

Usos etnomédicos da Annona muricata L.

Ethnomedical uses of Annona muricata L.

Francisca Evelyn Abreu de Lira¹

Iago Brenner Farias Leal²

Luiz Antônio Barbosa de Figueiredo Medeiros³

Ana Luísa Moreira Barreiro de Araújo⁴

Karolainy Formiga da Silva⁵

Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira^{6**}

RESUMO : INTRODUÇÃO: A *Annona muricata L.*, é uma espécie frutífera de planta tropical que pertence à família Annonaceae e é comumente conhecida popularmente como graviola, sendo guanabana ou pata-do-brasil também referenciados, é nativa das áreas tropicais mais quentes da América do Sul e do Norte e agora está amplamente distribuída em partes tropicais e subtropicais do mundo. **OBJETIVO:** Evidenciar quais as aplicabilidades da *Annona Muricata L.* como fitoterápico. **MÉTODOS:** Uma revisão sistemática do tipo integrativa na plataforma de busca Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **RESULTADOS/DISCUSSÃO:** Os estudos constataram que as ações que obtiveram maior resultado foram antitumoral, anti-inflamatório, antioxidante e antidiabético, em que a maior parte dos artigos encontrados foram na língua inglesa e o país de origem com maior predomínio foi o Brasil, tendo prevalência os anos de 2022 e 2020. Além disso, o uso de metabólitos secundários moleculares expressos em plantas desempenharam um papel chave para o desenvolvimento da saúde coletiva. Assim, a alta confiança em remédios de plantas por mais de 80% do mundo, semelhante às taxas de automedicação com ervas na Jamaica, fornecem provas cabíveis na forte crença da propriedade curativa residente nas plantas. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, pode-se concluir que o uso etnomédico da *Annona Muricata L.* é de extrema importância para melhoras clínicas como antidiabéticos, antioxidantes, anti-inflamatórios ou antitumorais.

Palavras-chave: *Annona Muricata L.*, Annona, Antidiabéticos, Anti-inflamatório, Medicamento Fitoterápico.

ABSTRACT: *Annona muricata L.*, is a fruitful species of tropical plant that belongs to the Annonaceae family and is commonly popularly known as soursoap, with guanabana or pata-do-brasil also being referenced, it is native to the warmest tropical areas of South America and North and is now widely distributed in tropical and subtropical parts of the world. **OBJECTIVE:** To show the applicability of *Annona Muricata L.* as a herbal medicine. **METHODS:** A systematic review of the integrative type in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) search platform. **RESULTS/DISCUSSION:** The studies found that the actions that obtained the greatest results were antitumor, anti-inflammatory, antioxidant and antidiabetic, in which most of the articles found were in English and the country of origin with the highest prevalence was Brazil, with a prevalence of the years 2022 and 2020. In addition, the use of molecular secondary metabolites expressed in plants played a key role in the development of collective health. Thus, the high reliance on plant remedies by over 80% of the world, similar to the rates of self-medication with herbs in Jamaica, provide compelling evidence for the strong belief in the resident healing property of plants. **CONCLUSION:** Thus, it can be concluded that the ethnomedic use of *Annona Muricata L.* is extremely important for clinical improvements such as anti-diabetic, antioxidant, anti-inflammatory or antitumor.

Key words: *Annona Muricata L.*, Graviola, Hypoglycemic Agents, Anti-Inflammatory Agents, Phytotherapeutic Drugs.

[1]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: franciscalira@med.fiponline.edu.br

[2]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: iagoleal@med.fiponline.edu.br

[3]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: luizmedeiros@med.fiponline.edu.br

[4]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: anaaraujo@med.fiponline.edu.br

[5]Estudante de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: karolainysilva@med.fiponline.edu.br

[6]**Doutor. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: tiagobezerra@fiponline.edu.br

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais foram descobertas empiricamente pelo homem através da procura por alimentos, e desde então, são utilizadas para o tratamento de patologias há milhares de anos pela espécie humana e desempenharam benefícios significativos por todo o mundo descobertos com base no conhecimento tradicional (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017). Mesmo agora, as plantas continuam a contribuir para novos remédios para os seres humanos (EKOR, 2014). A manutenção da prática da utilização de produtos vegetais com fins fitoterápicos fez a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimar que cerca de 80% da população mundial utilize plantas medicinais em tratamentos primários de saúde (WHO, 2019).

Atualmente a compreensão a respeito da necessidade da utilização dos agentes etnomédicos de compostos vegetais com base em seus princípios ativos é sensível à sociedade, partindo do pressuposto da acessibilidade e potencial ainda a ser explorado. Contudo, apesar do uso irrestrito das ervas medicinais há globalmente, ainda existe uma lacuna com relação a quantidade das quais pouco se sabe a respeito dos seus poderes curativos (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

A *Annona muricata* L., é uma espécie frutífera de planta tropical que pertence à família Annonaceae e é comumente conhecida popularmente como graviola, sendo guanabana ou pata-do-brasil também referenciados (MOGHADAMTOUSI et al., 2013). A *A. muricata* é nativa das áreas tropicais mais quentes da América do Sul e do Norte e agora está amplamente distribuída em partes tropicais e subtropicais do mundo, África Oriental e Ocidental, Austrália, América do Norte, Ásia temperada e tropical, Caribe e ilhas do Pacífico centro-sul. (WAHAB et al., 2018). *A. muricata* é uma planta frutífera que pertence ao reino Plantae, à divisão Angiospermae (Magnoliophyta), à classe Magnolid, à ordem Magnoliales, à família Annonaceae e ao gênero *Annona* (GAVAMUKULYA; WAMUNYOKOLI, 2017).

Todas as partes do vegetal *A. muricata* são usadas na medicina tradicional sendo extensivamente usados como remédios tradicionais contra uma série de males e doenças humanas por pessoas que vivem em áreas tropicais, com as folhas, casca do caule, raízes e sementes usadas principalmente como ingredientes medicinais (BADRIE; SCHAUSS, 2010).

Muitos estudos relataram os efeitos terapêuticos do uso etnomédico da *A. muricata* sendo, portanto, demasiado amplo com utilização para tratar os mais diversos distúrbios, como efeitos antitumorais, anti-helmínticos, antifúngicos, antibacterianos, hipotensivos, antivirais e

anti-inflamatórios, antirreumático, antidiabético, além de diversos potenciais enfermidades (NGEMENYA et al., 2022; MIRANDA et al., 2021; NUGRAHA et al., 2019; SASSO et al., 2019). Existe descrição do uso das folhas da *A. muricata* em estudos ou no tratamento de abscesso, cistite, câncer, diabetes, dores de cabeça, hipertensão, insônia, reumatismo, infecções parasitárias e problemas hepáticos e como agente antidisentérico, anti-inflamatório e antiespasmódico (ILANGO et al., 2022; MIRANDA et al., 2021; SASSO et al., 2019; DADDIOUAISSA; AMID, 2018; MOGHADAMTOUSI et al., 2013; ADEWOLE; CAXTON-MARTINS, 2006). A fruta, juntamente com a polpa e o suco é usada como remédio natural para dores artríticas, neuralgia, doenças cardíacas e hepáticas, diarreia, disenteria, febre, malária, parasitas e helmintos, reumatismo, erupções cutâneas e vermes, e também é consumida para aumentar a produção de leite em lactantes mulheres (PIEME et al., 2014; MOGHADAMTOUSI et al., 2013; HAJDU; HOHMANN, 2012; SHAW et al., 2010). As sementes são usadas como tratamentos anti-helmínticos e antiparasitários. (ILANGO et al., 2022; MOGHADAMTOUSI et al., 2013; ADEWOLE; OJEWOLE, 2008). A flor é empregada contra o catarro. (ADEWOLE; OJEWOLE, 2008) As cascas e raízes de *A. muricata* apresentam efeitos anti-inflamatório, antiflogísticas, anti-helmínticas, hipoglicemiante, sedativo, relaxante da musculatura lisa, antidiabéticos, hipotensor e antiespasmódico. (ILANGO et al., 2022; MOGHADAMTOUSI et al., 2013; ADEWOLE; OJEWOLE, 2008; ADEWOLE; CAXTON-MARTINS, 2006).

Extensas análises fitoquímicas em várias partes da planta *A. muricata* revelaram a presença de uma variedade de fitoconstituintes e compostos bioativos. Assim, 212 compostos foram identificados nesta planta, sendo as acetogeninas as mais prevalentes (CORIA-TÉLLEZ et al., 2018)

O presente trabalho possui o intuito de realizar um levantamento sistemático das utilizações etnomédicas da espécie *A. Annona muricata* L. afim de que haja uso sustentável da biodiversidade através da valorização e do aproveitamento dos conhecimentos populares da sociedade.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática do tipo integrativa, conceituada segundo Galvão e Ricarte (2019) como uma modalidade de pesquisa, que segue protocolos específicos, e que busca entender e dar alguma logicidade a um grande corpus documental, especialmente, verificando o que funciona e o que não funciona num dado contexto. Esse processo sistemático

está focado no caráter de reprodutibilidade por outros pesquisadores, apresentando de forma explícita as bases de dados bibliográficos que foram consultadas, as estratégias de busca empregadas em cada base, o processo de seleção dos artigos científicos, os critérios de inclusão e exclusão dos artigos e o processo de análise de cada artigo. Explicita ainda as limitações de cada artigo analisado, bem como as limitações da própria revisão.

Para Hermont et al. (2021), o delineamento de revisões integrativas precisa percorrer etapas distintas: 1. Identificação do tema (elaboração da pergunta de pesquisa); 2. Estabelecimento dos critérios de elegibilidade de estudos; 3. Busca sistematizada em diversas fontes de informação; 4. Coleta de dados; 5. Análise dos dados; 6. Discussão; 7. Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

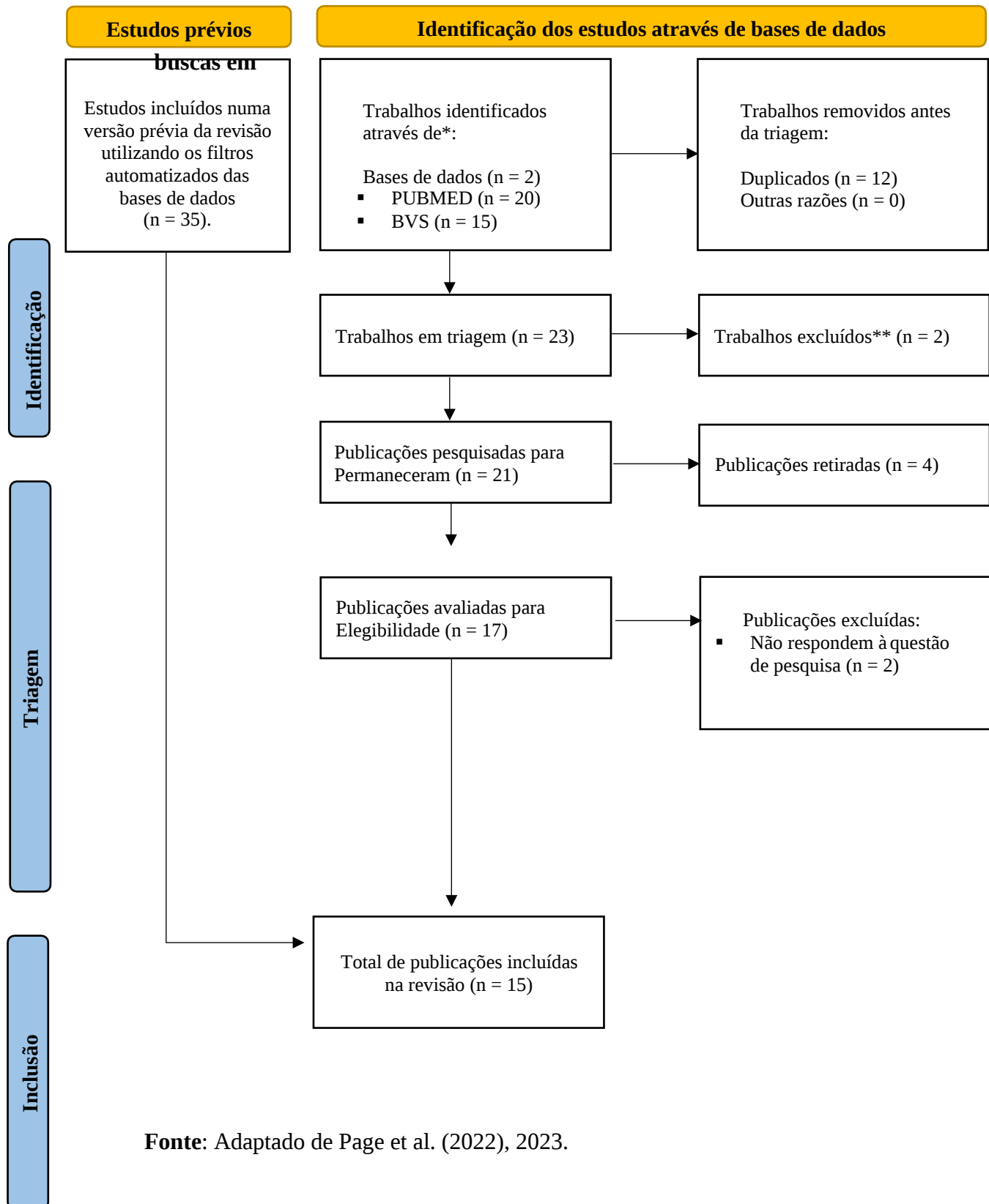
Em relação à identificação do tema, selecionou-se o tema Usos etnomédicos da *Annona muricata* L., em que se levantou como questão principal para revisão integrativa “quais as aplicabilidades dessa espécie como fitoterápico”. Realizou-se a busca sistematizada em nas bases de pesquisa Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

No que se diz respeito aos critérios de elegibilidade de estudos, utilizou-se - nas respectivas bases PUBMED e BVS os descritores - drugs and "*Annona muricata* L.". Selecionaram-se apenas artigos em inglês com data de publicação entre os anos de 2018 a 2023.

Em conformidade com o passo de Busca sistematizada em diversas fontes de informação, foi realizada busca de artigos em março de 2023 que resultou em um total encontrado de 20 documentos na Pubmed e 15 na BVS totalizando 35 trabalhos já aplicado os critérios de elegibilidade pré estabelecidos utilizando os mecanismos automatizados de busca das bases de dados, dos quais posteriormente 12 foram excluídos por duplicidade, outros 02 após a leitura do título e do resumo, 04 pela indisponibilidade do texto completo para leitura e 02 por não terem relação direta com a questão levantada nesta revisão, restando uma amostra final constituída por 15 publicações conforme ilustra o Fluxograma Prisma na Figura 1 (PAGE et al., 2022).

Figura 1: Adaptado - Fluxograma PRISMA 2020.

Adaptado - Fluxograma PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluam



publicação, título do artigo, base de dados, idioma de publicação, título do periódico de publicação, país de publicação, tipo de pesquisa e principais resultados. Além de atribuir valor estatístico a categoria de categorização etnomédica agrupando os resultados com valor de importância estatística para a revisão integrativa em grupos de acordo com suas aplicabilidades.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro 1, verifica-se que de 15 artigos selecionados para caracterização geral, 26,6% foram classificados em estudo transversal e 46,6% classificado como estudo experimental, sendo estes os de maior prevalência. Ademais, a predominância do idioma dos artigos escolhidos foi a língua inglesa, o país de origem com maior predomínio foi o Brasil e o ano com maior relevância foram 2022 e 2020, e o periódico mais prevalente foi Journal of Ethnopharmacology, resultando em 23,5 %

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Número	Autores (Ano)	Título	Base de dados	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
1	D. Daddiouaisa et al., 2021	Evaluation of metabolomics behavior of human colon cancer HT29 cell lines treated with ionic liquid graviola fruit pulp extract	PUBMED e BVS	País: USA idioma: inglês	Journal of Ethnopharmacology	Estudo experimental
2	L. M. Cercato et al., 2020	Reduced cutaneous inflammation associated with antioxidant action after topical application of the aqueous extract of <i>Annona muricata</i> leaves	PUBMED	País: Brasil idioma: inglês	Infammopharmacology	Estudo quantitativo
3	S. K. Prasad et al., 2020	Phytochemical fractions from <i>Annona muricata</i> seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through	PUBMED e BVS	País: Indonésia Idioma: inglês	J Cancer Res Ther	Estudo experimental

		cell cycle arrest at G0/G1 phase				
4	R. I. Mahmood et al., 2022.	Biosynthesis of copper oxide nanoparticles mediated <i>Annona muricata</i> as cytotoxic and apoptosis inducer factor in breast cancer cell lines	PUBMED e BVS	País: Iraque Idioma: inglês	Journal Ethnopharmacology	Estudo transversal
5	R. Casteñeda et al., 2023	Nephroprotective plant species used in traditional Mayan Medicine for renal-associated diseases	PUBMED	País: Guatemala Idioma: inglês	Journal Ethnopharmacology	Estudo transversal
6	Mutakin M et al., 2022	Pharmacological Activities of Soursop (<i>Annona muricata</i> Lin.)	PUBMED	País: Indonésia Idioma: Inglês	Molecules	Estudo transversal
7	Ferreira GG et al., 2022	Evaluation of Genotoxicity and Toxicity of <i>Annona muricata</i> L. Seeds and In Silico Studies	PUBMED e BVS	País: Brasil Idioma: Inglês	Molecules	Estudo experimental
8	Ojo OA et al., 2022	<i>Annona muricata</i> L. peel extract inhibits carbohydrate metabolizing enzymes and reduces pancreatic β -cells, inflammation, and apoptosis via upregulation of PI3K/AKT genes	PUBMED e BVS	País: Nigéria Idioma: Inglês	Plos One	Estudo experimental
9	Woo Sik Kim et al., 2020	<i>Annona muricata</i> L.-Derived Polysaccharides as a Potential Adjuvant to a Dendritic Cell-Based Vaccine in a Thymoma-Bearing Model	BVS	País: Coreia do Sul Idioma: Inglês	Nutrients	Estudo experimental

10	Naik AV, Dessai SN; Sellappan K., 2021	Antitumour activity of <i>Annona muricata</i> L. leaf methanol extracts against Ehrlich Ascites Carcinoma and Dalton's Lymphoma Ascites mediated tumours in Swiss albino mice	PUBMED e BVS	País: Índia Idioma: Inglês	Libyan Journal of Medicine	Estudo experimental
11	Al Syaad, K M et al., 2019	Effect of Graviola (<i>Annona Muricata</i> L.) and Ginger (<i>Zingiber Officinale</i> Roscoe) on Diabetes Mellitus Induced in Male Wistar Albino Rats.	PUBMED e BVS	País: Arabia Saudita Idioma: Inglês	Folia Biol	Estudo Randomizado
12	Naik AV, Dessai SN; Sellappan K., 2020	In vitro evaluation of <i>Annona muricata</i> L. (Soursop) leaf methanol extracts on inhibition of tumorigenicity and metastasis of breast cancer cells	PUBMED	País: Índia Idioma: Inglês	Biomarkers	Estudo transversal
13	Mancini, Simona et al., 2018	Functionalized liposomes and phytosomes loading <i>Annona muricata</i> L. aqueous extract: Potential nanoshuttles for brain-delivery of phenolic compounds.	PUBMED e BVS	País: Itália Idioma: Inglês	Phytomedicine	Estudo experimental
14	Miranda, Natália Carnevali et al., 2021	Anti-parasitic activity of <i>Annona muricata</i> L. leaf ethanolic extract and its fractions	PUBMED e BVS	País: Brasil Idioma: Inglês	Journal of Ethnopharmacology	Pesquisa bibliografia

		against <i>Toxoplasma gondii</i> in vitro and in vivo.				
15	Foster, Kimberley et al., 2020	Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by <i>Annona muricata</i> L. bark extract and phytochemical, annonacin.	PUBME D e BVS	País: Jamaica Idioma: Inglês	BMC Complementary Medicine and Therapies	Estudo prognóstico / Pesquisa qualitativa

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

No quadro 2 encontram-se os principais resultados de cada trabalho.

Quadro 2: Principais Resultados dos estudos selecionados na pesquisa

Número	Autores (Ano)	Principais Resultados
1	D. Daddiouaissa et al., 2021	A análise das vias dos perfis metabolômicos do câncer de cólon revelou uma alteração de muitas vias metabólicas, incluindo metabolismo de aminoácidos, glicólise aeróbica, ciclo da uréia e metabolismo de corpos cetônicos que contribuem para a proliferação de células cancerígenas. Sendo que a IL-GPE é considerada um dos agentes anticancerígenos promissores devido a proliferação cancerígenas.
2	L. M. Cercato et al., 2020	O tratamento com AEAM reduziu significativamente o edema de orelha e a atividade da mieloperoxidase nas orelhas inflamadas, bem como os parâmetros histológicos da inflamação. Esses resultados foram associados à redução dos hidroperóxidos totais e à modulação da catalase, mas não à atividade da superóxido dismutase. Esses achados mostram que o efeito anti-inflamatório do AEAM está associado à capacidade antioxidante.
3	S. K. Prasad et al., 2020	Entre esses três extratos, o AMSM apresentou o maior poder antioxidante, bem como 80% de inibição na concentração de 320µg/ml em ambas as linhagens celulares após tratamento por 24h. No entanto, apenas cerca de 40% de inibição foi observada com o tratamento de 320µg/ml de AMPM, apesar de seu maior potencial anti-inflamatório. O extrato aquoso AMPW exibiu cerca de 80% de inibição do crescimento na diluição de 50%. Como a polpa da fruta é a consumida, os extratos AMPM e AMPW foram ainda testados para indução de apoptose e parada do ciclo celular. A análise dos dados mostrou aumento da apoptose e parada do ciclo celular G0/G1 após exposição a AMPM e AMPW.
4	R. I. Mahmood et al., 2022.	Os resultados sugerem que as nanopartículas de óxido de cobre, feita a partir do extrato da polpa da graviola, atuam contra o crescimento de linhagens celulares específicas observadas no câncer de mama. Observou-se que as células cancerígenas tiveram menor criação de colônias após 24 h de exposição sustentada.
5	R. Casteñeda et al., 2023	Os efeitos nefroprotetores são mediados principalmente pela redução do estresse oxidativo, resposta inflamatória, mecanismos de fibrose e apoptose no rim. Os compostos nefroprotetores mais comuns associados à medicina tradicional maia foram os flavonoides, terpenoides e ácidos fenólicos. As plantas tradicionais mais estudadas em termos de evidências farmacológicas, compostos bioativos e mecanismos de ação são <i>Annona muricata</i> L., <i>Carica papaya</i> L., <i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam., <i>Lantana camara</i> L.
6	Woo Sik Kim et al., 2020	A ALP poderia induzir a maturação fenotípica das CDs, estimulando a expressão de moléculas da superfície celular, a capacidade de apresentação de antígenos e as citocinas pró-inflamatórias polarizadoras Th1. Verificou-se também que essa maturação foi induzida através da ativação das vias de

		sinalização MAPK- e NF- κ B. A ALP também participou do início e regulação da imunidade adaptativa, deslocando a polarização de células T CD4 ingênuas para Th1 e induzindo a ativação de células T CD8, com base no fenótipo maduro das DOs.
7	Al Syaad, K M et al., 2019	O estudo sugere que os extratos de <i>Annona</i> e gengibre melhoram o dano hepático resultante do diabetes, defendendo antioxidantes e modulando proteínas mediadoras apoptóticas no fígado de ratos diabéticos. A <i>Annona</i> e extratos de gengibre têm um potencial efeito terapêutico no tratamento do diabetes e suas complicações.
8	Mancini, Simona et al., 2018	Em geral, os fitossomas foram menos tóxicos do que os lipossomas nas células hCMEC/D3 e, quando presentes, o colesterol melhorou a permeabilidade através da monocamada celular de todas as nanoformulações testadas. Todas as nanoformulações conservaram o potencial antioxidante do EA, enquanto a fosfatidilcolina interferiu no ensaio de inibição da MAO-A.
9	Mutakin M et al., 2022	A partir de 49 artigos de pesquisa obtidos de 1981 a 2021, as atividades de <i>A. muricata</i> mostraram incluir anticancerígena (25%), antiúlcera (17%), antidiabética (14%), antiprotzoária (10%), antidiarreica (8%), antibacteriano (8%), antiviral (8%), anti-hipertensivo (6%) e cicatrizante (4%).
10	Ferreira GG et al., 2022	A partir dos ensaios desenvolvidos neste estudo, e da literatura disponível, fica evidente que as acetogeninas (um dos principais compostos ativos em <i>A. muricata</i>) são um grupo de compostos que podem ser testados como candidatos a fármacos com base em estudos seminais in vivo e, futuramente, poderão ser utilizados em amplo ou restrito tratamento antineoplásico terapia.
11	Ojo OA et al., 2022	Juntos, o extrato aquoso de <i>A. casca de muricata</i> (AEAMP) reduz a resistência à insulina em ratos diabéticos. Em ratos diabéticos, os processos moleculares prováveis incluem um aumento na absorção de glicose, atividade hexoquinase melhorada e uma redução na apoptose de células β pancreáticas por meio da regulação positiva do gene PI3K/Akt. Por revelar um nível elevado de glicose no sangue regulado e outros parâmetros bioquímicos relacionados, o AEAMP pode ser uma fonte valiosa de medicamentos antidiabéticos.
12	Naik AV, Dessai SN; Sellappan K., 2021	O estudo demonstrou a potência dos extratos metanólicos das folhas de <i>Annona muricata</i> L. mostrando atividade antitumoral in vitro e in vivo sem grandes alterações nos parâmetros de toxicidade avaliados. Provando que extratos metanólicos das folhas de <i>Annona muricata</i> L possuíam potente atividade antitumoral. Isso indica que a folha pode potencialmente fornecer melhores compostos bioativos com características antiproliferativas substanciais que podem ser úteis na atenção primária à saúde.
13	Naik AV, Dessai SN; Sellappan K., 2020	O estudo mostrou que os extratos metanólicos das folhas de <i>A. muricata</i> (LMAN) inibiram a proliferação de células de câncer de mama, levando à parada do ciclo celular e morte celular programada através do envolvimento de ROS e regulação positiva da via de sinalização da caspase-3. Esses dados sugerem que o LMAM potencialmente oferece melhores compostos bioativos com propriedades antiproliferativas substanciais que podem ser estabelecidas como um melhor agente baseado em mecanismo dietético útil na atenção primária à saúde para prevenção de câncer e metástase.
14	Miranda, Natália Carnevali et al., 2021	In vivo, EtOHAm(extrato etanólico de <i>A. muricata</i>) e suas frações de HexAm(hexano) e CH ₂ Cl ₂ Am(diclorometano) melhorou a taxa de sobrevivência dos animais infectados, no entanto, apenas EtOHAm foi capaz de diminuir o parasitismo no intestino delgado e pulmão. Além disso, o EtOHAm diminuiu o interferon sistêmico (IFN)- γ e o fator de necrose tumoral (TNF) sistemicamente em camundongos infectados e foi capaz de manter as frações lipídicas de triglicerídeos e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) em níveis semelhantes aos dos animais não infectados. Embora o tratamento com EtOHAm não tenha conseguido controlar a inflamação induzida pela infecção oral nos tecidos analisados, foi capaz de preservar o número de células caliciformes no intestino delgado.
15	Foster, Kimberley et al., 2020	O extrato de annonacin e EAB apresentou citotoxicidade seletiva e potente contra as células de carcinoma de próstata DU-145, sem impactar as células normais da próstata RWPE-1, em contraste gritante com o docetaxel quimioterápico que não possuía tal seletividade. O impacto do docetaxel no

		canceroso DU-145 foi melhorado em 50% quando usado em combinação com o extrato de EAB.
--	--	--

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

De acordo com o quadro 3, constatou-se que das categorias utilizadas nas pesquisas, as que obtiveram maior resultado foram atividade antitumoral, anti-inflamatório, antioxidante e antidiabético, com percentual 20,83%, 16,6% e 12,5%, respectivamente.

Quadro 3: Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

Categorias	Autores (Ano)	n	%
anti-inflamatório	L. M. Cercato et al., 2020 Miranda, Natália Carnevalli et al., 2021 Woo Sik Kim et al., 2020 Mutakin M et al., 2022	4	16,6 %
antioxidante	L. M. Cercato et al., 2020 S. K. Prasad et al., 2020 Mancini, Simona et al., 2018	3	12,5%
Câncer de mama	R.I.Mahmood et al., 2022. Naik AV, Sellappan K., 2020	2	8,33%
Nefroprotetor	R.Casteñeda et al., 2023	1	4,16%
Regulação imune	Woo Sik Kim et al., 2020	1	4,16%
Antidiabético	Al Syaad, K M et al., 2019 Ojo OA et al., 2022 Mutakin M et al., 2022	3	12,5%
Antidepressivo	Mancini, Simona et al., 2018	1	4,16%
Atividade antitumoral	Naik AV, Dessai SN, Sellappan K, 2021 Ferreira GG et al., 2022 Mutakin M et al., 2022 Woo Sik Kim et al., 2020 D. Daddiouaissa et al., 2021	5	20,83%
Antiprotozoária	Mutakin M et al., 2022 Miranda, Natália Carnevalli et al., 2021	2	8,33%
Antibacteriano	Woo Sik Kim et al., 2020 Mutakin M et al., 2022	2	8,33%
Câncer de Próstata	Foster, Kimberley et al., 2020	1	4,16%
antiviral	Mutakin M et al., 2022	1	4,16%

Fonte: Dados de pesquisa, 2022.

DISCUSSÃO

Os artigos selecionados no presente estudo, demonstram que o uso etnomédico da *Annona Muricata* é amplamente utilizado ao redor do mundo. Dentre essas formas de utilização da espécie, destacaram-se: anti-inflamatório, antioxidante, câncer de mama, nefroprotetor,

regulador do sistema imune, antidiabético, antidepressivo, atividade antitumoral, atividade antiprotzoária, antibacteriano, antiviral e no câncer de próstata. (CASTAÑEDA et al., 2023; FERREIRA GG et al., 2022; MAHMOOD et al., 2022; MUTAKIN et al., 2022; OJO AO et al., 2022; DADDIOUAISSA et al., 2021; MIRANDA et al., 2021; NAIK; SELLAPPAN, 2021; CERCATO et al., 2020; FOSTER et al., 2020. PRASAD et al., 2020; WOO SIK KIM et al., 2020; AL SYAAD et al., 2019; MANCINI SIMONA et al., 2018;).

Estudos realizados mostram que o uso de metabólitos secundários moleculares expressos em plantas desempenharam um papel chave para o desenvolvimento da saúde coletiva. Assim, a alta confiança em remédios de plantas por mais de 80% do mundo, semelhante às taxas de automedicação com ervas na Jamaica, fornecem provas cabíveis na forte crença da propriedade curativa residente nas plantas (FOSTER et al., 2020).

Sendo assim, a média de desenvolvimento de aproximadamente 32% dos produtos farmacêuticos e misturar botânicas derivadas de produtos naturais para o tratamento de vários problemas de saúde, incluindo câncer, diabetes e infecções microbianas, fornecem credibilidade a tais crenças. Ademais, é notório que a eficácia das maiorias das plantas está associada restritamente aos seus constituintes (ODELEKE OJO et al., 2022).

Segundo a análise de NAIK e SELLAPPAN (2020), o uso de fitoterápicos é de extrema importância para lidar com doenças infecciosas de predominância antiga e as de emergência atual. Sabe-se que, um aumento sem precedentes no número de doenças e transtorno associados a drogas sintéticas induziu uma melhor adesão para a medicina herbal convencional. Produtos naturais extraídos de plantas, comportam-se não somente como agentes terapêuticos, mas também na prevenção de doenças atuais.

Nesse sentido, foi visto que partes de *A. muricata*, incluindo, frutos, sementes, raízes e folhas, são tradicionalmente utilizados como antiparasitários, anti-hipertensivos, analgésicos, anti-inflamatórios, agentes antidiabéticos e anticancerígenos. Sendo que o uso comum da graviola na terapia anticancerígena foi relatado etnobotanicamente devido sua citotoxicidade seletiva (L. M. CERCATO et al., 2020; D. DADDIOUAISSA et al., 2021).

No estudo realizado por FERREIRA G. et al. (2022), as acetogeninas (um dos principais compostos ativos na *A. muricata*) são um grupo de compostos que podem ser testados como candidatos a fármacos com base em estudos seminais in vivo e, futuramente, poderão ser utilizados em amplo ou restrito tratamento antineoplásico. Em adição, foi visto que a IL-GPE, um dos fatores moleculares encontrado na graviola, é considerada um dos agentes anticancerígenos promissores devido a proliferação cancerígenas (DADIIOUAISSA et al., 2021).

Além disso, sabe-se que a potência dos extratos metanólicos das folhas de *Annona muricata* L. mostrando atividade antitumoral in vitro e in vivo sem grandes alterações nos parâmetros de toxicidade avaliados. Provando que extratos metanólicos das folhas de *Annona muricata* L. possuíam potente atividade antitumoral. Isso indica que a folha pode potencialmente fornecer melhores compostos bioativos com características antiproliferativas substanciais que podem ser úteis na atenção primária à saúde (NAIK; SELLAPPAN, 2021; MUTAKIN METAL, 2022; MIRANDA M et al., 2022).

Ainda segundo NAIK e SELLAPPAN (2021), estudos mostraram que os extratos metanólicos das folhas de *A. muricata* (LMAN) inibiram a proliferação de células do câncer de mama, levando à parada do ciclo celular e morte celular programada. Esses dados sugerem que o LMAM potencialmente oferece melhores compostos bioativos com propriedades antiproliferativas substanciais que podem ser estabelecidas como um melhor agente baseado em mecanismo dietético.

Pesquisas realizadas mostraram a eficácia da graviola no combate e ação a patologias inflamatórias. Segundo L. M. CERCATO et al., (2020), O tratamento com AEAM reduziu significativamente o edema de orelha, bem como os parâmetros histológicos da inflamação, esses resultados foram associados à redução dos hidróperóxidos totais e à modulação da catalase, mostrando assim a íntima relação entre a atividade anti-inflamatória e antioxidante da graviola.

Mediante esse exposto, segundo PRASAD et al., (2020) entre os extratos da fruta da graviola, apresentou o maior poder antioxidante, bem como 80% de inibição na concentração de 320µg/ml em ambas as linhagens celulares tumorais na pesquisa realizada após tratamento por 24h. No entanto, apesar de seu maior potencial anti-inflamatório, foram ainda testados para indução de apoptose e parada do ciclo celular. A análise dos dados mostrou o aumento do apoptose e parada do ciclo celular G0/G1 após exposição. Assim, tal achado confirma a sua ação anti-inflamatória e antitumoral, sendo essa última atuando no ciclo celular.

Em congruente com a pesquisa anterior, foi achado a utilização da graviola no aspecto anti tumoral do câncer de mama. Na qual, os resultados sugeriram que as nanopartículas de óxido de cobre, feita a partir do extrato da polpa da graviola, atuam contra o crescimento de linhagens celulares específicas observadas no câncer de mama. Observou-se que as células cancerígenas tiveram menor criação de colônias após 24 h de exposição sustentada. Além disso, foi evidenciado sua atuação contra células cancerígenas da próstata, na qual extrato de *annona* apresentou citotoxicidade seletiva e potente contra as células de carcinoma de próstata (R. I. MAHMOOD et al., 2022; FOSTER ETAL, 2020).

Em adição, mediante as pesquisas realizadas por OJO OA et al., (2022) e AL SYAAD et al., (2019), os extratos de *Annona* melhoram o dano hepático resultante do diabetes, defendendo antioxidantes e modulando proteínas mediadoras apoptóticas no fígado de ratos diabéticos, possuindo um potencial efeito terapêutico no tratamento do diabetes e suas complicações. Sendo também evidenciado sua utilização na melhora dos índices de colesterol (MANCINI et al., 2018).

Por conseguinte, apesar dos achados, é importante frisar as limitações da pesquisa, como insuficiência de artigos em bases de dados, indisponibilidade de acesso a determinadas pesquisas, investigações em populações específicas que não condizem com a temática proposta e que apresentavam duplicidade.

CONCLUSÃO

O presente estudo identificou que as principais utilizações da graviola no uso etnomédico da população são: efeito anti-inflamatório, antioxidante, câncer de mama, nefroprotetor, regulador do sistema imune, antidiabético, antidepressivo, atividade antitumoral, atividade antiprotozoária, antibacteriano, antiviral e no câncer de próstata.

Dentre esses observaram-se maiores enfoques e resultados para as atividades antitumorais, antioxidante e anti-inflamatória apresentando respaldo científico de sua efetividade como terapia complementar ou utilização etnomedicina no âmbito da saúde coletiva. Com relação às demais funcionalidades da *annona*, os estudos selecionados denotaram sua efetividade, também sendo utilizados como fitoterápicos.

Logo, recomenda-se o desenvolvimento de pesquisas mais robustas com objetivo de constatar a efetividade e as demais técnicas de utilização do extrato da graviola do espectro da melhora da saúde coletiva, através de sua utilização como fitoterápico.

REFERÊNCIAS

ADEWOLE, SO; CAXTON-MARTINS, EA. Morphological changes and hypoglycemic effects of *Annona muricata* linn. (annonaceae) leaf aqueous extract on pancreatic β -cells of streptozotocin-treated diabetic rats. **African Journal Of Biomedical Research**, p. 1-15. 2006. Disponível em: doi: 10.4314/ajbr.v9i3.48903. Acesso em: 29 abr. 2023.

ADEWOLE, Stephen O; OJEWOLE, John A O. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. **Afr J Tradit Complement Altern Med.** p. 30-41. out. 2008. Disponível em: [10.4314/ajtcam.v6i1.57071](https://doi.org/10.4314/ajtcam.v6i1.57071). Acesso em: 29 abr. 2023.

AL SYAAD, K. M.; ELSAID, F. G.; ABDRABOH, M. E.; *et al.* Effect of Graviola (*Annona Muricata* L.) and Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) on Diabetes Mellitus Induced in Male Wistar Albino Rats. **Folia Biologica**, v. 65, n. 5–6, p. 275–284, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362311/>. Acesso em: 1 maio 2023.

BADRIE, Neela; SCHAUSS, Alexander G.. Soursop (*Annona muricata* L.): Composition, Nutritional Value, Medicinal Uses, and Toxicology. **Academic Press**. Londres, p. 621-643. jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374628-3.00039-6>. Acesso em: 29 abr. 2023.

CASTAÑEDA, Rodrigo; CÁCERES, Armando; CRUZ, Sully M.; *et al.* Nephroprotective plant species used in traditional Mayan Medicine for renal-associated diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 301, p. 115755, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874122007942?via%3Dihub>. Acesso em: 1 maio 2023.

CERCATO, Luana M.; ARAÚJO, Jéssica M. D.; OLIVEIRA, Alan S.; *et al.* Reduced cutaneous inflammation associated with antioxidant action after topical application of the aqueous extract of *Annona muricata* leaves. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 307–315, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-020-00735-1>. Acesso em: 1 maio 2023.

CORIA-TÉLLEZ, Ana V. *et al.* *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. **Arabian Journal Of Chemistry**. p. 662-691. jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>. Acesso em: 30 abr. 2023.

DADDIOUAISSA, Djabir; AMID, Azura. Anticancer Activity of Acetogenins from *Annona Muricata* Fruit. **International Medical Journal Malaysia**. p. 1-10. 01 dez. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.31436/imjm.v17i3.236>. Acesso em: 29 abr. 2023.

DADDIOUAISSA, Djabir; AMID, Azura; ABDULLAH SANI, Muhamad Shirwan; *et al.* Evaluation of metabolomics behavior of human colon cancer HT29 cell lines treated with ionic liquid graviola fruit pulp extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 270, p. 113813, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874121000398?via%3Dihub>. Acesso em: 1 maio 2023.

EKOR, Martins. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Front. Pharmacol.** p. 1-10. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>. Acesso em: 29 abr. 2023.

FERREIRA, Gleison Gonçalves; QUARESMA, Ana Carolina Sousa; BRANDÃO, Dayse Lúcia do Nascimento; *et al.* Evaluation of Genotoxicity and Toxicity of *Annona muricata* L.

Seeds and In Silico Studies. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 1, p. 231, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/231>. Acesso em: 1 maio 2023.

FOSTER, Kimberley; OYENIHI, Omolola; RADEMAN, Sunelle; *et al.* Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 375, 2020. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-020-03130-z>. Acesso em: 1 maio 2023.

GALVÃO, Maria Cristiane Barbosa; RICARTE, Ivan Luiz Marques. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion: Filosofia da informação**, v. 6, n. 1, p. 57-73, 2019.

GAVAMUKULYA, Yahaya; WAMUNYOKOLI, Fred; A EL-SHEMY, Hany. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. **Asian Pac J Trop Med**. p. 835-848. set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>. Acesso em: 29 abr. 2023.

HAJDU, Zsanett; HOHMANN, Judit. An ethnopharmacological survey of the traditional medicine utilized in the community of Porvenir, Bajo Paraguá Indian Reservation, Bolivia. **Journal Of Ethnopharmacology**. p. 838-857. 15 fev. 2012. Disponível em: [10.1016/j.jep.2011.12.029](https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.029). Acesso em: 29 abr. 2023.

HERMONT, A. P. et al. Revisões integrativas em Odontologia: conceitos, planejamento e execução. **Arquivos em Odontologia**, Belo Horizonte, v. 57, n.1, 2021. DOI: Disponível em: <https://doi.org/10.7308/aodontol/2021.57.e01>. Acesso em: 27 jan. 2022.

ILANGO, Suganya et al. A Review on *Annona muricata* and Its Anticancer Activity. **Cancers**. p. 1-31. set. 2022. Disponível em: [10.3390/cancers14184539](https://doi.org/10.3390/cancers14184539). Acesso em: 29 abr. 2023.

KIM, Woo Sik; HAN, Jeong Moo; SONG, Ha-Yeon; *et al.* *Annona muricata* L.-Derived Polysaccharides as a Potential Adjuvant to a Dendritic Cell-Based Vaccine in a Thymoma-Bearing Model. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1602, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1602>. Acesso em: 1 maio 2023.

MAHMOOD, Rana I.; KADHIM, Afraa Ali; IBRAHEEM, Sumayah; *et al.* Biosynthesis of copper oxide nanoparticles mediated *Annona muricata* as cytotoxic and apoptosis inducer factor in breast cancer cell lines. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 16165, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-20360-y>. Acesso em: 1 maio 2023.

MANCINI, Simona; NARDO, Luca; GREGORI, Maria; *et al.* Functionalized liposomes and phytosomes loading *Annona muricata* L. aqueous extract: Potential nanoshuttles for brain-delivery of phenolic compounds. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 42, p. 233–244, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711318300886?via%3Dihub>. Acesso em: 1 maio 2023.

MIRANDA, Natália Carnevalli et al. Anti-parasitic activity of *Annona muricata* L. leaf ethanolic extract and its fractions against *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. **Journal Of Ethnopharmacology**. p. 1-13. 12 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114019>. Acesso em: 30 abr. 2023.

MIRANDA, Natália Carnevalli; ARAUJO, Ester Cristina Borges; JUSTINO, Allisson Benatti; et al. Anti-parasitic activity of *Annona muricata* L. leaf ethanolic extract and its fractions against *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 273, p. 114019, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874121002464?via%3Dihub>. Acesso em: 1 maio 2023.

MOGHADAMTOUSI, Soheil Zorofchian et al. Biological activities and phytochemicals of *Swietenia macrophylla* king. **Molecules**. p. 1-19. August. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules180910465>. Acesso em: 29 abr. 2023.

MONTEIRO, Siomonara da Cruz; BRANDELLI, Clara Lira Costa. **Farmacobotânica: Aspectos teóricos e aplicação**. Porto Alegre: Artmed, 2017. 172 p.

MUTAKIN, Mutakin; FAUZIATI, Rizky; FADHILAH, Fahrina Nur; et al. Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 4, p. 1201, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/4/1201>. Acesso em: 1 maio 2023.

NAIK, Aditi Venkatesh; DESSAI, Shanti N.; SELLAPPAN, Krishnan. Antitumour activity of *Annona muricata* L. leaf methanol extracts against Ehrlich Ascites Carcinoma and Dalton's Lymphoma Ascites mediated tumours in Swiss albino mice. **The Libyan Journal of Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1846862, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19932820.2020.1846862>. Acesso em: 1 maio 2023.

NAIK, Aditi Venkatesh; SELLAPPAN, Krishnan. In vitro evaluation of *Annona muricata* L. (Soursop) leaf methanol extracts on inhibition of tumorigenicity and metastasis of breast cancer cells. **Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals**, v. 25, n. 8, p. 701–710, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1354750X.2020.1836025?journalCode=ibmk20>. Acesso em: 1 maio 2023.

NGEMENYA, Moses Njutain et al. In Vitro Antibacterial Potential against Multidrug-Resistant Salmonella, Cytotoxicity, and Acute Biochemical Effects in Mice of *Annona muricata* Leaf Extracts. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**. p. 1-7. 16 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/3144684>. Acesso em: 30 abr. 2023.

NUGRAHA, Ari Satia et al. Anti-Infective and Anti-Cancer Properties of the *Annona* Species: Their Ethnomedicinal Uses, Alkaloid Diversity, and Pharmacological Activities. **Molecules**. p. 1-31. dez. 2019. Disponível em: [10.3390/molecules24234419](https://doi.org/10.3390/molecules24234419). Acesso em: 29 abr. 2023.

OJO, Oluwafemi Adeleke; GRANT, Susan; AMANZE, Jennifer Chidubem; et al. *Annona muricata* L. peel extract inhibits carbohydrate metabolizing enzymes and reduces pancreatic β -cells, inflammation, and apoptosis via upregulation of PI3K/AKT genes. **PloS One**, v. 17, n.

10, p. e0276984, 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0276984>. Acesso em: 1 maio 2023.

PAGE, Matthew J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Brasília, p. 1-20. 13 jul. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742022000200033>. Acesso em: 30 abr. 2023.

PIEME, Constant Anatole et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**. p. 1-10. 24 dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>. Acesso em: 29 abr. 2023.

PRASAD, Shashanka K.; VEERESH, Prashanth M.; RAMESH, Pushkal S.; et al. Phytochemical fractions from *Annona muricata* seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through cell cycle arrest at G0/G1 phase. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 16, n. 6, p. 1235–1249, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342779/>. Acesso em: 1 maio 2023.

SASSO, Sandramara et al. Use of an Extract of *Annona muricata* Linn to Prevent High-Fat Diet Induced Metabolic Disorders in C57BL/6 Mice. **Nutrients**. p. 1-22. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11071509>. Acesso em: 30 abr. 2023.

SHAW, Debbie et al. Pharmacovigilance of herbal medicine. **Journal of Ethnopharmacology**. p. 1-6. abr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.051>. Acesso em: 29 abr. 2023.

WAHAB, Siti Mariam Abdul et al. Exploring the Leaves of *Annona muricata* L. as a Source of Potential Anti-inflammatory and Anticancer Agents. **Front. Pharmacol.** p. 1-20. 20 jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00661>. Acesso em: 30 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. [s.l.]: World Health Organization, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>. Acesso em: 1 maio 2023.