicidade para as linhagens celulares normais VERO e PBMC humano (peripheral blood mononuclear cell). Os alcaloides 5- N -metilmaitenina e esteparina demonstraram atividade imunomoduladora em relação às interleucinas IL-6 e IL-8, o que provavelmente pode estar relacionado à formação de pontes de hidrogênio com os sítios de ligação às proteínas.

5.6 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Alguns metabólitos secundários encontrados em testes químicos nas plantas do gênero apresentam destaque. De acordo com o estudo de Muniz (2009) e Bedregal (2019), é possível afirmar que a ação antioxidante da *A. grandifolia* é intimamente relacionado com a concentração de polifenóis. Verificou-se que a capacidade antioxidante está ligada aos compostos polifenólicos encontrados em extratos da casca, considerado o efeito terapêutico mais proeminente, reafirmando seu papel antioxidante.

As catequinas também presentes na planta, pertencentes ao grupo de polifenóis, também manifestam efeito de neutralização de radicais livres de nitrogênio e oxigênio, bem como a capacidade de quelar íons metálicos em reações redox (Singh, B. N., Shankar, S., & Srivastava, R. K., 2011). Além disso, os dados disponíveis indicam efeitos antitumorais, antiinflamatórios, antimicrobianos, antivirais, antidiabéticos, antiobesidade e hipotensores (Musial, C., Kuban-Jankowska, A., & Gorska-Ponikowska, M., 2020; Mariño, P. A., et al., 2019). Por outro lado, estudos também demonstraram que seu uso em grandes quantidades pode ter efeitos pró-oxidantes. Portanto, compostos polifenólicos também podem resultar em efeitos opostos se forem utilizadas doses muito altas.

A berberina é um alcaloide isoquinolínico com inúmeros benefícios farmacológicos, como redução da glicose no sangue, atividade antioxidante, regulação dos lipídios no sangue, redução da inflamação e aumento da sensibilidade à insulina, melhorando assim a resistência à

insulina. Recentemente, foi descrito como um potencial fármaco contra a nefropatia diabética. A berberina demonstrou proteger as células tubulares renais contra a lesão de hipóxia/reoxigenação via Sirt1 (Lin, Y., *et al*, 2018; Li, Z. Y., *et al*, 2018; Rong, Q., *et al*, 2022).

Outro alcaloide isoquinolínico é a palmatina de ocorrência natural com várias propriedades farmacológicas. Dadas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, pode ser capaz de impedir os efeitos da síndrome metabólica (SM) e suas doenças relacionadas desencadeadas por inflamação e estresse oxidativo. Estudos mostram que a palmatina pode proteger contra a SM e doenças cardiovasculares, osteoporose e osteoartrite, que podem estar associadas à SM. Esses efeitos protetores são mediados pelas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Embora experimentos pré-clínicos tenham demonstrado sua eficácia, não foram realizados ensaios clínicos em humanos para validar estes efeitos (Ekeuku, S. O., Pang, K. L., & Chin, K. Y, 2020; Vasconcelos T.C.L, *et al*, 2020).

5.7 LIMITAÇÕES

Publicações em outros idiomas e em bases de indexação não incluídos neste estudo representam algumas das limitações deste estudo. Da mesma forma, os autores reconhecem que importantes pesquisas publicadas podem não ter sido identificadas com a estratégia de busca adotada.

5.8 CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

Os achados desta revisão podem ser utilizados para guiar a contínua identificação de novos metabólitos no gênero *Abuta*, aliada aos novos métodos de avaliação farmacológica e biológica em projetos de bioprospecção de fármacos, revelam – se essenciais na avaliação de extratos vegetais, encontrando novas classes químicas, identificando metabólitos ativos e sendo seletivos a determinados alvos biológicos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de validação dos dados etnofarmacológicos confirmaram inúmeras indicações populares para diversas espécies de *Abuta*, incluindo atividades atuantes no sistema neurológico, antihiperglicêmica, antimalárica, antimicrobiana, antitumoral e imunomoduladora, justificando o uso destas espécies na medicina popular, entretanto, não há estudos farmacológicos sobre a sua atuação a nível renal da *A. grandifolia* ou outra planta do gênero, ao passo que por apresentar compostos antioxidantes e anti-inflamatórios pode-se inferir que esta planta e talvez outras espécies de *Abuta* mencionadas, podem apresentar efeitos

benéficos no tratamento de doenças renais e outras doenças que podem causar qualquer espécie de estresse oxidativo, porém mais investigações usando ensaios pré clínicos e clínicos são necessárias para confirmar a eficácia e segurança desses agentes encontrados em todas as espécies e revelar mecanismos moleculares e celulares.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque, V.H.S.B.D. (2004). Estudo químico e biológico dos constituintes do Cerne de *Abuta Refescens* AUBL. (Menispermaceae).
- Antoni, B. E. (1999). Dicionario Enciclopédico de Plantas útiles en el Perú-Cuzco: Centro de Estudios Regionales Andinos" Bartolomé de las Casas. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Cuzco Perú.
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*, 8(1), 19-32.
- Barrientos Guerrero, J. C. (2012). Determinación de la actividad tuberculostática de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sandwith" *Abuta*".
- Bedregal Sarmiento, J. J. (2019). Actividad antioxidante y contenido de polifenoles en corteza de *Abuta grandifolia*.
- Berberine. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Bibi, T., et al. (2014). Ethnobotany of medicinal plants in district Mastung of Balochistan province-Pakistan. *Journal of ethnopharmacology*, 157, 79-89.
- Bouasla, A., & Bouasla, I. (2017). Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria. *Phytomedicine*, 36, 68-81.
- Castañeda, B. C., et al. (2006). Evaluación de la acción antimicrobiana y embriotóxica del extracto metanólico de *Abuta grandifolia* (Mart) Sandwith, *Abuta*, *Bejuco de ratón*, *Butua*, *Barbasco*. *Horizonte Médico*, 6(1), 36-44.
- Cava, M. P., et al. (1975). The alkaloids of *Abuta imene* and *Abuta rufescens*. *Tetrahedron*, 31(15), 1667-1669
- Ciccia, G., Coussio, J., & Mongelli, E. (2000). Insecticidal activity against *Aedes aegypti* larvae of some medicinal South American plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1-2), 185-189.
- Coelho-Ferreira, M. R. (1992). *Les Plantes Médicinales à Manaus: Utilisation et commercialisation*. DESU de Biologie Végétale Tropicale. Paris, Université Paris VI, 60.
- Cometa, M. F., et al. (2012). New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grandifolia*. *Fitoterapia*, 83(3), 476-480.
- Desmarchelier C, et al. (1996b) Studies the cytotoxicity, antimicrobial/ and DNA-binding activities of plants used by the Ese'ejas. *Journal of Ethnopharmacology*.
- Desmarchelier, C., Gurni, A., Ciccia, G., & Giulietti, A. M. (1996). Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). *Journal of Ethnopharmacology*, 52(1), 45-51.
- Díaz Cabanillas, L. R., et al. (2019). Efecto hipoglicémico y antihiperglicémico del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Abuta grandifolia* (Menispermaceae) " *abuta*" en *Rattus rattus*

con diabetes inducida. *Arnaldoa*, 26(3), 1083-1090.

Duke, J. A., & Martinez, R. V. (1999). *Amazonian ethnobotanical dictionary*. CRC press.

Ekeuku, S. O., Pang, K. L., & Chin, K. Y. (2020). Palmatine as an Agent Against Metabolic Syndrome and Its Related Complications: A Review. *Drug design, development and therapy*, 14, 4963–4974.

Fournet, A., et al. (1987). Bis-benzylisoquinoline alkaloids from *Abuta pahnii*. *Phytochemistry*, 26(7), 2136-2137.

Guevara-Fujita, M. L., et al. (2009). Aberraciones cromosómicas in vitro para evaluar genotoxicidad de extractos de *Abuta grandifolia* (abuta) y *Alchornea castaneifolia* (hiporuro). *Horizonte Médico (Lima)*, 9(1), 24-29.

Justil, C., Angulo, P., Justil, H., & Arroyo, J. (2015). Evaluación de la actividad hipoglicemiante del extracto acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en ratas con diabetes inducida por aloxano. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 26(2), 206-212.

Kffuri, C. W., et al. (2016). Antimalarial plants used by indigenous people of the Upper Rio Negro in Amazonas, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 178, 188-198.

Kloucek, P., et al. (2007). Antimicrobial activity of some medicinal barks used in Peruvian Amazon. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2), 427-429.

Lai, H., et al. (2018). Krukovine Suppresses KRAS-Mutated Lung Cancer Cell Growth and Proliferation by Inhibiting the RAF-ERK Pathway and Inactivating AKT Pathway. *Frontiers in pharmacology*, 9, 958.

Lecca Chistama, J. N., & Rojas Vásquez, J. R. (2011). Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso liofilizado de *Abuta rufescens* A., en ratas con diabetes mellitus tipo 2, inducidas con estreptozotocin. *IMET-EsSalud*, 2011.

Levac, D., Glegg, S. M., Sveistrup, H., Colquhoun, H., Miller, P. A., Finestone, H., ... & Velikonja, D. (2016). A knowledge translation intervention to enhance clinical application of a virtual reality system in stroke rehabilitation. *BMC health services research*, 16(1), 1-11.

Li ZY, et al. (2018). Effects of berberine on the serum cystatin C levels and urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Dec 11;98(46):3756-3761. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.46.007.

Lin, Y., et al. (2018). Berberine protects renal tubular cells against hypoxia/reoxygenation injury via the Sirt1/p53 pathway. *Journal of natural medicines*, 72(3), 715–723.

Magalhães, P. K. A., et al. (2021). Ethnobotanical and ethnopharmacological study of medicinal plants used by a traditional community in Brazil's northeastern. *Brazilian Journal of Biology*, 82.

Mariño, P. A., et al. (2019). Phytochemical screening and assay of total polyphenols and flavonoids in different samples of holy thorn (*Maytenus ilicifolia* Mart.). *Brazilian Journal of Health Review*, 2(2), 1049–1062. Retrieved from <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1300>

- Marquillo Bartra, I. C. (2017). Efecto del decocto de la corteza de *Abuta grandifolia* en la concentración de malondialdehído en *Rattus norvegicus* var. *albinus* con hiperglicemia inducida.
- Micah, D. J., Peters BHSc, M. A., & Godfrey, C. M. (2015). Guidance for conducting systematic scoping review. *Int J Evidence-Based Healthc* [Internet].
- Milliken, W. (1997). Traditional anti-malarial medicine in Roraima, Brazil. *Economic Botany*, 51(3), 212-237.
- Muniz, P.G (2009). Avaliação da Atividade inibitória de Acetilcolinesterase e antiinflamatória in vivo dos extratos e frações dos galhos e folhas de *Abuta grandifolia*.
- Musial, C., Kuban-Jankowska, A., & Gorska-Ponikowska, M. (2020). Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1744.
- Oliveira, A. N. D., et al. (2008). Aspectos florísticos e ecológicos de grandes lianas em três ambientes florestais de terra firme na Amazônia Central. *Acta Amazonica*, 38, 421-430.
- Pérez, D. (2002). Etnobotánica medicinal y biocidas para malaria en la región Ucayali. *Folia Amazónica*, 13(1-2), 87-108.
- Ramírez, O., & Blair, S. (2017). Ethnobotany of medicinal plants used to treat malaria by traditional healers from ten indigenous Colombian communities located in Vaupes Medio. *Biodiversity International Journal*, 1(4), 00022.
- Rios, M. N. D. S., & Pastore Júnior, F. (2011). Plantas da Amazônia: 450 espécies de uso geral.
- Rojas, Y., et al. (2004). Efecto antitumoral de los alcaloides hidrosolubles de *Abuta grandifolia* (MART) Satidwith, en Línea Celular HEP-2. *Ciencia e Investigación*, 7(1), 22-26.
- Rong, Q., Han, B., Li, Y., Yin, H., Li, J., & Hou, Y. (2022). Berberine Reduces Lipid Accumulation by Promoting Fatty Acid Oxidation in Renal Tubular Epithelial Cells of the Diabetic Kidney. *Frontiers in pharmacology*, 12, 729384.
- Roumy, V., et al. (2007). Amazonian plants from Peru used by Quechua and Mestizo to treat malaria with evaluation of their activity. *Journal of ethnopharmacology*, 112(3), 482-489.
- Ruiz, L., et al. (2011). Plants used by native Amazonian groups from the Nanay River (Peru) for the treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 917-921.
- Russo, E. B. (1992). Headache treatments by native peoples of the Ecuadorian Amazon: a preliminary cross-disciplinary assessment. *Journal of Ethnopharmacology*, 36(3), 193-206.
- Sa, I. M., & Elisabetsky, E. (2012). Medical knowledge exchanges between Brazil and Portugal: An ethnopharmacological perspective. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(3), 762-768.
- Santos, E. S., et al. (2020). *Julbernardia paniculata* and *Pterocarpus angolensis*: From ethnobotanical surveys to phytochemical characterization and bioactivities evaluation. *Molecules*, 25(8), 1828.

Sifuentes Mesía, E. C., & Contreras Cerdeña, C. P. (2009). Validación de la actividad hipogliceminante de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sandwith abuta, *Solanum sessiliflorum* Dunal cocona, *Alternanthera halimifolia* (Lam) Standl. ex Pittier ojo de pollo, *Pseudelephantopus spiralis* (less.) Cronquist mata pasto y *Terminalia catappa* L. castanilla en diabetes experimental, Loreto-Perú.

Silva Mesquita, R., et al. (2020). Alkaloids of *Abuta panurensis* Eichler: In silico and in vitro study of acetylcholinesterase inhibition, cytotoxic and immunomodulatory activities. *Plos one*, 15(9), e0239364.

Singh, B. N., Shankar, S., & Srivastava, R. K. (2011). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical pharmacology*, 82(12), 1807–1821.

Sothers C.A., Brito J.M., Ortiz-Gentry R. & Ott C. (1999). Menispermaceae. In: Ribeiro JELS et al (eds.) *Flora da Reserva Ducke: guia de identificação das plantas vasculares de uma floresta de terra-firme na Amazônia central*. INPA, Manaus. 816p.

Sousa, J. D. S. D., Bastos, M. D. N. D. C., & Gurgel, E. S. C. (2014). Estudo taxonômico do gênero *Abuta* (Menispermaceae) no estado do Pará, Brasil. *Acta amazonica*, 44, 175-184.

Steele, J. C. P., et l. (2002). Two novel assays for the detection of haemin-binding properties of antimalarials evaluated with compounds isolated from medicinal plants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50(1), 25-31.

Steele, J. C., Simmonds, M. S., Veitch, N. C., & Warhurst, D. C. (1999). Evaluation of the anti-plasmodial activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grandifolia*. *Planta medica*, 65(05), 413-416.

Swaffar, D. S., et al. (2012). Phytochemical investigation and in vitro cytotoxic evaluation of alkaloids from *Abuta rufescens*. *Planta medica*, 78(3), 230–232.

Tricco, A. C. et al. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467–473.

Vasconcelos, TLC, Santos, WB dos, Santos, RFEP dos, & Bastos, ML de A. (2020). Prospecção fitoquímica e avaliação das atividades antibacteriana e antirradicalar do extrato etanólico de *Sambacaitá* (*Hyptis pectinata* L. Poit) *Brazilian Journal of Health Review*, 3 (6), 17134–17144.