



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PALLOMA EMANUELLE DORNELAS DE MELO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES INDUZIDOS POR EXTRATOS DE FOLHAS DAS
DIFERENTES ESPÉCIES DE *Eugenia* (Myrtaceae) EM ROEDORES: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

RECIFE

2023

PALLOMA EMANUELLE DORNELAS DE MELO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES INDUZIDOS POR EXTRATOS DE FOLHAS DAS
DIFERENTES ESPÉCIES DE *Eugenia* (Myrtaceae) EM ROEDORES: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de concentração: Fármacos e medicamentos.

Orientadora: Prof.^a Dra. Alice Valença Araújo

Coorientador: Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva

RECIFE

2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

M528e	Melo, Palloma Emanuelle Dornelas de Efeitos cardiovasculares induzidos por extratos de folhas das diferentes espécies de Eugenia (Myrtaceae) em roedores: uma revisão integrativa/ Palloma Emanuelle Dornelas de Melo. – 2023. 89 p. : il. Orientadora: Alice Valença Araújo. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2023. Inclui referências, glossário e anexo. 1. Vasorelaxante. 2. Pressão arterial. 3. Cronotropismo. 4. Eugenia. 5. Hipotensor. I. Araújo, Alice Valença (orientadora). II. Título. 617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 - 171)
-------	--

PALLOMA EMANUELLE DORNELAS DE MELO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES INDUZIDOS POR EXTRATOS DE FOLHAS DAS
DIFERENTES ESPÉCIES DE Eugenia (Myrtaceae) EM ROEDORES: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e medicamentos

Dissertação aprovada em: **22/03/2023**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Alice Valença Araújo - UFPE

Presidente

Prof. Dr. Almir Goncalves Wanderley - UNIFESP

Examinador Interno

Profa. Dra. Petra Oliveira Duarte - UFPE

Examinadora Externa ao Programa

Dedico este trabalho a minha base: À minha filha, ao meu pai (*In memoriam*), à minha mãe, à minha irmã e ao meu esposo. Obrigada por toda rede de apoio, ensinamento e confiança.

AGRADECIMENTOS

A minha grande jornada iniciou-se em meados de 2013 quando ingressei na graduação no curso de saúde coletiva pela UFPE/CAV. A primeira etapa foi concluída em 2017, quando finalizei o ciclo da graduação e, em 2020, pude dar continuidade às atividades acadêmicas com a realização de mais um sonho: o mestrado. Após dois longos, intensos e desafiadores anos, estou encerrando mais um ciclo acadêmico e esperando, ansiosamente, galgar outros sonhos imersos ao doutorado.

Ao longo desses nove anos, muitas coisas aconteceram em minha vida e, para cada uma delas, tiveram pessoas especiais caminhando ao meu lado. Por isso, quero aproveitar esta oportunidade para agradecer a cada uma dessas pessoas que me ajudaram a concretizar cada etapa dos meus sonhos.

Quero agradecer, primeiramente, aos meus pais: minha mãe, Conceição, e ao meu pai, Jorge (*In memoriam*), pelo incentivo à educação durante toda minha formação escolar e acadêmica.

À minha irmã, Pâmella Dornelas, por sempre me ajudar a superar cada obstáculo que acreditava que não conseguiria ultrapassar e vencer.

Ao meu esposo, Ewerson Rebert, e ao lindo presente que recebi durante a realização do mestrado, minha filha, Donatella Dornelas, pelo constante incentivo diário, mesmo quando nossos momentos de convivência estavam sendo sacrificados.

À minha amiga e orientadora, Dra. Alice Valença Araújo, por caminhar ao meu lado durante essa longa jornada acadêmica de quase uma década (e contando), sempre me incentivando e acreditando nos meus projetos e na minha capacidade em executá-los.

Aos meus companheiros de laboratório e de pesquisa, pelo trabalho e compartilhamento diário.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF-UFPE) pelas orientações durante as disciplinas.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

A Deus, pelo milagre e sustento diário.

Enfim, a todos, minha imensa gratidão por participarem, direta ou indiretamente, do encerramento deste ciclo tão importante e esperado em minha vida.

Muito obrigada!

“Devemos manter a nossa certeza de que depois dos dias ruins, os bons virão novamente”.

(CURIE, 1911, p. 189).

RESUMO

O uso de plantas medicinais é considerado uma prática popular e milenar, representando um fator de grande importância cultural, sendo considerado o primeiro recurso terapêutico utilizado por uma grande parte da população para a profilaxia e tratamento de diversas afecções, principalmente, para as doenças cardiovasculares. O gênero *Eugenia* pertence à família botânica das Myrtaceae, sendo amplamente distribuída no Brasil e em alguns países da América do Sul e tem sido utilizada na medicina popular para tratar uma série de desordens, incluindo a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). O objetivo desse trabalho foi identificar nas bases de dados se os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam efeitos sobre o sistema cardiovascular em roedores. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RI). As bases de dados utilizadas foram: PUBMED, SCOPUS e LILACS, bem como a biblioteca virtual SciELO e os dados foram coletados no período de março a abril de 2022. Foram identificados, inicialmente, 276 artigos. Após leitura de título e resumo e a partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 25 artigos que seguiram para a etapa de avaliação de texto completo, sendo selecionados, então, 16 artigos. Destes, 07 foram excluídos por estarem repetidos entre as bases de dados, restando, portanto, 09 artigos que foram incluídos nesta revisão. Todos os 09 (100%) foram publicados em inglês. A partir da pergunta norteadora: “Os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam atividade sobre o sistema cardiovascular em roedores?”, identificamos que, no artigo [E1], os autores observaram que extrato aquoso das folhas de *Eugenia uniflora* L. demonstrou um efeito hipotensor em ratos normotensos, além de uma atividade vasodilatadora e um efeito diurético associado à redução da excreção de sódio e cloreto. No estudo [E2], foi identificado que extrato aquoso das folhas da *Eugenia uniflora* L. apresentou um efeito inotrópico e cronotrópico positivo em ventrículos perfundidos de ratos, provavelmente devido à liberação de catecolaminas e/ou antagonismo do receptor beta-adrenérgico. Em sequência, no estudo [E3], os autores encontraram no extrato hidroalcoólico das folhas da *Eugenia uniflora* L. um efeito vasodilatador em aorta torácica de ratos, devido à via da L-arginina/NO/GMPc, provavelmente devido à presença de polifenóis. Já no estudo [E4], o óleo essencial das folhas de *Eugenia uniflora* L. apresentou atividade antioxidante presente em rim de camundongos. No trabalho

[E5], foi encontrada atividade diurética e hipotensora presentes nas folhas, também, de *Eugenia uniflora* L. No estudo [E6], os autores identificaram que, os compostos isolados da Catequina e Crypstostrobina, presentes nas folhas de *Eugenia mattosii* D. Legrand, apresentaram um efeito vasodilatador dependente do endotélio, da via NOS/GCs e dos canais para potássio sensíveis ao ATP em aorta de ratos da linhagem SHR. No estudo [E7], os autores identificaram um efeito anti-hipertensivo e diurético presentes no extrato metanólico das folhas de *Eugenia mattosii* D. Legrand. No estudo [E8], o extrato hidroalcoólico das folhas de *Eugenia jambolana* Lam., apresentou um efeito anti-hipertensivo e vasodilatador em ratos normotensos e SHR. Por fim, no estudo [E9], o extrato aquoso das folhas de *Eugenia dysenterica*, apresentou um efeito hipotensor e bradicárdico em ratos normotensos, mediado por bloqueio dos canais para cálcio. Os efeitos descritos dos extratos das folhas de *Eugenia* sobre o sistema cardiovascular incluem o hipotensor, vasodilatador, anti-hipertensivo e diurético, mediadas, dependendo de qual extrato o originou, pela abertura dos canais para potássio, bloqueio dos canais para cálcio, ativação dos receptores β -adrenérgico, ou, ainda, pela via do receptor muscarínico/NO/GCs/GMPc. Alguns desses efeitos estão relacionados a constituintes polifenólicos presentes nos extratos.

Palavras-chave: vasorelaxante; pressão arterial; cronotropismo; pitanga; hipotensor.

ABSTRACT

The use of medicinal plants is considered a popular and ancient practice, representing a factor of great cultural importance, being considered the first therapeutic resource used by a large part of the population for the prophylaxis and treatment of various conditions, mainly for the diseases cardiovascular. The genus *Eugenia* belongs to the Myrtaceae botanical family, being widely distributed in Brazil and in some countries in South America and has been used in folk medicine to treat a number of disorders, including Systemic Arterial Hypertension (SAH). The objective of this work was to identify in the databases whether extracts from the leaves of different species of *Eugenia* have effects on the cardiovascular system in rodents. This is an integrative literature review (IR). The databases used were: PUBMED, SCOPUS and LILACS, as well as the SciELO virtual library and data were collected from March to April 2022. Initially, 276 articles were identified. After reading the title and abstract and based on the inclusion and exclusion criteria, 25 articles were selected that went on to the full-text evaluation stage, thus selecting 16 articles. Of these, 07 were excluded because they were repeated between the databases, leaving, therefore, 09 articles that were included in this review. All 09 (100%) were published in English. Based on the guiding question: "Do extracts from the leaves of the different species of *Eugenia* present activity on the cardiovascular system in rodents?", we identified that, in the article [E1], the authors observed that the aqueous extract of the leaves of *Eugenia uniflora* L. demonstrated a hypotensive effect in normotensive rats, in addition to a vasodilator activity and a diuretic effect associated with reduced excretion of sodium and chloride. In study [E2], it was identified that aqueous extract of leaves of *Eugenia uniflora* L. had a positive inotropic and chronotropic effect in perfused rat ventricles, probably due to catecholamine release and/or beta-adrenergic receptor antagonism. Subsequently, in the study [E3], the authors found in the hydroalcoholic extract of the leaves of *Eugenia uniflora* L. a vasodilator effect in the thoracic aorta of rats, due to the L-arginine/NO/cGMP pathway, probably due to the presence of polyphenols. In the study [E4], the essential oil from the leaves of *Eugenia uniflora* L. showed antioxidant activity present in the kidney of mice. In the study [E5], diuretic and hypotensive activity was also found in the leaves of *Eugenia uniflora* L. In the study [E6], the authors identified that the isolated compounds of Catechin and Crysptostrobin, present in the leaves of *Eugenia mattosii* D. Legrand, showed an endothelium-dependent vasodilator effect, on

the NOS/GCs pathway and on ATP-sensitive potassium channels in the aorta of rats of the SHR lineage. In the study [E7], the authors identified an antihypertensive and diuretic effect present in the methanolic extract of the leaves of *Eugenia mattosii* D. Legrand. In the study [E8], the hydroalcoholic extract of the leaves of *Eugenia jambolana* Lam., showed an antihypertensive and vasodilator effect in normotensive rats and SHR. Finally, in the study [E9], the aqueous extract of the leaves of *Eugenia dysenterica*, showed a hypotensive and bradycardic effect in normotensive rats, mediated by blockade of calcium channels. The described effects of *Eugenia* leaf extracts on the cardiovascular system include hypotensive, vasodilator, antihypertensive and diuretic mediated, depending on which extract originated it, by opening potassium channels, blocking calcium channels, activating of β -adrenergic receptors, or even via the muscarinic receptor/NO/sGC/cGMP. Some of these effects are related to polyphenolic constituents present in the extracts.

Keywords: vasorelaxant; blood pressure; chronotropism; pitanga; hypotensive.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição geográfica da espécie <i>Eugenia uniflora</i> L. pelo território Brasileiro.....	29
Figura 2 - Partes da planta <i>Eugenia uniflora</i> L.....	30
Figura 3 - Estrutura básica dos principais flavonoides.....	31
Figura 4 - Exemplo de flavonoides na forma livre e na forma glicosilada.....	31
Figura 5 - Parte aérea da <i>E. mattosii</i>	32
Figura 6 - Parte aérea da <i>E. dysenterica</i>	33
Figura 7 - Fruto e parte aérea da <i>E. jambolana</i>	34
Figura 8 - Regulação da pressão arterial: O sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	38
Figura 9 - Imagem exemplificando a camadas íntima, média e adventícia dos vasos.....	40
Figura 10 - Artigos selecionados por base de dados. Recife - PE, 2022.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Mecanismos Fisiopatológicos da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e sua medida nutricional atenuante.....	37
Quadro 2 - Principais espécies reativas de oxigênio e seus locais de ação.....	44
Quadro 3 - Definição dos descritores conforme idioma.....	53
Quadro 4 - Definição dos cruzamentos conforme idioma inglês.....	53
Quadro 5 - Definição dos cruzamentos de descritores conforme idioma	54
Quadro 6 - Distribuição das publicações quanto ao número do estudo, à base de dados, à autoria, ano de publicação, título com idioma no qual foi publicado e periódico.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Aqueous crude extract
ACH	Acetilcolina
AMPC	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ATP	Adenosina Trifosfato
Ca ²⁺	Cálcio
CAV	Centro Acadêmico de Vitória
COX	Ciclooxigenase
DAG	Diacylglicerol
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
ECA	Aqueous crude extract
EROs	Espécie Reativa de Oxigênio
FR	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
GMPc	Monofosfato Cíclico de Guanosina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IP3	Trifosfato de inositol
L-NAME	Inibidor não seletivo da NOS
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase

OMS	Organização Mundial de Saúde
PGs	Prostaglandinas
PKG	Proteína Quinase G
PHE	Fenilefrina
PLC	Fosfolipase C
PM	Plantas Medicinais
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
RI	Revisão integrativa
RVP	Resistência Vascular Periférica
SOD	Superóxido dismutase
SHR	Ratos Espontaneamente Hipertensos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	PLANTAS MEDICINAIS.....	21
2.1.1	Uso de plantas medicinais e políticas públicas	22
2.2	ATIVIDADES BIOLÓGICAS DAS PLANTAS.....	25
2.3	FAMÍLIA: Myrtaceae	26
2.3.1	Pitanga (<i>Eugenia uniflora</i> L.)	26
2.3.2	<i>Eugenia uniflora</i> L.....	27
2.3.3	<i>Eugenia mattosii</i>	30
2.3.4	<i>Eugenia dysenterica</i>	31
2.3.5	<i>Eugenia jambolana</i>	32
2.4	DOENÇAS CARDIOVASCULARES: ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS	33
2.4.1	Mecanismo de regulação da pressão arterial.....	34
2.4.2	Dados epidemiológicos da HAS	38
2.4.3	Sistema vascular.....	39
2.4.4	Estresse oxidativo e vasos sanguíneos	40
3	JUSTIFICATIVA	43
4	HIPÓTESE.....	44
4.1	PERGUNTA NORTEADORA	44
5	OBJETIVOS	45
5.1	OBJETIVO GERAL	45
5.2	OBJETIVOS ESPÉCIFICOS.....	45
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
6.1	TIPO DE ESTUDO.....	46

6.2	SELEÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA.....	46
6.3	SELEÇÃO DA AMOSTRA	49
6.4	ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	49
6.4.1	Critérios de inclusão	50
6.4.2	Critérios de exclusão.....	50
6.5	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS ARTIGOS.....	50
6.6	APRESENTAÇÃO DOS CRUZAMENTOS	50
7	RESULTADOS	54
8	DISCUSSÃO.....	64
9	CONCLUSÃO.....	70
	REFERÊNCIAS	71
	GLOSSÁRIO	84
	ANEXO A - RELAÇÃO NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (RENISUS).....	86

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, o uso de plantas medicinais é considerado uma prática difundida pela população com a finalidade de tratar e curar enfermidades (MERA et al., 2018), sendo importante para as pesquisas de bases farmacológicas e para o desenvolvimento de novos fármacos, podendo tais plantas serem utilizadas com fins terapêuticos, exercendo algum tipo de ação farmacológica.

A prática do uso de plantas medicinais se reinventa ciclicamente na cultura de nossa população, sendo que, aproximadamente, 80% da população mundial utilizam produtos à base de plantas medicinais e, deste total, 85% estão fazendo uso de plantas medicinais e de extratos vegetais (WHO, 2011).

No Brasil este registro chega a 82%, advindo pelo conhecimento tradicional na medicina tradicional indígena, quilombola, entre outros povos e comunidades tradicionais (BRASIL, 2012).

O Brasil se destaca não apenas por sua flora megadiversa, mas por possuir um enorme potencial farmacológico, consequência direta da grande diversidade biológica presente no país (GIULIETTI et al., 2005). Este fator, ligado a outras questões socioambientais e culturais, (CASTILHOS, 2022 *apud* CAVAGLIER & MESSEDER, 2014), reforça a grande prevalência da população que ainda utiliza as plantas medicinais como recurso terapêutico para a prevenção e o tratamento de doenças.

A partir das plantas e seus derivados vegetais, podem ser obtidos os medicamentos fitoterápicos, que contêm substâncias bioativas e são utilizados com a finalidade de prevenir e tratar doenças ou aliviar sua sintomatologia, principalmente, como recurso terapêutico no âmbito da Atenção Primária à Saúde¹ (APS).

Dentre as doenças para as quais se utilizam as plantas medicinais, podemos destacar as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) (AMOROZO, 2002),

¹ APS: Atenção Primária à Saúde: Caminho para os serviços de saúde mais efetivo, sendo considerado o centro de comunicação das redes de atenção à saúde, no qual se coordenam os fluxos e contrafluxos deste sistema interligado da rede (MENDES, 2010), considerada, também, como uma importante estratégia que visa atender, de forma regionalizada e contínua a maior parte das necessidades de saúde da população. A Política de Atenção Básica considera equivalentes os termos APS e Atenção Básica (AB) (BRASIL, 2011).

que representam um dos principais desafios de saúde para o desenvolvimento global, tendo sido responsáveis, em 2019, por 41,8% do total de mortes ocorridas prematuramente, na faixa etária entre 30 e 69 anos de idade, principalmente, acometidos pelas doenças cardiovasculares (OLIVEIRA, 2022).

Entre as DCNTs mais prevalentes, destacam-se as doenças cardiovasculares (DCVs). As DCVs são a principal causa de morte no mundo, destacando-se, entre elas, a doença isquêmica do coração e a cerebrovascular como as principais causas de óbitos (MALTA et al., 2020). Entre essas principais causas supracitadas, 116.133 mil foram ocasionadas por doenças isquêmicas do coração e 102.965 mil por doenças cerebrovasculares (DATASUS, 2019).

As DCVs são líderes de mortalidade também no Brasil. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2021), cerca de 14 milhões de brasileiros têm alguma doença no coração e cerca de 400 mil morrem por ano em decorrência dessas enfermidades, o que corresponde a 30% de todas as mortes no país.

Além da alta prevalência destas doenças, elas também são responsáveis pelos mais elevados custos na assistência médica internações hospitalares e medicamentos, produzindo um impacto econômico e elevando os gastos públicos diretos e indiretos (VILELA et al., 2014). Dados do DATASUS (2021) mostram que, no período de 2018 a 2021, as DCVs geraram um gasto de R\$ 1,4 bilhão em hospitalizações para o Sistema Único de Saúde e levaram à morte 77.290.

No Brasil, de 2008 a 2019, os principais grupos de procedimentos cardiovasculares clínicos e cirúrgicos perfizeram 8.743.403 procedimentos pagos pelo SUS (OLIVEIRA, 2022). Em 2018, só a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi responsável por 59% do custo direto (mais de R\$ 2 bilhões por ano), considerando gastos do SUS com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos (NILSON et al., 2019). Segundo Siqueira e Colaboradores (2017), no Brasil, esse custo com DCV é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares, tornando esse problema de saúde pública.

Para auxiliar no tratamento e na prevenção das DCVs, existem várias propriedades das plantas que podem ter efeitos benéficos no sistema cardiovascular. Alguns dos metabólitos secundários das plantas², como os

² Metabólitos secundários: são substâncias produzidas em pequenas quantidades, e, em contraste com os primários, nem sempre estão envolvidos em funções vitais do vegetal ou mesmo presente em todos eles. Além disto, são conhecidos por serem sintetizados em tipos celulares especializados e em

polifenóis, flavonoides e taninos, possuem atividade antioxidante que podem diminuir o risco de desenvolver DCV (STOCLET et al., 2004).

Neste contexto, algumas espécies de plantas medicinais são bastante conhecidas em virtude do seu uso popular para o tratamento de doenças do sistema cardiovascular, além de integrar a lista da RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), criada com o intuito de difundir o uso de plantas medicinais pelos brasileiros no sistema público de saúde, sendo constituída por várias espécies vegetais com intuito de promover segurança, eficácia e qualidade, das plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia. Dentre elas, as plantas do gênero da *Eugenia*, pertencentes à família Myrtaceae, são plantas nativas do Brasil (FLORA DO BRASIL, 2017). Na medicina popular, a infusão da folha de algumas das espécies da *Eugenia* é utilizada na forma de chá, por apresentar ação anti-hipertensiva, (CONSOLINI et al., 1999).

Desta forma, o presente estudo buscou levantar os efeitos farmacológicos descritos na literatura de extratos de folhas das diferentes espécies de *Eugenia* sobre o sistema cardiovascular em roedores. Esse levantamento pode, futuramente, servir de subsídio para nortear outras pesquisas que auxiliem na descoberta de novos extratos à base de plantas medicinais para a prevenção e/ou o tratamento das doenças cardiovasculares.

distintos estágios de desenvolvimento, tornando seu isolamento e purificação mais trabalhosos. Estes constituintes químicos são extremamente diversos. Cada família, gênero, e espécie produzem uma categoria química característica ou uma mistura delas, e elas, por vezes, podem ser utilizadas como caracteres taxonômicos na classificação das plantas (BELL et al. 1980; WAKSMUNDZKA-HAJNOS; SHERMA; KOWALSKA, 2008). A produção desses componentes tem como função proteger a planta contra herbívoros, ataque de patógenos, bem como beneficiá-la na competição com outros vegetais. Além disso, favorecem a atração de polinizadores, de animais dispersores de sementes, bem como microrganismos simbiotes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PLANTAS MEDICINAIS

O uso de plantas medicinais é tão antigo quanto a espécie humana (MACIEL et al., 2002). Seu uso se apresenta como base na tradição familiar, favorecendo a integralidade do cuidado na atenção primária à saúde (APS), além de valorizar o saber popular e o autocuidado (PATRÍCIO et al., 2022).

As plantas medicinais são definidas por Badke, (2011) como aquelas capazes de produzir princípios ativos³, restaurando o equilíbrio orgânico ou a homeostasia nos casos de enfermidades. Elas apresentam inúmeros constituintes que, quando testados, podem apresentar efeitos sinérgicos entre os diferentes princípios ativos devido à presença de compostos ou estruturas diferentes contribuindo para a mesma atividade (MACIEL et al., 2002).

É provável que a utilização das plantas como medicamento seja tão antiga quanto o próprio homem, constituindo parte importante da medicina tradicional, tendo seu uso empírico e etnofarmacológicos de várias espécies sendo utilizadas para o direcionamento de diversos estudos (TOMAZZONI et al., 2006).

Um dos marcos históricos importantes sobre a sua utilização no mundo foi durante a conferência de Alma Ata⁴ em 1978, na qual foi reconhecido o uso de plantas medicinais e de fitoterápicos com finalidade profilática, curativa e paliativa (IBIAPINA et al., 2014).

No Brasil, em consonância com o fortalecimento deste conceito ampliado de saúde a partir do movimento da reforma sanitária iniciado na década de 70, foi regulamentada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC). Esta política visa ampliar as opções terapêuticas oferecidas aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), com garantia ao acesso às plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006a), e estabelece diretrizes e linhas prioritárias para o

³ **Princípios ativos** são os componentes químicos produzidos pelas **plantas**, que lhes conferem alguma atividade terapêutica na busca pela prevenção e cura de doenças.

⁴ De acordo com a Declaração de **Alma-Ata**, ações dos diferentes atores internacionais deveriam ser estimuladas no sentido de diminuir as diferenças no desenvolvimento econômico e social dos países, para que se atingisse a meta de saúde para todos no ano 2000, reduzindo-se a lacuna existente entre o estado de saúde dos países em desenvolvimento e desenvolvidos. Naquela ocasião, chegou-se ao consenso de que a promoção e a proteção da saúde dos povos são essenciais para o contínuo desenvolvimento econômico e social e, conseqüentemente, condição única para a melhoria da qualidade de vida dos homens e para a paz mundial. O apelo lançado em Alma-Ata foi um marco fundamental e representou o ponto de partida para outras iniciativas.

desenvolvimento de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.

2.1.1 Uso de plantas medicinais e políticas públicas

A utilização das plantas medicinais para o tratamento de doenças apresenta, fundamentalmente, no Brasil, influências da cultura indígena, africana, europeia e, principalmente, por influência da cultura portuguesa, além de suas diversidades e das diferentes tradições culturais (MARTINS et al., 2000).

No Brasil, diversas substâncias foram descobertas a partir do conhecimento popular e da percepção holística do homem na sua relação com a natureza (AGRA et. al., 2007), o que possibilitou identificar, nas plantas medicinais, substâncias que, ao entrarem em contato com o organismo, produzem algum tipo de ação farmacológica, através dos seus metabólitos secundários (TAIZ; ZEIGER, 2006).

Mesmo com o incentivo da indústria farmacêutica para a utilização de medicamentos alopáticos, grande parte da população utiliza das práticas complementares para a manutenção da saúde, como o uso das plantas medicinais, empregada para aliviar ou mesmo curar várias enfermidades (BADKE et al., 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 80% da população que utiliza planta medicinal (PM) ainda têm dificuldade quanto ao acesso à APS, por não estar localizado em área adscrita ou por não possuir recursos para adquirir os medicamentos prescritos (OMS, 2007), o que pode justificar este percentual na utilização da medicina tradicional e alternativa para cuidado à saúde, pois são de baixo custo, de fácil acesso e aquisição (DUTRA, 2019), além de estar relacionado, principalmente, com a tradição cultural para fins medicinais (BRUNING et al., 2012; VEIGA, JR et al., 2005) facilitando, assim, a busca por esta prática popular. Além disso, boa parte do percentual que utiliza PM é composta por pessoas que acreditam na ausência de efeitos colaterais/tóxicos (ALMEIDA et al., 2022).

Geralmente o conhecimento de plantas com fins terapêuticos é praticado sem acompanhamento médico (ALMEIDA et al., 2022), representando um perigo potencial para a população, pois existe a possibilidade de interação entre esses produtos (ZENI et al., 2017) e o desenvolvimento de efeitos adversos e tóxicos. A crescente busca por recursos alternativos como forma de tratamento favoreceu a difusão exacerbada e o seu uso indiscriminado, pois, muitas vezes, o discurso que

“por ser natural, não faz mal”, passou a ser reproduzido como um conceito de que as plantas medicinais não representam quaisquer riscos para a saúde (VEIGA JUNIOR et al., 2005).

Esta falta de informação e orientação quanto à utilização das plantas medicinais contribuiu para a cultura estabelecida da automedicação, o que é preocupante, principalmente, quando a mesma é realizada em conjunto com outros medicamentos (sejam eles de base fitoterápica ou de natureza alopática), podendo levar a efeitos adversos ou tóxicos.

A necessidade de mudanças no âmbito da saúde pública fez surgir novas práticas como alternativas para o processo de cuidado a saúde. Com base nessas necessidades, foram iniciadas a sua implementação pelo primeiro nível de assistência (o da APS) perpassando, também, aos outros níveis de complexidade, observando-se, principalmente, as particularidades de cada indivíduo (FERREIRA, 2017).

Além disso, houve a necessidade da criação de uma política na área de plantas medicinais e fitoterápicas que pudesse oferecer subsídios tanto ao setor de tecnologia para desenvolvimento de novos medicamentos com base nas plantas disponíveis em nossa biodiversidade (BORGES et al., 2018) quanto aos profissionais de saúde, para que os mesmos conseguissem orientar os usuários quanto à segurança no uso, pois, muitas plantas medicinais possuem efeitos adversos e, em doses elevadas, podem apresentar toxicidade ao organismo, além de, também, provocarem interações com outras plantas ou com medicamentos sintéticos (SILVEIRA et al., 2008). Disto resulta a necessidade da disseminação de informações a respeito do uso racional das plantas medicinais.

Em resposta às crescentes mudanças no âmbito da saúde, o Ministério da Saúde estabeleceu diretrizes através da criação de uma Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas (PNPMF) que viesse oferecer subsídios aos profissionais de saúde quanto à orientação adequada sobre o uso das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, aprovada através do Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006, com o objetivo de ampliar as opções terapêuticas aos usuários do SUS com garantia de acesso aos produtos e serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia, eficiência e qualidade (BRASIL, 2006).

Segundo Caffaro e Colaboradores (2015), a ampliação do conceito de saúde e a elaboração da **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**

(RENISUS) em 2009, impulsionou pesquisas farmacológicas com plantas medicinais. Desde então, houve um crescimento nas publicações, além de difundir o uso de plantas medicinais pelo Sistema Único de Saúde (SUS), pois a medicina popular vem contribuindo efetivamente para os avanços farmacológicos, além de ampliar e garantir o acesso às plantas medicinais, fitoterápicos e outros serviços relacionados (BRASIL, 2006a).

A criação desta política (PNPMF), além de ter sido um avanço para a promoção à saúde e uma conquista da participação social, veio como um acréscimo para que os profissionais de saúde pudessem orientar adequadamente os usuários quanto à utilização das plantas medicinais, contemplando o sujeito em todos os seus aspectos, além de promover uma forma de cuidado baseado na integralidade do sujeito, estimulando ações intersetoriais e facilitando o vínculo do profissional com a comunidade, garantindo, ao usuário, a autonomia na sua gestão do cuidado (BRASIL, 2012).

Medeiros e Cabral (2002) ressaltam, ainda, que o emprego das plantas medicinais, como integrante dos programas da APS, pode ser uma alternativa terapêutica, por apresentarem um baixo custo, facilidade na aquisição e pode vir a contribuir na terapia do usuário, principalmente por abranger a totalidade do que se entende sobre o processo saúde-doença, além de fortalecer a cultura popular.

A reorganização dos serviços de saúde, após o processo de reforma sanitária, possibilitou a mudança no cenário, desconstruindo o cuidado centrado na doença e com fins curativos, para um olhar abrangente que vai além desses aspectos somáticos.

Mesmo após esta transição, com a instituição das ESF, no intuito de reorganizar as práticas da atenção à saúde, ainda existem lacunas entreabertas, o que dificulta a eficácia deste processo, visto que, a cultura do modelo biomédico ainda é bastante presente e atuante.

Apesar do fortalecimento do uso destas práticas, através da criação da PNPMF em 2006, ainda assim, existem impasses, por parte dos profissionais de saúde, quanto à orientação e prescrição de medicamentos fitoterápicos e do uso de plantas medicinais para o tratamento de diversas afecções, justificados pela falha na formação curricular dos cursos de saúde e, principalmente, quanto à ausência de disciplinas voltadas ao uso da medicina popular.

Segundo Ogava (2003), isso está atrelado à formação profissional, principalmente na categoria médica, que ainda foca nas suas especialidades, esquecendo-se, muitas vezes, de olhar o sujeito imerso em sua integralidade caracterizado pelo pluralismo terapêutico. Porém, apesar de, muitas vezes, os profissionais desconhecerem as terapias complementares, a grande maioria aprova sua inclusão nos serviços de saúde, a fim de ampliar as opções terapêuticas (SALLES, 2008), e garantir ao usuário uma maior disponibilidade de recursos que contemplem uma melhor alternativa de tratamento, além de aproximar o usuário ao protagonismo do seu autocuidado, assegurando a utilização de alternativas complementares (o uso de plantas medicinais) como fonte segura para o cuidado e promoção à saúde.

É imprescindível ainda que os profissionais de saúde conheçam e discutam, durante a realização da consulta ou até mesmo nas atividades coletivas, a importância destas práticas tradicionais e historicamente difundidas em relação ao uso de PM, para que possam atuar de forma efetiva na resolução dos reais problemas de saúde, utilizando o conhecimento popular como interface para uma melhor prescrição terapêutica.

2.2 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DAS PLANTAS

As plantas medicinais são capazes de produzir efeitos biológicos, por apresentarem, em sua composição, uma ampla variedade de compostos bioativos com propriedades profiláticas e/ou terapêuticas (VEGGI, 2009).

Segundo Rezende e colaboradores (2016), as substâncias ativas encontradas em várias partes da planta são utilizadas pela indústria farmacêutica para a produção de medicamentos e, por esta razão, muitos estudos com plantas medicinais vêm sendo cada vez mais realizados, a fim de identificar novos compostos com atividades biológicas.

Essas substâncias, responsáveis pelas atividades biológicas nas plantas, são oriundas do metabolismo secundário das plantas que, além de conferir ao vegetal um fator de proteção contra ataques de agentes externos e microrganismos, são estes mesmos ativos os responsáveis na produção de fitoterápicos e desenvolvimento de novos fármacos (DUTRA, 2019).

Segundo Tayz (2004), os principais metabólitos secundários estão classificados em três grupos de acordo com sua rota biossintética: terpenos,

compostos fenólicos e compostos contendo nitrogênio. Os compostos fenólicos são conhecidos por apresentarem potentes ações antioxidantes, podendo agir como redutores de oxigênio singlete, atuando nas reações de oxidação lipídica (RODRIGUES et al., 2016; SOUZA, 2013).

O teor dos compostos ativos presentes nos vegetais, ou simplesmente conhecido como metabólitos secundários, irá definir a atividade biológica exibida em cada planta, tais como atividade antioxidante, anti-hipertensiva, antimicrobiana, entre outras diversas finalidades terapêuticas. Em contrapartida, segundo Costa e colaboradores (2011), seu uso sem respaldo científico e indiscriminado, configura-se como uma prática perigosa, podendo apresentar algum efeito tóxico e prejudicial à saúde.

Por isso, vários estudos enfatizam a avaliação da ação desses componentes bioativos, a fim de priorizar a qualidade e segurança desses produtos, associando conhecimentos com base em suas atividades farmacológicas e efeitos tóxicos, sua posologia e os aspectos clínicos associados às substâncias naturais, evitando uma propagação de uso inadequado e permitindo que o seu uso seja eficaz e não danoso (JORDAN et al., 2010).

2.3 FAMÍLIA: Myrtaceae

2.3.1 Pitanga (*Eugenia uniflora* L.)

Myrtaceae constitui uma das mais importantes famílias de Angiospermas no Brasil (LANDRUM & KAWASAKI, 1997), correspondendo a 1,32% do total de angiospermas conhecidas, sendo assim, bastante representativa, considerando um total de 400 famílias (SOARES-SILVA, 2000). Esta família é dividida em duas subfamílias, a Leptospermoideae, que apresenta espécies com frutos secos encontrados em sua maioria na Austrália, e a Myrtoideae que possui espécies com frutos carnosos, encontrados principalmente na América Central e América do Sul (DAMETTO, 2014).

No Brasil, as espécies nativas pertencem à subfamília Myrtoideae e, segundo Sobral e Colaboradores (2009), são registrados 23 gêneros e cerca de 997 espécies distribuídas, principalmente, na Floresta Atlântica. É considerada uma das famílias mais bem representadas no Brasil, e compreende diversos tipos de

vegetação como: Mata Atlântica de encostas, floresta Amazônica, restinga e Cerrado (MORAIS et al., 2014).

Segundo Lorenzi e Colaboradores (2006), a família Myrtaceae apresenta grande potencial econômico e, muitas de suas espécies, são utilizadas com finalidade alimentícia, a exemplo das espécies de *Psidium guajava* L. (goiaba) e *Eugenia uniflora* L. (pitanga).

O gênero *Eugenia* é considerado o gênero mais importante desta família e com as espécies de alto valor farmacológico, como a *E. uniflora* (Pitanga), *E. dysenterica* (Cagaita ou cagaiteira), *E. jambolana* (Jamelão), *E. mattosii* (Pitanga anã) e a *E. brasiliensis* (Grumixameira) (BAG et al., 2012).

2.3.2 *Eugenia uniflora* L.

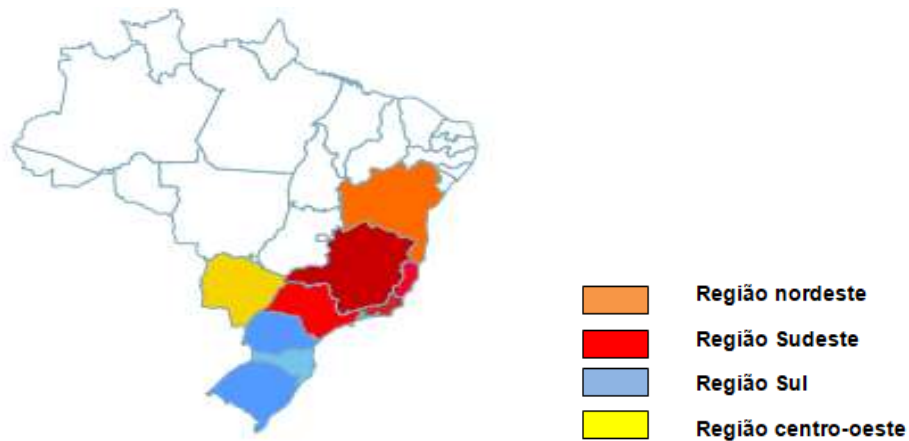
Eugenia uniflora L., popularmente conhecida como Pitanga ou pitangueira, é uma planta nativa, porém, não endêmica no Brasil, também distribuída em outros países da América do Sul, como Argentina, Paraguai e Uruguai (BEZERRA et al., 2018). Seus nomes populares mais conhecidos são pitanga (que significa “vermelho profundo” em Tupi) e pitangueira, porém, há outros nomes, como pitango, cereja brasileira, cereja pitanga, ibitanga, pitangatuba, ginja, nangapiry, cereja cayena, cereja do Suriname, que podem variar entre as diferentes regiões do Brasil (COSTA et al., 2013; ALMEIDA et al., 1995).

No Brasil (**Figura 1**), ocorrem nas regiões Nordeste (Bahia), Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo) e Sul (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina) (Flora do Brasil, 2017). Segundo Franzon (2008), os centros de diversidade que têm a pitangueira como espécie nativa são: Nordeste (Caatinga), Sul/Sudeste, Brasil central (Cerrado) e (Mata atlântica).

É considerada como uma espécie bastante versátil, encontrada em diferentes tipos de vegetação e ecossistemas, incluindo florestas, restingas, ambientes áridos e semiáridos do nordeste brasileiro, além de serem amplamente distribuída em outros países, características inerentes a sua boa capacidade de adaptação e fácil cultivo (VEGGI, 2009).

A pitanga é uma fruta tipo baga, globosa, com sete a dez sulcos longitudinais de 1,5 a 5,0 cm de diâmetro, que possui aroma característico intenso e sabor doce e ácido (SOUZA, 2013).

Figura 1 - Distribuição geográfica da *Eugenia uniflora* L.

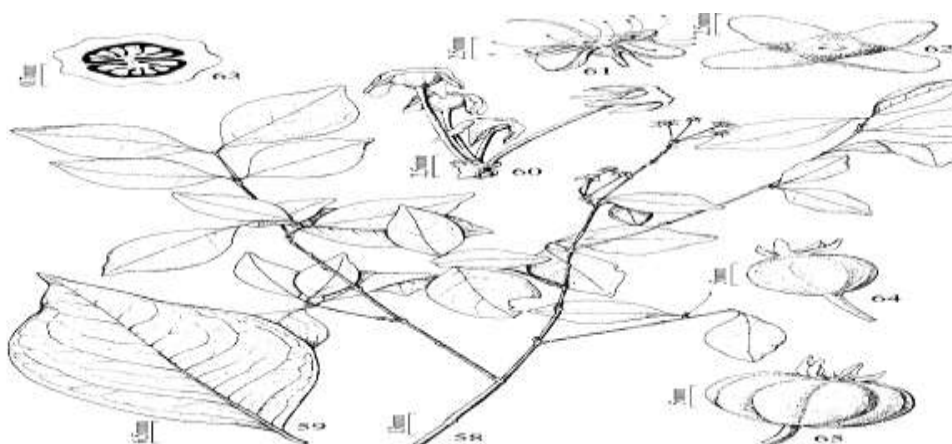


Fonte: (FLORA DO BRASIL, 2017)

Eugenia uniflora L. foi descrita pela Farmacopeia brasileira (2010) como:

As folhas da *Eugenia uniflora* L. são simples, ovais laceoladas, em geral com 4,5 cm a 6,2 cm de comprimento e 2,0 cm a 2,7 cm de largura, glabras, membranáceas a levemente coriáceas, com ápice agudo a acuminado, por vezes levemente falcado, base aguda a obtusa, margem inteira, penínérveas, com nervura principal mais proeminente na região mediano basal da face abaxial. Nervação camptódromo-broquidódroma, cada nervura secundária partindo em ângulo agudo em relação à principal, anastomosando-se com sua superior subsequente, de modo a formar uma série de arcos nas proximidades do bordo foliar; as nervuras secundárias e de ordem superior determinam aréolas incompletas, com terminações vasculares livres. Pecíolo com 0,3 cm a 0,6 cm de comprimento (Ministério da Saúde, 2015, p. 12).

Figura 2 – Partes da planta *Eugenia uniflora* L.



Fonte: (ROMAGNOLO et al., 2006)

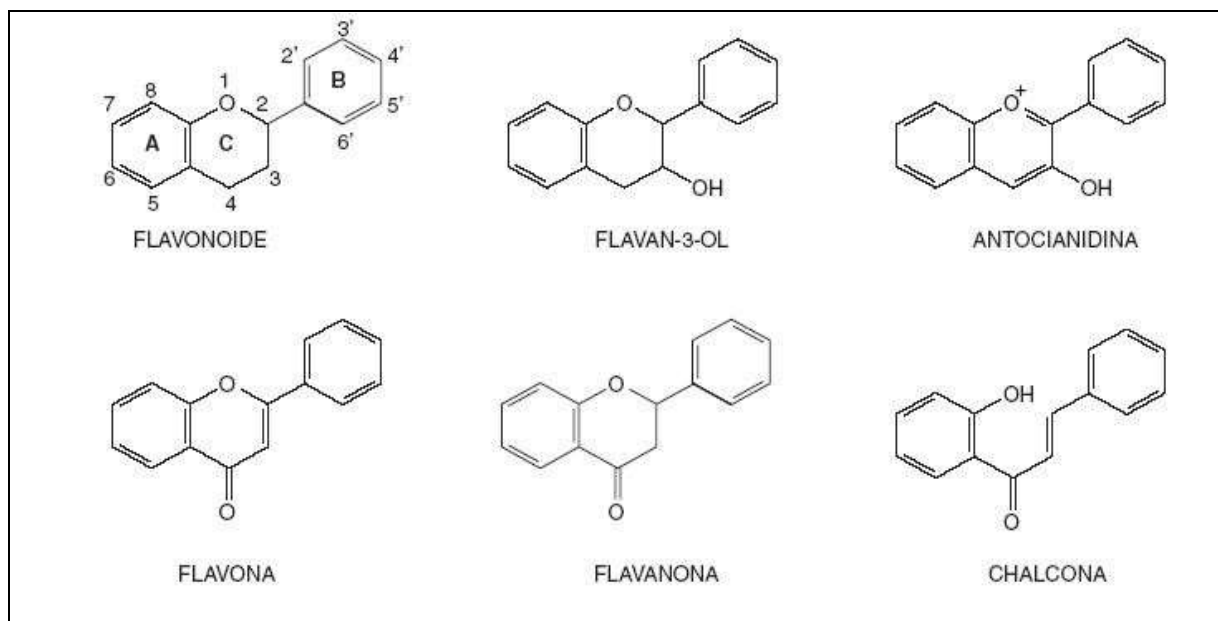
Eugenia uniflora L. é uma espécie rica em compostos fenólicos atribuídos à presença de antocianinas em concomitância aos teores de flavonoides e carotenoides, o que fazem deste fruto uma fonte promissora de compostos antioxidantes (DENARDIN et al., 2014). Seus compostos fenólicos são provenientes da via do acetato e da rota do ácido chiquimato, apresentando anéis aromáticos com grupo hidroxila (RODRIGUES et al., 2016). Além destes compostos, a espécie apresenta alto teor de vitamina C, vitamina A, riboflavina (B12) (COSTA et al., 2013).

Segundo De Souza e Colaboradores (2018), a partir de uma análise fitoquímica realizada nas folhas da pitangueira, foram identificados à presença de ácido gálico, sitosterol e triterpenos, além disso, também foram encontrados óleos essenciais, os quais apresentaram atividade antimicrobiana.

As folhas da pitangueira possuem propriedades medicinais e são empregadas na medicina popular para o tratamento de febre, doenças do estômago, hipertensão, obesidade, reumatismo e bronquite. Também tem ação farmacológica na atividade ansiolítica, antiinflamatória e diurética (BEZERRA et al., 2018), além de apresentarem eficácia para atividade cardiovascular (MAGINA et al., 2009; COLE, HABER & SETZER, 2007).

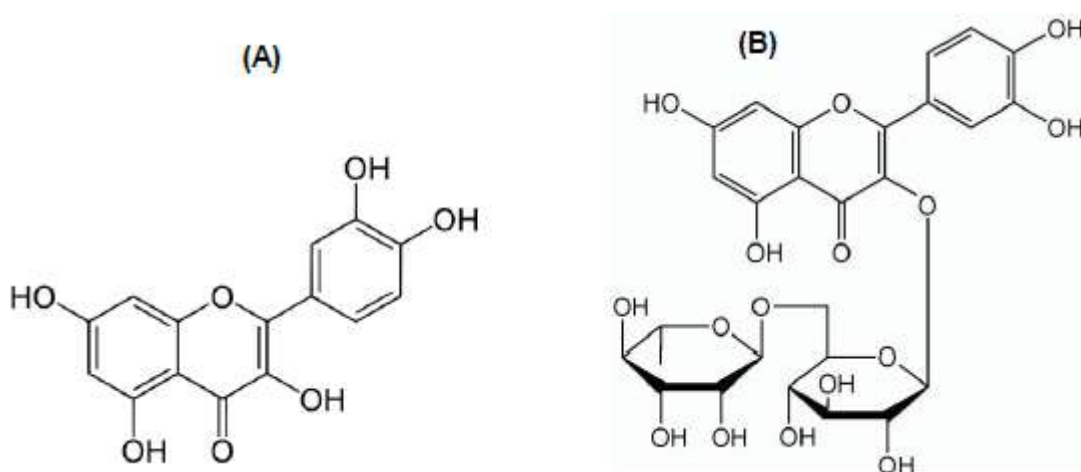
Segundo o conhecimento popular relatado na literatura, o chá da folha e da casca de *Eugenia uniflora* L. apresenta propriedades medicinais e é utilizado para aliviar os sintomas da dor de cabeça, garganta e reumatismo (ROVEDDER et al., 2016). Além disso, suas folhas são usadas popularmente para fins de atividade antiinflamatória (RATTMANN et al., 2012) e anti-hipertensiva (IBIKUNLE et al., 2011), porém, ainda são escassos estudos ao que se refere o seu potencial terapêutico para atividade cardiovascular.

Figura 3 - Estrutura básica dos principais flavonoides.



Fonte: American Chemical Society, 2016.

Figura 4 - Exemplo de flavonoides na forma livre e na forma glicosilada: (A) quercetina e (B) rutina.



Fonte: DEWICK, 2009.

2.3.3 *Eugenia mattosii*

A espécie *E. mattosii*, faz parte, também, da família da Myrtaceae, é popularmente conhecida como Cambuí, cerejinha ou pintanguinha de mattsos, e compreende espécies de árvores e arbustos, distribuídas principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do mundo (WILSON, 2011), se destacando pelo número de espécies e suas potencialidades alimentares, principalmente, na região Sul do Brasil. Seus frutos e suas folhas apresentam grande quantidade de compostos fenólicos, terpenos, flavonoides e esteroides, que apresentam grande

potencial para atividade gastroprotetora, antinociceptiva e hipotensora (VECHI, 2018).

Figura 5 – (A) Parte aérea da *E. mattosii*



Fonte: VECHI, 2018.

2.3.4 *Eugenia dysenterica*

A espécie *Eugenia dysenterica* DC, popularmente conhecida como CAGAITA ou CAGAITEIRA, pertence à família Myrtaceae, sendo uma planta nativa do cerrado. A mesma é conhecida por apresentar compostos com atividade antioxidante, como os carotenoides, as vitaminas E e C, e diversos compostos fenólicos que possuem efeitos benéficos à saúde (ZUNINGA et al., 2018).

Na medicina popular, o chá das suas flores é utilizado para tratar infecções renais e suas folhas e as cascas possuem ação farmacológica e são utilizadas como substância diurética e adstringente (QUEIROZ et al., 2015) e também para o tratamento de doenças cardiovasculares (SILVA et al., 2010).

Figura 6 – Parte aérea da *E. dysenterica*



Fonte: Mauricio, 2010 - UnB

2.3.5 *Eugenia jambolana*

A *E. jambolana* pertence à família Myrtaceae, é encontrada em todo o subcontinente Asiático, na África Oriental e América do Sul (CHAPLA, 2014). No Brasil é conhecida principalmente como jambolão, mas também é popularmente chamada de jamelão ou jambú.

Na medicina tradicional, suas folhas e frutos são utilizados para o tratamento da diabetes (AUSTIN, 2009). Suas folhas possuem grande quantidade de substâncias metabólicas, como os flavonóides e terpenoides (BALIGA et al., 2011). Seus frutos são comestíveis e possuem atividade adstringente, estomáquico, diurético e antidiabético (TIMBOLA et al., 2002), além de possuírem forte atividade antioxidante devido à presença de vitamina C em seus frutos.

Figura 7 – Fruto e parte aérea da *E. jambolana*



Fonte: CHAPLA, 2014

2.4 DOENÇAS CARDIOVASCULARES: ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

Atualmente, vivemos num cenário epidemiológico imerso pela prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (WEHRMEISTER et al., 2022), a exemplo do Diabetes mellitus (DM), da dislipidemia e da hipertensão arterial sistêmica (HAS). As doenças cardiovasculares⁵ (DCV) representam uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo, sendo responsáveis por grande percentual do número de internações (FIGUEIREDO et al., 2020), além de serem consideradas um grave problema de saúde pública, sendo responsáveis por um total de 27% de todas as mortes na população brasileira acima de trinta anos de idade (COSTA et al., 2021).

Segundo dados coletados pelo Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS), no período de 2018 a 2021, houve um total de 725.658 internações e 74.298 óbitos por doenças cardiovasculares no Brasil (AGUIAR et al., 2022). Neste mesmo período, na região Nordeste, esses dados representaram 22,7% das internações e 23,1% dos óbitos por razões cardiovasculares (AGUIAR et al., 2022).

Também no cenário nacional, dados do Global Burden of Disease (GBD, 2017), apontam que, embora as taxas de mortalidade por DCV tenham diminuído nos últimos anos, o número total de mortes por DCV aumentou, provavelmente como resultado do crescimento e envelhecimento da população. Já as hospitalizações para procedimentos cirúrgicos por DCV, no período de 2008 a 2019, aumentaram

⁵ Segundo Ribeiro (2011), as doenças cardiovasculares (DCV) são alterações no funcionamento do sistema cardíaco, sendo este responsável por transportar oxigênio e nutrientes necessários às células para essas executarem suas tarefas.

64%, contabilizando um total de gasto nessas hospitalizações de R\$ 9.378.278 em 2019 (OLIVEIRA et al., 2022).

Essa realidade é devido a algumas consequências como a diminuição das doenças infecciosas agudas associada à maior expectativa de vida populacional (FREIRE et al., 2017), alterações no estilo de vida e condições socioeconômicas.

Segundo o ministério da saúde (2016), vários são os fatores de risco para o desenvolvimento das DCVs, podendo ser citados:

Tabagismo, dislipidemias, hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus (DM), obesidade e sobrepeso, sedentarismo, dieta pobre em vegetais e frutas, uso de álcool, estresse psicossocial, e idade acima de 45 anos para homens e 55 anos para mulheres, principalmente, atrelado com a baixa produção de hormônios nesta faixa etária (Brasil, 2016).

As modificações no estilo de vida e o controle dos fatores de risco modificáveis, ou seja, aqueles sobre os quais podem ser trabalhados com o paciente e seus profissionais de saúde, a exemplo da obesidade, HAS, Diabetes mellitus (DM), tabagismo, sedentarismo, entre outros, são considerados como a base do tratamento e controle das DCVs (FREIRE et al., 2017).

A HAS, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2014) é considerada como um dos principais problemas e agravos de saúde pública, além de ser um fator de risco (FR) para morte por doenças cardiovasculares (DCV) e responsável pela maior parte das despesas com assistência ambulatorial e hospitalar (OLIVEIRA et al., 2022).

2.4.1 Mecanismo de regulação da pressão arterial

A hipertensão arterial sistêmica⁶ (HAS), comumente conhecida como pressão arterial elevada, permanece sendo um dos principais determinantes de morbidade e mortalidade no país e no mundo (JULIÃO et al., 2021), sendo considerada uma condição multifatorial que acomete aproximadamente 25% da população adulta do mundo, com previsão de aumento para 29% dos casos da doença em até 2025

⁶ Hipertensão Arterial Sistêmica: É caracterizada como uma condição clínica causada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial, sendo, consequentemente, um dos maiores fatores de riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, caracterizada pelos níveis pressóricos acentuados entre os valores ≥ 140 e/ou 90 mmHg (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020). Sua regulação é uma das funções fisiológicas mais complexas, pois depende de uma série de ações integradas de vários sistemas atuantes em conjunto, desde o sistema cardiovascular, o renal, mecanismos neurais e endócrinos, tentando, assim, manter a homeostase e evitando o aumento descompassado da pressão sistólica e diastólica.

(KEARNEY et al., 2005). Segundo Kearney (2005), a alta prevalência de HAS no mundo inteiro contribuiu para a atual pandemia de doenças cardiovasculares, por ser considerado o principal pilar do mecanismo aterosclerótico. No Brasil são mais de 38 milhões de brasileiros, acima de 18 anos, diagnosticados com HAS de acordo com os dados da Pesquisa Nacional de Saúde (2019).

A etiologia da HAS vem sendo extensamente estudada e, os diferentes fatores e mecanismos etiológicos, sejam eles ambientais ou genéticos, tornam esta enfermidade uma doença multifatorial e complexa, o que aumenta a dificuldade para o seu tratamento (SHIMBO et. al., 2010).

A pressão arterial é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) (SANJULIANI, 2002) Existem diversos mecanismos que ajudam a manter constante a pressão arterial. De maneira geral, esses mecanismos atuam em três parâmetros cardiovasculares: ou atuam sobre o tônus dos vasos (dilatação e contração), ou sobre o débito cardíaco (por meio da frequência cardíaca ou do volume de ejeção) ou ainda sobre o volume sanguíneo (alterações hemodinâmicas).

O sistema dopaminérgico também exerce sua ação pela ativação de receptores acoplados à proteína G. A estimulação destes receptores é capaz de regular a excreção de água e eletrólitos atuando indiretamente sobre a hemodinâmica renal e pela liberação de hormônios e peptídeos vasoativos, por meio de sua direta de inibição de reabsorção de sódio na porção proximal do néfron, o que auxilia regular a pressão arterial (PINHEIRO, 2019).

A acentuada vasoconstrição pode ser mediada pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), do sistema renina angiotensina e pode depender, em parte, da falência do endotélio em promover vasodilatação compensatória (GONSALEZ et al., 2018). Do ponto de vista vascular, a PA aumentada está relacionada, dentre alguns fatores, com a diminuição da capacidade do leito vascular de responder a estímulos vasorrelaxantes associada com a hiperresponsividade a seus estímulos contráteis (KEARNEY et al., 2005).

Segundo Sanjuliani (2002), a contratilidade e o relaxamento dos vasos, o volume sanguíneo circulante, o retorno venoso e a frequência cardíaca podem influenciar no Débito cardíaco (DC). Os dois primeiros são regulados por um mecanismo mais agudo, chamado de reflexo barorreceptor, que regula de segundo-a-segundo oscilações da pressão arterial e as corrige imediatamente por

meio de ativação/inibição do sistema nervoso autônomo (SNA), o qual tem participação importante no controle normal da PA e pode estar alterado em pacientes com HA essencial⁷ (SANJULIANI, 2002).

Quadro 1 – Mecanismos Fisiopatológicos da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e sua medida nutricional atenuante

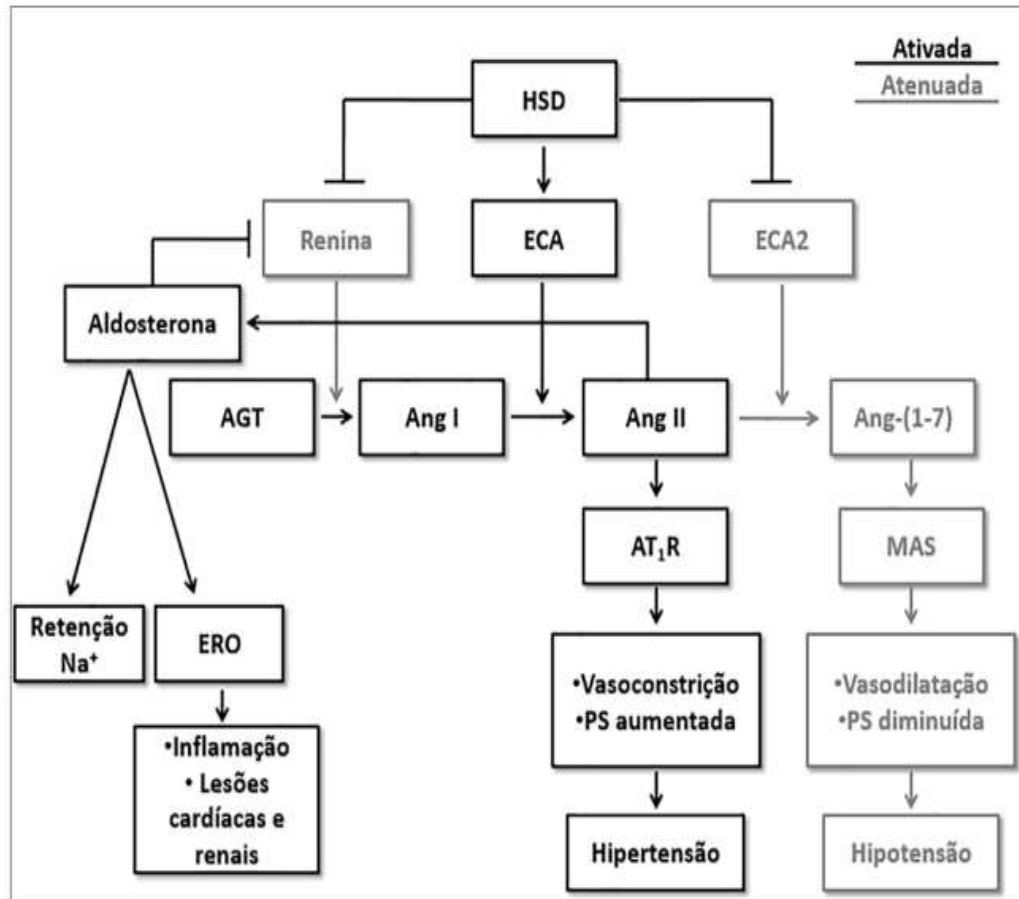
MECANISMOS	CONSEQUÊNCIAS
Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)	Aumento da volemia, atividade simpática e Vasoconstrição.
Barorreflexo diminuído	Ausência de feedback negativo quando a pressão arterial aumenta.
Atividade simpática aumentada	Vasoconstrição
Espécies reativas de oxigênio (EROS) com produção exacerbada	Vasoconstrição e aumento da atividade simpática.
Função endotelial deficiente, com produção ou biodisponibilidade diminuída de fatores vasorrelaxantes.	Diminuição da capacidade vasodilatadora.
Agentes inflamatórios	Aumento da atividade simpática e disfunção endotelial.

Fonte: Toscano (2014).

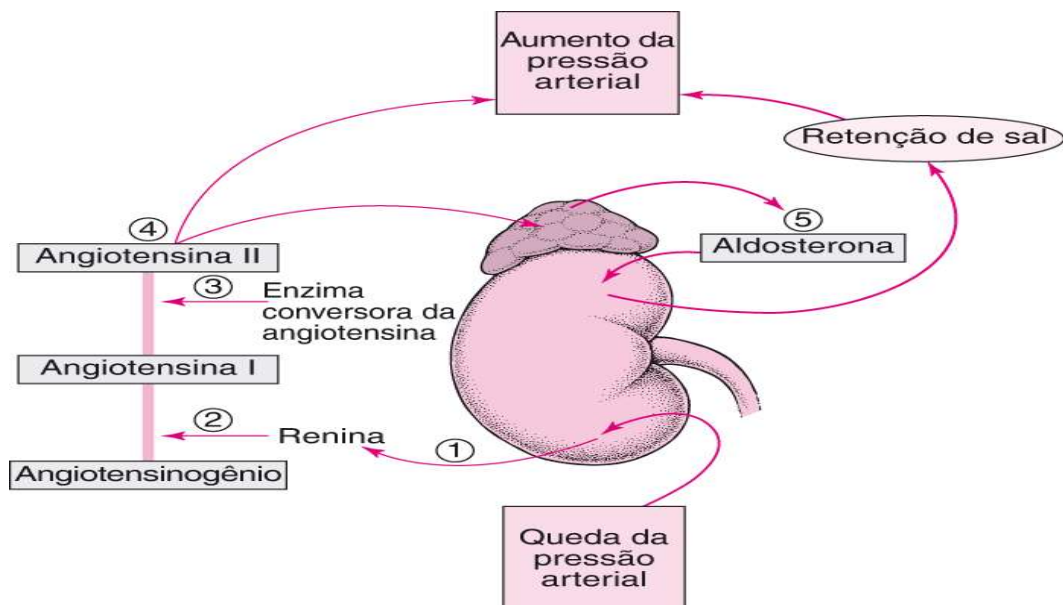
O terceiro mecanismo é regulado por um mecanismo mais lento de hormônios (aldosterona, renina, hormônio antidiurético (ADH), por exemplo) e do rim. A mensuração da atividade plasmática da renina tem importância clínica não somente para classificar o paciente com HAS essencial, mas também para avaliar outros tipos de hipertensão (SANJULIAN, 2002) e, segundo o autor, outro possível exemplo dessa ação cardiovascular modulatória ocorre no endotélio, através de ações da angiotensina II sobre a L-argina, óxido nítrico e bradicinina, alterando as funções hemodinâmicas locais.

Figura 8 - Regulação da pressão arterial: O sistema renina-angiotensina-aldosterona

⁷ Hipertensão arterial essencial: Hipertensão essencial, também chamada de hipertensão primária, é a pressão arterial elevada (superior a 140/90 mmHg) sem qualquer causa identificável.



Fonte: Gonzalez et al., 2017



Fonte: MSD manuais, 2022.

2.4.2 Dados epidemiológicos da HAS

Estudo publicado por Nilson e colaboradores (2020), mostrou uma prevalência de HAS autorreferida de 18,3% para o sexo masculino e 24,2% para a população feminina. Ao considerar as internações hospitalares, os atendimentos ambulatoriais e os gastos com medicamentos em 2018, Nilson e Colaboradores (2020) estimaram os custos atribuíveis à HAS para o Sistema Único de Saúde (SUS) na ordem de mais de R\$ 2 bilhões por ano.

A HAS, além de ser um dos principais problemas de saúde no Brasil, eleva o custo médico-social (SILVA, 2006), o que contribui para o aumento com as despesas públicas em saúde. Afirma-se, ainda, que a HAS é responsável por 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo no trabalho (VEIGA et al., 2003).

Segundo a pesquisa nacional de saúde publicada em 2013, 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram hipertensos, enquanto, considerando as medidas de PA aferidas e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3%.

Dados das VIII Diretriz Brasileira de Hipertensão, publicados em 2020, mostrou que, no ano de 2017, ocorreu um total de 1.312.663 óbitos, com um percentual de 27,3% para as DCVs. Essas doenças representaram 22,6% das mortes prematuras no Brasil (entre 30 e 69 anos de idade). No período de 2008 a 2017, foram estimadas 667.184 mortes atribuíveis à HAS no Brasil.

Sua prevalência vem aumentando em países em desenvolvimento, principalmente pela falta de informação por grande parte da população, por ser assintomática em sua fase inicial, pela falta de adesão ao tratamento e pela carência de hábitos saudáveis (BRASIL, 2007). Segundo Lessa (2004), a prevalência da HAS aumenta com a idade e está atrelada a alguns atributos biológicos, ambientais e, principalmente, pelo estilo de vida associado a comportamentos e hábitos inadequados e prejudiciais a saúde. Segundo Julião e Colaboradores (2021), a participação do indivíduo no controle da doença e o uso contínuo e correto da medicação somado à adoção de um estilo de vida mais saudável, ajudaria a reduzir as chances de complicações pela doença, resultando em menor sobrecarga dos sistemas de saúde e uma maior qualidade de vida para a população.

A HAS é o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares (MENDIS et. al., 2011). Tem forte relação com 80% dos casos de Acidente Vascular Encefálico (AVE) e 60% dos casos de doença isquêmica do coração (BRASIL, 2002). Quando não tratada adequadamente, a HAS pode acarretar graves consequências a alguns órgãos alvos vitais (CAR et. al., 1991) e como entidade isolada está entre as mais frequentes morbidades do adulto (LESSA, 2004).

2.4.3 Sistema vascular

O sistema vascular é composto por um conjunto de canais que se conecta ao coração permitindo que todos os órgãos e tecidos recebam suporte adequado de sangue e nutrientes, mantendo-lhes viáveis ao seu funcionamento e promovendo a homeostasia necessária em resposta as alterações fisiológicas e patológicas que possam acontecer (BERNARDES, 2012). Sua estrutura apresenta, em seu interior, subdivisões por camadas que permitem a sua funcionalidade, sendo elas: Túnica íntima, túnica média e túnica adventícia (**Figura 09**).

Figura 9 - Imagem exemplificando a camadas íntima, média e adventícia dos vasos.



Fonte: www.mmcuidadosintensivos.com.br

Em seu interior, na musculatura lisa vascular (MLV), possuem mecanismos responsáveis pelo equilíbrio do seu tônus vascular (movimento que mantém a atividade de contração e relaxamento dos vasos) que permite a sua funcionalidade (BARANOWSK et al., 2007).

Baseado no mecanismo de estímulo, o tônus vascular pode receber influência a partir de dois fatores: extrínseco e intrínseco (COLEMAN et. al., 2004), sendo, o

extrínseco, controlado pela ação do sistema simpático adrenérgico e peptídeos vasoativos sobre o músculo liso vascular e o intrínseco relacionado com as atividades miogênicas mantidas pelo estiramento da parede vascular (COLEMAN et al., 2004) em concomitância a presença de canais que norteiam estes mecanismos, tais como: Canais de cálcio e canais de potássio (BERNARDES, 2012).

Segundo Bernardes (2012), os canais de potássio exercem um papel fundamental nas células excitáveis e possuem importância, também, na contratilidade do músculo e no tônus vascular. Sua ativação na membrana celular induz a vasodilatação por fatores ligados ao efluxo de K^+ da célula reduzindo o seu potencial de membrana (BARANOWSK et al., 2007) o que, conseqüentemente, permite o fechamento dos canais de Ca^{2+} dependente de voltagem, induzindo, assim, ao relaxamento vascular. Já ao contrário, o fechamento dos canais de potássio, permitirá a despolarização da membrana, levando a abertura dos canais de Ca^{2+} , causando, posteriormente, a vasoconstrição (COLEMAN et al., 2004).

Todo esse processo de contração e relaxamento da musculatura lisa vascular é controlado pela presença do cálcio disperso no citoplasma, sendo os canais de cálcio voltagem dependentes de maior importância para o influxo de cálcio para o meio intracelular, além de serem alvos importantes para drogas vasodilatadoras e de anti-hipertensivos (BERNARDES, 2012).

2.4.4 Estresse oxidativo e vasos sanguíneos

As células vivas presentes em uma atmosfera rica em oxigênio estão constantemente expostas aos possíveis danos causados por espécies reativas de oxigênio (EROs) (BERRA & MENCK, 2006). Segundo esses autores, EROs é um termo que abrange não somente radicais de oxigênio como radical hidroxila ($\bullet OH$), óxido nítrico ($NO\bullet$) e radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$), mas também derivados do oxigênio que não são radicais, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso ($HOCl$) e ozônio (O_3).

Uma importante fonte geradora de radicais livres são as enzimas NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) oxidases, que são proteínas de membrana que carrega a função de transferir elétrons através das membranas celulares (BARBOSA et al., 2010).

Por outro lado, existe um sistema antioxidante endógeno, composto por enzimas que removem cataliticamente radicais e espécies reativas (as enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione redutase, glutathione peroxidase e catalases), atuam bloqueando os efeitos nocivos da produção excessiva e inadequada de radicais livres (BERRA & MENCH, 2006). Segundo Pietta (2006), as substâncias antioxidantes são capazes de retardar a velocidade da oxidação, promovendo a inibição dos seus radicais livres.

A instalação do processo de estresse oxidativo decorre do desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de radicais livres ou devido à diminuição da velocidade de remoção desses (BARBOSA et al, 2010). Este processo pode levar à disfunção endotelial devido ao desequilíbrio na produção de mediadores que regulam o tônus vascular, causado, principalmente, pela perda da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO).

Quadro 2 – Principais espécies reativas de oxigênio e seus locais de ação.

Espécies	Estrutura química	Descrição	Ocorrência	Ação
Radical superóxido	O_2^-	Radical mais potente na indução de dano celular	Aproximadamente em todas as células aeróbicas	Na maioria das ações atua como agente redutor
Radical hidroxila	HO	Altamente reativo	Formado a partir da hemólise de água	DNA, proteínas, carboidratos e lipídeos
Radical hidroperoxil	HO_2	Protonado a partir do O_2	Através do peróxido de hidrogênio	Membranas biológicas
Peróxido de hidrogênio	H_2O_2	Não é um radical livre, porque não possui elétrons desemparelhados na última camada	Reações para produção de HO	Proteínas e lipídeos
Oxigênio singleto	1O_2	Molécula de oxigênio excitada; não é um radical livre, porque não possui elétrons desemparelhados na última camada	Produzidos pelos fagócitos, indução luminosa e reações catalisadas pelas peroxidases	Mutações no DNA

Fonte: GARCEZ et al., (2004) e OLIVEIRA & SCHOFFEN (2010) apud BLATT (2013)

Estudos clínicos e epidemiológicos têm mostrado evidências de que antioxidantes fenólicos, presentes em alguns vegetais, principalmente, a partir de plantas aromáticas, consideradas fontes de antioxidantes naturais, são capazes de contribuir para redução da incidência de doenças crônicas (ROESLER et al., 2005).

É fato que o aumento na prevalência das DCVs acaba gerando a necessidade de promover novas estratégias que possam vir a subsidiar e minimizar seus agravos, pois, as mesmas, podem acabar levando ao risco de desenvolver comorbidades associadas às cardiopatias isquêmicas, insuficiência renal e dos acidentes cerebrovasculares (SIMOSONO, 2015).

Sendo assim, ressalta-se a necessidade de novas estratégias em saúde, pautadas em ações de promoção e prevenção das complicações cardiovasculares interligadas, contudo, ao controle dos seus fatores riscos. Desta maneira, é importante que se conheça e analise a realidade epidemiológica das DCVs e a importância de dimensionar o problema, caracterizando segundo a variável tempo, lugar de maior risco e prevalência da doença e seus atributos individuais (GODOY et al., 2006).

Levando em consideração todos os aspectos mencionados que justificam a importância de novos estudos e pesquisas que ofereçam subsídios para a prevenção e o tratamento das DCV's, este estudo sugere, como hipótese, que os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam atividade sobre o sistema cardiovascular em roedores.

3 JUSTIFICATIVA

A utilização das plantas medicinais com finalidade profilática e terapêutica passou a ser reconhecida pela OMS desde a década de 70, quando a mesma foi dialogada na pauta da conferência internacional de saúde, realizada em Alma-Ata. A partir deste marco teórico, a medicina tradicional começou a se expandir e passou a ser utilizada como forma de tratamento alternativo, principalmente nos países em desenvolvimento, onde o uso destas práticas convencionais, entre elas, o uso de plantas medicinais, é bastante predominante.

Sabe-se que existe uma enorme quantidade de estudos sobre a riqueza da biodiversidade da flora brasileira, porém, pouco se sabe sobre o potencial farmacológico das plantas presentes nos diversos ecossistemas. Uma das razões em estudar o conhecimento popular a respeito do uso de plantas medicinais está no fato de que estudos vêm mostrando, a partir de novas pesquisas etnofarmacológicas e etnobotânica, que os conhecimentos e práticas dos povos locais podem facilitar na busca de novos compostos bioativos e de plantas medicinais que auxiliem no tratamento e prevenção de doenças.

Ao traçar este perfil do conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais (PM) como recurso alternativo para a prevenção e/ou cura de diversas afecções, vários estudos têm demonstrado, principalmente, a utilização das PM para o tratamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) as quais, entre elas, podemos destacar a HAS, sendo esta considerada, ainda, como um grave problema de saúde pública.

Com o aumento da expectativa de vida da população e, ao mesmo tempo, com o crescimento dos fatores de risco para as doenças crônicas, como tabagismo, estresse, sedentarismo e hábito alimentar inadequado, há uma maior incidência para o desenvolvimento de DCVs. Neste contexto, o estudo propõe-se identificar na base de dados se as diferentes espécies da folha do gênero *Eugenia* apresentam efeitos sobre o sistema cardiovascular em roedores. Esta revisão poderá, futuramente, servir de subsídio para nortear outras pesquisas que auxiliem na descoberta de novos extratos à base de plantas medicinais para a prevenção e/ou o tratamento das doenças cardiovasculares.

4 HIPÓTESE

Os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam atividade sobre o sistema cardiovascular em roedores.

4.1 PERGUNTA NORTEADORA

Os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam atividade cardiovascular em roedores?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Identificar nas bases de dados se os extratos das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam efeitos sobre o sistema cardiovascular em roedores.

5.2 OBJETIVOS ESPÉCIFICOS

- Identificar na base de dados os efeitos dos extratos das folhas da reatividade vascular em artéria aorta de roedores;
- Verificar nos estudos disponíveis os efeitos dos extratos sobre a pressão arterial de roedores;
- Verificar nos estudos disponíveis os efeitos dos extratos sobre o coração de roedores;
- Averiguar os efeitos diuréticos e antioxidantes dos extratos no sistema cardiovascular de roedores;
- Investigar na literatura os possíveis mecanismos envolvidos nos efeitos descritos acima.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura (RI). A RI trata-se de uma metodologia cuja proposta incorpora um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e análise de problemas metodológicos (SOUZA et al., 2010), que buscam sintetizar o conteúdo de vários estudos e analisar criticamente as informações obtidas através de uma visão mais holística dos fatos relacionados, além de seguir padrões de rigor metodológico, ter clareza na apresentação dos resultados e permitir que o leitor consiga identificar as verdadeiras características dos estudos que estão inclusos na revisão (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

As autoras supracitadas indicam, com clareza, seis passos em como seguir as etapas metodológicas. **1.** Identificar o tema e a seleção da hipótese ou da questão de pesquisa; **2.** Estabelecer critérios para inclusão e exclusão de estudos (amostragem ou busca na literatura); **3.** Definir as informações a serem extraídas dos artigos selecionados (Sumarização dos estudos); **4.** Avaliar os estudos incluídos na RI; **5.** Interpretar os resultados; **6.** Fazer a apresentação da revisão (síntese do conhecimento).

6.2 SELEÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA

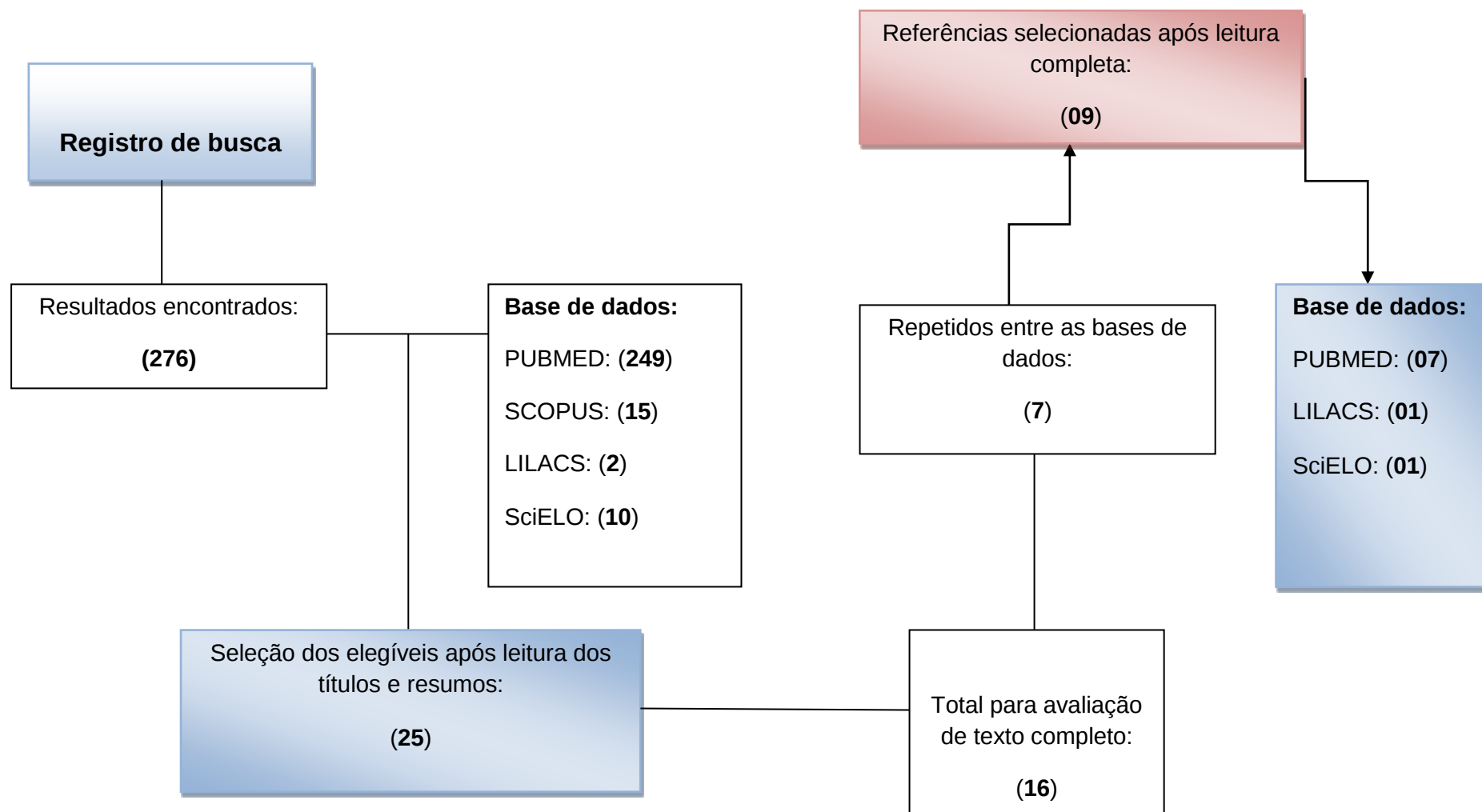
Na primeira etapa (identificação do tema e seleção da hipótese ou da questão de pesquisa), deve-se partir do objetivo da análise de conceito. A definição do assunto deve ser clara e a questão de pesquisa deve ser bem delimitada, pois esta primeira etapa irá nortear a condução da RI (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009). A questão que norteou a revisão integrativa deste trabalho foi: **Os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam atividade sobre o sistema cardiovascular em roedores?**

Identificaram-se, a partir dos critérios de inclusão, **276** artigos distribuídos nas bases de dados e biblioteca virtual, conforme mostrado na **Figura 10**.

A primeira etapa foi à leitura de títulos e resumos. Após esta etapa, foram selecionados **25** artigos que atendiam aos critérios utilizados de inclusão e exclusão e que seguiram para a etapa de avaliação de texto completo. Após leitura completa dos artigos, ficaram, então, **16 artigos**. Destes, **07** foram excluídos por

estarem repetidos entre as bases de dados, restando, portanto, **09** artigos que foram incluídos nesta revisão. A **Figura 10** mostra o processo seletivo dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão utilizados para o levantamento na base de dados.

Figura 10 – Artigos selecionados por base de dados. Recife - PE, 2022.



6.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA

As bases de dados utilizadas foram: **PUBMED**, **SCOPUS** e **LILACS**, bem como a biblioteca virtual **SciELO** e os dados foram coletados no período de março a abril de 2022.

Utilizou-se o cruzamento dos descritores (**Quadro 03**) que estão indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH): “**Antioxidant effect**”; “**Eugenia**”; “**Blood pressure**”; “**Hipotensive**”, “**Rodents**” e “**Vasorelaxant**”. por meio do operador booleano “AND” e “OR”, conforme quadros abaixo:

Quadro 3 – Definição dos descritores conforme idioma. Recife, 2022.

PORTUGUÊS	INGLÊS
Vasorelaxante	Vasorelaxant
<i>Eugenia uniflora</i> / <i>Eugenia mattosii</i> / <i>Eugenia jambolana</i> / <i>Eugenia dysenterica</i>	<i>Eugenia uniflora</i> / <i>Eugenia mattosii</i> / <i>Eugenia jambolana</i> / <i>Eugenia dysenterica</i>
Pressão arterial	Blood pressure
Efeito antioxidante	Antioxidant effect
Hipotensor	Hipotensive
Roedores	Rodents

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Quadro 4 - Definição dos cruzamentos conforme idioma inglês. Recife, 2022.

<i>Vasorelaxant</i>	AND	<i>Eugenia</i>	OR	<i>Eugenia uniflora</i> ; <i>Eugenia mattosii</i> ; <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Eugenia dysenterica</i>
<i>Vasorelaxant</i>	AND	Blood pressure	AND	<i>Eugenia uniflora</i> , OR, <i>Eugenia mattosii</i> , OR, <i>Eugenia jambolana</i> , OR, <i>Eugenia dysenterica</i>
<i>Eugenia</i>	AND	Blood pressure	AND	Rodents
<i>Eugenia</i>	AND	Antioxidant	OR	Hipotensive
<i>Eugenia</i>	AND	Hipotensive	OR	Vasorelaxant

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

6.4 ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A segunda etapa, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos (amostragem ou busca na literatura), está ligada à etapa anterior, uma

vez que o problema da pesquisa e o objetivo da RI é que irão determinar a seleção da amostra (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

6.4.1 Critérios de inclusão

- ✚ Artigos nos idiomas: Português e inglês;
- ✚ Estudos disponíveis em texto completo;
- ✚ Estudos realizados em roedores;
- ✚ Estudos realizados com as folhas de espécies do gênero *Eugenia*.
- ✚ Estudos que avaliaram algum tipo de atividade dos extratos sobre o sistema cardiovascular

6.4.2 Critérios de exclusão

- ✚ Estudos em formato de Editoriais, cartas ao Editor, documento de projetos, áudio, recurso educacional, trabalhos de conclusão de curso, tese, dissertações, livros, capítulos de livros, manuais, congressos e conferência e revisões;
- ✚ Artigos repetidos em duas ou mais bases de dados;

Para a realização desta revisão integrativa, não utilizou-se recorte temporal.

6.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS ARTIGOS

Para a realização da coleta dos dados, utilizou-se como referencial para a pesquisa dos artigos com base nos seguintes itens: título do artigo original, espécie da planta, periódico, título do artigo, autores, ano de publicação, idioma, tipo de extrato, uso farmacológico, objetivo do estudo e principais resultados.

6.6 APRESENTAÇÃO DOS CRUZAMENTOS

A busca se deu por meio de dois e/ou três cruzamentos e a utilização simultaneamente dos operadores booleanos “**OR**” e “**AND**”, a fim de ampliar o objeto de pesquisa (**Quadro 05**).

Quadro 5 - Definição dos cruzamentos de descritores conforme idioma. Recife, 2022.

Palavras-chaves cruzadas simultaneamente	Número de referências obtidas	Número de referências obtidas entre 1997 a 2022	Resumos analisados	Referências selecionadas para análise na íntegra	Referências selecionadas para revisão
PUBMED					
“Vasorelaxant” AND “ <i>Eugenia</i> ”	19	19	7	5	5
“Vasorelaxante” AND “Blood pressure” OR “Antioxidant” AND “ <i>Eugenia</i> ”	215	213	2	0	0
“ <i>Eugenia</i> ” AND “Blood pressure” AND “Rodents”	5	5	1	1	1
“ <i>Eugenia</i> ” AND “Hipotensive”	10	9	2	1	1
Total:	249	246	12	7	7
SCOPUS					
“Vasorelaxant” AND “ <i>Eugenia</i> ”	5	3	2	2	0

“Vasorelaxante” AND “Blood pressure” OR “Antioxidant” AND “Eugenia”	0	0	0	0	0
“Eugenia” AND “Blood pressure” AND “Rodents”	9	0	0	0	0
“Eugenia” AND “Antioxidant” OR “Hipotensive”	1	0	0	0	0
Total:	15	3	2	2	0
LILACS					
“Vasorelaxant” AND “Eugenia”	2	2	2	2	1
“Vasorelaxante” AND “Blood pressure” OR “Antioxidant” AND “Eugenia”	0	0	0	0	0
“Eugenia” AND “Blood pressure” AND “Rodents”	0	0	0	0	0

“Eugenia” AND “Antioxidant” OR “Hipotensive”	0	0	0	0	0
Total:	2	2	2	2	1
SciELO					
“Vasorelaxant” AND “Eugenia”	0	0	0	0	0
“Vasorelaxante” AND “Blood pressure” OR “Antioxidant” AND “Eugenia”	0	0	0	0	0
“Eugenia” AND “Blood pressure” AND “Rodents”	0	0	0	0	0
“Eugenia” AND “Antioxidant” OR “Hipotensive	10	10	10	6	1
Total:	10	10	10	6	1

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

7 RESULTADOS

A pesquisa foi refinada com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e foram selecionados, ao final, 09 publicações (**07 no PUBMED, 01 LILACS e 01 na base da SciELO**), distribuídas por ano de publicação.

Serão apresentados a seguir os dados relativos aos 09 artigos incluídos nesta revisão, em relação ao número do estudo, base de dados, autoria, ano de publicação, título com idioma no qual foi publicado e periódico.

Além disso, os estudos mostram ainda a importância do conhecimento etnofarmacológicos para a seleção de qual parte da planta utilizar, bem como as atividades farmacológicas já comprovadas, assim como demonstradas na **tabela 1**.

Quadro 6 - Distribuição das publicações quanto ao número do estudo, espécie, periódico, título do artigo, autores, ano de publicação, idioma, tipo de extrato, uso farmacológico, objetivo do estudo e principais resultados. Recife – PE, 2022.

Nº	Espécie	Título do artigo	Autores/Ano de publicação/Idioma	Periódico	Uso farmacológico	Tipo de extrato	Objetivo do estudo	Principais resultados
E1	<i>E. uniflora</i> <i>L</i>	Pharmacological basis for the empirical use of <i>Eugenia uniflora</i> L. (Myrtaceae) as antihypertensive	CONSOLINI et al., 1998. (Inglês)	Journal of Ethnopharmacology	Atividade hipotensora e diurética.	Extrato aquoso	Avaliar em ratos normotensos o efeito hipotensor do extrato aquoso das folhas de <i>Eugenia uniflora l.</i>	-Efeito hipotensor em ratos normotensos; -Atividade vasodilatadora; - Efeito diurético associado à redução da excreção de sódio e cloreto.
E2	<i>E. uniflora</i> <i>L</i>	Pharmacological effects of <i>Eugenia uniflora</i>	CONSOLINI & SARUBBIO, 2002	Journal of Ethnopharmacology	Efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos.	Extrato aquoso	Estudar o mecanismo de ação do extrato bruto aquoso (ECA) de	- Efeitos do aumento da força de contração e da frequência cardíaca, provavelmente

		(Myrtaceae) aqueous crude extract on rat's heart	(Inglês)				<i>Eugenia uniflora</i> L. em ventrículos perfundidos de ratos.	devido à liberação de catecolaminas e/ou antagonismo do receptor beta- adrenérgico
E3	<i>E. uniflora</i> L	Analysis of the role of nitric oxide in the relaxant effect of the crude extract and fractions from <i>Eugenia uniflora</i> in the rat thoracic aorta	WAZLAWIK et al., 1997 (Inglês)	J. Pharm. Pharmacol.	Efeito Hipotensor.	Extrato hidroalcoólico e suas frações (aquosa e etil acetato)	Avaliar o possível papel da via L- arginina-óxido nítrico na ação vasodilatadora do extrato hidroalcoólico de <i>Eugenia uniflora</i> , e frações do extrato, em anéis de aorta torácica de ratos.	- Efeito vasodilatador em aorta torácica de ratos, devido à via da L- arginina/NO/GMPc, provavelmente devido à presença de polifenóis.

E4	<i>E. uniflora</i> <i>L</i>	Essential oil of the leaves of <i>Eugenia uniflora</i> L.: Antioxidant and antimicrobial properties	VICTORIA et al., 2012 (Inglês)	Food and Chemical Toxicology	Atividade antioxidante.	Óleo essencial	Avaliar o efeito antioxidante (<i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>) e a toxicidade de óleo essencial das folhas de <i>E. uniflora</i> , em camundongos e a atividade antimicrobiana (bactérias e fungos).	- Atividade antioxidante <i>in vitro</i> em três diferentes métodos; - Efeito antioxidante <i>ex vivo</i> em rim (mas não em fígado e cérebro) de camundongos.
E5	<i>E. uniflora</i> <i>L</i>	Evaluation of antimicrobial, hypotensive and diuretic effect of <i>Eugenia uniflora</i> extracts	SOUZA et al., 2018 (Inglês)	O mundo da saúde	Atividade hipotensora e diurética.	Extrato aquoso	Avaliar se os constituintes presentes nas folhas de <i>Eugenia uniflora</i> <i>L</i> possui atividade diurética e hipotensora em	- A atividade diurética e hipotensora.

							modelos in vivo e in vitro	
E6	<i>E. mattosii</i> <i>D. Legrand</i>	Cryptostrobin and catechin isolated from Eugenia mattosii D. Legrand leaves induce endothelium- dependent and independent relaxation in spontaneously hypertensive rat aorta	VECHI et al., 2019 (Inglês)	Pharmacological Reports	Efeito vasodilatador.	Compostos isolados do extrato metanólico das folhas	Avaliar os mecanismos envolvidos no relaxamento induzido por criptostrobina e catequina isoladas em aorta de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).	- Efeito vasodilatador dependente do endotélio, da via NOS/GCs e dos canais para potássio sensíveis ao ATP dos compostos isolados (Cryptostrobin e catequina) isolados das folhas de <i>E.</i> <i>mattosii D.</i> Legrand em aorta de ratos SHR;
		Mechanisms underlying				Extrato	Verificar o efeito do extrato metanólico, frações e	- O extrato e as frações induzem efeito vasodilatador

E7	<i>E. mattosii</i> <i>D. Legrand</i>	Eugenia mattosii D. legrand leaves extract, fractions and compounds induce relaxation of the aorta from normotensive and hypertensive rats	VECHI et al., 2019 (Inglês)	Biotech	Efeito anti- hipertensivo e diurético.	metanólico, suas frações (clorofórmio e etil acetato) e compostos isolados (cryptostrobin, catequina e pinostrobin)	compostos fenólicos de <i>Eugenia mattosii</i> D. Legrand deixa sobre o relaxamento da aorta de ratos normotensos e espontaneamente hipertensos (SHR).	parcialmente dependente do endotélio, pela via NOS/GCs/GMPc; e não envolve prostanóides nem o receptor muscarínicos; - O efeito vasodilatador induzido pelo extrato metanólico foi menor em ratos SHR quando comparados a ratos normotensos; - Os compostos cryptostrobin e catequina induziram relaxamento dependente do
----	---	---	------------------------------------	---------	--	---	--	---

								endotélio; - o composto pinostrobin não induziu resposta vasodilatadora.
E8	<i>E. jambolana Lam</i>	Antihypertensive effect of <i>Syzygium cumini</i> in Spontaneously Hypertensive Rats	RIBEIRO et al., 2014 (Inglês)	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	Efeito anti-hipertensivo e vasodilatador.	Extrato hidroalcoólico	Avaliar o potencial efeito anti-hipertensivo do extrato hidroalcoólico de folhas de <i>Syzygium cumini</i> (HESC) em ratos normotensos e em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), bem como seu efeito	- Efeito hipotensor em ratos normotensos, que envolve os receptores muscarínicos; - Efeito anti-hipertensivo e bradicárdico do tratamento por via oral após 06 semanas; - Reduziu a contração induzida pela noradrenalina

							<i>in vitro</i> na reatividade vascular das artérias mesentéricas.	em aorta de ratos normotensos e SHR, possivelmente devido à ação bloqueadora dos canais para cálcio.
E9	<i>E. dysenterica</i>	Hypotensive effect of <i>Eugenia dysenterica</i> leaf extract is primarily related to its vascular action: The possible underlying mechanisms	OLIVEIRA et al., 2020 (Inglês)	J. Etnofarmacol.	Efeito hipotensor.	Extrato aquoso	Investigar o efeito do extrato aquoso de folhas de ED (EDLE) na frequência cardíaca (FC) e pressão (MAP) de ratos anestesiados e seu mecanismo de ação subjacente.	- Efeito hipotensor e bradicárdico em ratos normotensos, mediado por bloqueio dos canais para cálcio e não envolve receptor nuscarínico, óxido nítrico, prostaglandinas

								nem modulação autônômica.
--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------

Legenda: E1 (Estudo 1); E2 (Estudo 2); E3 (Estudo 3); E4 (Estudo 4); E5 (Estudo 5); E6 (Estudo 6); E7 (Estudo 7); E8 (Estudo 8) e E9 (Estudo 9).

A partir da revisão integrativa das publicações, percebe-se a predominância dos estudos com plantas medicinais do gênero *Eugenia* encontrados nas bases de dados do **PUBMED**, **SciELO** e **LILACS** com, respectivamente, 80%, 10% e 10% da quantidade de artigos selecionados em cada base.

Das 249 publicações encontradas na base de dados do PUBMED, apenas 12 tiveram os resumos analisados (4,8%) e 07 (3,2%) foram às referências selecionadas para análise na íntegra, pois tiveram seus critérios de inclusão contemplados. Já as outras bases de dados, tiveram, apenas, 02 artigos analisados integralmente.

A respeito do idioma dos artigos, todos (100%) foram publicados em inglês, o que possibilita articular uma maior acessibilidade universal em pesquisas farmacológicas brasileiras, expandindo novas descobertas para a prevenção e tratamento de doenças à base de plantas medicinais.

8 DISCUSSÃO

Planta Medicinal é uma espécie vegetal que possui, na sua composição, substâncias capazes de promover algum efeito farmacológico (GARLET, 2019). O potencial terapêutico das plantas medicinais está presente no cotidiano da humanidade há séculos. Desde os primórdios, o homem se deparou com plantas que possuíam alguma finalidade terapêutica e as utilizava para o tratamento de diversas enfermidades (BRASIL, 2011).

No presente estudo, ao se analisar a indicação popular (**Tabela 1**) das espécies de *Eugenia*, constata-se que todas as espécies (*E. uniflora*, *E. mattosii*, *E. jambolana* e *E. dysenterica*) que foram encontradas nos artigos selecionados são utilizadas pela população para o tratamento da HAS [E1, E2, E3, E5, E7 e E8]. Segundo o conhecimento popular relatado na literatura, o chá da folha de *Eugenia uniflora* L. apresenta propriedades medicinais e é utilizado popularmente para fins de atividade antiinflamatória e HAS (CONSOLINI et al., 2002).

Dentre os estudos com o gênero *Eugenia*, apenas uma espécie, *Eugenia uniflora* L., se encontra na lista da RENISUS, com indicação de uso para atividade antioxidante, diurética, digestiva e antidiarreica, o que nos mostra a necessidade de mais pesquisas para as outras espécies de *Eugenia*. A utilização de *Eugenia uniflora* L., se mostra pertinente como Prática Integrativa Complementar no SUS para o tratamento da HAS, pois no Brasil, segundo a VIII Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020), a prevalência média de adultos com a PA maior ou igual que 140 por 90 é de 32,3%, sendo este número crescente (à medida que a população envelhece), o que torna a HAS um problema grave de saúde pública.

A partir da pergunta norteadora: **“Os extratos das folhas das diferentes espécies de *Eugenia* apresentam atividade sobre o sistema cardiovascular em roedores?”**, podemos observar no quesito atividade farmacológica atribuída a cada espécie de *Eugenia* (**Tabela 1**), que elas apresentaram propriedades farmacológicas voltadas para atividade anti-hipertensiva, hipotensora, vasodilatadora e diurética.

O extrato aquoso das folhas da *E. uniflora* apresenta atividade hipotensora, vasodilatadora e diurética, com diminuição da excreção de sódio e cloro [E1 e E5]. Os autores sugerem que a vasodilatação pode ser ocasionada por abertura dos canais para potássio, bloqueio dos canais para cálcio ou, ainda, por inibição da

fosfodiesterase. Já em relação ao efeito diurético, o [E1] sugere que ele não está relacionado ao efeito hipotensor (visto que no modelo utilizado, os animais não apresentam diurese espontânea).

Vale destacar que no [E1] o aumento do fluxo urinário não estava relacionado ao aumento da excreção de sódio. Pelo contrário, houve uma diminuição da excreção desse íon, assim como de cloro. Os autores sugerem que isso pode ser por inibição do hormônio antidiurético no túbulo coletor (o que diluiria a urina); por uma ação osmótica do extrato ou, ainda, por aumento do fluxo sanguíneo renal, o que aumentaria o volume urinário sem aumento da excreção de sódio. Já o [E5] sugere que a redução da PA reduziria o fluxo sanguíneo renal o que, consequentemente, reduziria a taxa filtração, porém, como um mecanismo compensatório, haveria um aumento da diurese.

Ainda em relação às respostas do extrato aquoso das folhas de *E. uniflora*, o estudo [E2] verificou o efeito desse extrato em ventrículos perfundidos de ratos e identificou um aumento da pressão máxima e na taxa máxima de contração ($\dot{V}$) durante os primeiros 10 minutos após a perfusão deste extrato nos ventrículos dos ratos. O aumento da relação P , P_{tl} e $\dot{V}/P$ produzido pelo extrato de *E. uniflora* foi fortemente inibida na presença do propranolol, antagonista dos receptores beta-adrenérgicos, sugerindo que uma possível atividade b-adrenérgica deve estar presente no extrato. Além disso, o efeito inotrópico positivo desse extrato é significativamente diminuído pelo pré-tratamento com reserpina (que esgota suprimento de catecolaminas), podendo também elencar que este composto atua de forma indireta, ou seja, por meio da liberação de catecolaminas.

Já o extrato hidroalcoólico e suas frações (aquosa e etil acetato) da mesma espécie apresentaram um efeito vasodilatador em aorta torácica de rato [E3] e os óleos essenciais das folhas apresentaram um efeito antioxidante na atividade renal de camundongos [E4].

Nos estudos com as folhas de *E. mattosii* D. Legrand, observa-se que o extrato metanólico e suas frações (clorofórmio e etil acetato) e compostos isolados (cryptostrobina, catequina e pinostrobina), apresentam atividade vasodilatadora e anti-hipertensiva [E6 e E7]. O extrato metanólico das folhas de *E. mattosii*, assim como sua fração clorofórmio, induziu vasodilatação parcialmente dependente da presença do endotélio em anéis de aorta de ratos. Já a fração clorofórmio desse extrato induziu relaxamento independente do endotélio. O efeito vasodilatador

induzido pela catequina é dependente do endotélio e mediado pela Via NO/GCs/GMPc, pois foi observado que na presença do L-NAME (um inibidor da síntese do óxido nítrico) e do ODQ (inibidor da guanilil ciclase solúvel (sGC), a catequina não foi capaz de induzir relaxamento do vaso. Esse efeito é parcialmente mediado pelos mediados pelos receptores muscarínicos do tipo M3 e pelos canais para potássio, em especial os dependentes de ATP. Já a criptostrobina tem seu efeito dependente do endotélio e parcialmente mediado pelos receptores muscarínicos do tipo M3 e pela via do NO/GCs/GMPc, sem participação dos canais para potássio. Além disso, a criptostrobina apresentou capacidade de bloquear os canais para cálcio. A pinostrobina não foi capaz de induzir vasodilatação [E6].

Já no estudo [E7], os autores identificaram que o extrato metanólico das folhas de *E. mattosii* induziu o relaxamento dos anéis de aorta pré-contraídos com fenilefrina (PE), tanto na presença como na ausência do endotélio, porém, o relaxamento dos anéis na presença do endotélio foi maior em relação aos anéis sem endotélio, o que sugere o relaxamento é parcialmente dependente do endotélio e da via NOS/GCs, mas não do receptor muscarínico ou de prostanoídes. Quando se utilizaram ratos hipertensos SHR (do inglês, *Spontaneously Hypertensive Rats*, em português, ratos espontaneamente hipertensos), o relaxamento induzido pelo extrato metanólico foi menor em relação a ratos normotensos, embora também envolva a via NOS/GCs.

As frações acetato de etila e clorofórmio tiveram efeitos semelhantes. Os compostos isolados criptostrobina e catequina apresentaram relaxamento dependente do endotélio e o composto pinostrobina não induziu relaxamento. Ainda, a criptostrobina parece exercer seu efeito via bloqueio dos canais para cálcio [E7].

O extrato hidroalcoólico das folhas de *E. jambolana*, administrado intravenosamente, apresentou efeito hipotensor em ratos normotensos. Quando administrado por via oral, por 8 semanas em ratos SHR, o extrato induziu efeito anti-hipertensivo e bradicárdico, além de reduzir a contração induzida pela noradrenalina em artéria mesentérica, possivelmente por bloqueio dos canais para cálcio [E8].

Já o extrato aquoso das folhas da *E. dysenterica*, administrado em animais anestesiados e normotensos por via intravenosa, apresentou efeito hipotensor de forma dose-dependente, sem alterar a frequência cardíaca. Porém, quando

administrado uma dose maior do extrato, ocasionou um efeito bradicárdico, além de manter os níveis pressóricos reduzidos, possivelmente pelo bloqueio dos canais de cálcio do tipo L. [E9].

Foi investigado também se diferentes compostos derivados do endotélio estavam envolvidos no efeito hipotensor do extrato. Foi observado pelos autores que, após administração intravenosa do extrato (tanto na presença quanto na ausência do L-NAME ou da indometacina), não houve alteração na pressão arterial, demonstrando que o NO ou os prostanóides não tem participação no efeito hipotensor do extrato [E9].

O perfil fitoquímico das folhas dessas espécies inclui a presença de compostos fenólicos, flavonóides, flavan-3-ol, proanthocyanidin, leucoantocianidinas, esteróides e/ou triterpenóides, cryptostrobina, catequina, além da presença de óleo essencial com ácidos, fenóis, b-pineno, limoneno, cineol, pulegone, cânfora e compostos sesquiterpênicos [E4, E6, E7 e E9].

O óleo essencial (OE) das folhas da *E. uniflora* L. foi analisado pelo método de cromatografia gasosa (GC/MS) no estudo [E4]. No trabalho, foi identificado que o OE da folha da *E. uniflora* L. possui sesquiterpenos (subgrupo da classe dos terpenos caracterizado por apresentar 3 unidades de isopreno e 15 átomos de carbono) oxigenados e não oxigenados como os constituintes majoritários, com predominância nas espécies não oxigenadas. Os principais componentes identificados foram germacrenos 5–7 e selina-1,3,7-(11)-trien-8-ona. Muitas dessas plantas produzem misturas complexas de terpenos designadas óleos essenciais, o que confere as plantas um odor característico.

As espécies de *Eugenia* também são ricas em compostos fenólicos atribuídos à presença de antocianinas em concomitância aos teores de flavonoides e carotenoides, o que fazem deste fruto uma fonte promissora de compostos antioxidantes (SHAHID & NACZK, 2004).

Os flavonóides são considerados os mais potentes e ativos antioxidantes entre os compostos fenólicos (BIANCHI & ANTUNES, 1999). O estudo [E9] identificou na composição química do extrato da *E. dysenterica* cinco séries de polímeros proantocianidinas contendo até 12 unidades flavan-3-ol, também conhecidos como taninos condensados. Eles são produzidos pela ligação de flavan-3-ol, como a catequina e a equicatequina. As proantocianidinas são compostos fenólicos que pertencem à família dos flavonóides. Sua biodisponibilidade é determinada pela

estrutura química e as suas propriedades biológicas estão associadas à recaptação de radicais livres. Neste estudo, a proantocianidina apresentou efeito hipotensor (independente da presença do composto supracitado) com ativação dos receptores muscarínicos.

O mesmo foi apresentado no estudo [E6] que identificou que seu composto, criptostrobina, (pertencente à família dos polifenóis), tem seu efeito dependente do endotélio e parcialmente mediado pelos receptores muscarínicos do tipo M3 e pela via do NO/GCs/GMPc, sem participação dos canais para potássio. Já a catequina (composto fenólico também isolado e identificado pelo autor do estudo [E6]), pode ser mediado, pelo menos, em parte, pela ativação da via NO/GMPc.

No estudo [E7], os compostos isolados criptostrobina e catequina apresentaram relaxamento dependente do endotélio e o composto pinostrobina (pertencente à família dos polifenóis), não foi capaz de induzir o relaxamento.

Este mecanismo de ação do extrato aquoso de *Eugenia* envolvido no efeito hipotensor, por exemplo, está relacionado a uma possível ação β -adrenérgica através da liberação de catecolaminas e pelo bloqueio dos canais de cálcio (assim como observado no estudo [E1]), inibindo as respostas vasoconstritoras causadas pelas catecolaminas. Quando este receptor é ativado, leva à estimulação da adenilil ciclase, ao qual leva à formação do segundo mensageiro: o AMPc. Este ativa a proteína quinase A, promovendo uma redução da concentração de Ca^{2+} intracelular na musculatura lisa vascular o que, conseqüente, provoca a vasodilatação.

Já no efeito inotrópico e cronotrópico positivo no estudo [E2], induzindo, também, o efeito hipotensor, através da ativação dos receptores β -adrenérgicos, deve-se a uma atividade β -adrenérgica presente no extrato, além de liberação das catecolaminas. Já as propriedades diuréticas encontradas também neste estudo, podem contribuir para o efeito hipotensor, utilizando doses mais altas ou doses cumulativas do extrato.

No estudo [E4] ficou evidenciado que o óleo essencial das folhas de *Eugenia uniflora* L. apresentou atividade antioxidante devido à presença dos sesquiterpenos. Esses compostos funcionam como bloqueadores dos processos óxido-redutivos desencadeados pelos radicais livres, provavelmente, pela presença de compostos fenólicos na sua composição.

Segundo Wang (2005), o óxido nítrico (NO) pode atuar como antioxidante interrompendo a cadeia de peroxidação lipídica limitando danos as membranas. As

principais rotas propostas para a síntese de NO em plantas são as vias de redução e oxidação. A primeira via é dependente de nitrito como substrato primário e NO-nitrato redutase (NiNOR) ligadas à membrana plasmática (PLANCHET et al., 2005). Já nas rotas oxidativas, a produção de NO parece ocorrer a partir da L-arginina (L-Arg), poliaminas ou hidroxilaminas (YU et al., 2014).

Esse desequilíbrio entre os compostos oxidantes e antioxidantes pode levar à instalação do processo de estresse oxidativo decorrente do desequilíbrio entre esses compostos, em favor da geração excessiva de radicais livres ou devido à diminuição da velocidade de remoção desses (BARBOSA et al, 2010). Este processo pode levar a um quadro de disfunção endotelial.

Os compostos fenólicos são sintetizados através de um metabolismo secundário das plantas pelas vias pentose-fosfato, chiquimato e fenilpropanóide (VARGAS & BELLAYER, 2022), apresentando alta capacidade antioxidante e anti-inflamatória. Entre os antioxidantes presentes nos vegetais, os mais ativos e frequentemente encontrados são os compostos fenólicos, tais como os flavonóides (BIANCHI & ANTUNES, 1999). Além disso, os flavonoides constituem também um importante sistema de proteção contra o desequilíbrio redox, estabilizando o radical livre formado no organismo pela doação de um hidrogênio radicalar (DAMETTO, 2014).

O tratamento farmacológico das DCV's, como a HAS, está associado com compostos que apresentem substâncias fenólicas, devido ao seu potencial antioxidante e cardioprotetor relacionado, muitas vezes, ao efeito vasorelaxante que estes possam induzir (WANG et al., 2014). Desta forma, os compostos apresentados nos estudos selecionados demonstraram potencial significativo para auxiliar no tratamento e/ou à prevenção das DCV's.

9 CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados, constatou-se que as plantas do gênero *Eugenia* possuem variadas propriedades farmacológicas sobre o sistema cardiovascular. Todas as espécies do gênero de *Eugenia* possuíam alguma atividade farmacológica que auxiliava na redução da pressão arterial, o que contribuiu para realização de pesquisas com base nos seus potenciais terapêuticos cardiovasculares.

De maneira geral, os efeitos descritos sobre o sistema cardiovascular incluem o hipotensor, vasodilatador, anti-hipertensivo e diurético, mediadas, dependendo de qual extrato o originou, pela abertura dos canais para potássio, bloqueio dos canais para cálcio, ativação dos receptores β -adrenérgico, ou, ainda, pela via do receptor muscarínico/NO/GCs/GMPc.

O efeito hipotensor está relacionado à presença do constituinte de proantocianidina. Já o efeito vasodilatador, dependente do endotélio e parcialmente mediado pelos receptores muscarínicos do tipo M3 e pela via do NO/GCs/GMPc, está associado à presença de criptostrobina. Já a catequina (composto fenólico também isolado) está relacionado, em parte, pela ativação da via NO/GMPc.

Em suma, os estudos de base farmacológica sobre uso terapêutico de espécies de plantas medicinais podem gerar informações importantes para o desenvolvimento de novos fármacos. Esses estudos são essenciais para compreensão dos mecanismos de ação, identificação de compostos fitoquímicos e avaliação de toxicidade, contribuindo, desta forma, para uso seguro das espécies.

Ressalta-se, ainda, a necessidade e a importância de avaliar outros mecanismos farmacológicos presentes nos extratos dessas espécies, a fim de garantir e assegurar a segurança e eficácia dessas plantas utilizadas em seus usos tradicionais.

Apesar de encontrarmos, ao menos uma espécie do seu gênero presente na lista da RENISUS, pode-se concluir que ainda faltam muitas pesquisas a respeito das propriedades terapêuticas que possam existir nos extratos e compostos isolados das outras espécies de *Eugenia*, o que reforça a importância de dar continuidade às pesquisas experimentais que ajudem a validar suas atividades biológicas.

REFERÊNCIAS

AGRA, M.F.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M.; Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.

AKERELE, O. Las plantas medicinales: un tesoro que no debemos desperdiciar. **Foro Mundial de la Salud**. v. 14, 1993.

ALBUQUERQUE, U.P. et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 114, n. 3, p.325-354, 2007.

ALMEIDA, J.F.; FREIRES, M.A.L.; PINHEIRO, M.L.B.; DUARTE, N.M.; SILVA, et al., A visão dos médicos e o uso de plantas medicinais pelo sistema de saúde. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 11, 2022.

ALVES, C.Q., BRANDÃO, H.N., DAVID, J.M. Avaliação da Atividade Antioxidante de Flavonóides. **Diálogos & Ciência -- Revista da Rede de Ensino Ftc.**, Salvador, p.2-8, 2007.

ALVIM, N.A.T.; et al., O Uso de Plantas Medicinais como Recurso Terapêutico: das Influências da Formação Profissional às Implicações Éticas e Legais de sua Aplicabilidade como Extensão da Prática de Cuidar Realizada pela Enfermeira. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 14, n. 3, p. 316-323, 2006.

AMOROZO, M.C.M. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antonio do Leverger, MT, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, São Paulo, v. 2, n. 16, p.189-203, 2002.

ANDRIAMBELOSON, E., KLESCHYOV, A.L., MULLER, B., BERETZ, A., STOCLET, J.C., ANDRIANTSITOHAINA, R. Nitric oxide production and endotheliumdependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. **J. Bra. Pharmacol.** 120, 1053– 1058, 1997.

ARAÚJO, T.A.S. **Atividade antioxidante de plantas medicinais da caatinga e mata atlântica: aspectos etnobotânicos e ecológicos**, 2012.

AURICCHIO, M.T.; et al., Atividades antimicrobiana, antioxidante e toxicidade de *Eugenia uniflora*. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v. 26, n. 1, p. 76-81, 2007.

BADKE, M.R.; et al., Medicinal plants: the knowledge sustained by daily life practice. **Esc. Anna Nery**, v.15, n.1, p.132-139, 2011.

BARBOSA, K.B.F.; COSTA, N.M.B.; ALFENAS, R.; et al., Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, n. 23, v. 4, p. 629-643, 2010.

BARANOWSKA, M.; KOSLOWSKA, H.; KORBUT, A.; MALINOWSKA, B. Potassium channel in blood vessels: Their role in health and disease. **Post. Hig Med Dosw.** 61:596-605, 2007.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. 8(3):328-38, 2001.

BERNARDES, M.J.C. Efeito hipotensor de *Aspidosperma subincanum* Mart. em ratos e o seu mecanismo de vasodilatação em artérias isoladas. Dissertação. **Programa de pós-graduação em Ciências farmacêuticas**, 2012.

BERRA, C.M.; MENCK, C.F.M.; MASCIO, P.D. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. **Química Nova**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.1340-1344, 2006.

BEZERRA, J.E.F. et al., Propagação de genótipos de pitangueira (*Eugenia uniflora* L.) pelo método de enxertia de garfagem no topo em fenda cheia. **Revista Brasileira de Fruticultura**, Jaboticabal, v.24, n.1, p.160-162, 2002.

BEZERRA, I.C.F.; Investigação Fitoquímica de extrato bruto e frações das folhas de *Eugenia uniflora* L. (Pitangueira). **Dissertação**. UFPE/CB, 2016.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G.; Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Rev. Nutr [Internet]**. Rev. Nutr.,12(2), 1999.

BLATT, N.C.; Estresse oxidativo. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias**, UFRGS, 2013.

BORGES, J.C.A. Características estruturais e funcionais das células endoteliais: Revisão da Literatura. **Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal**, UFG, 2011.

BORGES, F.V.; SALES, M.D.C. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde. **PA Manhuaçu**, v. 16, n. 1, p. 13-27, 2018.

BRANDÃO, M.G.L.; et al., Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais. Verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. **Caderno de Saúde Pública**. 14, 613-16, 1998.

____BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPICSUS**. Brasília, 2006a.

____BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Brasília, 2006b.

____BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde**. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012.

____BRASIL. **Ministério da Saúde**. Cerca de 17,5 milhões de pessoas morrem de doenças cardiovasculares todos os anos. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/09/cerca-de-17-5-milhoes-pessoasmorrem-de-doencas-cardiovasculares-todos-os-anos>. Brasília. Ministério da Saúde. 2016.

BRITTEN, M.B.; ZEIHNER, A.M.; SCHÄCHINGER, V. Clinical importance of coronary endotelial vasodilator dysfunction and therapeutic options (Review). **J Intern Med**; 245: 315–327, 1999.

BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B.G.; VIANA, C.M.M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência e Saúde coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2.675-2.685, 2012.

BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regulatory situation of herbal medicines. **A worldwide review**, Geneva, 1998.

CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Braz J Med Biol Res** 33(2), 2000.

CAMARGO, S.B. et al. Antihypertensive potential of linalool and linalool complexed with β -cyclodextrin: Effects of subchronic treatment on blood pressure and vascular reactivity. **Biochemical Pharmacology**, v. 151, p. 38–46, 2018.

CAMPOS, M.; TÚLIO, G.; LEME, F.O.P. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **Pubvet**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.1-8, 2018.

CANDIDO, I.C.; et al., Análise dos fatores de risco cardiovascular entre homens praticantes de atividade física não supervisionada [Analysis of cardiovascular risk factors among men practicing unsupervised physical activity]. **Revista Enfermagem UERJ**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.1-7, 27, 2016.

CARDOSO, M. R. V. Etnofarmacologia das plantas medicinais no entorno da serra da canastra. **Programa de pós-graduação em fitotecnia**, 2013.

CARVALHO, M.H.C. et al., Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev. Bras. Hipertens.**, v.8, n.1, p.76-88, 2001.

COLEMAN, H.A.; TARE, M.; PARKINGTON, H.C. Endothelial potassium channels, endothelium - dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.** 31:641-649, 2004.

CONSOLINI, A.E.; BALDINI, O.A.N.; AMAT, A.G. Pharmacological basis for the empirical use of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) as antihypertensive. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 66 p. 33–39, 1999.

CONSOLINI, A.E.; SARUBBIO, M.G. Pharmacological effects of *Eugenia uniflora*

(Myrtaceae) aqueous crude extract on rat' heart. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 81, p. 57-63, 2002.

COOKE, J.P.; EUGENE, R.J.R.; NANCY, A.A.; et al., Flow Activates an Endothelial Potassium Channel to Release an Endogenous Nitrovasodilator. **Stanford University School of Medicine, Stanford**, California, v. 88. 1663-1671, 1991.

COOK, N.C.; SAMMAN, S.T. Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 7, n. 2, p. 66-76, 1995.

COSTA, A.G.V et al., Bioactive compounds and health benefits of exotic tropical red-black berries. **Journal of functional foods**, v. 5, n. 2, p. 539- 549, 2013.

DAMETTO, A.C. Estudo químico e avaliação da atividade biológica de *Eugenia brasiliensis* e *Eugenia involucrata* (Myrtaceae). **Tese – Araraquara** : [s.n], 2014.

DE SOUZA, J.M et al., Evaluation of antimicrobial, hypotensive and diuretic effect of *Eugenia uniflora* extracts. **Mundo saúde (Impr.)**, 42.2: [269-282], 2018.

DENARDIN, C.C.; MARIANA, M.P.; LEO, A.M.; et al., Antiproliferative and cytotoxic effects of purple pitanga (*Eugenia uniflora* L.) extract on activated hepatic stellate cells. **Cell Biochem Funct**; 32: 16–23, 2013.

DUTRA, R.C.; et al., Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological research**, v.112, p. 4-29, 2016.

DUTRA, J.C.V. Caracterização fisiológica, fitoquímica e de atividades biológicas de plantas medicinais com potencial para produção de fitoterápicos. **[Tese]**, 2019.

FERREIRA, F.N.; Conhecimento e Usos de Plantas Medicinais e suas Interconexões com a Saúde Pública do Município de Arauá/SE. **[Dissertação]**, UFSE, 2017.

FIUZA, T. S., MARIA, H. R., SIMONE, M. T., et al. Caracterização farmacognóstica das folhas de eugenia uniflora l. (myrtaceae). **Revista eletrônica de farmácia**. 2:1–11, 2008.

FLORA DO BRASIL. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >, 2017.

FREIRE, A. K. S.; ALVES, N. C. C.; SANTIAGO, E. J. P, et al. Panorama no Brasil das doenças cardiovasculares dos últimos quatorze anos na perspectiva da promoção à saúde. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**. v. 11, n. 9, 2017.

GADELHA, C. S.; PINTO JUNIOR, V. M.; BEZERRA, K. K. S.; PEREIRA, B. B. M.; MARACAJÁ, P. B. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 208–212, 2013.

GARLET, T.M.B. Plantas medicinais nativas de uso popular no Rio Grande do Sul [recurso eletrônico], UFSM, PRE, 2019.

GIL, B.V. Respostas morfofisiológicas de mudas de *Eugenia uniflora* em condições de sombreamento. [Dissertação], Pato Branco, 2019.

GIULIETTI, A.M.; DE QUEIROZ, L.P.; WANDERLEY, M.D.; VAN DEN BERG, C.A. Biodiversidade e conservação das plantas no Brasil. **Megadiversidade**. 1, 52-61, 2005.

GONÇALVES, N.M.T.; VILA, M.M.D.C.; GERENUTTI, M.; et al., Políticas de Saúde para a Fitoterapia no Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. 18(4), 632-637, 2013.

GONSALEZ, S.R. et al., Atividade inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona local durante período de alta ingestão de sal: impacto sobre o eixo cardiorrenal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo , v. 40, n. 2, p. 170-178, 2018.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: traditions of yesterday. **Molecular Aspect of Medicine**, n. 27, p. 1-93, 2006.

HOSTETTMANN, K.; MARSTON, A.; Twenty years of research into medicinal plants: results and perspectives. **Phytochem. Rev.** 1: 275- 285, 2002.

IBIAPINA, W.V.; LEITÃO, B.P.; BATISTA, M.M.; et al., Inserção da fitoterapia na

atenção primária aos usuários do sus. **Rev. Ciência Saúde Nova Esperança**. 12(1): p.58-68, 2014.

KEARNEY, P.M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**. 365: 217-23, 2005.

KOHLMANN JR., Osvaldo et al . III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 257-286, 1999.

LARISSA, C.B.C.; JOSÉ, E.B.P.; EVARISTO, M.C.; et al., Yield and Composition of the Essential Oil of *Ocimum selloi* Benth. Cultivated Under Colored Netting, **Journal of Essential Oil Research**, 22:1, 34-39, 2010.

LESSA, I. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro , v. 9, n. 4, p. 931-943, 2004.

MACIEL, M.A.M.; ECHEVARRIA, A.; VEIGA JR, V.F.; PINTO, A. C.; **Quim. Nova**. 25, 429, 2002.

MALAFAIA, O., CAMPOS, A.C.L., TORRES, O. E GOLDENBERG, S. Os fitoterápicos e seu potencial na cicatrização em cirurgia. **Acta Cirúrgica Brasileira**. 21: 1-2, 2006.

MALTA, D.C.; et al., A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 15, n. 3, p. 47-65, 2006.

MALTA, D.C.; TEIXEIRA, R.; OLIVEIRA, G.M.M.; RIBEIRO, A.L.P. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. **Arq Bras Cardiol**, 2020.

MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANI, D.C.; et al., Plantas medicinais. Viçosa: **Editora UFV**: p. 220, 2000.

MARSTON, K.A. Twenty years of research into medicinal plants: Results and perspectives. **Phytochemistry Review**, v.1, p.275-85, 2002.

MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.. Uso de plantas medicinais na gravidez. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 11, n. 1, p. 21-35, 2001.

MERA, J.C.E.; ROSAS, L.V.; LIMA, R.A.; PANTOJA, T.M.A. Conhecimento, percepção e ensino sobre plantas medicinais em duas escolas públicas no município de Benjamin Constant-AM. **Experiências em Ensino de Ciências**, 13 (2), p. 62–79, 2018.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a **Política Nacional de Medicamentos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18.

MONTES, L.V. et al., Evidências para o uso da óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. **Natureza on line**, v.7, p.61-67, 2009.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Products**, v.66, p.1022-37, 2003.

NILSON, E.A.F.; ANDRADE, R.C.S.; BRITO, D.A.; OLIVEIRA, M.L. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Rev Panam Salud Publica**. 2019.

OKUDA T. Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. **Phytochemistry Revieww**, 66(17):2012-31, 2005.

OLIVEIRA, F.P.; CASTRO, A.S.; SILVA, D.B.; MORAIS, I.B.M.; MIRANDA, V.H.M.; et al., O efeito hipotensor do extrato de folha de *Eugenia dysenterica* está principalmente relacionado à sua ação vascular: os possíveis mecanismos subjacentes. **J. Ethnopharmacol**. 251:112520, 2020.

OLIVEIRA, G.M.M.; BRANT, L.C.C.; POLANCZYK, C.A.; MALTA, D.C.; BIOLO, A.; NASCIMENTO, B.R.; et al., Estatísticas Cardiovasculares - Brasil 2021. **Arq Bras Cardiol**. 118(1):115-373, 2022.

____ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Estratégia da OMS sobre medicina tradicional**, 2002.

____ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Relatório Mundial sobre a Deficiência (World Report on Disability). **The World Bank**. São Paulo, 2011.

PATRÍCIO, K.P.; MINATO, A.C.D.O.S.; BROLIO, A.F.; LOPES, M.A.; BARROS, G.R MORAES, V. et al., O uso de plantas medicinais na atenção primária à saúde: revisão integrativa. **Ciênc saúde coletiva [Internet]**, 2022.

PEREIRA M, LUNET N, AZEVEDO A, BARROS H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **J Hypertens**. 27(5):963-75, 2009..

PINHEIRO, R.; LUZ, M.T. Práticas eficazes x modelos ideais: ação e pensamento na construção da integralidade. Construção da integralidade: Cotidiano, saberes e práticas em saúde. Rio de Janeiro: UERJ/IMS: **ABRASCO**, p.7-34, 2003.

PLANCHET, E.et al. Nitric oxide emission from tobacco leaves and cell suspensions: rate limiting factors and evidence for the involvement of mitochondrial electron transport. **The Plant Journal**, [s.l], v. 41, n. 5, p.732-743, 2005.

POMPEO, D.A; ROSSI, L.A; PAIVA, L. Validação de conteúdo do diagnóstico de enfermagem Náusea. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 1, p. 49-57, 2014.

RANGEL, M.; BRAGANÇA, F.C.R. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, Botucatu, v.11, n.1, p.100-109, 2009.

RIBEIRO, R.M.; PINHEIRO, N.V.F.; RIBEIRO, K.S.; VIEIRA, D.A.; ABREU, I.C.; et al., Antihypertensive Effect of Syzygium cumini in Spontaneously Hypertensive Rats. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2014.

ROCHA, A. **Centro de Ciência e Saúde. Departamento de Fisiologia e patologia**. PROBEX. 2010. Disponível em < <http://www.webartigos.com/articles> > Acessado em: 23 de agosto de 2018.

RODRIGUES, A.N., et al. Cardiovascular risk factor investigation: A pediatric issue. **International Journal of General Medicine**, v. 6, p. 57–66, 2013.

RODRIGUES, F. A.; PIMENTA, V. S. C.; BRAGA, K. M. S.; ARAÚJO, E. G. Obtenção de extratos de plantas do Cerrado. **Enciclopédia biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.13 n.23; p. 870, 2016.

ROVEDDER, A.P.M et al., Potential medicinal use of forest species of the deciduous seasonal forest from Atlantic forest biome, south Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 59, 2016.

SHAHIDI, F.; NACZK, M. Antioxidant properties of food phenolics. **Phenolics in food and nutraceuticals**. p. 397–438, 2004.

SHANLEY, P.; LUZ, L. The Impacts of Forest Degradation on Medicinal Plant Use and Implications for Health Care in Eastern Amazonia. **BioScience**, v. 53, p. 573–584, 2003.

SILVA, M. I. G. Utilização de Fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Maracanaú-CE. **Dissertação de Mestrado** - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 144p, 2003.

SIQUEIRA, A.S.E.; SIQUEIRA-FILHO, A.GD.E.; LAND, M.G.P.; Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arq Bras Cardiol [Internet]**. 2017. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20170068>.

SOUZA, C.D.; FELFILI, J.M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, São Paulo , v. 20, n. 1, p. 135-142, 2006.

SOUZA, M.T.S.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein [serial on the internet]. [12];8(1):102-6, 2010.

STOCLET, J.C.; CHATAIGNEAU, T.; NDIAYE, M.; et al., Vascular protection by dietary polyphenols. **European Journal of Pharmacology**, 500: 299-313, 2004.

TAIZ, L.; ZEIGER, E.; Fisiologia vegetal. Tradução: Eliane Romanato Santarém et al. 3.ed. Porto Alegre: **Artmed**, p. 719, 2004.

TEIXEIRA, A.H.; BEZERRA, M.M.; CHAVES, H.V.; et al., Conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais no município de Sobral - Ceará, Brasil. **Sanare**, 13(1):23-8, 2014.

The world health report. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, **World Health Organization**, 2002.

TOMAZZONI, M.I. et al., Fitoterapia Popular: a Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis v. 15, n. 1, p. 115–21, 2006.

TUCK, KL & PJ HAYBALL. **J. Nutr. Biochem.** 13: 636-44, 2002.

VARGAS, G.C.; BELLAVER, E.H. Estudo da atividade antioxidante dos compostos fenólicos na medicina preventiva: revisão de literatura. **Visão Acadêmica**. Curitiba, v.23 n.1, 2022.

VECHI, G.; DA SILVA, R.C.M.V.A.F.D.; DE SOUZA, P. et al., Criptostrobina e catequina isoladas das folhas de *Eugenia mattosii* D. Legrand induzem relaxamento dependente e independente do endotélio em aorta de rato espontaneamente hipertenso. **Pharmacol. Rep.** 71 , 950–957, 2019.

VECHI, G.; DE SOUZA, P.; DA SILVA, L.M.; DE ANDRADE, S.F.; FILHO, V.C.; DA SILVA, R.C.M.V.A.F. Mecanismos subjacentes ao extrato, frações e compostos das folhas de *Eugenia mattosii* D. Legrand induzem o relaxamento da aorta de ratos normotensos e hipertensos. **Biotecnologia**. Dez, 9(12): 445, 2019.

VEGGI, P.C. Obtenção de extratos vegetais por diferentes métodos de extração: estudo experimental e simulação dos processos. **[Dissertação]**. Campinas, SP, 2009.

VEIGA, J.R.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M.; Plantas medicinais: Cura segura? **Química Nova**, 28, 519, 2005.

VEIGA, E. V. et al. Avaliação de técnicas da medida da pressão arterial pelos profissionais de saúde. **Arq bras cardiol**, v. 80, N. 1, P. 83-9, 2003.

VICTORIA, F.N.; LENARDÃO, E.J.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; JACOB, R.G.; ALVES, D.; DA SILVA, W.P.; DA MOTTA, A.D.E.S.; NASCENTE, P.D.A.S. Óleo essencial das folhas de *Eugenia uniflora* L.: propriedades antioxidantes e antimicrobianas. **Food Chem Toxicol.** 50(8):2668-74, 2012.

VIEIRA, V.D.; LEITE, L.M.S.; O Uso do Conhecimento Popular das Plantas Medicinais Utilizadas pela Comunidade no Nordeste. **Temas em Saúde**, João Pessoa, 2018.

VILLELA, L.C.M.; GOMES, F.E.; MELÉNDEZ, J.G.V. Tendência da mortalidade por doenças cardiovasculares, isquêmicas do coração e cerebrovasculares. **Rev enferm UFPE (on line)**. 8(9): 3134-41, 2014.

WANG, Y.S.; ZHI-MIN, Y. Nitric Oxide Reduces Aluminum Toxicity by Preventing Oxidative Stress in the Roots of *Cassia tora* L., **Plant and Cell Physiology**, V. 46, 2005.

WANG, X.; OUYANG, Y.; LIU, J.; ZHAO, G. Ingestão de flavonoides e risco de DCV: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte prospectivos. **British Journal of Nutrition**. 111 (1), 1-11, 2014.

WAZLAWIK, E.; MARCO, A.S.; RODRIGO, R.P.; et al., Analysis of the Role of Nitric Oxide in the Relaxant Effect of the Crude Extract and Fractions from *Eugenia uniflora* in the Rat Thoracic Aorta. **Journal of Pharm. Pharmacol.** 49: 433-437, 1997.

WEHRMEISTER, F.C.; WENDT, A.T.; SARDINHA, L.M.V. Iniquidades e Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2022.

WENGER, N.K.; LEON, S.; BARBARA, P. Cardiovascular health and disease in women. **The New England Journal of Medicine**. v. 329. N. 4. 1993.

WERMANN, A.M.; VELLOSO, C.C.; ROSSINI, M.I.P.; et al., Horto medicinal relógio do corpo humano: qualificação da experiência de sistematização de Putinga, RS. Porto Alegre: **EMATER/RS-ASCAR**, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world medicines. Traditional medicines: global situation, issues and challenges [internet]. Geneva, 2011. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en/.

YU, M.; LAMATTINA, L.; SPOEL, S.H E.; LOAKE, G.J. *Função do óxido nítrico na biologia vegetal: uma sugestão redox na deconvolução*. **New Phytologist**. 202(4), 1142–1156, 2014.

ZENI, A.L.B.; PARISOTTO, A.V.; MATTOS, G. ; HELENA, E.T.S. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**. v.22, n.8, 2017.

GLOSSÁRIO

Atenção básica à saúde: Caracteriza-se por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrangem a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação e a manutenção da saúde.

Conhecimento popular: É o conhecimento que se desenvolve por meio da vida cotidiana ao acaso, baseado apenas na experiência vivida ou transmitida por alguém.

Doenças crônicas não transmissíveis: São doenças multifatoriais, de longa duração, sendo consideradas como um grave problema de saúde pública e uma das principais causas de óbitos do mundo.

Fitoterápico: Produto obtido de planta medicinal, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa.

Hipertensão arterial sistêmica: É uma condição clínica causada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial, sendo, conseqüentemente, um dos maiores fatores de riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Medicina Tradicional: A Medicina Tradicional (MT) é um termo amplo usado para se referir a vários sistemas como a MT chinesa, e às diversas formas de medicina indígena.

Metabólitos secundários: Substâncias químicas produzidas em pequenas quantidades nas plantas, com a função de proteger o vegetal quanto à ação de patógenos e de influências externas (altas temperaturas, umidade) que possa vir a prejudicar o seu desenvolvimento.

Planta medicinal: Espécie vegetal cultivada, utilizada com propósitos terapêuticos.

Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos: Criada através do Decreto da Presidência da República nº. 5.813, de 22 de junho de 2006, com o intuito de garantir a incorporação de mais uma terapêutica ao arsenal de possibilidades de tratamento à disposição dos profissionais de saúde, o resgate de uma prática milenar, onde se imbricam o conhecimento científico e o conhecimento popular e seus diferentes entendimentos sobre o adoecimento e as formas de tratá-

lo.

RENISUS: A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS foi criada em 2009 e, atualmente, possui 71 espécies. De acordo com o Ministério da Saúde, a lista faz parte do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e tem como objetivo; Garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.

Sistema Único de Saúde (SUS): O conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo poder público (Lei nº 8080/90).

ANEXO A - RELAÇÃO NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (RENISUS)

O Ministério da Saúde (MS) elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS 06/03/2009 Agência Saúde São 71 espécies com potencial terapêutico, para orientar a cadeia produtiva e o desenvolvimento de pesquisas Uma lista com **71 plantas** de interesse do SUS está sendo divulgada pelo Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do Ministério da Saúde. Dentre algumas espécies constam a *Cynara scolymus* (alcachofra), *Schinus terebenthifolius* (aroeira da praia) e a *Uncaria tomentosa* (unha-de-gato), usadas pela sabedoria popular e confirmadas cientificamente, para distúrbios de digestão, inflamação vaginal e dores articulares, respectivamente.

A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (**RENISUS**) apresenta plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS. A finalidade da lista é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinada doença.

Atualmente, são oferecidos fitoterápicos derivados de espinheira santa, para gastrites e úlceras, e de guaco, para tosses e gripes. “Chegamos a 71 espécies depois de fazer um levantamento nos municípios que utilizavam fitoterápicos. Também priorizamos a inclusão de plantas nativas, que possam ser cultivadas em pelo menos uma das regiões do país e que possam atender às doenças mais comuns nos brasileiros”, explica o diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica, José Miguel do Nascimento Jr.

De 2003 a 2006 o Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia financiou 74 projetos na área de Fitoterapia. Cerca de R\$ 10 milhões foram destinados à pesquisas nessa área. Além disso, a RENISUS vai subsidiar as ações dos outros ministérios participantes do Programa (Ministérios da Casa Civil; Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Cultura; Desenvolvimento Agrário; Desenvolvimento Social e Combate a Fome; Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior; Ciência e Tecnologia; Integração Nacional; e Meio Ambiente). A RENISUS deverá ser revisada e atualizada periodicamente, a critério do Ministério da Saúde. FITOTERÁPICOS - O Sistema Único de Saúde (SUS) pretende ampliar, a partir de 2009, a lista de medicamentos fitoterápicos

disponíveis na assistência farmacêutica básica em todo o país. O Ministério da Saúde também espera que com o Programa, os Estados possam se sentir estimulados a oferecer o serviço com esse tipo de medicamento – são 12 Estados ao todo que já oferecem. Fitoterápico, de acordo com a legislação sanitária brasileira, é o medicamento obtido exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais. Os fitoterápicos utilizados pelo SUS são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, por isso, são considerados seguros e eficazes para a população. De acordo com Nascimento, o programa tem um viés social, que mobiliza diversas áreas importantes, como a agricultura familiar, por exemplo. “É um instrumento de geração de emprego e renda, de desenvolvimento local e estruturação na cadeia produtiva, pois mobiliza desde o cultivo da planta medicinal até a produção do fitoterápico”. O Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, instituído em dezembro de 2008 pela Portaria nº 2.960, tem como um de seus objetivos inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no SUS. O Programa busca, também, promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais e remédios caseiros.

RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
Espécies vegetais

01	<i>Achillea millefolium</i>	21	<i>Croton</i> spp (C. cajucara ou C. zehntneri)
02	<i>Allium sativum</i>	22	<i>Curcuma longa</i>
03	<i>Aloe</i> spp* (A. vera ou A. barbadensis)	23	<i>Cynara scolymus</i>
04	<i>Alpinia</i> spp* (A. zerumbet ou A. speciosa)	24	<i>Dalbergia subcymosa</i>
05	<i>Anacardium occidentale</i>	25	<i>Eleutherine plicata</i>
06	<i>Ananas comosus</i>	26	<i>Equisetum arvense</i>
07	<i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i>	27	<i>Erythrina mulungu</i>
08	<i>Arrabidaea chica</i>	28	<i>Eucalyptus globulus</i>
09	<i>Artemisia absinthium</i>	29	<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliensis</i> *
10	<i>Baccharis trimera</i>	30	<i>Foeniculum vulgare</i>
11	<i>Bauhinia</i> spp* (B. affinis, B. forficata ou B. variegata)	31	<i>Glycine max</i>
12	<i>Bidens pilosa</i>	32	<i>Harpagophytum procumbens</i>
13	<i>Calendula officinalis</i>	33	<i>Jatropha gossypifolia</i>
14	<i>Carapa guianensis</i>	34	<i>Justicia pectoralis</i>
15	<i>Casearia sylvestris</i>	35	<i>Kalanchoe pinnata</i>
16	<i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i>	36	<i>Lamium album</i>
17	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	37	<i>Lippia sidoides</i>
18	<i>Copaifera</i> spp*	38	<i>Malva sylvestris</i>
19	<i>Cordia</i> spp* (C. curassavica ou C. verbenacea)*	39	<i>Maytenus</i> spp* (M. aquifolium ou M. ilicifolia)
20	<i>Costus</i> spp* (C. scaber ou C. spicatus)	40	<i>Mentha pulegium</i>

41	<i>Mentha</i> spp* (<i>M. crispa</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>)	63	<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
42	<i>Mikania</i> spp* (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)	64	<i>Syzygium</i> spp* (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>)
43	<i>Momordica charantia</i>	65	<i>Tabebuia avellanedae</i>
44	<i>Morus</i> sp*	66	<i>Tagetes minuta</i>
45	<i>Ocimum gratissimum</i>	67	<i>Trifolium pratense</i>
46	<i>Orbignya speciosa</i>	68	<i>Uncaria tomentosa</i>
47	<i>Passiflora</i> spp* (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)	69	<i>Vernonia condensata</i>
48	<i>Persea</i> spp* (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>)	70	<i>Vernonia</i> spp* (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)
49	<i>Petroselinum sativum</i>	71	<i>Zingiber officinale</i>
50	<i>Phyllanthus</i> spp* (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i>)		
51	<i>Plantago major</i>		
52	<i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>		
53	<i>Polygonum</i> spp* (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)		
54	<i>Portulaca pilosa</i>		
55	<i>Psidium guajava</i>		
56	<i>Punica granatum</i>		
57	<i>Rhamnus purshiana</i>		
58	<i>Ruta graveolens</i>		
59	<i>Salix alba</i>		
60	<i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>		
61	<i>Solanum paniculatum</i>		
62	<i>Solidago microglossa</i>		