

Revisão sistemática das plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde com potencial terapêutico cardiovascular

Revisión sistemática de las plantas de interés para el Sistema de Salud con potencial terapéutico cardiovascular

Systematic review of the plants of interest to the National Health System with cardiovascular therapeutic potential

Diorge Jônatas Marmitt,^I Claudete Rempel,^I Márcia Inês Goettert,^I Amanda do Couto e Silva,^I Carmen Néri Fernández Pombo^{II}

^I Centro Universitário (UNIVATES). Brasil.

^{II} Universidad de Vigo. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Campus de Vigo, Vigo, Espanha.

RESUMO

Introdução: doenças cardiovasculares constituem uma das principais causas de mortalidade, pois muitos são os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento. Estudos vêm demonstrando que moléculas extraídas de plantas medicinais podem reduzir o risco de doenças crônicas. Assim, o Ministério da Saúde, publicou em fevereiro de 2009, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.

Objetivos: quantificar os estudos clínicos que referem potencial terapêutico sobre doenças cardiovasculares a partir da utilização de Plantas da Medicinais de Interesse ao SUS, publicados entre 2010 e fevereiro de 2013 em três bases de dados científicas (SciELO, *Science Direct* e *Springer*).

Métodos: os descritores utilizados na busca inicial foram o nome científico das 71 plantas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Considerou-se todos os artigos científicos gratuitos, disponibilizados sob forma de texto completo nas bases de pesquisa, independente do idioma. A busca inicial resultou na seleção de 21,357 artigos encontrados nas bases de dados. A análise foi realizada inicialmente a partir da leitura do título da publicação. Os artigos selecionados foram avaliados através da leitura do *Abstract*. Por fim, foi lido

integralmente o texto dos artigos seleccionados após a avaliação do *Abstract*, tendo sido seleccionados estudos pré-clínicos e clínicos, *in vitro* e *in vivo*, que comprovam potencial terapêutico sobre doenças cardiovasculares.

Resultados: esta seleção resultou em 34 artigos de interesse, dos quais, 17 estudos foram realizados com a planta *Curcuma longa*. Infarto do miocárdio, isquemia cerebral e hipertensão arterial foram as morbidades com a maior quantidade de estudos terapêuticos.

Conclusões: os resultados deste estudo fornecem subsídios teóricos para discussões na Saúde Pública sobre tratamentos alternativos para doenças cardiovasculares.

Palavras-chaves: artigos; infarto; isquemia.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad, al existir muchos factores de riesgo asociados a su aparición. Hay estudios que demuestran que moléculas extraídas de plantas medicinales pueden reducir el riesgo de enfermedades crónicas. De esta forma, el Ministerio de Salud, publicó en febrero de 2009, la Lista Nacional de Plantas Medicinales de Interés para el SUS.

Objetivos: cuantificar los estudios clínicos que refieren potencial terapéutico sobre las enfermedades cardiovasculares a partir de la utilización de Plantas da Medicinai de Interesse ao SUS, publicados entre 2010 y febrero de 2013 en tres bases de datos científicas (*SciELO*, *Science Direct* y *Springer*).

Métodos: los descriptores utilizados en la búsqueda inicial fueron el nombre científico de 71 plantas de Plantas da Medicinai de Interesse ao SUS. Se consideraron todos los artículos científicos gratuitos, disponibles en texto completo en las bases de investigación, independiente del idioma. Primero se seleccionaron 21,357 artículos encontrados en las bases de datos. El análisis fue realizado a partir de la lectura del título de publicación. Los artículos seleccionados fueron evaluados a través de la lectura del *Abstract*. Por último, fueron leídos de forma íntegra el texto de los artículos seleccionados después de la evaluación del *Abstract*, fueron seleccionados estudios pre-clínicos y clínicos *in vitro* e *in vivo*, que comprueban el potencial terapéutico sobre las enfermedades cardiovasculares.

Resultados: esta selección resultó de 34 artículos de interés, de los cuales, 17 estudios fueron realizados con la planta *Curcuma longa*. Infarto de miocardio, isquemia cerebral e hipertensión arterial fueron las comorbilidades con la mayor cantidad de estudios terapéuticos.

Conclusiones: los resultados de este estudio ofrecen subsidios teóricos para discusiones en Salud Pública sobre tratamientos alternativos para las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: artículos; infarto; isquemia.

ABSTRACT

Introduction: cardiovascular diseases are a major cause of mortality, because there are many risk factors associated with its development. Studies have shown that molecules extracted from medicinal plants can reduce the risk of chronic diseases. Thus, the Ministry of Health, published in February 2009, the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS.

Objective: to quantify the clinical studies that relate therapeutic potential of cardiovascular disease from the use of the National List of Medicinal Plants of Interest

to SUS, published between 2010 and February 2013 in three scientific databases (SciELO, *Science Direct* and *Springer*).

Methods: the descriptors used in the initial search were the scientific name of the 71 plants from the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS. It considered all free papers made available in the form of full text search in databases, regardless of the language. The initial search resulted in the selection of 21 357 articles found in databases. The analysis was initially performed from reading the title of the publication. The articles were evaluated by reading the *Abstract*. Finally, it was fully read the text of the articles selected after evaluation of the *Abstract* and was selected pre-clinical and clinical studies, *in vitro* and *in vivo*, that show therapeutic potential for cardiovascular disease.

Results: this selection resulted in 34 articles of interest, of which 17 studies were conducted with the *Curcuma longa* plant. Myocardial infarction, cerebral ischemia and hypertension were morbidities with the greatest amount of therapeutic studies.

Conclusions: the results of this study provide theoretical basis for discussions at the Public Health on alternative treatments for cardiovascular disease.

Key words: articles; infarction; Ischemia.

INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e sua prevenção é um grande desafio para a Saúde Pública.¹ Abrange uma gama de condições, incluindo doenças dos vasos sanguíneos, como a doença arterial coronariana, problemas com o ritmo cardíaco (arritmias) e cardiopatias congênitas. A doença arterial coronariana é o tipo mais comum de doença cardiovascular, ocasionada por uma condição chamada de aterosclerose.² Infartos do miocárdio estão associados a pacientes que tenham diagnóstico de doença cardíaca coronária.³

Inúmeros são os fatores de risco associados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo o histórico familiar, altos níveis de colesterol *Low Density Lipoproteins* (LDL), tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, consumo insuficiente de frutas e hortaliças, consumo excessivo de álcool e falta de atividade física regular.⁴

Dos 56 milhões de mortes no mundo em 2012, 68 % foram devido a doenças não transmissíveis. Deste total de óbitos por doenças não transmissíveis, 17,5 milhões, foram em decorrência de doenças cardiovasculares, o que representa 31 % de todas as mortes globais.⁵ Estima-se que o número de mortes em ocasionadas por doenças cardiovasculares irá aumentar para 23,3 milhões até o ano de 2030.^{6,7}

Calcula-se que somente em 2012, a Europa tenha gasto €98 bilhões para tratar doenças cardiovasculares.⁸ Estes dados estão em consonância com o considerável aumento nos casos de doenças cardiovasculares.⁹

Reflexo destes dados alarmantes é que nas últimas décadas houve um incremento notável no desenvolvimento de novas classes de medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares.¹⁰ Em contrapartida, houve diminuição na eficácia de alguns

dos medicamentos precursores, como a digoxina, introduzida para tratar a insuficiência cardíaca. Isto se deve não só pela ocorrência de graves efeitos colaterais, mas pela melhor compreensão dos mecanismos ação de doenças cardiovasculares.¹¹

Deste modo, a ênfase em prevenção, detecção precoce e avanços em modalidades terapêuticas têm reduzido significativamente a morbidade e mortalidade. Neste contexto, destaca-se que as plantas medicinais vêm se tornando populares e aceitas como um adjuvante a terapia convencional.¹²

Neste sentido, estudos vêm demonstrando que moléculas extraídas de plantas medicinais podem ter potencial na redução do risco de doenças crônicas. Compostos naturais podem proteger as células do estresse oxidativo, melhorando assim a saúde de pessoas acometidas por doenças como as cardiovasculares.¹³

Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS), tem estimulado o desenvolvimento de políticas públicas que priorizem o emprego de plantas medicinais, a fim de inseri-las no sistema oficial de saúde dos seus 191 Estados-Membros, enfatizando a necessidade de pesquisar novas biomoléculas contidas nas plantas.¹⁴

Seguindo o que preconiza a OMS, o Ministério da Saúde (MS) publicou, em fevereiro de 2009, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). A lista é constituída por 71 espécies vegetais, sendo que estão inseridas plantas utilizadas pelo uso empírico e também plantas cujos efeitos foram comprovados cientificamente. Do mesmo modo, foi priorizada a inclusão de plantas nativas dos diversos biomas do país e que possibilitassem atender às doenças mais comuns nos brasileiros.¹⁵

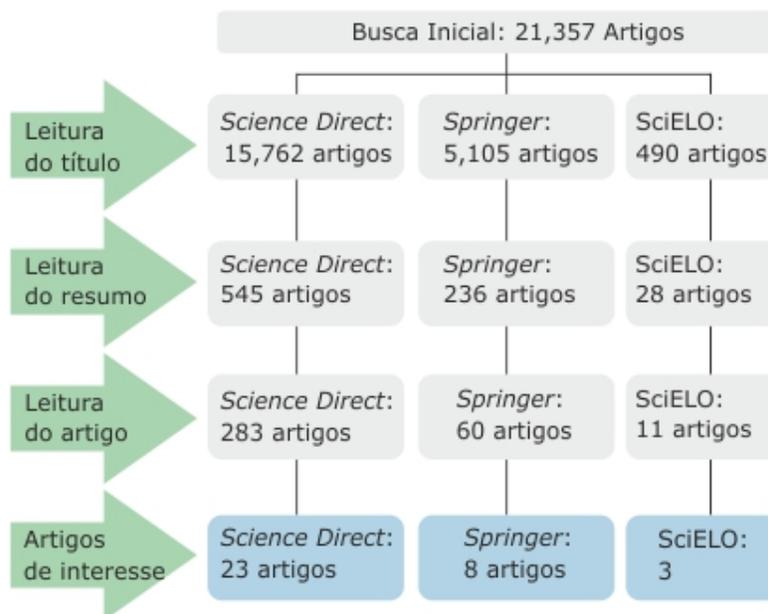
Diante destas considerações, constitui-se o objetivo da realização desta pesquisa, apresentar uma revisão sistemática a fim de apontar a quantidade de artigos científicos publicados sobre as plantas medicinais constantes na lista da RENISUS com potencial terapêutico para doenças cardiovasculares, publicados em três bases de dados científicas: *Science Direct*, *Springer* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

MÉTODOS

Esta pesquisa bibliográfica foi desenvolvida por meio de uma revisão sistemática acerca da produção científica das espécies vegetais listadas na RENISUS. Para tanto, foram analisados artigos científicos publicados a partir da criação da RENISUS, no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2013, nas bases de dados consultadas. A opção por tais bases de dados se deu em virtude de apresentarem conteúdo de importantes revistas de circulação nacional e internacional.

A análise dos artigos foi realizada em três etapas (Fig.). A primeira ação foi avaliar os textos quanto ao título, em que foram selecionadas apenas as publicações que apresentavam termos relacionados com doenças cardiovasculares, como, "heart", "coração", "cardiac", "cardíaco", "artery", "artéria", "vein", "veia", "hypertension", "hipertensão", "heart attack", "infarto", "myocardium", "miocárdio", "arterial", "blood", "blood vessel", "vaso sanguíneo", "arrhythmia", "arritmia", "ischemia", "isquemia", "atherosclerosis", "aterosclerose", "thrombosis", "trombose", "angiogenesis", "angiogênese", "angina", "atrium", "átrio", "ventricle", "ventrículo", "vascular", "aneurisma", "aneurisma", "aorta", "saphenous", "safena", "carotid",

“carótida”. Após, partiu-se para a segunda etapa, na qual foi lido o *Abstract* dos artigos selecionados na primeira fase da avaliação, dentre os quais foram selecionados os que mencionavam algum tipo de tratamento terapêutico a partir do emprego das plantas de interesse. Por fim, na terceira e última etapa do estudo, foi avaliado o texto integral dos artigos escolhidos na fase da leitura do *Abstract*, a fim de selecionar os que comprovaram algum tipo de atividade terapêutica para doenças cardiovasculares.



Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Fig. Fluxograma das etapas da seleção dos artigos de interesse.

O critério de seleção dos artigos de interesse foi incluir pesquisas, fossem estas pré-clínicas ou mesmo clínicas, realizadas a partir de experimentos *in vitro* ou *in vivo*, as quais comprovassem ação terapêutica a partir do estudo com alguma das plantas da RENISUS direcionadas as doenças cardiovasculares, como, hipertensão, infarto do miocárdio, acidente vasculares cerebral, isquemias, aneurismas, trombose, insuficiência cardíaca, miocardite, angina e arritmia cardíaca. Na pesquisa, foram consideradas todas as publicações disponibilizadas como texto completo e gratuito nas bases de pesquisa, independente do idioma e do fator de impacto da Revista. Os descritores utilizados na consulta foram o nome científico das 71 plantas medicinais conforme citadas na RENISUS. Descartaram-se artigos de revisão, resenhas, comentários e estudos que abordavam apenas os constituintes químicos dos vegetais. Excluíram-se também, artigos que mencionavam somente o uso empírico das plantas, além de entrevistas semiestruturadas. Destaca-se que foram contabilizados apenas uma vez os artigos repetidos nas bases de dados, haja vista que 102 publicações foram eliminadas por estarem em duplicidade.

Para visualização do texto completo, foi acessado o link disponível diretamente na própria base de dados selecionada. Os dados compilados foram armazenados em disco rígido (*Hard Disk*), separados em três pastas, nomeadas: Science Direct, Springer e SciELO.

RESULTADOS

A busca inicial resultou na seleção de 21,357 publicações. Após terem sido avaliados os títulos dos artigos, foram selecionados 809 publicações que possuíam relação com alguma doença cardiovascular. Na etapa da avaliação do *Abstract* foram selecionados 354 trabalhos que mencionavam tratamento contra alguma doença cardiovascular a partir da utilização de plantas da RENISUS. A terceira e última fase da análise, concentrou-se na abordagem completa do texto dos 354 artigos selecionados após a leitura do *Abstract*. Assim, o estudo concentrou-se em 34 artigos de interesse (0,16 % do total de artigos publicados nas três bases de dados) (tabela 1).

Tabela 1. Total de artigos analisados e selecionados somente com as plantas que apresentaram potencial terapêutico

Lista de Espécies citadas no RENISUS (atualização APGIII)	Science Direct		Springer		SciELO		TOTAL	
	Analisados	Selecionados	Analisados	Selecionados	Analisados	Selecionados	Analisados	Selecionados
<i>Achillea millefolium</i> L.	207	2	140	0	4	0	351	2
<i>Allium sativum</i> L.	863	3	198	0	12	1	1073	4
<i>Aloe</i> L. - <i>Aloe barbadensis</i> Mill. - <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	171 160 644	0 0 1	41 16 90	0 0 0	1 3 6	0 0 0	1132	1
<i>Alpinia</i> Roxb. - <i>Alpinia speciosa</i> (Blume) D. Dietr. - <i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L.Burtt & R.M.Sm.	53 28 34	0 1 0	12 3 12	0 0 0	1 0 3	0 0 0	146	1
<i>Calendula officinalis</i> L.	178	0	68	0	6	1	252	1
<i>Curcuma longa</i> L.	847	11	282	6	10	0	1139	17
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	2287	1	538	0	62	0	2887	1
<i>Momordica charantia</i> L.	376	1	0	0	25	0	401	1
<i>Punica granatum</i> L.	527	1	120	0	6	0	653	1
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	77	1	16	0	4	1	97	2
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	559	1	188	2	10	0	757	3
TOTAL	7011	23	1724	8	153	3	8888	34

Fonte: Dados da pesquisa.

As plantas citadas na tabela 1 foram as que tiveram estudos relacionados com alguma forma de terapia voltada a doenças cardiovasculares, sendo que apenas uma espécie é nativa do Brasil, *Uncaria tomentosa* (Unha-de-gato). Das 11 plantas com potencial terapêutico para doenças cardiovasculares, três são disponibilizadas no SUS como fitoterápico, *Aloe vera* (Babosa), *Glycine max* (Isoflavona-de-soja) e *Uncaria tomentosa*. Dos 34 estudos de interesse, apenas 05 foram realizados por pesquisadores brasileiros.

Do total de artigos de interesse selecionados nas três bases de dados pesquisadas, dois trabalhos foram publicados no ano de 2010, 16 em 2011 e 16 em 2012. Avaliou-se também, quais as doenças cardiovasculares com mais estudos publicados durante o período de análise (tabela 2).

Tabela 2. Estudos de interesse divididos por atividade terapêutica

Artigo	Atividade terapêutica	Ano de publicação	País da Instituição	Revista	Base de dados	Ensaio
Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from <i>Achillea millefolium</i> L. (Asteraceae) in rats	Inibição da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)	2011	Brasil	Phytomedicine	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Vasoprotective activity of standardized <i>Achillea millefolium</i> extract	Anti-inflamatório vascular	2011	Itália	Phytomedicine	Science Direct	Pré-clínico <i>in vitro</i>
Allicin, a SUR2 opener: possible mechanism for the treatment of diabetic hypertension in rats	Anti-hipertensivo	2012	Índia	Brazilian Journal of Pharmacognosy	SciELO	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Neuroprotective effects of allicin on spinal cord ischemia-reperfusion injury via improvement of mitochondrial function in rabbits	Neuroprotetor contra isquemia neuronal	2012	China	Neurochemistry International	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis istreptozotocin-induced diabetic rats	Cardioprotetor em lesão miocárdica	2012	China	Phytomedicine	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
The effects of allitridi and amiodarone on the conduction system and reverse use-dependence in the isolated hearts of rats with myocardial infarction	Antiarrítmicos em infarto do miocárdio	2012	China	Journal of Ethnopharmacology	Science Direct	Pré-clínico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
The effect of <i>Aloe vera</i> on the hypercholesterolemia and development of atherosclerosis	Redução do desenvolvimento da aterosclerose	2011	Irã	Jurnal of Research in Medical Sciences	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Cardiodepressive effect elicited by the essential oil of <i>Alpinia speciosa</i> is related to L-type Ca ²⁺ current blockade	Redução do efeito cardiodepressor	2011	Brasil	Phytomedicine	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Angiogenic activity of <i>Calendula officinalis</i> flowers L. in rats	Indução de neovascularização na angiogênese.	2011	Brasil	Acta Cirurgica brasileira	SciELO	Pré-clínico <i>in vivo</i>

Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension	Inibição da disfunção arterial	2011	Thailândia	Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	<i>Springer</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin immune-mediated and anti-apoptotic mechanisms protect against renal ischemia/reperfusion and distant organ induced injuries	Hepatoprotetor contra isquemia renal	2011	Egito	International Immunopharmacology	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis	Antilaquetário e protetor contra trombose intravascular	2011	Índia	Trombosis Research	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging	Tratamento da disfunção arterial	2012	E.U.A.	Experimental Gerontology	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin attenuates rat thoracic aortic aneurysm formation by inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptosis	Degeneração de aneurisma aorta-abdominal	2012	China	Nutrition	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: Possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway	Prevenção da cardiomiopatia diabética	2012	Japão	European Journal of Pharmaceutical Sciences	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin Protects from Cardiac Reperfusion Damage by Attenuation of Oxidant Stress and Mitochondrial Dysfunction	Cardioprotetor contra infarto do miocárdio	2011	México	Cardiovascular Toxicology	<i>Springer</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin reduces the cardiac ischemia-reperfusion injury: involvement of the toll-like receptor 2 in cardiomyocytes	Preventivo para infarto do miocárdio	2012	Coréia do Sul	The Journal of Nutritional Biochemistry	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Tetrahydrocurcumin Ameliorates Homocysteinylated Cytochrome-c Mediated Autophagy in Hyperhomocysteinemia Mice after Cerebral Ischemia	Redução da isquemia cerebral	2011	E.U.A.	Journal of Molecular Neuroscience	<i>Springer</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Effect of Combined Treatment With Curcumin and Candesartan on Ischemic Brain Damage in Mice	Inibição da isquemia cerebral	2011	Egito	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin Protects Against Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Skeletal Muscle	Proteção contra danos ocasionados por isquemia muscular	2012	Turquia	The Journal of Surgical Research	<i>Science Direct</i>	Pré-clínico <i>in vitro</i>

Transient complete atrioventricular block associated with curcumin intake	Redução do efeito do bloqueio atrioventricular	2011	Coréia do Sul	International Journal of Cardiology	Science Direct	Clínico <i>in vivo</i>
The role of curcumin on intestinal oxidative stress, cell proliferation and apoptosis after ischemia/reperfusion injury in rats	Gastroprotetor contra isquemia intestinal	2011	Turquia	Journal of Molecular Histology	Springer	Pré-clínico <i>in vivo</i>
The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway	Atenuação de lesões isquêmicas cardíacas	2012	China	Basic Research in Cardiology	Springer	Pré-clínico <i>in vivo</i>
The inhibitory effect of curcumin on voltage-dependent K ⁺ channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells	Inibição dos canais de K nas artérias coronárias	2012	Coréia do Sul	Biochemical and Biophysical Research Communications	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women	Vascularização endotelial	2012	Japão	Nutrition Research	Science Direct	Clínico <i>in vivo</i>
Vascular anti-inflammatory effects of curcumin on HMGB1-mediated responses in vitro	Anti-inflamatório vascular	2011	Coréia do Norte	Inflammation Research	Springer	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Immobilized <i>Cratylia mollis</i> lectin: An affinity matrix to purify a soybean (<i>Glycine max</i>) seed protein with <i>in vitro</i> platelet antiaggregation and anticoagulant activities	Anti-trombótico e anticoagulante	2011	Brasil	Process Biochemistry	Science Direct	Pré-clínico <i>in vitro</i>
Neuroprotective effect of <i>Momordica charantia</i> in global cerebral ischemia and reperfusion induced neuronal damage in diabetic mice	Neuroprotetor contra isquemia neuronal	2011	Índia	Journal of Ethnopharmacology	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Cardioprotective potential of <i>Punica granatum</i> extract in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats	Cardioprotetor contra infarto do miocárdio	2010	Índia	Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Isorhynchophylline: A plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases	Anti-hipertensivo	2012	China	Fitoterapia	Science Direct	Pré-clínico <i>in vitro</i>
<i>Uncaria tomentosa</i> and acute ischemic kidney injury in rats	Inibição da disfunção arterial Hepatoprotetor contra isquemia renal	2010	Brasil	Revista da Escola de Enfermagem da USP	SciELO	Pré-clínico <i>in vitro</i>
Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Proteins and Peptides from the Rhizomes of Zingiberaceae Plants	Inibição da enzima angiotensina-I (ECA)	2012	Tailândia	Applied Biochemistry and Biotechnology	Springer	Pré-clínico <i>in vitro</i>
Ginger Pharmacopuncture Improves Cognitive Impairment and Oxidative Stress Following Cerebral Ischemia	Neuroprotetor contra isquemia cerebral	2012	Tailândia	Journal of Acupuncture and Meridian Studies	Science Direct	Pré-clínico <i>in vivo</i>
Anticancer activities against cholangiocarcinoma, toxicity and pharmacological activities of Thai medicinal plants in animal models	Anti-hipertensivo	2012	Tailândia	BMC Complementary and Alternative Medicine	Springer	Pré-clínico <i>in vivo</i>

Fonte: Dados da pesquisa.

Curcuma longa (Açafrão), com 17 artigos científicos encontrados, foi a planta medicinal com a maior quantidade de estudos publicados com potencial terapêutico para alguma forma de doença cardiovascular, conforme as seguintes pesquisas publicadas.¹⁶⁻³²

Nakmareong e colaboradores, verificaram que a curcumina, principal composto ativo de *C. longa*, impediu o desenvolvimento da disfunção vascular induzida por L-NAME, através do seu efeito anti-hipertensivo.¹⁶ Outro estudo aponta que curcumina exerce efeito hepatoprotetor contra lesões isquêmicas através de mecanismos anti-apoptóticos identificados.¹⁷ Já o óleo essencial de *C. Longa* demonstrou ser um agente agente anti-plaquetário eficaz, e com atividade protetora contra a trombose intravascular.¹⁸ Em outro trabalho, curcumina melhorou significativamente a elasticidade das artérias, minimizando a disfunção endotelial vascular em ratos velhos.¹⁹ Também foi evidenciado efeito benéfico da curcumina na degeneração de aneurismas da aorta, o que presume-se estar relacionado com a inibição de apoptose e c-Jun N-terminal kinases – chave reguladora de eventos celulares (JNK) nas paredes da aorta torácica com aneurismas.²⁰ *Soetikno* e colaboradores constataram que curcumina pode ser útil como uma terapia adjuvante na prevenção da cardiomiopatia diabética, através da inibição da via proteína quinase c – motógeno proteína quinase (PKC-MAPK).²¹ O efeito protetor de curcumina foi associado com a atenuação de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial secundária em corações de ratos com lesões isquêmicas.²² Outra pesquisa descreve que através da inibição seletiva da proteína Toll-like receptor 2 (TLR2) curcumina desempenha papel preventivo e terapêutico no infarto do miocárdio.²³ O análogo tetrahidrocurcumin, reduziu lesões isquêmicas neuronais, em função da diminuição de danos oxidativos e melhora da absorção de homocisteína do citocromo-c.²⁴ *Awad* demonstrou que a curcumina potencializa a ação inibitória de candesartan em lesões isquêmicas cerebrais por meio da supressão das alterações do fluxo sanguíneo e atenuação do estresse oxidativo.²⁵ *Avci* e colaboradores, revelaram efeitos protetores da curcumina contra lesões isquêmicas em músculo esquelético de ratos.²⁶ Pesquisa desenvolvida por *Lee* e colaboradores, demonstrou que a curcumina minimiza o efeito do bloqueio atrioventricular transiente em ser humano.²⁷ Em virtude da diminuição do estresse oxidativo e da apoptose induzida na proliferação celular, o tratamento curcumina apresentou efeito protetor contra a lesão isquêmica intestinal.²⁸ Curcumina demonstrou efeito cardioprotetor nos corações de ratos perfundidos, por meio de melhoria na recuperação pós-isquêmica funcional cardíaca. Diminuíram o tamanho do infarto do miocárdio e da liberação de lactato desidrogenase no fluxo coronário, reduzindo número de cardiomiócitos apoptóticos.²⁹ Em outra pesquisa, observou-se que a curcumina inibiu canais de K⁺ (Kv) em células musculares lisas de artérias coronárias de coelhos, fato que diminuiu a hipertensão arterial.³⁰ *Akazawa* e colaboradores indicam que a ingestão diária de curcumina pode aumentar a dilatação fluxo-mediada em mulheres na pós-menopausa, sugerindo que o composto possa minimizar o declínio da função endotelial.³¹ Por fim, em relação aos estudos com *C. longa*, cita-se os resultados da pesquisa que identificou efeitos anti-inflamatórios para curcumina, por meio da regulação de proteínas do grupo (HMGB1), reguladoras de citocinas pró-inflamatórias, endossando a utilidade como terapia em doenças inflamatórias vasculares.³²

Allium sativum (Alho) teve quatro estudos relacionando atividade terapêutica para alguma doença cardiovascular.³³⁻³⁶

Dubey e colaboradores indicaram que a alicina, composto ativo de *A. sativum*, é eficaz no tratamento de diabéticos e hipertensos, através de um mecanismo que pode envolver abertura seletiva de sulfoniluréias.³³ Outra pesquisa demonstrou que a alicina exerce neuroproteção contra lesão isquêmica na região espinhal em coelhos, o qual pode ser associado com a melhora da função mitocondrial, pela inibição da produção de Reactive Oxygen Species (ROS) e da liberação de citocromo-c na

medula espinal.³⁴ Ainda, em outro estudo, alicina apresentou efeito cardioprotetor em lesões miocárdicas de ratos diabéticos.³⁵ Outro composto ativo de *A. sativum*, allitridi, pode ser uma promissora droga antiarrítmicos, com ação protetora contra infarto do miocárdio, que pode ser o resultado da utilização de vários canais bloqueadores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio. Apresentou no estudo, efeitos similares ao fármaco amiodarona.³⁶

Zingiber officinale (Gengibre) aparece em seguida com três artigos científicos referindo algum nível de atividade terapêutica a partir de sua análise.³⁷⁻³⁹

O extrato proteico de sulfato de amônia dos rizomas de *Z. officinale* apresentaram atividade de conversão de angiotensina I, inibidora da enzima Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI).³⁷ O gengibre potencializou os efeitos da acupuntura e melhorou a função cognitiva e atenuou o estresse oxidativo após isquemia cerebral.³⁸ O extrato bruto etanólico dos rizomas do gengibre revelaram promissores efeitos anti-hipertensivos.³⁹

Com dois estudos cada publicados no período de análise constam *Achillea millefolium* (Mil-folhas) e *Uncaria tomentosa*.⁴⁰⁻⁴³

Estudo demonstrou efeitos hipotensores induzidos pelo extrato hidroetanólico partir de *A. millefolium*. Os resultados revelaram que este efeito pode estar associado com altos níveis de artemetina e da sua capacidade para diminuir a produção de angiotensina II, através da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA).⁴⁰ Resultados da pesquisa de *Dall'Acqua* e colaboradores, demonstram efeito vasoprotetor para o extrato de *A. millefolium* e sugerem efeitos deste sobre a inflamação vascular.⁴¹ O composto alcaloide isorhynchophylline, presente em *U. tomentosa*, apresentou atividades anti-hipertensiva e neuroprotetora, porém estudos *in vivo* são necessários para validar sua aplicação.⁴² Outro trabalho destaca atividade hepatoprotetora induzida por *U. tomentosa*, ação provavelmente relacionada às suas atividades antioxidantes.⁴³

Já para as seis demais plantas medicinais, *Aloe vera*, *Alpinia speciosa* (Colônia), *Calendula officinalis* (Calêndula), *Glycine max*, *Momordica charantia* (Melão-de-São-Caetano) e *Punica granatum* (Romã), foi encontrado um estudo de cada.⁴⁴⁻⁴⁹

O gel extraído das folhas de *A. vera* reduziu a quantidade de colesterol total em ratos, e assim sugere-se que a utilização do gel pode reduzir o desenvolvimento da aterosclerose.⁴⁴ Em outra pesquisa, os autores descrevem que o óleo essencial de *A. speciosa* exerce efeito cardiodepressivo em ratos, através da inibição de canais de cálcio.⁴⁵ Já o extrato etanólico da calêndula apresentou atividade angiogênica, pela indução de neovascularização.⁴⁶ Proteínas lectinas extraídas da soja (*G. max*) como a Cramoll 1,4 tem o potencial para isolar glicoproteínas de soja e pode ser importante para a terapia anti-trombótica e anticoagulante.⁴⁷ Em outra pesquisa, observou-se que o extrato liofilizado das frutas de *M. charantia* têm atividade neuroprotetora contra isquemia neuronal em camundongos diabéticos.⁴⁸ Por fim, o trabalho realizado por *Mohan* e colaboradores, descreve que animais tratados com extrato das sementes de *P. granatum* apresentaram menor grau de infiltração celular em estudos histopatológicos. A aplicação do extrato melhora efeitos cardiotóxicos e pode ser de grande valor no tratamento de infartos do miocárdio.⁴⁹

Destacamos, também, que essa triagem avaliou tão somente um período da produção científica após a criação da RENISUS, porém antes e depois a esse período, várias espécies vegetais já foram comprovadas cientificamente quanto a atividade terapêutica para doenças cardiovasculares, entre as quais destacamos algumas: *Salix alba* L. (Salgueiro-branco),⁵⁰ *Digitalis purpurea* L. (Dedaleira),⁵⁰ *Adonis microcarpa*

DC. (Bem-casados),⁵¹ *Scilla maritima* L. (Cebola-do-mar),⁵² *Valeriana officinalis* L. (Valeriana),⁵³ *Rauwolfia serpentina* Benth. & Kurz (Rauwolfia),⁵⁴ *Panax ginseng* C.A. Mey. (Ginseng),⁵⁵ *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Sálvia),^{56,57} *Ginkgo biloba* L. (Ginko),^{58,59} e *Aesculus hippocastanum* L. (Castanha-da-Índia).⁶⁰

Para mais detalhes sobre os bioensaios realizados, as referências originais devem ser consultadas.

O infarto do miocárdio, com mais de 7 milhões de óbitos, seguido por isquemia cerebral, responsável por mais de 6 milhões de óbitos, foram as doenças cardiovasculares que maior quantidade de mortes em 2012.⁷ Estes dados estão em conformidade com os resultados encontrados na presente pesquisa, pois as duas doenças com a maior quantidade de óbitos são também as doenças com a maior quantidade de pesquisas publicadas durante o período da avaliação desta revisão.

O composto ativo curcuminóide conhecido por curcumina, é o pigmento responsável por inúmeras atividades biológicas já comprovadas. Trata-se de um dos fitoquímicos ativos encontrados com elevada concentração em plantas das espécies Zingiberaceae,⁶¹ o que explica a quantidade de trabalhos e resultados encontrados para as plantas açafrão e gengibre.

Doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares, afetam milhões de pessoas. No entanto, muitos dos mecanismos de ação destas doenças crônicas ainda não foram elucidados. Uma característica comum destas doenças é a grande evidência da ação do estresse oxidativo, o que pode ser responsável pela disfunção ou morte de células específicas, que contribui para a patogênese da doença.¹³

Considerando benefícios como, baixa toxicidade as plantas medicinais podem ser utilizadas como adjuvantes terapêuticos em doenças cardiovasculares. No entanto, extensos estudos são necessários para se determinar o potencial destas plantas na prevenção e terapia de doenças cardiovasculares. Os benefícios e os riscos para indivíduos e populações devem ser com atenção ponderados quando se considera a utilização de plantas medicinais para terapia de doenças cardiovasculares.^{62,9}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o período de análise, nas bases de dados consultadas foram encontradas somente 34 pesquisas com atividade terapêutica para alguma forma de doença cardiovascular a partir do estudo com alguma das plantas medicinais da RENISUS. Além disto, apenas cinco estudos foram realizados por pesquisadores brasileiros, e apenas três plantas são disponibilizadas no SUS como fitoterápico, *Aloe vera*, *Glycine max* e *Uncaria tomentosa*.

Curcuma longa com 17 estudos (50 % do total de artigos de interesse), *Allium sativum* quatro publicações e *Zingiber officinale* com três estudos realizados, são as plantas com maior número de estudos sobre doenças cardiovasculares.

Observa-se que houve concentração de artigos publicados na revista Phytomedicine, com quatro publicações. Dentre as publicações selecionadas, 26 artigos envolveram estudos pré-clínicos *in vivo*, seis estudos pré-clínicos *in vitro*, um estudo com testes *in vitro* e *in vivo* e outro estudo foi oriundo de pesquisas clínicas com humanos.

Os resultados desta revisão sistemática fornecem subsídios teóricos para discussões sobre tratamentos alternativos à base de plantas medicinais, como um coadjuvante no tratamento de doenças cardiovasculares, haja vista que as publicações de interesse apresentaram focos variados e estudos com resultados relevantes. As doenças cardiovasculares com a maior concentração de pesquisas científicas foram, isquemia cerebral com cinco estudos publicados, infarto do miocárdio com quatro trabalhos publicados e hipertensão arterial com três publicações. Dessa forma, a correta utilização de alguma destas plantas medicinais comprovadas cientificamente, somadas a terapia convencional, pode contribuir para a melhora da saúde dos portadores de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498–504.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2015 [citado Mar 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
3. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(10):2323-30.
4. Kumar A, Zandi P. Plant Nutraceuticals for Cardiovascular Diseases with Special Emphasis to the Medicinal Herb Fenugreek (*Trigonella Foenum-Graecum* L.). *American Journal of Social Issues and Humanities*. 2014;4(3):177-89.
5. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. NCD mortality and morbidity. 2013 [citado Mar 2015]. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006;3:e442.
7. World Health Organization. The top 10 causes of death. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. 2014 [citado Mar 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
8. Tibazarwa KB, Damasceno AA. Hypertension in developing countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30:527-33.
9. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 European Heart Network. *European Society of Cardiology, Brussels/Sophia Antipolis*; 2012. p. 129.
10. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(4):1-20.
11. Figueiredo EL, Machado FP. Os papéis da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca. *Insuficiência cardíaca*. 2010;5(2):59-64.

12. Shukla SK, Gupta S, Ojha SK, Sharma SB. Cardiovascular friendly natural products: a promising approach in the management of CVD. *Natural Product Research*. 2010;24(9):873-98.
13. Schnabel R, Blankenberg S. Oxidative Stress in Cardiovascular Disease Successful Translation From Bench to Bedside? *Circulation*. 2007;116:1338-40.
14. World Health Organization. Cuidados de Saúde Primários: Agora mais do que nunca. Geneva. 2008 [citado Ago 2015]. p. 156 Disponível em: http://www.who.int/whr/2008/whr08_pr.pdf
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde: Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. 2009 [citado Feb 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/05/programa-nacional-plantas-mediciniais-fitoter--picos-pnpmf.pdf>
16. Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Donpunha W, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, et al. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2011;383(5):519-29.
17. Awad AS, El-Sharif AA. Curcumin immune-mediated and anti-apoptotic mechanisms protect against renal ischemia/reperfusion and distant organ induced injuries. *International Immunopharmacology*. 2011;11(8):992-6.
18. Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R, et al. Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thrombosis Research*. 2011;127(2):111-8.
19. Fleenor BS, Sindler AL, Marvi NK, Howell KL, Zigler ML, Yoshizawa M, et al. Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging. *Experimental Gerontology*. 2013;48(2):269-76.
20. Fan J, Li X, Yan YW, Tian XH, Hou WJ, Tong H, et al. Curcumin attenuates rat thoracic aortic aneurysm formation by inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptosis. *Nutrition*. 2012;28(10):1068-74.
21. Soetikno V, Sari FR, Sukumaran V, Lakshmanan AP, Mito S, Harima M, et al. Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;47(3):604-14.
22. González Salazar A, Molina Jijón E, Correa F, Zarco Márquez G, Calderón Oliver M, Tapia E, et al. Curcumin protects from cardiac reperfusion damage by attenuation of oxidant stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovascular Toxicology*. 2011;11(4):357-64.
23. Kim YS, Kwon JS, Cho YK, Jeong MH, Cho JG, Park JC, et al. Curcumin reduces the cardiac ischemia-reperfusion injury: involvement of the toll-like receptor 2 in cardiomyocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(11):1514-23.
24. Tyagi N, Qipshidze N, Munjal C, Vacek JC, Metreveli N, Givvimani S, et al. Tetrahydrocurcumin ameliorates homocysteinylated cytochrome-c mediated autophagy in hyperhomocysteinemia mice after cerebral ischemia. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(1):128-38.

25. Awad AS. Effect of combined treatment with curcumin and candesartan on ischemic brain damage in mice. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011;20(6):541-8.
26. Avci G, Kadioglu H, Sehirli AO, Bozkurt S, Guclu O, Arslan E, et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat skeletal muscle. *Journal of Surgical Research*. 2012;172(1):e39-46.
27. Lee SW, Nah SS, Byon JS, Ko HJ, Park SH, Lee SJ, et al. Transient complete atrioventricular block associated with curcumin intake. *International Journal of Cardiology*. 2011;15;150(2):e50-2.
28. Yucel AF, Kanter M, Pergel A, Erbogaa M, Guzel A. The role of curcumin on intestinal oxidative stress, cell proliferation and apoptosis after ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of Molecular Histology*. 2011;42(6):579-87.
29. Duan W, Yang Y, Yan J, Yu S, Liu J, Zhou J, et al. The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Basic Research in Cardiology*. 2012;107(3):263.
30. Hong da H, Son YK, Choi IW, Park WS. The inhibitory effect of curcumin on voltage-dependent K⁺ channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;4;430(1):307-12.
31. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, et al. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. *Nutrition Research*. 2012;32(10):795-9.
32. Kim DC, Lee W, Bae JS. Vascular anti-inflammatory effects of curcumin on HMGB1-mediated responses *in vitro*. *Inflammation Research*. 2011 Dec;60(12):1161-8.
33. Dubey H, Singh A, Patole AM, Tenpe CR, Ghule BV. Allicin, a SUR2 opener: possible mechanism for the treatment of diabetic hypertension in rats. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012;22(5):1053-59.
34. Zhu JW, Chen T, Guan J, Liu WB, Liu J. Neuroprotective effects of allicin on spinal cord ischemia-reperfusion injury via improvement of mitochondrial function in rabbits. *Neurochemistry International*. 2012;61(5):640-8.
35. Liu Y, Qi H, Wang Y, Wu M, Cao Y, Huang W, et al. Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 2012;19(8-9):693-8.
36. Xing Y, Chen J, Wang J, Gao Y, Niu W, Zhao M, et al. The effects of allitridi and amiodarone on the conduction system and reverse use-dependence in the isolated hearts of rats with myocardial infarction. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;141(2):674-84.
37. Yodjun M, Karnchanatat A, Sangvanich P. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory proteins and peptides from the rhizomes of Zingiberaceae plants. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2012;166(8):2037-50.
38. Jittiwat J, Wattanathorn J. Ginger pharmacopuncture improves cognitive impairment and oxidative stress following cerebral ischemia. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2012;5(6):295-300.

39. Plengsuriyakarn T, Viyanant V, Eursitthichai V, Picha P, Kupradinun P, Itharat A, et al. Anticancer activities against cholangiocarcinoma, toxicity and pharmacological activities of Thai medicinal plants in animal models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012;12(23):1-17.
40. de Souza P, Gasparotto AJr, Crestani S, Stefanello ME, Marques MC, da Silva-Santos JE, et al. Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in rats. *Phytomedicine*. 2011;18(10):819-25.
41. Dall'Acqua S, Bolego C, Cignarella A, Gaion RM, Innocenti G. Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. *Phytomedicine*. 2011;18(12):1031-6.
42. Zhou JY, Zhou SW. Isorhynchophylline: A plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases. *Fitoterapia*. 2012;83(4):617-26.
43. Vattimol MFF, da Silva NO. *Uncaria tomentosa* and acute ischemic kidney injury in rats. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2011;45(1):194-8.
44. Dana N, Javanmard SH, Asgary S, Asnaashari H, Abdian N. The effect of *Aloe vera* leaf gel on fatty streak formation in hypercholesterolemic rabbits. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2012;17(5):439-42.
45. Santos BA, Roman-Campos D, Carvalho MS, Miranda FM, Carneiro DC, Cavalcante PH, et al. Cardiodepressive effect elicited by the essential oil of *Alpinia speciosa* is related to L-type Ca^{2+} current blockade. *Phytomedicine*. 2011;18(7):539-43.
46. Parentel LML, AndradeI MA, BritoII LAB, de Moura VMBD, Miguel MP, Lino-Júnior RS, et al. Angiogenic activity of *Calendula officinalis* flowers L. in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2011;26(1):19-24.
47. Silva MCC, Santana LA, Silva-Lucca RA, Lima ALR, Ferreira JG, Paiva PMG, et al. Immobilized *Cratylia mollis* lectin: An affinity matrix to purify a soybean (*Glycine max*) seed protein with *in vitro* platelet antiaggregation and anticoagulant activities. *Process Biochemistry*. 2011;46(1):74-80.
48. Malik ZA, Singh M, Sharma PL. Neuroprotective effect of *Momordica charantia* in global cerebral ischemia and reperfusion induced neuronal damage in diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133(2):729-34.
49. Mohan M, Patankar P, Ghadi P, Kasture S. Cardioprotective potential of *Punica granatum* extract in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(1):32-7.
50. Mashour NH, Lin GI, Frishman WH. Herbal Medicine for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(20):2225-34.
51. Tyler VE. Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals. Pharmaceutical Product Press; 1994. p. 107-8.
52. Tumcok Y, Kozan O, Cadvar C. *Urginea maritima* (squill) toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33:83-6.

53. Yang GY, Wang W. Clinical studies on the treatment of coronary heart disease with *Valeriana officinalis* var *latifolia*. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1994; 14(9):540-2.
54. Azmi MB, Qureshi SA. Methanolic Root Extract of *Rauwolfia serpentina* Benth Improves the Glycemic, Antiatherogenic, and Cardioprotective Indices in Alloxan-Induced Diabetic Mice. Advances in Pharmacological Sciences; 2012.
55. Lee CH, Kim JH. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. Journal of Ginseng Research. 2014; 38(3):161-6.
56. Zhao BL, Jiang W, Zhao Y, Hou JW, Xin WJ. Scavenging effects of *Salvia miltiorrhiza* on free radicals and its protection for myocardial mitochondrial membranes from ischemia-reperfusion injury. Biochemistry and Molecular Biology International Journal. 1996; 38:1171-82.
57. Chan K, Lo AC, Yeung JH, Woo KS. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 1995; 47:402-6.
58. Kleinjen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. British Journal of Clinical Pharmacology. 1992; 34:352-8.
59. Allard M. Treatment of the disorders of aging with *Ginkgo biloba* extract. La Presse Médicale. 1986; 15:1540-5.
60. Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. Archiv der Pharmazie; 1995. p. 328, 720-24.
61. Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW, Vahle JL, Tashjian JAH. Princípios de Farmacologia-A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2da. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2009. p. 908.
62. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Molecular Aspects of Medicine. 2006; 27(1):1-93.

Recibido: 14 de mayo de 2015.

Aprobado: 28 de octubre de 2015.

Diorge Jônatas Marmitt. Centro Universitário (UNIVATES). Rua Avelino Tallini, 171, Universitário, Lajeado-RS, Brasil.
Correo electrónico: diorgemarmitt@yahoo.com.br