

Potencial Terapêutico de *Norantea* (Marcgraviaceae): uma Revisão

Therapeutic Potential of *Norantea* (Marcgraviaceae): a Review

Évelin Céspedes Cortes^a; Rosemary Matias^a; Lais Sousa do Nascimento^a; Melquisedeque Mateus Monteiro^b; João Manoel Martins Sanches^c; Carla Letícia Gediel Rivero-Wendt^{*d}

^aUniversidade Anhanguera-Uniderp, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional. MS, Brasil.

^bUniversidade Federal de Mato Grosso do Sul, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas. MS, Brasil.

^cUniversidade Anhanguera Uniderp, Curso de Biomedicina. MS, Brasil.

^dUniversidade Federal de Mato Grosso do Sul, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Biologia Animal. MS, Brasil.

*E-mail: leticiajediel@gmail.com

Resumo

O uso de plantas medicinais vem se tornando cada vez mais importante no quesito econômico e muito valorizado em países em desenvolvimento para atender demandas da área terapêutica. A família *Marcgraviaceae* possui espécies com relevância medicinal, como o potencial terapêutico antifúngico, antiviral e ação sobre o sistema nervoso central. As plantas do gênero *Norantea*, que ocorrem na América Central, América do Sul e Índia Ocidental, como os exemplares das espécies *N. guianensis*, *N. brasiliensis* e *N. adamantium*, são promissoras para o desenvolvimento de produtos terapêuticos, tanto para uso animal como humano. Portanto, a presente revisão de literatura foi desenvolvida através da consulta em bases de dados virtuais: Scielo, Google Acadêmico, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “*Norantea* (*Schwartzia* - sinônimo), aspectos botânicos, constituintes químicos, uso terapêutico”, em inglês, espanhol e português, para buscar artigos na íntegra e publicados nos mesmos idiomas. Foram identificados ao total 181 artigos no período de 2002 a 2022, sendo selecionados, após a leitura dos resumos, o total de 52 artigos para compor o trabalho. O levantamento mostrou a relação da ocorrência de poucos estudos sobre as espécies, que ressaltavam os constituintes químicos e seu uso terapêutico, assim, foi visto que as plantas possuem potencial antiviral contra o vírus da dengue, ação antifúngica contra *Chalara paradoxa* e para a espécie *N. guianensis* foi verificado o potencial de ação do extrato das folhas para os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS ou SSRI) na fenda sináptica. Outras espécies da família demonstram ação sobre o receptor GABAA, em função da presença da betulina (triterpeno), referindo-se assim, ao potencial para o desenvolvimento de investigações com a *Norantea* sp., que possuem, de forma predominante, compostos fenólicos, antraquinonas, flavonoides e triterpenos, compostos que estão relacionados com a atividade biológica proporcionada pelas espécies.

Palavras-chave: Triterpenos. Inibição de Serotonina. Ação Antifúngica.

Abstract

The use of medicinal plants has become increasingly important in terms of economics and is highly valued in developing countries to meet the therapeutic area demands. The *Marcgraviaceae* family has species with medicinal relevance, such as antifungal and antiviral therapeutic potential and action on the central nervous system. Plants of the genus *Norantea*, which occur in Central America, South America and Western India, such as *N. guianensis*, *N. brasiliensis* and *N. adamantium*, are promising for the therapeutic products development for both animal and human use. Therefore, the present literature review was developed through search in virtual databases: Scielo, Google Scholar, PubMed and Virtual Health Library, using the descriptors “*Norantea* (*Schwartzia* - synonym), botanical aspects, chemical constituents, therapeutic use”, in English, Spanish and Portuguese, to search for articles in full and published in the same languages. A total of 181 articles were identified in the period from 2002 to 2022, and after reading the abstracts, a total of 52 articles were selected to compose the paper. The survey showed the relationship of the occurrence of few studies on the species, which highlighted the chemical constituents and their therapeutic use, thus, it was seen that the plants have antiviral potential against the dengue virus, antifungal action against *Chalara paradoxa* and for the species *N. guianensis* the action potential of the leaf extract for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI or SSRI) in the synaptic cleft. Other species demonstrate action on the GABAA receptor, due to the presence of betulin (triterpene), thus referring to the potential for the development of investigations with *Norantea* sp., which have predominantly phenolic compounds, anthraquinones, flavonoids and triterpenes, compounds that are related to the biological activity provided by the species.

Keywords: Triterpenes. Serotonin Inhibition. Antifungal Action.

1 Introdução

No Brasil, existe uma grande variedade de espécies com princípios ativos que podem ser empregadas na medicina e a família *Marcgraviaceae*, com aproximadamente 130 espécies, merece atenção. A família está dividida em seis gêneros, de ocorrência exclusiva em regiões neotropicais, variando do Sul do México, Norte da Bolívia ao Sul do Brasil, além da Índia Ocidental (WARD; PRICE, 2002; DRESSLER, 2004).

No Brasil, a família é representada por seis gêneros divididos em 34 espécies (ZAPPI *et al.*, 2015), os gêneros mais ricos em espécies são *Marcgravia* L. (c. 60 espécies), *Souroubea* Aubl. (20 espécies) e *Schwartzia* Vell. (18 espécies), sendo este último um sinônimo para *Norantea* sp. (DRESSLER, 2004, 2017).

Entre os seis gêneros, as espécies de *Souroubea*, *Schwartzia*, *Marcgraviastrum*, *Ruyschia*, *Sarcopera* e *Norantea*, e em

especial, *Souroubea sympellata* Gigli e *Souroubea gilgii* V. A. Richt, são citadas por possuírem efeito ansiolítico atribuído ao ácido betulínico e derivados, constituintes que vêm sendo usados para prevenir ou tratar a ansiedade, testados com êxito em ensaio clínico para o tratamento da ansiedade em pacientes no Canadá (PUNIANI *et al.*, 2015)

Algumas espécies de Marcgraviaceae são cultivadas para fins ornamentais, enquanto outras, dos gêneros *Marcgravia*, *Norantea*, *Sarcopera* e *Souroubea*, são usadas por diversas etnias da América Central e do Sul, para o tratamento de dores de cabeça e de dente, picadas de insetos, diarreia e para cicatrizar as feridas oriundas da sífilis (DRESSLER, 2004; BRUNO, 2018; SOUSA *et al.*, 2020). As espécies são consideradas raras e pouco estudadas, em relação ao seu uso farmacológico e terapêutico (PUNIANI *et al.*, 2015).

A *Norantea guianensis* Aubl., que é a espécie de maior distribuição no Brasil, também pode ser encontrada em outros países da América do Sul e Central (GIRALDO-CAÑAS; FIASCHI, 2005; GIRALDO-CAÑAS, 2018). No território brasileiro, seus exemplares ocorrem com maior incidência no Cerrado e em áreas primárias e secundárias da Caatinga e Amazônia (LEHN; ALVES; DAMASCENO JUNIOR, 2008). Uma curiosidade sobre a espécie é que sua presença é comum em regiões de extração de diamantes, sendo atribuído à planta a fama de espécie indicadora de diamantes (PIRES; PIERANGELI, 2011; TOMCHINSKY; SIQUEIRA, 2020).

Com isso, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento que contemple os aspectos botânicos, químicos e terapêutico, com o intuito de reunir informações sobre a família Marcgraviaceae, destacando o gênero *Norantea* e, assim, contribuir para o desenvolvimento de novas formas de uso terapêutico das espécies.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica que utilizou as bases de dados virtuais: Scielo, Google Acadêmico, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, sendo realizada por dois pesquisadores, utilizando as seguintes palavras-chave (em português, espanhol e inglês) para seleção dos artigos: *Norantea* (*Schwartzia* - sinônimo), aspectos botânicos, constituintes químicos, uso terapêutico. Foram pesquisados artigos publicados de 2002 até 2022, adotando os critérios de inclusão: a) artigos publicados na íntegra e indexados nas bases de dados citadas; b) artigos e teses que incluíssem os descritores e demonstrassem por evidência científica a aplicação da planta com descrição química. Utilizou-se como critérios de exclusão: artigos que não estavam relacionados ao assunto e artigos não indexados.

Os resumos dos artigos selecionados foram analisados para verificar o atendimento aos critérios de inclusão e exclusão, sendo consideradas as bases científicas das referências relacionadas ao tema sobre o uso terapêutico de plantas do

gênero *Norantea* e que atendessem aos critérios de seleção estabelecidos.

2.2 Resultados

Foram encontrados 181 artigos com buscas pelas palavras-chave, 13 artigos foram utilizados para compor a seção sobre aspectos botânicos, 11 artigos para a seção do potencial medicinal e 28 artigos para a seção sobre o potencial ansiolítico. Assim, foram incluídos 52 artigos que estavam relacionados ao uso de espécies da família Marcgraviaceae e, especificamente, do gênero *Norantea*. Sendo excluídos 129 artigos que não contemplavam o assunto, ou estavam repetidos, ou não estavam indexados.

O levantamento apontou três espécies relevantes e estudadas para uso terapêutico no período, portanto foram destacadas as características químicas relacionadas com a atividade biológica das espécies *Norantea brasiliensis*, *Norantea guianensis* e *Norantea adamantium*.

3.2 Discussão

3.2.1 Aspectos botânicos de *Norantea* (Marcgraviaceae)

Marcgraviaceae é uma família endêmica dos neotrópicos, as espécies da família ocorrem do Norte da Bolívia ao Sul do México, até o Sul do Brasil e as Índias Ocidentais (Figura 1). Das espécies de Marcgraviaceae conhecidas, 56 a 60 estão na Colômbia, seguido pelo Brasil, com 38 espécies e Venezuela, com 25 espécies. Na região amazônica, andina e guianense, a ocorrência está geralmente associada aos bosques úmidos e pluviais, com um maior endemismo e diversidade no Noroeste da América do Sul (Amazônia Ocidental e os Andes setentrionais) (GIRALDO-CAÑAS, 2007).

É uma família de hábitos lianas, arbustos terrestres, árvores e hemiepifíticos, compreendendo seis gêneros e, aproximadamente, 130 espécies, que crescem em florestas primárias úmidas de planícies tropicais perenes, florestas tropicais de montanha e a maioria das espécies, exceto do gênero *Ruyschia*, que ocorre em florestas de altitudes mais elevadas, como nos Andes (DRESSLER, 2004; GIRALDO-CAÑAS; FIASCHI, 2005; GIRALDO-CAÑAS, 2007; CHASE *et al.*, 2016). As espécies de *Norantea* habitam áreas paludosas, úmidas, regiões serranas, cerrados e restingas. Crescem próximas a cursos de água ou às margens destes, no solo, sobre as rochas e epifitando árvores, além de se desenvolverem, algumas vezes, em substratos nos quais predomina o solo arenoso (VIANA; CRUZ, 2017).

Figura 1 - Distribuição geográfica mundial das espécies de Marcgraviaceae: norte da Bolívia ao sul do México, até o sul do Brasil, incluindo a Índia Ocidental



Fonte: adaptado de Silva (2012).

A filotaxia do gênero *Norantea* apresenta folhas em espiral, com inflorescência racemosa, o nectário pode ser tubular, saciforme, cilíndrico ou pregado nos pedicelos, as flores são pentâmeras, com Ovário de 5 mm locular e estames 15-38 mm (GIRALDO-CAÑAS, 2007). O gênero não é monofilético, isto é, não possui um agrupamento que inclui um ancestral comum e todas as espécies descendentes, entre os táxons, merecem estudo aprofundado no âmbito da taxonomia e investigações químicas (WARD; PRICE, 2002).

Esta situação levou à segregação formal de *Norantea* em quatro gêneros estabelecidos por Roon e Dressler (1997), *Marcgraviastrum* (Wittm. ex Szyszyl.), *Norantea* S. Str., *Sarcopera* Bedell e *Schwartzia* Vell. e por estas características, o gênero *Norantea* é considerado o que possui espécies mais complexas (GIRALDO-CAÑAS, 2002). São apontadas as espécies *N. adamantium* Cambess., *N. anomala* Kunth, *N. brasiliensis* Choisy, *N. cacabifera* G. Don., *N. cuneifolia* Delpino, *N. delpiniana* Wittm., *N. goyazensis* Cambess, *N. guianensis*, *N. japurensis* Mart., *N. mixta* Triana & Planch, *N. oxystylis* Baill., *N. paraensis* Mart., *N. peduncularis* Poepp. e, *N. weddelliana* Baill (BRASILIENSIS, 2020).

No Brasil, a *Norantea guianensis* evidencia divergências encontradas na literatura quanto à aceitação de táxons intraespecíficos para esta espécie, sendo aceitas subespécies ou variedades, como *N. guianensis* var. *goyazensis* (Cambess.), *N. guianensis* subsp. *japurensis* (Mart.) Bedel, *N. guianensis* var. *gracilis* Wittm., por meio de diferenças no comprimento do pecíolo, forma das folhas e textura da superfície do nectário (GIRALDO-CAÑAS; FIASCHI, 2005; GIRALDO-CAÑAS, 2007; TEIXEIRA; FIASCHI; AMORIM, 2013; ZAPPI *et al.*, 2015).

A *N. guianensis* pode ocorrer como árvore, arbusto e liana lenhosa, esta variabilidade de formas da espécie representa uma das estratégias competitivas e alta adaptabilidade às condições impostas pelo ambiente, apontando que o isolamento, aliado ao caráter pedológico e a sazonalidade climática da região, são fatores abióticos que favorecem sua plasticidade e formas de vida (GIRALDO-CAÑAS, 2007).

Constatou-se o registro de outras espécies no Brasil, como a *Norantea brasiliensis*, uma trepadeira lenhosa, escandente,

com ramos estriados, glabros, com folhas simples alternadas e espiraladas, inflorescências em racenos, corola vermelha (5-8 mm); 30-91 mm), perfis nectaríferos vináceos e com capsula globosas (8-12 mm de diâmetro) (REIS, 2002).

Outra espécie é a *N. adamantium* Camb., conhecida como copinho ou mel de arara, a planta possui porte arbóreo, ocorre em campos e cerrados rupestres em altitude acima de 900 metros e em terrenos rochosos (SILVA-JUNIOR, 2005).

A adaptabilidade das espécies a diferentes ambientes e condições abióticas, gera o interesse quanto aos constituintes químicos da planta. Os constituintes podem variar de acordo com as características do solo, da hidrografia da região, da sazonalidade e, assim, os estudos com estas plantas se justifica pela presença de metabólitos como os terpenos e compostos fenólicos que podem proferir qualidades terapêuticas à espécie.

3.2.2 Potencial medicinal de *Norantea* sp. (Marcgraviaceae) relacionados aos constituintes químicos

As espécies do gênero *Norantea* são utilizadas como ornamentais, mas além desta característica, os estudos selecionados demonstram o potencial medicinal das espécies. A *N. brasiliensis* foi listada dentre as 389 espécies de plantas utilizadas por indígenas e comunidades rurais no Nordeste do Brasil, para fins medicinais. Na Caatinga, a árvore é de ocorrência espontânea e as folhas e flores são utilizadas para o tratamento de problemas cardíacos (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

Neste contexto, foi determinado o potencial analgésico do extrato hexânico bruto de folhas, avaliado em 80%, assim como os extratos aquosos de folha e caule, que demonstraram atividade analgésica avaliada em 90 e 77,5%, respectivamente (ROCHA, 2002). No mesmo estudo foi revelada a presença de substâncias apolares no extrato hexânico das folhas, uma série homóloga de 10 hidrocarbonetos, com os constituintes majoritários sendo esteroides, como estigmasterol e uma mistura de 4 triterpenos pentacíclicos, identificados como lupeol, β -amirina, viminalol e germanicol. Além disso, o extrato etanólico bruto das folhas de *N. brasiliensis*, coletadas no Estado do Rio de Janeiro, apresentou atividade inibitória antifúngica, por método de difusão, para *Chalara paradoxa* (De Seynes) Moreau, com halo de 12 mm (SALES *et al.*, 2016).

Fialho *et al.* (2016), ao investigarem o extrato bruto etanólico das folhas e as frações diclorometano, acetato de etila e butanólica, constataram que o extrato bruto de *N. brasiliensis* apresentou o melhor efeito antiviral, *in vitro*, para o vírus da dengue (DENV)-2 e regulação negativa da secreção de TNF- α (*tumor necrosis fator* – Fator de necrose tumoral), IL-6 (interleucina 6), IL-10 (interleucina 10) e IFN- α (interferon alfa), carga viral antigênica celular e redução da proteína NS1 secretada (proteína não estrutural do vírus da dengue), enquanto a fração diclorometano apresentou um efeito imunomodulador no processo inflamatório e de

citocinas anti-inflamatórias. Assim, foram apontadas as propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e tripanocidas da planta.

A outra espécie avaliada foi a *Norantea guianensis*, utilizada por etnias indígenas e comunidades tradicionais na Amazônia, que fornecem dados sobre a aplicação para o tratamento de dores de cabeça e de dente, picadas de insetos, diarreia e vômito, feridas ulcerosas, sífilis e febre (FOSBERG; SCHULTES; RAFFAUF, 1991; CARDENAS, 2002; GIRALDO-CAÑAS; FIASCHI, 2005; FERNÁNDEZ *et al.*, 2009; LÁREZ; PRADA; LÁREZ, 2011; BRUNO, 2018; SOUSA *et al.*, 2020). Entretanto, os estudos que relatem o potencial terapêutico e a relação com os constituintes químicos, exceto para os flavonoides, são escassos, indicando o potencial de uso da espécie, que apresenta compostos fenólicos avaliados em extrato aquoso e etanólico, em quantidades e intensidade mediana, sendo a presença de terpenos, saponinas, taninos, alcaloides e compostos fenólicos comuns na família (SALEH; TOWERS, 1974; MORBECK DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Por fim, o chá das folhas de *N. adamantium* é usado para tratamento de doenças cardíacas (LIMA, 2016) e os constituintes majoritários atribuídos às plantas são os triterpenos pentacíclicos (CARBALLO-ARCE *et al.*, 2015). O extrato etanólico bruto de sua parte aérea, coletada em Diamantina - MG, apresentou teor de compostos fenólicos de 684,59 mg EAG/g (mg equivalentes de ácido gálico/grama) de extrato e quanto ao potencial redutor, a concentração eficiente (EC_{50}) foi de 66,77 $\mu\text{g/mL}$, sendo para captura de 50% do radical livre DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl-hydrate) (EC_{50}) do extrato etanólico de 244,67 $\mu\text{g/mL}$. Já a concentração necessária para a captura de 50% do radical catiônico ABTS⁺ (2,2'-azinobis (ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (EC_{50}) foi de 663,58 $\mu\text{g/mL}$ e para a capacidade do extrato em capturar o reagente H_2O_2 (peróxido de hidrogênio), a porcentagem foi de 34,41% (LIMA, 2016).

3.2.3 Potencial ansiolítico de *Norantea sp.* (Marcgraviaceae) e perspectivas para estudos sobre o sistema nervoso

As plantas das Marcgraviaceae têm potencial ansiolítico com base em substâncias biologicamente ativas e que agem no sistema nervoso central. A *N. guianensis* entre as 228 frações analisadas com potencial ansiolíticos, atividade agonista ou antagonista (ou ambas), exibiu 67,4% de ação para a inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) na fenda sináptica. Nesse contexto, é possível relacionar o uso popular e constituintes fitoquímicos no potencial para o tratamento de déficits cognitivos da esquizofrenia e demências (MCKENNA *et al.*, 2011).

Os inibidores ISRS e os inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina (ISRSN) atuam inibindo a enzima monoamina oxidase (IMAO), ligando-se covalentemente à enzima e inativando-a, propiciando o aumento da concentração dessas monoaminas no corpo. Dessa forma, maximizam a duração da

sua ação nos neurônios pós-sinápticos (FOLLMER; BEZERRA NETTO, 2013; WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Os triterpenos e suas formas funcionais, entre as classes de metabólitos secundários encontrados nas espécies de Marcgraviaceae e em *N. guianensis*, os triterpenóides, são considerados uma das maiores classes de compostos naturais investigados por seus efeitos terapêuticos (GERSHENZON; DUDAREVA, 2007; SHARMA *et al.*, 2018). O potencial ansiolítico da planta está relacionado com a classe dos pentacíclico, como a betulina (lup-20 (29)-eno-3 β , 28 diol) (I; II; III) e o ácido betulínico (3 β , ácido hidroxil-lup-20 (29)-en-28-óico) (IV), estruturados com lupano e seus derivados, encontrados em 200 espécies de plantas (JÄGER *et al.*, 2009; JONNALAGADDA *et al.*, 2017). Os triterpenos ocorrem, normalmente, em sua forma livre ou como glicosídeos e o termo “triterpeno” representa terpenos de ocorrência natural, enquanto a expressão mais ampla “triterpenoide”, inclui metabólitos de degradação natural (PARMAR *et al.*, 2013).

Os efeitos terapêuticos atribuídos aos triterpenos presentes nos produtos naturais são diversos e com baixa toxicidade. Para os pentacíclicos, incluindo o ácido betulínico e derivados, são atribuídos efeitos terapêuticos e protetores contra vários distúrbios cerebrais, como ansiedade, depressão, déficit cognitivo e convulsão, além de servir para o tratamento do Alzheimer e serem antibacterianos, anti-inflamatórios, antivirais e anticâncer (YOGESWARI; SRIRAM, 2005; NAVABI *et al.*, 2018).

A ação ansiolítica gerou a primeira patente do ácido betulínico como um meio para prevenção ou tratamento da ansiedade (DURST *et al.*, 2009). Estudos posteriores em animais demonstraram que o ácido betulínico e a betulina exercem efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes por meio da ativação dos receptores do ácido γ -aminobutírico A (GABAA). O sistema GABAérgico é a principal via de neurotransmissão inibitória no cérebro que atenua a excitabilidade neural no sistema nervoso central de mamíferos (MUCENIECE *et al.*, 2008; MULLALLY *et al.*, 2014; PUNIANI *et al.*, 2015; VERMA; SHUKLA, 2015; MANAYI *et al.*, 2016).

Os efeitos dos triterpenos no sistema nervoso central, pelos padrões de betulina, ácido betulínico e lupeol, que possuem características lipofílicas o que permite penetrar na barreira hematoencefálica. Neste estudo, apenas a betulina teve ação de ligação com o receptor GABAA, o que pode justificar a ação ansiolítica (MUCENIECE *et al.* 2008),

Os estudos com extratos de plantas, frações e padrões de triterpenos indicam que assim como a família das Marcgraviaceae possui potencial ansiolítico. É possível evidenciar com esta revisão de literatura que o uso de fitomedicamentos para tratar a ansiedade é uma opção terapêutica, como constatado para o extrato, frações e frações de *Souroubea sympetala* enriquecidas com o triterpeno, usadas como medicamento ansiolítico, conforme demonstrado por Durst *et al.* (2009), o que tem levado ao estudo e cultivo desta espécie (VARGAS *et al.*, 2020).

Além da ação dos triterpenos pentacíclicos que atuam como receptores GABAA, outras abordagens terapêuticas indicam a ação desta classe de metabólitos, como os triterpenos tetracíclicos. Estes grupos podem mitigar os efeitos do dano oxidativo e proteger as células nervosas ou ativar outros sistemas de neurotransmissores para compensar indiretamente o déficit da função colinérgica, restaurando os níveis nativos de acetilcolina no sistema nervoso central - SNC, usando inibidores da acetilcolinesterase (AChE) como potencial colinérgico (SAUVAÏTRE *et al.*, 2007; GUROVIC *et al.*, 2010; JAMILA *et al.*, 2015; NAVABI *et al.*, 2018).

A enzima acetilcolinesterase determina a transmissão do impulso por hidrólise rápida do neurotransmissor acetilcolina. De acordo com a hipótese colinérgica, a deficiência seletiva e irreversível das funções colinérgicas leva ao comprometimento da memória, como ocorre na doença de Alzheimer (DA) (STANCIU *et al.*, 2019).

Uma importante estratégia terapêutica para ativar as funções centrais colinérgicas tem sido o uso de inibidores da AChE. Entretanto, a utilização de medicamentos sintéticos disponíveis para o tratamento da DA está frequentemente associada com efeitos adversos e problemas de biodisponibilidade, o que chama a atenção para a investigação de plantas que possam inibir a AChE através da inibição das atividades das colinesterases, que aumentam o nível de acetilcolina no cérebro, afetando as funções cognitivas positivamente (ERCETIN *et al.*, 2012; STANCIU *et al.*, 2019).

A busca por plantas medicinais que possam atuar como ansiolíticas, antidepressivas e sedativas é necessária, uma vez que o uso contínuo de medicamentos é acompanhado por uma variedade de efeitos colaterais em pacientes. Nesse cenário, é possível evidenciar que a medicina complementar e alternativa ganha atenção para o tratamento de ansiedade e transtornos depressivos (VAN DER WATT; LAUGHARNE; JANCA, 2008; FARZAEI *et al.*, 2016; NABAVI *et al.*, 2017) e as plantas da família Marcgraviaceae chamam a atenção de pesquisadores na área de produtos naturais. Os efeitos terapêuticos comprovados para o sistema nervoso central motivam a investigação da espécie *Norantea guianensis* e de outras espécies do gênero.

3 Conclusão

A ocorrência de espécies do gênero *Norantea* na América Central, América do Sul e Índia Ocidental, estando estes presentes em biomas como Floresta Amazônica, Cerrado e Caatinga, destacam a utilização das plantas por etnias indígenas e comunidades tradicionais da Amazônia e Nordeste brasileiro. Inferindo as aplicações e levando, assim, aos estudos científicos para averiguar a relação dos constituintes químicos da planta com o seu potencial terapêutico.

Este trabalho verificou que as espécies do gênero apresentam pouca variação dos constituintes químicos,

destacando as análises desenvolvidas com as espécies *N. brasiliensis*, *N. guianensis* e *N. adamantium*. Sendo identificados, de forma predominante, os compostos fenólicos, antraquinonas, flavonoides e triterpenos.

O uso terapêutico de *Norantea* sp. foi demonstrado pelos estudos sobre o potencial antiviral contra o vírus da dengue, ação antifúngica contra *Chalara paradoxa* e para a espécie *N. guianensis* foi verificado o potencial de ação de frações do extrato das folhas para os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) na fenda sináptica.

Por fim, o potencial de aplicação das espécies em diferentes setores é evidente, como na medicina atuando com efeito antiviral, imunorregulador e ansiolítico. Assim, esta revisão recomenda os estudos voltados ao uso terapêutico de espécies da família Marcgraviaceae, em especial do gênero *Norantea*.

Referências

- BRASILIENSIS, F. Flora Brasiliensis. florabrasiliensis.org.br/search?taxon_id=6249. Disponível em: <<http://florabrasiliensis.org.br/taxonCard?id=8885>>. Acesso em: 12 dez. 2020.
- BRUNO, A.C.S. Aspectos da morfologia nominal Waimiri Atroari. *Liames*, v.18, n.2, p.287-301, 2018. doi: 10.20396/liames.v18i2.8651307.
- CARBALLO-ARCE, A.F. *et al.* Antimicrobial activities of Marcgraviaceae species and isolation of a naphthoquinone from *Marcgravia nervosa* (Marcgraviaceae). *Botany*, v.93, n.7, p.413-424, 2015. doi: 10.1139/cjb-2015-0038.
- CARDENAS, J. D. R. *Plantas úteis da Bacia Amazônica*. Manaus: SEBRAE, 2002.
- CHASE, M. *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Bot. J. Linnean Soc.*, v.181, n.1, p.1-20, 2016. doi: 10.1111/boj.12385.
- DE ALBUQUERQUE, U.P. *et al.* Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. *J. Ethnopharmacol.*, v.114, n.3, p.325-354, 2007. doi: 10.1016/j.jep.2007.08.017.
- DRESSLER, S. Marcgraviaceae. In: KUBITZKI, K. *The families and genera of vascular plants*. Springer link, 2017. p. 258-265.
- DRESSLER, S. Marcgraviaceae. *Flowering Plants · Dicotyledons*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004. doi: 10.1007/978-3-662-07257-8.
- DURST, T. *et al.* *Anxiolytic marcgraviaceae Compositions containing betulinc Acid, betulinic acid derivatives, and Methods*. 2009. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US20040235805A1/en>.
- ERCETIN, T. *et al.* Comparative assessment of antioxidant and cholinesterase inhibitory properties of the marigold extracts from *Calendula arvensis* L. and *Calendula officinalis* L. *Indu. Crops Prod.*, v.36, n.1, p.203-208, 2012. doi: 10.1016/j.indcrop.2011.09.007.
- FARZAEI, M.H. *et al.* The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *J. Neurogastroenterol. Motility*, v.22, n.4, p.558-574, 2016. doi: 10.5056/jnm16001.
- FERNÁNDEZ, Á. *et al.* *Evaluación Rápida de la Biodiversidad de los Ecosistemas Acuáticos de la Cuenca Alta del Río Cuyuni*,

- Guayana Venezuelana. In: Flora y Vegetación de los Ecosistemas Acuáticos y Terrestres de la Cuenca Alta del río Cuyuní, Estado Bolívar, Venezuela. Bulletin Biological Assessment. 2009. p. 58. doi: 10.1896/978-1-934151-36-5.
- FIALHO, L.G. *et al.* Antiviral and immunomodulatory effects of *Norantea brasiliensis* Choisy on dengue virus-2. *Intervirology*, v.59, n.4, p.217-227, 2016. doi: 10.1159/000455855.
- FOLLMER, C.; BEZERRA NETTO, H.J.C. Fármacos multifuncionais: Monoamina oxidase e a-sinucleína como alvos terapêuticos na doença de parkinson. *Quím. Nova*, v.36, n.2, p.306-313, 2013. doi: 10.1590/S0100-40422013000200017.
- FOSBERG, F.R.; SCHULTES, R.E.; RAFFAUF, R.F. The healing forest: medicinal and toxic plants of the Northwest Amazonia. *Taxon*, v. 40, n. 1, p. 157, 1991.
- GERSHENZON, J.; DUDAREVA, N. The function of terpene natural products in the natural world. *Nat. Chem. Biol.*, v.3, n.7, p.408-414, 2007. doi: 10.1038/nchembio.2007.5.
- GIRALDO-CAÑAS, D. Los géneros *Marcgraviastrum* y *Norantea* (Marcgraviaceae) en Brasil. *Rev Acad. Colomb. Cienc. Exactas, Fis. Nat.*, v.26, n.101, p.469-477, 2002. doi: 10.18257/issn,0370-3908.
- GIRALDO-CAÑAS, D. Un nuevo género de la familia neotropical Marcgraviaceae (Ericales) Y circunscripción del complejo *Norantea*. *Caldasia*, v.29, n.2, p.203-217, 2007.
- GIRALDO-CAÑAS, D.; FIASCHI, P. Las Marcgraviaceae (Ericales) de Brasil: las especies del complejo *Norantea*. *Caldasia*, v.27, n.2, p.173-194, 2005. doi: <https://www.jstor.org/stable/23641636>.
- GIRALDO-CAÑAS, D. Circunscripción morfológica, diversidad, patrones de distribución y catálogo de la familia neotropical Marcgraviaceae (Ericales). *Biota Colombiana*, v.19, n.1, p.49-69, 2018. doi: 10.21068/c2018.v19n01a04.
- GUROVIC, M. *et al.* Triterpenoids with acetylcholinesterase inhibition from *Chiquiraga erinacea* D. Don. subsp. *erinacea* (Asteraceae). *Planta Med.*, v.76, n.6, p.607-610, 2010. doi: 10.1055/s-0029-1240582.
- JÄGER, S. *et al.* Pentacyclic triterpene distribution in various plants – rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. *Molecules*, v.14, n.6, p.2016-2031, 2009. doi: 10.3390/molecules14062016.
- JAMILA, N. *et al.* Cholinesterase inhibitory triterpenoids from the bark of *Garcinia hombroniana*. *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.*, v.30, n.1, p.133-139, 2015. doi: 10.3109/14756366.2014.895720.
- JONNALAGADDA, S. C. *et al.* Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, p.45-84, 2017. doi: 10.1016/B978-0-444-63930-1.00002-8.
- LÁREZ, A.; PRADA, E.; LÁREZ, C. Catalog of vascular plants of the marshy shore complex in the deltaic plain of Orinoco river, Monagas State, Venezuela. *Acta Bot. Venezolánica*, v.34, n.2, p.289-319, 2011.
- LEHN, C.R.; ALVES, F.M.; DAMASCENO JUNIOR, G. A. Florística e fitossociologia de uma área de cerrado sensu stricto na região da borda oeste do Pantanal, Corumbá, MS, Brasil. *Pesq. Bot.*, v.59, n.9, p.129-142, 2008.
- LIMA, P.D.A. *Avaliação da capacidade antioxidante dos extratos etanólicos de plantas do cerrado: Ageratum fastigiatum (GARDN.) R. M. KING et H. ROB., Croton antisiphiliticus MART., Kielmeyera rubriflora CAMB., Miconia ferruginata DC., e Norantea adamantium CAMB.* Diamantina: UFVJM, 2016.
- MANAYI, A. *et al.* Natural terpenoids as a promising source for modulation of GABAergic system and treatment of neurological diseases. *Pharmacol. Reports*, v.68, n.4, p.671-679, 2016. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.014.
- MCKENNA, D.J. *et al.* Receptor screening technologies in the evaluation of Amazonian ethnomedicines with potential applications to cognitive deficits. *J. Ethnopharmacol.*, v.134, n.2, p.475-492, 2011. doi: 10.1016/j.jep.2010.12.037.
- MORBECK DE OLIVEIRA, A. -K. *et al.* Allelopathic potential and chemical characterisation of ‘flor-de-papagaio’ bark (*Norantea guianensis*). *An. Biol.*, v.43, p.53-63, 2021. doi: 10.6018/analesbio.43.06.
- MUCENIECE, R. *et al.* Betulin binds to γ -aminobutyric acid receptors and exerts anticonvulsant action in mice. *Pharmacol. Biochem. Behavior*, v.90, n.4, p.712-716, 2008. doi: 10.1016/j.pbb.2008.05.015.
- MULLALLY, M. *et al.* *Souroubea sympetala* (Marcgraviaceae): a medicinal plant that exerts anxiolysis through interaction with the GABA A benzodiazepine receptor. *Canadian J. Physiol. Pharmacol.*, v.92, n.9, p.758-764, 2014. doi: 10.1139/cjpp-2014-0213.
- NABAVI, S.M. *et al.* Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression: a short review. *Nutr. Neurosc.*, v.20, n.3, p.180-194, 2017. doi: 10.1080/1028415X.2015.1103461.
- NAVABI, S.P. *et al.* The effects of betulinic acid on neurobehavioral activity, electrophysiology and histological changes in an animal model of the Alzheimer’s disease. *Behavioural Brain Res.*, v. 337, p. 99–106, 2018. doi: 10.1016/j.bbr.2017.10.002.
- PARMAR, S. k. *et al.* Neuropharmacological effects of triterpenoids. *Phytopharmacology*, v.4, n.2, p.354-372, 2013.
- PIRES, T.B.; PIERANGELI, M.A.P. Floristic composition and soil fertility in gold mining of Lavrinha, Pontes and Lacerda, MT, Brazil. *Rev Am. Água.*, v.6, n.3, p.239-254, 2011. doi: 10.4136/1980-993X.
- PUNIANI, E. *et al.* Ethnopharmacology of *Souroubea sympetala* and *Souroubea gilgii* (Marcgraviaceae) and identification of betulinic acid as an anxiolytic principle. *Phytochemistry*, v.113, p.73-78, 2015. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.02.017.
- REIS, G.L. Marcgraviaceae. *Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo*. São Paulo: FAPESP, 2002.
- ROCHA, M.E.N. *Potencialidades biodinâmicas de Norantea brasiliensis Choisy - Marcgraviaceae*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.
- ROON, A.C.; DRESSLER, S. New taxa of *Norantea* Aubl. s.l. (Marcgraviaceae) from Central America and adjacent South America. *Bot. Jahrbucher fur Systematik*, v.119, p.327-335, 1997.
- SALEH, N.A. M.; TOWERS, G. H. N. Flavonol glycosides of *Norantea guianensis* flowers. *Phytochemistry*, v. 13, n. 9, p. 2012, 1974.
- SALES, M. D. C. *et al.* Antifungal activity of plant extracts with potential to control plant pathogens in pineapple. *Asian Pacific J. Trop. Biomed.*, v.6, n.1, p.26-31, 2016. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.09.026.
- SAUVAËTRE, T. *et al.* New potent acetylcholinesterase inhibitors in the tetracyclic triterpene series. *J. Med. Chem.*, v. 50, n. 22, p. 5311–5323, 2007. doi: 10.1021/jm070536w.
- SHARMA, H. *et al.* Pentacyclic triterpenes: New tools to fight metabolic syndrome. *Phytomedicine*, v. 50, p.166-177, 2018. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.011.
- SILVA, V.P. *Estudo químico e atividade biológica de Norantea*

- brasiliensis* Choisy (Marcgraviaceae). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012.
- SILVA-JUNIOR MC. *100 Árvores do Cerrado: guia de campo*. Brasília: Rede de Sementes do Cerrado. 2005.
- SOUSA, R.P.S. *et al.* Ornamental potential of species from the ferruginous Campo rupestre of the Carajás National Forest, Brazilian Amazon. *Comunicata Scie.*, v.12, p.e3260, 2020. doi: 10.14295/cs.v12.3260.
- STANCIU, G.D. *et al.* Alzheimer's disease pharmacotherapy in relation to cholinergic system involvement. *Biomolecules*, v.10, n.1, p.40, 2019. doi: 10.3390/biom10010040.
- TEIXEIRA, M.D.R.; FIASCHI, P.; AMORIM, A.M. Flora da Bahia: Marcgraviaceae. *Sitientibus*, v.13, 2013. doi: 10.13102/scb219.
- TOMCHINSKY, B.; SIQUEIRA, F.F.D.S. Onde os diamantes ocorrem: Plantas indicadoras de diamantes no Brasil. *Ethnoscintia*, v.5, n.1, 2020. doi: 10.18542/ethnoscintia.v5i1.10304.
- VAN DER WATT, G.; LAUGHARNE, J.; JANCA, A. Complementary and alternative medicine in the treatment of anxiety and depression. *Curr. Opinion Psychiatr.*, v.21, n.1, p.37–42, 2008. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f2d814.
- VARGAS, A.R. *et al.* In vitro culture of the new anxiolytic plant, *Souroubea sympetala*. *J. Nat. Health Product Res.*, v.2, n.1, p.1-10, 2020. doi: 10.33211/jnhpr.7.
- VERMA, N.; SHUKLA, S. Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. *J. Appl. Res. Med. Aromatic Plants*, v.2, n.4, p.105-113, 2015. doi: 10.1016/j.jarmap.2015.09.002.
- VIANA, P.L.; CRUZ, A.P.O. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Marcgraviaceae. *Rodriguésia*, v.68, n.3, p.991-995, 2017. doi: 10.1590/2175-7860201768335.
- WARD, N.; PRICE, R. Phylogenetic relationships of Marcgraviaceae: Insights from three chloroplast genes. *Systematic Botany*, v. 27, n. 1, p. 149–160, 2002.
- WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. *Farmacologia ilustrada*. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- YOGESWARI, P.; SRIRAM, D. Betulinic acid and its derivatives: A review on their biological properties. *Curr. Med. Chem.*, v.12, n.6, p.657–666, 2005. doi: 10.2174/0929867053202214.
- ZAPPI, D.C. *et al.* Growing knowledge: An overview of seed plant diversity in Brazil. *Rodriguésia*, v.66, n.4, p.1085-1113, 2015. doi:10.1590/2175-7860201566411.