

PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DAS PLANTAS MEDICINAIS MAIS UTILIZADAS PELOS USUÁRIOS DE UM SERVIÇO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA DE PORTO ALEGRE NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DIABETES *MELLITUS*.

AUTORA:

DAIANA ISABEL FRITZEN

Farmacêutica residente da Residência Integrada em Saúde do Grupo Hospitalar Conceição ênfase Saúde da Família e Comunidade

ORIENTADORAS:

LUCIANE KOPITKE

Farmacêutica do Serviço de Saúde Comunitária do Grupo Hospitalar Conceição

MARGARITA LUZ MARINA DA SILVA DIERCKS

Médica do Serviço de Saúde Comunitária do Grupo Hospitalar Conceição

INSTITUIÇÃO: Serviço de Saúde Comunitária do Grupo Hospitalar Conceição

E-MAIL PARA CONTATO: fritzen.daiana@gmail.com

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Rua Vasco da Gama, nº94, apto 301, Porto Alegre.

RESUMO

O uso de plantas com fins terapêuticos está muito presente na população brasileira. A partir de um estudo realizado em 2009 no Serviço de Saúde Comunitária (SSC) do Grupo Hospitalar Conceição (GHC) constatou-se o uso de plantas medicinais pela população usuária para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes *Mellitus* (DM). Foram selecionadas três plantas mais citadas para HAS e outras três mais citadas para DM e, verificado as espécies vegetais correspondentes a cada uma das plantas com o objetivo de realizar revisão de literatura para avaliação de atividades farmacológicas que justificassem seu uso popular. Os nomes populares e as respectivas espécies vegetais são: “alecrim” (*Rosmarinus officinalis*), “maracujá” (*Passiflora edulis* (Sims.)) e “chuchu” (*Sechium edule* (Jacq.) Sw.) citados para HAS e “jambolão” (*Syzygium cumini* L.), “insulina” ou “insulina vegetal” (*Cissus sycioides*) e “amoreira” (*Morus Alba*) citados para DM. As espécies *Rosmarinus officinalis* e *Sechium edule* (Jacq.) Sw. apresentam efeito diurético que pode favorecer a diminuição da pressão arterial (PA). *Passiflora edulis* (Sims.) apresentou efeito antihipertensivo além de contribuir indiretamente no controle da PA pelo seu efeito ansiolítico. Levanta-se a hipótese de que a espécie *Syzygium cumini* L. quando cultivada no seu ecossistema de origem produz substâncias com efeito antidiabético. Poucos são os indicativos de que *Cissus sycioides* apresenta efeito antidiabético. Para a espécie *Morus Alba* ainda são insuficientes os estudos para justificar seu uso popular para DM. Recomenda-se que os estudos sejam realizados de maneira mais semelhante ao uso popular da espécie testada.

Este estudo, ao se utilizar de informações sobre o uso popular de plantas medicinais, se aproxima deste conhecimento, e viabiliza a construção de outros que

servirão para esclarecimento da população e dos profissionais de saúde acerca deste tema. Ademais, poderá contribuir para a validação ou não do uso popular das espécies estudadas.

PALAVRAS CHAVES: Plantas medicinais; Hipertensão Arterial Sistêmica; Diabetes Mellitus.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas com fins terapêuticos está muito presente na população brasileira. Esta é uma prática resultante da diversidade de conhecimento herdada dos vários grupos étnicos e culturais existentes no Brasil, como os indígenas, os europeus e os africanos ^(1, 2, 3, 4). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que dentre as pessoas que se utilizam de práticas tradicionais no cuidado à saúde, 80% lança mão das plantas medicinais ⁽²⁾. A flora brasileira é muito rica e apresenta inúmeras possibilidades de uso terapêutico ^(1, 2, 3, 4, 5) que, na maioria das vezes, baseia-se no uso tradicional ou popular das plantas medicinais.

Cabe aqui esclarecer que uso tradicional está pautado no conhecimento de práticas terapêuticas de um determinado grupo étnico, através do reconhecimento longo e intenso da natureza como fonte de recursos terapêuticamente eficazes ^(6,7). Ao passo que o uso popular baseia-se na mistura de conhecimentos das diversas culturas, mas que, geralmente tem origem no conhecimento tradicional local ⁽⁶⁾. Ambos são de extrema importância para a construção do conhecimento científico, já que apontam muitas vezes quais rumos as pesquisas devem seguir.

É importante considerar que a prática da Fitoterapia baseia-se na complexidade de substâncias terapêuticamente ativas que compõe as plantas medicinais, o que pode ser chamado de fitocomplexo ^(8, 9, 10). Estas substâncias podem não apresentar o mesmo efeito quando isoladas umas das outras ^(8, 10).

Conforme a região do país, os nomes populares para uma mesma espécie variam consideravelmente, o que pode ser um fator dificultante na identificação e uso correto das plantas medicinais. Além disso, a população apresenta diversas maneiras

de preparo e uso, ao passo que as pesquisas científicas nem sempre contemplam estes aspectos.

O uso de plantas medicinais no controle da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e do Diabetes Mellitus (DM) é comum entre a população, especialmente entre os idosos ⁽¹¹⁾. São doenças de alta prevalência e de difícil controle entre a população acometida aumentando consideravelmente com o avanço da idade ^(12, 13, 14).

A HAS e DM são “condições sensíveis a Atenção Primária em Saúde” ⁽¹⁵⁾. Dentro deste contexto, o SSC-GHC trabalha nas suas 12 unidades de modo a evitar agravos em decorrência do controle inadequado destas doenças. É neste campo que foi realizada em 2009 um estudo com a população atendida sobre o uso de plantas medicinais ⁽¹⁶⁾, no qual foi observado que várias plantas citadas pelos entrevistados são utilizadas no tratamento da HAS e DM.

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo verificar na literatura científica quais as espécies de plantas são descritas para os nomes populares das seis plantas medicinais mais utilizadas no tratamento da HAS e DM pela população atendida no SSC-GHC. Além disso, se propôs a avaliar se as atividades farmacológicas descritas na literatura para as espécies justificam o seu uso popular.

METODOLOGIA

A partir de um estudo de prevalência do uso de plantas medicinais pelos usuários das Unidades de Saúde do SSC do GHC foram selecionadas três plantas medicinais utilizadas para o tratamento da HAS e outras três plantas medicinais para o tratamento da DM, através da frequência de citações das indicações terapêuticas para

cada planta. Assim, aquela planta com maior número de citações para a mesma finalidade de uso (HAS ou DM) era selecionada. No caso de empate foi realizado sorteio. Através de levantamento nos descritores da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), verificaram-se as espécies vegetais descritas para cada nome popular das plantas selecionadas. Para os nomes populares não encontrados nos descritores da BVS, foram consultadas as bases Medline, Lilacs, Ibecs ou Google acadêmico. Foram selecionadas as espécies mais citadas após avaliação dos seguintes fatores de inclusão: referências com no mínimo o resumo disponível; referências nos idiomas Português, Inglês ou Espanhol; a presença do nome da espécie no resumo; estudos sobre atividade farmacológica e/ou toxicidade de extratos da espécie vegetal; estudos pré clínicos e clínicos para uso em humanos. A partir das espécies selecionadas foi realizada revisão bibliográfica nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Medline, Lilacs, Ibecs, Cochrane e Google Acadêmico para avaliar se as atividades farmacológicas descritas na literatura científica justificam o seu uso popular. Para tanto, os descritores utilizados foram o nome da espécie e/ou o uso popular indicado, sendo “Hipertensão” ou “Hipotensor” para aquelas espécies indicadas na HAS, e “Diabetes” ou “Hipoglicemiante” para as espécies indicadas para uso no DM. Além das bases de dados foram consideradas as bibliografias recomendadas na Instrução Normativa nº 05/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para avaliação da eficácia e segurança de medicamentos fitoterápicos⁽¹⁷⁾.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o nome popular “Alecrim” indicou-se o descritor “*Rosmarinus*”, obtendo um total de 223 resultados, sendo a espécie “*Rosmarinus officinalis*” a mais citada com 107 referências. Para o nome “Maracujá” o descritor “*Passiflora*” apresentou 190 resultados, dos quais a espécie “*Passiflora edulis*” foi a mais citada com 35 referências. O nome popular “Chuchu” não indicou nenhum descritor na BVS, portanto buscou-se nas bases de dados LILACS, MEDLINE e IBECs, as quais apresentaram 10 resultados, com uma referência indicando a espécie “*Sechium edule*”. O nome popular “Jambolão” não indicou nenhum descritor na BVS. Dessa forma, buscou-se nas bases de dados LILACS, MEDLINE e IBECs, onde foram obtidos um total de 18 resultados, sendo a espécie “*Syzygium cumini* L.” a mais citada com 8 referências. O nome “Insulina vegetal” não indicou nenhum descritor na BVS. Foram buscadas referências nas bases LILACS, MEDLINE e IBECs, porém não foram encontrados resultados. Por fim, buscou-se no Google Acadêmico, onde foram encontrados 63 resultados dos quais 21 referenciaram a espécie “*Cissus sycioides*”, sendo a espécie mais citada.”. Para o nome “Amoreira” encontrou-se como descritor “*Morus*”. A partir deste, obteve-se 301 resultados, dos quais 63 referenciaram a espécie “*Morus Alba*”, sendo a mais citada.

As plantas selecionadas e suas respectivas espécies vegetais referenciadas estão apontadas no quadro a seguir. Além disso, o quadro apresenta o uso popular indicado para cada planta, outros nomes populares e a presença ou não das espécies na Relação de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS).

Nome popular	Outros nomes populares	Uso popular	Espécies referenciadas	Origem	Espécie (s) está na RENISUS?
Chuchu	machuchu, machucho, coxixe, machite, maniche, pepinela ⁽¹⁸⁾	Contra hipertensão	<i>Sechium edule</i> (Jacq.) Sw.	Nativa da América Central ⁽¹⁸⁾	Não
Maracujá	maracujá de suco, maracujá azedo, maracujá liso, maracujá peroba, maracujazeiro, maracujá ácido ⁽¹⁸⁾	Contra hipertensão	<i>Passiflora edulis</i> (Sims.)	Nativa de áreas tropicais e subtropicais da América ⁽¹⁹⁾	Sim
Alecrim	alecrim comum, alecrim de casa, alecrim de cheiro, alecrim de horta, alecrim de jardim, alecrim, rosmaninho, erva coada, erva da graça, flor de olimpo, rosa marinha, rosmaninho, rosmarino ⁽¹⁸⁾	Contra hipertensão	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Nativa da região do mediterrâneo, porém cultivada em diversos países de clima temperado ^(18, 20)	Sim
Jambolão	cereja, Jamelão, jalão, jambu, jambul, azeitona do nordeste, ameixa roxa, azeitona, murta ⁽¹⁸⁾	Contra diabetes	<i>Syzygium cumini</i> L.	Originária da Indomalásia, China e Antilha ^(18,21)	Sim
Insulina vegetal	Anil trepador, cipó puçá, cortina ^(22, 23, 24)	Contra diabetes	<i>Cissus sycioides</i>	Nativa da América Tropical ⁽²³⁾	Não
Amoreira	Amora branca ⁽²⁵⁾	Contra diabetes	<i>Morus alba</i>	Nativa da região asiática ⁽²⁵⁾	Sim

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Chuchu - *Sechium edule* (Jacq.) Sw.

Vários autores mostram que a espécie vegetal *Sechium edule* (Jacq.) Sw., popularmente conhecida como “chuchu” tem sido citada por comunidades no tratamento da Hipertensão ^(18, 25, 26, 27, 28, 29).

Dois estudos pré clínicos em ratos, um com extrato aquoso da casca de *Sechium edule* (Jacq.) Sw. administrado via oral, e outro, injetando extratos (solúveis em água) da polpa e da casca, apresentaram diminuição da pressão sanguínea ^(30, 31).

Outro estudo refere que a presença de arginina e citrulina, que possuem efeito diurético, e de potássio que apresenta efeito hipotensor, justifica o uso popular do chuchu como um recurso terapêutico à HAS ⁽³²⁾. Foi encontrado apenas um estudo clínico, realizado com jovens normotensos utilizando “chá” de *Sechium edule* (Jacq.) Sw, o qual não confirmou o efeito hipotensivo esperado, somente um volume aumentado de urina⁽³³⁾. Segundo Lorenzzi e Mattos ⁽¹⁸⁾ a atividade da espécie *Sechium edule* (Jacq.) Sw. contra Hipertensão já foi comprovada cientificamente, porém ainda não foi determinado qual o princípio ativo responsável, apesar de se levantar a hipótese em relação ao alto teor de potássio.

É importante ter claro que o efeito dos princípios ativos vegetais pode não ser o mesmo quando constituem um extrato, já que há possibilidade de interação entre estes. Apesar do estudo de Fuchs et al ⁽³³⁾ ter sido realizado com seres humanos, foi restrito a jovens normotensos e não testado em indivíduos com hipertensão, nem considerado a etnia destes. A patologia e as diferentes etnias produzem peculiaridades

fisiológicas e desta forma, o efeito farmacológico do chá ou de qualquer medicamento pode ser diferente entre indivíduos. Além disso, a utilização da infusão foi por apenas uma vez e logo em seguida avaliado. A diurese apontada para *Sechium edule* (Jacq.) Sw. nos estudos encontrados pode diminuir a pressão arterial. Entretanto, é necessário avaliar a existência de outros efeitos farmacológicos que podem interferir negativamente nos valores da pressão arterial.

Maracujá (*Passiflora edulis* Sims.)

Vendrusculo e Mentz ⁽²⁵⁾ em seu estudo etnobotânico realizado em um bairro de Porto Alegre, também encontraram referência ao uso popular de *Passiflora edulis* Sims. contra “pressão alta”.

Foram encontrados apenas dois estudos sobre investigação do possível efeito hipotensor do “maracujá”. Rojas et al ⁽³⁴⁾ estudaram o efeito antihipertensivo de extrato etanólico de folhas de *Passiflora edulis* Sims. em ratos administrado por via oral, obtendo diminuição da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica desde o primeiro dia de administração, com pico máximo de efeito no sétimo dia de tratamento. Neste mesmo estudo a Dose Letal 50 (DL50) estimada para o extrato foi de 10.687mg/Kg de peso e o principal efeito tóxico identificado foi sedação. Segundo pesquisas realizadas no antigo Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos ⁽³⁵⁾ não foram encontrados efeitos colaterais indesejáveis para *Passiflora edulis* (Sims.) com doses bastante superiores ao comumente utilizado, sendo que a DL 50 não foi passível de ser definida. Outro estudo foi realizado com extrato metanólico das sementes de *Passiflora edulis* Sims. comparando o extrato com um fitoconstituente

deste, a luteolina, em ratos administrados por via oral ⁽³⁶⁾. Ambos diminuíram significativamente a Pressão Arterial Sistólica. Os autores sugerem que tanto a luteolina como o ácido gama amino butírico identificado no extrato são os responsáveis pelo efeito antihipertensivo. Segundo Rojas et al⁽³⁴⁾ o efeito antihipertensivo pode ser decorrente da vasodilatação produzida pelos flavonóides constituintes do extrato, já que estes aumentam a produção de óxido nítrico, favorecem a excreção renal de potássio, sódio e cloreto, e aumentam a taxa de filtração glomerular. Por outro lado, um estudo apontado pela WHO⁽³⁷⁾ mostrou que a administração intravenosa de extrato etanólico a 0.05ml/Kg de peso corporal em cobaias não produziu efeito sobre a Pressão Arterial. Este estudo, porém, refere-se à *Passiflora incarnata*.

Outro aspecto importante a ser considerado é o uso popular da infusão das folhas de *Passiflora* sp. como ansiolítico. Apesar de não haver um consenso sobre o efeito dos fatores emocionais sobre a HAS, alguns autores têm apontado para uma forte influência sobre os valores da Pressão Arterial ^(38,39). Além disso, os próprios pacientes hipertensos acreditam que o fator emocional dificulta o controle da pressão arterial e à adesão ao tratamento medicamentoso ^(38, 40, 41, 42). Desta maneira, também foram considerados os estudos para os efeitos ansiolíticos de *Passiflora edulis* Sims.

Uma revisão sistemática Cochrane⁽⁴³⁾ avaliou a efetividade de *Passiflora* em comparação aos benzodiazepínicos nos transtornos de ansiedade. Os estudos confirmam o efeito ansiolítico e alguns apontam para um efeito de sedação menor que os benzodiazepínicos. Entretanto, conclui-se que os estudos são insuficientes para assegurar que a efetividade de *Passiflora* seja melhor que dos benzodiazepínicos. Além disso, levantam como fator dificultante as amostras insuficientes, a diversidade de

preparações entre os estudos e a não avaliação da efetividade em relação aos antidepressivos que atualmente tem sido a terapia farmacológica de escolha para ansiedade⁽⁴³⁾.

Atividade ansiolítica para *Passiflora edulis* Sims. tem sido relatada em diversas concentrações de extratos aquosos e etanólicos, nos modelos animais sem necessariamente provocar amnésia, sedação e diminuição da atividade motora^(44,45,46). Foi sugerido que o efeito ansiolítico está relacionado à quantidade de flavonóides presentes, já que *Passiflora edulis* Sims. apresenta maior teor de flavonóides e são necessárias menores concentrações que *Passiflora alata*, para obter o mesmo efeito^(45,46). Por outro lado, um estudo comparativo entre as espécies *Passiflora incarnata* e *Passiflora edulis* Sims., demonstrou que extrato metanólico da primeira apresentou atividade ansiolítica significativa enquanto que o extrato metanólico da outra espécie foi desprovido desta atividade⁽⁴⁷⁾. Efeitos tóxicos no fígado e pâncreas foram encontrados para extrato aquoso de *Passiflora edulis* Sims⁽⁴⁸⁾. Segundo Lorenzi e Matos (2002) a atividade tranqüilizante suave para o chá das folhas de *Passiflora edulis* Sims. foi confirmada por ensaio farmacológico e clínico. Crisina foi uma substância identificada na espécie *Passiflora edulis* Sims. com atividade miorrelaxante e tranqüilizante⁽³⁷⁾. Existem apenas algumas monografias internacionais e outros documentos que descrevem seu uso como sedativo suave para inquietação nervosa, ansiedade e insônia, além do emprego em distúrbios gastrointestinais de origem nervosa. Lorenzi e Mattos⁽¹⁸⁾ recomendam a fervura da folha da espécie de *Passiflora edulis* Sims. por período maior, evitar doses elevadas e o uso por período prolongado devido a presença da substância cardioespermina que é metabolizada a ácido cianídrico que é tóxico.

Tanto para a atividade antihipertensiva como para a ansiolítica, relatadas para a espécie *Passiflora edulis* Sims. são apontados os flavonóides como os grandes responsáveis por estes efeitos. Além disso, o aumento da excreção de eletrólitos e da taxa de filtração glomerular sugere um efeito diurético que deve ser mais bem investigado.

A atividade ansiolítica para a espécie já está bem documentada. Entretanto, é importante investigar se os efeitos obtidos nos modelos animais são reproduzíveis nos seres humanos. Por outro lado, apesar dos resultados apontados, a atividade antihipertensiva deve ser melhor avaliada. Há necessidade de estudos pré clínicos e clínicos considerando a forma de uso popular, a ação dos fitocomplexos e também dos grupos constituintes deste, por período de tratamento adequado.

Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.)

A espécie *Rosmarinus officinalis* L. tem sido pesquisada extensivamente por sua potencial ação antioxidante e antibacteriana, tanto para uso em humanos como para a melhoria da conservação de alimentos industrializados ^(49, 50, 51, 52, 53).

Dois estudos pré clínicos em ratos, um com extrato fluido e outro com extrato aquoso, administrados via oral apresentaram atividade diurética, o primeiro a uma dose de 200mg/Kg, e o segundo com máxima excreção urinária de eletrólito a 8% de extrato aquoso após seis dias de tratamento ^(54,55). Marchiori ⁽⁵⁶⁾ também refere ligeira atividade diurética para *Rosmarinus officinalis* sem especificar qual extrato, ao passo que recomenda seu uso em caso de Hipotensão pela atividade cardiotônica do seu óleo essencial, além de referir efeito estimulante. Lorenzzi e Mattos ⁽¹⁸⁾ afirmam que os

estudos sobre esta espécie permitiram determinar internacionalmente a sua indicação no tratamento caseiro na Hipertensão pela sua ação diurética. Bruneton ⁽⁵⁷⁾ também refere atividade diurética para a planta, sendo utilizada para facilitar a eliminação urinária. A WHO ⁽⁵⁸⁾ relata reações adversas de ordem dermatológica como dermatites fotossensíveis. Sono profundo, espasmos, gastroenterites, sangue na urina, irritação nervosa e até morte foram relatados com ingestão de grande quantidade de infusão da espécie ⁽¹⁸⁾.

Tendo em vista que o aumento da diurese pode diminuir os valores da Pressão Arterial, podemos dizer que extratos da espécie *Rosmarinus officinalis* podem auxiliar no tratamento da HAS. Entretanto, deve-se levar em consideração que um extrato tendo o etanol como um dos solventes, pode também produzir diurese devido ao etanol. Além disso, foram analisados apenas o volume urinário e a excreção urinária de eletrólitos. A medida da pressão arterial não foi realizada. Nenhum estudo foi encontrado avaliando o efeito sobre a pressão arterial sistêmica. Um extrato aquoso pode não extrair concentração de óleo essencial capaz de produzir efeito cardiotônico. É necessário esclarecer por qual via se dá a atividade estimulante do óleo essencial, para que se exclua a possibilidade de contra indicação em pacientes hipertensos com distúrbios cardíacos. São necessários estudos pré clínicos e clínicos que avaliem a atividade do extrato aquoso administrado via oral, num período adequado e a existência de toxicidade e reações adversas nesta via de administração.

Jambolão (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) sinonímia *Eugenia jambolana*

Lorenzzi e Mattos ⁽¹⁸⁾ referenciam o uso da casca da espécie como hipoglicemiante sendo empregados em antigos medicamentos europeus contra Diabetes produzidos a partir dos frutos secos. Em um bairro de Porto Alegre, a espécie também foi citada para uso contra diabetes ⁽²⁵⁾, sendo utilizadas as flores e sementes. Uma revisão de literatura sobre a espécie refere que muito tempo antes da descoberta da insulina cerca de 100 casos já haviam sido relatados sobre efeito hipoglicemiante da espécie e que vários estudos em animais apontaram para esta atividade ⁽⁵⁹⁾. Segundo esta mesma revisão estima-se uma redução de até 30% nos níveis glicêmicos com a utilização de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. Estudo pré clínico testando em ratos um extrato etanólico da casca de *Syzygium cumini* (L.) Skeels apontou para um aumento na quantidade de células insulino-positivos no ducto pancreático e nas suas proximidades ⁽⁶⁰⁾. Outro estudo pré clínico utilizando extrato bruto hidroalcoólico das folhas da espécie demonstrou redução dos níveis de glicose apenas nos ratos com diabetes induzida, não obtendo o mesmo efeito naqueles normoglicêmicos ⁽⁶¹⁾. A avaliação de uma fração etérea de um extrato de sementes da espécie contendo ácido ferrúlico resultou na recuperação da atividade das ilhotas de Langerhans em ratos diabético induzidos por aloxano, não apresentando alteração significativa em ratos normais, o que sugere que o mecanismo de ação esteja relacionado ao efeito regenerativo das células beta-pancreáticas ou a atividade antioxidante ⁽⁶²⁾. Em uma avaliação do efeito protetivo da espécie em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina foi administrado extrato etanólico das sementes na concentração de 100mg/Kg de peso, resuspendido em água e administrado diariamente via oral por 30

dias ⁽⁶³⁾. Parâmetros como hemoglobina glicada e glicemia de jejum diminuíram a níveis normais, enquanto que os valores de insulina plasmática aumentaram mais do que o grupo tratado com glibenclamida, fármaco comumente utilizado no tratamento da DM tipo II; além disso, aumentou os níveis de várias enzimas antioxidantes presentes no fígado e rins (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) ⁽⁶³⁾. Pesquisa realizada em coelhos diabéticos induzidos por aloxano recebendo oralmente extrato etanólico de sementes da espécie também apresentou diminuição na glicose de jejum e na hemoglobina glicada, com aumento da insulina sérica e glicogênio muscular, sem apresentar dano significativo ao fígado, pâncreas e aorta ⁽⁶⁴⁾. Dois estudos com extrato etanólico das sementes da espécie diminuíram os níveis de glicose sanguínea a valores normais em ratos diabéticos induzidos por aloxano ^(65,66). No estudo de Singh e Gupta ⁽⁶⁵⁾ os níveis de glicose sanguínea mantiveram-se diminuídos pelos 15 dias seguintes a interrupção da administração do extrato, além disso mostrou que o efeito do extrato é dose dependente e o efeito era mais significativo quanto maior o tempo de administração. Extrato clorofórmico de sementes de *Syzygium cumini* (L.) Skeels apresentou atividade inibitória da α -amilase, uma das enzimas responsáveis pela digestão dos carboidratos em aminoácidos para serem absorvidos e armazenados ⁽⁶⁷⁾. Outro estudo avaliou também em sementes da espécie, a atividade inibitória da α -amilase pancreática de suínos, utilizando uma fração aquosa de um extrato com acetona e éter de petróleo, obtendo 98% de inibição da enzima ⁽⁶⁸⁾. Shinde et al ⁽⁶⁹⁾ apontaram no seu estudo com extrato cetônico de sementes de *Syzygium cumini* (L.) Skeels como um possível mecanismo de ação a inibição da enzima α glicosidase para justificar o efeito antidiabético da espécie. Pandey e Khan ⁽⁷⁰⁾ encontraram efeito hipoglicêmico em ratos diabéticos induzidos por

aloxano que receberam na dieta pó da semente a qual continha fibra gomosa solúvel em água. Outro estudo que também avaliou o efeito do pó da semente de *Syzygium cumini* (L.) Skeels como complemento alimentar em ratos obteve os melhores resultados para redução dos níveis de glicose sanguínea e aumento de glicogênio hepático com dose de 500mg/Kg de peso corporal ⁽⁷¹⁾ sem apresentar efeitos tóxicos. Extrato metanólico das sementes da espécie a uma concentração de 80mg/100g de peso administrados por gavagem¹ em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina resultaram na diminuição da glicose de jejum a níveis próximos dos normais no 16º dia de tratamento ⁽⁷³⁾.

Diversos estudos pré clínicos e clínicos apontam para a inexistência de efeito hipoglicêmico em extratos na forma como a população utiliza, em infusão ou decocto de folhas, casca e sementes da espécie ^(35, 74, 75, 76, 77, 78, 79).

É importante observar que os estudos realizados com espécies cultivadas na região de origem da espécie *Syzygium cumini* Skeels (L.) apresentam importante efeito antidiabético em animais. Entretanto, aqueles estudos desenvolvidos com espécies cultivadas no Brasil não demonstram o mesmo efeito. Isso pode ser justificado, como já foi demonstrado em um estudo ⁽⁸⁰⁾, que o ecossistema regional apresentado no Brasil não favorece a produção de metabólitos ativos da espécie no que diz respeito ao efeito antidiabético.

Por outro lado, os estudos que apontaram efeito antidiabético para a espécie não utilizaram como solvente a água, a qual é geralmente empregada no preparo dos “chás” pela população em geral. Além disso, a principal parte utilizada da planta nestes estudos foi a semente.

¹ Introdução de alimentos líquidos no estômago através de sonda pelo nariz ou boca ⁽⁷²⁾.

É necessário esclarecer se o efeito antidiabético se confirma também com extrato aquoso das sementes ou se realmente são necessários solventes mais apolares para obtenção do extrato com os componentes ativos.

Insulina vegetal (*Cissus sicyoides* L.)

Espécie nativa da região Norte do Brasil, utilizada popularmente como auxiliar no tratamento do DM ^(18, 24, 81, 82).

Extrato hidroalcoólico das folhas da espécie administrados por via intragástrica em ratos induzidos à tolerância a glicose por dexametasona aumentou o grau de intolerância, sugerindo um efeito diabetogênico ⁽⁸³⁾. Extrato aquoso a 15% de partes aéreas da planta administrado via oral por 4 semanas também não demonstrou efeito antidiabético em ratos diabéticos induzidos por aloxano ⁽⁸¹⁾. Em estudo clínico agudo em mulheres intolerantes a glicose ou diabéticas, utilizando extrato aquoso do pó da folha obtido por infusão administrados oralmente 30 minutos antes da ingestão de açúcar não apresentou atividade hipoglicemiante significativa em diversos momentos do dia ⁽⁸²⁾. Em seguida, foi avaliado o efeito do mesmo extrato ingerido oralmente de manhã durante 60 dias, o qual também não apresentou melhoria nos níveis de glicose ⁽⁸⁴⁾.

Extrato aquoso das folhas preparado por decocção e administrados por longo período em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina reduziu a ingestão de alimentos bem como os níveis de glicose sanguínea e urinária ⁽⁸⁵⁾. Já os níveis de glicogênio hepático não melhoraram o que indica um mecanismo de ação relacionado ao metabolismo dos carboidratos, como por exemplo, a inibição da gliconeogênese ⁽⁸⁵⁾.

Outro estudo com extrato aquoso de folhas frescas da espécie administrado oralmente por 7 dias em ratos diminuiu, em média, 25% dos níveis glicêmicos na dose de 100mg/Kg de peso corporal ao passo que elevou os níveis de duas enzimas hepáticas (aspartato e alanina aminotransferases), sem ultrapassar os valores limites, apontando para um possível efeito hepatotóxico com doses maiores ⁽²⁴⁾. Avaliação da atividade antioxidante para extrato aquoso de *Cissus sicyoides* L. foi positiva sugerindo que esta pode ser auxiliar na prevenção de agravos decorrentes do DM ⁽⁸⁶⁾.

Testes pré clínicos com extrato fluido das folhas e caule da espécie não apresentaram toxicidade importante ⁽⁸⁷⁾. Por outro lado, foram relatadas hepatotoxicidade e embriotoxicidade para extrato alcoólico e hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides* L. ^(88, 89, 90).

Foram encontrados maior número de estudos apontando para a inexistência de efeito antidiabético para a espécie que estudos apresentando este efeito. Novas pesquisas com amostras maiores são necessárias para esclarecer a existência de alguma atividade benéfica contra o DM.

Amoreira (*Morus Alba*)

Estudo desenvolvido em voluntários saudáveis que receberam um pó enriquecido com um inibidor da enzima α -glicosidase (deoxynojirimycin) a 1,5%, isolado de folhas jovens de *Morus alba* L. apresentou uma diminuição significativa da glicose pós prandial especialmente na administração oral única de 0,8g e 1,2g deste pó ⁽⁹⁰⁾. Os autores sugerem a utilização do pó como suplemento dietético para a prevenção do DM ⁽⁹¹⁾. Zhang et al ⁽⁹²⁾ referem atividade hipoglicemiante em ratos para

diferentes extratos da casca da raiz de *Morus alba* L. administrados oralmente especialmente nos extratos contendo os constituintes *Moracin M*, *Steppogenin-4'-O-β-D-glucoside* e *Mullberroside A*. Os autores sugerem que os flavonóides sejam o grupo constituinte como o maior responsável pelo efeito hipoglicemiante ⁽⁹²⁾.

Em pesquisa pré clínica realizada com três frações obtidas de extrato etanólico da casca da raiz de *Morus Alba* L. foram administrados intraperitonealmente em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, sendo que a fração mais rica em flavonóides e a dose maior administrada (600mg/g) produziram diminuição dos níveis séricos de glicose e aumento dos níveis de insulina a valores muito próximos do grupo controle não tratado ⁽⁹³⁾. Estudo realizado com indivíduos saudáveis mostrou que a ingestão concomitante de 1,2g ou 3,0g de extrato seco resultante de extração etanólica de folhas da *Morus Alba* L., juntamente com 30g de açúcar, reprimiu o aumento da glicemia e insulinemia pós prandial em comparação ao grupo controle não tratado ⁽⁹⁴⁾. O efeito foi dose dependente. Os autores sugerem que o mecanismo de ação esteja relacionado à digestão da sacarose e amidos no intestino. Por outro lado, estudo in vitro de Hussain et al ⁽⁹⁵⁾ com extrato etanólico das folhas de *Morus Alba* L. não obteve aumento na secreção de insulina pelas células INS-1. Naowaboot et al ⁽⁹⁶⁾ indicam em seu estudo que extrato de *Morus alba* pode restaurar a reatividade vascular em ratos diabéticos crônicos induzidos por estreptozotocina.

A partir dos resultados há um indicativo de que os flavonóides produzidos pela espécie sejam responsáveis pelo efeito antidiabético. Além disso, levanta-se a hipótese de que o mecanismo de ação esteja relacionado com o metabolismo dos carboidratos. É importante conhecer qual parte da planta está mais relacionada a esta atividade.

Estudos considerando estes aspectos contribuirão para a elucidação do possível efeito antidiabético da espécie.

CONSIDERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES

A partir dos resultados encontrados pode-se afirmar que, as plantas mais citadas no estudo de Fraga ⁽¹⁶⁾ para o controle da HAS e DM são aquelas de maior importância para a população usuária do SSC-GHC. Dentre as espécies vegetais estudadas, quatro delas encontram-se na RENISUS. Desta forma, este estudo poderá contribuir para a validação ou não destas espécies pelas suas ações terapêuticas bem como incentivar novos estudos. Nos estudos encontrados existe uma grande diferença nos tipos de extratos e vias de administração empregada, os quais muitas vezes não são reproduzíveis para o uso popular. Dessa maneira, sugere-se que os estudos sejam realizados, em algum momento, de maneira mais semelhante ao uso popular da espécie testada, sendo importantes os estudos etnofarmacológicos de plantas medicinais para o direcionamento das pesquisas. Para avaliação do efeito antihipertensivo deve-se considerar parâmetros clínicos típicos para o controle da HAS, como a verificação da pressão arterial, dos níveis sanguíneos de sódio e volume urinário. Deve ser levado em consideração que os estudos que avaliam efeito antidiabético utilizam modelos de indução do DM semelhantes ao DM tipo I, no qual as células secretoras de insulina não existem, ao passo que no DM tipo II estas células estão em número reduzido ou estão resistentes à produção de insulina. Dessa forma, a avaliação do efeito antidiabético pode ficar limitada em virtude dos modelos de indução ao DM utilizados nos estudos.

Em relação à espécie *Sechium edule* (Jacq.) Sw, há um indicativo que extratos da espécie tenham efeito diurético, entretanto são necessários maiores e melhores estudos clínicos e toxicológicos que avaliem a utilização da infusão por um período maior, em indivíduos sadios e em modelos que mimetizem a doença, levando em consideração também a etnia, e qual parte da planta apresenta melhor efeito. Atividade antihipertensiva e ansiolítica foram relatadas para *Passiflora edulis* Sims. Esta última está mais bem documentada, ao passo que aquela carece de estudos clínicos para avaliar o efeito antihipertensivo, já que doses seguras já foram definidas para uso em animais. Sugere-se que seja considerada tanto a ação do fitocomplexo constituinte dos extratos como dos grupos que compõe este, por período de tratamento adequado. Efeito diurético também foi relatado em estudos pré-clínicos para extratos das folhas de *Rosmarinus officinalis*. Entretanto, ação cardiotônica também é relatada para o óleo essencial da espécie. Faz-se necessário identificar que tipo de extrato é utilizado para extração do óleo essencial, para que seja evitado este modo de uso pela população hipertensa. Além disso, devem ser realizados estudos pré clínicos e clínicos que avaliem parâmetros comuns na conduta da HAS, como a medida da pressão arterial. Sobre *Syzygium cumini* (L.) Skeels há boas evidências de que a espécie cultivada no seu local de origem possui efeito antidiabético, especialmente as sementes. Porém, é necessário avaliar se o extrato aquoso das sementes também apresenta este mesmo efeito, além da realização de estudos clínicos. Várias pesquisas pré clínicas e clínicas apontaram para a inexistência de efeito hipoglicemiante em extratos aquosos e hidroalcoólicos de partes aéreas de *Cissus sicyoides* L. Para justificar ou não o uso popular desta espécie contra o DM são necessários estudos com amostras maiores e com outras partes da planta. Para a espécie *Morus alba* L. há um

bom indicativo de que possua efeito antidiabético. Entretanto, novos estudos devem ser realizados para definir qual parte da planta seja utilizada e definir o mecanismo de ação e a segurança de uso desta planta.

Fica claro que este estudo, ao se utilizar de informações sobre o uso popular de plantas medicinais, se aproxima deste conhecimento, e viabiliza a construção de outros conhecimentos que servirão para esclarecimento da população e dos profissionais de saúde acerca deste tema. Ademais, poderá contribuir para a validação ou não do uso popular das espécies estudadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SANTOS LC. Antônio Moniz de Souza, o 'Homem da Natureza Brasileira': ciência e plantas medicinais no início do século XIX. *História, Ciências, Saúde*. 2008; 15:1025-1038.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2006.
3. SANTOS FSD. Tradições populares de uso de plantas medicinais na amazônia. *História, Ciências, Saúde*. 2000; 6 (sup.): 919-939.
4. SILVA MS, ANTONIOLLI AR, BATISTA JS, MOTA CN. Plantas medicinais usadas nos distúrbios do trato gastrointestinal no povoado Colônia Treze, Lagarto, SE. *Acta bot. bras*. 2006; 20(4): 815-829.
5. GUERRA MP, NODARI RO. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, CMO et al (org.). *Farmacognosia: da planta ao*

- medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2004.
6. STASI LC. Arte, Ciência e Magia. In: STASI LC (org.). *Plantas medicinais: Arte e Ciência, um guia de estudo interdisciplinar*. São Paulo: Ed. UNESP, 1996.
 7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Resolução RDC nº10, 09/03/2010. Diário Oficial da União nº46 de 10/03/2010. Brasília – DF.
 8. KLEIN T, LONGHINI R, BRUSCHI ML, MELLO JCP. Fitoterápicos: um mercado promissor. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*. 2009; 30(3):241-248.
 9. CAPASSO R, IZZO A A, PINTO L, BIFULCO T, VITOBELLO C, MASCOLO N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 2000; 71:58.
 10. PINHEIRO VCS, DEFANI MA. O uso medicinal e místico da hortelã pelos alunos das 8as séries da Escola Estadual São Vicente Pallotti. Disponível em: <http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/pde/arquivos/2110-8.pdf>. Acesso em: 31 out. 2010.
 11. NASCIMENTO Jr JM. Apresentação do Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. *Seminário do Complexo Industrial da Saúde e Fitoterápicos*. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/daf_sem_fito.pdf. Acesso em: 26 set. 2009.
 12. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. *Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus*. Brasília, 2002.

13. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Hipertensão Arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Atenção Básica* nº15. Série A. Normas e manuais técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
14. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Diabetes mellitus. *Cadernos de Atenção Básica* nº16. Série A. Normas e manuais técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
15. ALFRADIQUE AE et al. Internações por condições sensíveis a atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP-Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*. 2009; 25(6):1337-1349.
16. FRAGA TRP. Estudo da utilização de plantas medicinais pela população das Unidades de Saúde do Serviço de Saúde Comunitária do Grupo Hospitalar Conceição. *Trabalho de Conclusão de Curso de graduação em Biomedicina*. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre: 2009.
17. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Instrução normativa nº5, 31/03/2010. Diário Oficial da União nº 63 de 05/04/2010. Brasília – DF.
18. LORENZI H, MATOS FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2002.
19. DERMARDEROSIAN A (coed.) et al. The Review of Natural Products - The most complete source of natural product information. St. Louis, USA: Wolters Kluwer Health, 2008.

20. WICHTL M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. 2 ed. Stuttgart, Germany: Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2001.
21. LOGUERCIO AP, BATTISTIN A. Microsporogênese de nove acessos de *Syzygium cumini* (L.) Myrtaceae oriundos do Rio Grande do Sul – Brasil. *Revista da FZVA*. 2004; 11(1): 95-106.
22. SILVA GA, ALMEIDA-MURADIAN LB, AKISUE G, FERRO, VO. Padronização dos extratos de *Cissus sycioides* L. (insulina vegetal) e identificação de carotenos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 1996; 1:96-112.
23. ABREU IN et al. Propagação *in vivo* e *in vitro* de *Cissus sicyoides*, uma planta medicinal. *Acta amazonica*. 2003; 33 (1): 1-7.
24. VIANA GSB, MEDEIROS ACC, LACERDA AMR, LEAL LKAM, VALE TG, MATOS FJA. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. *Bio Med Central Pharmacology*. 2004; 4:1-7.
25. VENDRUSCULO GS, MENTZ LA. Levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *IHERINGIA*. Sér. Bot. 2006; 61(1-2):83-103.
26. DRUMOND ACF. Percepção ambiental e relação dos moradores com as APAs Alto Taboão e Caparaó, no Estado de Minas Gerais. Dissertação de mestrado. Minas Gerais. UFV: 2008.
27. SANTOS JFL, AMOROZO MCM, MING LC. Uso popular de plantas medicinais na comunidade rural da Vargem Grande, Município de Natividade da Serra, SP. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2008; 10(3): 67-81.

28. RODRIGUES AG. Biodiversidade e Etnociência de Plantas Medicinais da Comunidade Miguel Rodrigues-MG. *Tese Doutorado*. Minas Gerais. UFV: 2002.
29. OLIVEIRA CJ, ARAÚJO TL. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 2007; 9(1):93-105.
30. Gordon EA, Guppy LJ, Nelson M . The antihypertensive effects of the Jamaican Cho-Cho (*Sechium edule*). *West Indian Med J*. 2000. 49(1):27-31.
31. DIRÉ, GF et al. Biological effects of a Chayotte in Wistar rats with induced Diabetes: a radiopharmaceutically analysis. *Pakistan journal of biological science*. 2007; 10(4): 568-574.
32. NASCIMENTO, R.N. Plantas medicinais pouco comercializadas pelos raizeiros e utilizadas pela população de Campina Grande – PB. *Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas*. UEPB. 2006.
33. FUCHS, FD et al. O efeito do chá de chuchu (*Sechium edule*) sobre a pressão arterial e outros parâmetros em voluntários jovens normotensos. *Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul*. 1986; 6(2):61-64.
34. ROJAS J, RONCEROS S, PALOMINO R, TOMÁS G, CHENGUAYEN J. Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá) en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. 2006; 67(3): 206-213.
35. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Série B: Textos Básicos de saúde. Brasília, 2006.

36. ICHIMURA T et al. Antihypertensive effect of an extract of *Passiflora edulis* rind in spontaneously hypertensive rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemic.* 2006; 70(3): 718-21.
37. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. Ottawa: 2001.
38. SPARREBERGER, F. et al. Stressful life events and current psychological distress are associated with self-reported hypertension but not with true hypertension: results from a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health.* 2008; 8:357.
39. FONSECA FCA, COELHO RZ, NICOLATO R, MALLOY-DINIZ LF, SILVA FILHO HC. A influência de fatores emocionais sobre a hipertensão arterial. *J Bras Psiquiatr.* 2009; 58(2):128-134.
40. PÉRES DS, MAGNA JM, VIANA LA. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37(5):635-642.
41. DOSSE C, CESARINO CB, MARTIN JFV, CASTEDO MCA. Factors associated to patients noncompliance with hypertension treatment. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2009; 17(2):201-206.
42. SPARREBERGER F et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens.* 2009; 23(1): 12-19.
43. MIYASAKA LS, ATALLAH AN, Soares BGO. Pasionaria para el trastorno de ansiedad. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus.* 2008; 2:1-13.

44. BARBOSA, PR. Estudo da ação psicofarmacológica de extratos de *Passiflora alata* dryander e *Passiflora edulis* Sims. *Dissertação de mestrado para o grau de mestre em Ciências Ambientais*. Universidade do Extremo Sul de Santa Catarinense. Criciúma, 2006.
45. BARBOSA PR. et al. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *J Med Food*. 2008; 11(2): 282-288.
46. DENG J, ZHOU BAI M, LI L. Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010; 128: 148–153.
47. DHAWAN K, KUMAR S, SHARMA A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia*. 2001; 72(6): 698-702.
48. MALUF E, BARROS HMT, FROCHTENGARTEN ML, BENTI R, LEITE JR. Assessment of the hypnotic/sedative effects and toxicity of *Passiflora edulis* aqueous extract in rodents and humans. *Phytotherapy Research*. 1991; 5: 262-266.
49. AFONSO MS, SANT'ANA LS, MANCINI-FILHO J. Interação entre antioxidantes naturais e espécies reativas do oxigênio nas doenças cardiovasculares: perspectivas para a contribuição do alecrim (*Rosmarinus offi cinalis* L.). *Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*. J. Brazilian Soc. Food Nutr. 2010; 35(1): 129-148.
50. BARA MTF, VANETTI MCD. Estudo da atividade antibacteriana de plantas medicinais, aromáticas e corantes naturais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 1998; 7-8(1): 22-34.

51. MARIUTTI LRB, BARRETO GPM, BRAGAGNOLO N, MERCADANTE AZ. Free Radical Scavenging Activity of Ethanolic Extracts from Herbs and Spices Commercialized in Brazil. *Brazilian Archives Of Biology and Technology*. 2008; 51(6):1225-1232.
52. PEREIRA MC et al. Inibição do desenvolvimento fúngico através da utilização de óleos essenciais de condimentos. *Ciências Agrotécnicas Lavras*. 2006; 30 (4):731-738.
53. SIMÕES CMO, SPITZER V. Óleos voláteis. IN: SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia da planta ao medicamento. 5a ed. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS Ed./Ed. Da UFSC, 2004: 467-495.
54. MARTÍN SMM, NARANJO JLP, SALVADÓ AC, RUIZ CM. Actividad diurética y antipirética de un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis* L. en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2004; 9(1).
55. HALOUI M, LOUEDEC L, MICHEL JB, LYOUSSI B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 71:465–472.
56. MARCHIORI, V. F. *Rosmarinus officinalis*. Fundação Herbarium. Associação Argentina de Fitomedicina. *Monografia de Conclusão de Curso - Fitomedicina*. Argentina, 2004.
57. BRUNETON, J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª Ed. Editorial Acribia, S.A. Zaragoza: Espanha.
58. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4. Ottawa: 2005.

59. HELMSTADTER A. *Syzygium cumini* (L.) SKEELS (Myrtaceae) against diabetes--125 years of research. *Pharmazie*. 2008; 63(2): 91-101.
60. SCHOSSLER DRC et al. *Syzygium cumini* and the regeneration of insulin positive cells from the pancreatic duct. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2004; 41:236-239.
61. SCHOENFELDER T et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of leaves from *Syzygium cumini* (L.) Skeels, Myrtaceae. in diabetic rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2010; 20(2): 222-227.
62. MANDAL S, BARIK B, MALLICK C, DE D, GOSH D. Therapeutic effect of ferulic acid, an ethereal fraction of ethanolic extract of seed of *Syzygium cumini* against streptozotocin-induced diabetes in male rat. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008; 30(2): 121-128.
63. RAVI K, RAMACHANDRAM B, SUBRAMANIAN S. Protective Effect of *Eugenia jambolana* Seed Kernel on Tissue Antioxidants in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2004; 27(8): 1212-1217.
64. SHARMA SB, NASIR A, PRABHU KM, MURTHY PS, DEV G. Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. *Journal Ethnopharmacology*. 2003. 85(2-3):201-206.
65. SINGH N, GUPTA M. Effects of ethanolic extract of *Syzygium cumini* (Linn) seed powder on pancreatic islets of alloxan diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2007; 45: 861-867.

66. PRINCE PS, KAMALAKKANNAN N, MENON VP. Antidiabetic and antihyperlipidaemic effect of alcoholic *Syzygium cumini* seeds in alloxan induced diabetic albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 91(2-3):209-213.
67. BHAT M, ZINJARDE SS, BHARGAVA SY, KUMAR AR, JOSHI BN. Antidiabetic Indian Plants: a Good Source of Potent Amylase Inhibitors. *eCAM Advance Access published*. 2008; 27:1-6.
68. KARTHIC K, KIRTHIRAM KS, SADASIVAM S, THAYUMANAVAN B. Identification of α amylase inhibitors from *Syzygium cumini* Linn seeds. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2008; 46: 677-680.
69. SHINDE J et al. Alpha-glucosidase inhibitory activity of *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels seed kernel in vitro and in Goto-Kakizaki (GK) rats. *Carbohydrate research*. 2008; 7: 1278-1281.
70. PANDEY M, KHAN A. Hypoglycaemic effect of defatted seeds and water soluble fibre from the seeds of *Syzygium cumini* (Linn.) skeels in alloxan diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2002 40(10):1178-1182.
71. SRIDHAR SB, SHEETAL UD, PAI MRSM, SHASTRI MS. Preclinical evaluation of the antidiabetic effect of *Eugenia jambolana* seed powder in streptozotocin-diabetic rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005; 38: 463-468.
72. SILVA MO (org.) Manual Prático de Técnicas de enfermagem. 2ª Ed. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/2400376/Manual-da-Enfermagem-2-Edicao>. Acesso em: 15 nov. 2010.

73. MALLICK C, MAITI R, GHOSH D. Comparative Study on Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Effects of Separate and Composite Extract of Seed of *Eugenia jambolana* and Root of *Musa paradisiaca* in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Albino Rat. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 5(1): 27-33.
74. TEIXEIRA, C.C. et al. The effect of *Syzygium cumini* (L.) skeels on post-prandial blood glucose levels in non-diabetic rats and rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Journal Ethnopharmacology*. 1997; 56(3): 209-213.
75. TEIXEIRA CC et al. Absence of antihyperglycemic effect of jambolan in experimental and clinical models. *Journal Ethnopharmacology*. 2000; 71(1-2):343-347.
76. TEIXEIRA, C.C. *Syzygium cumini* (L.) Skeels no tratamento do diabetes melito tipo 2: resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e *double-dummy*. *Tese de doutorado*. Porto Alegre, 2004. 88f.
77. TEIXEIRA CC, FUCHS FD. The efficacy of herbal medicines in clinical models: the case of jambolan. *Journal Ethnopharmacology*. 2006; 108(1):16-19.
78. MAZZANTI CM et al. Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. *Ciência Rural*. 2003; 33(6):1061 -1065.
79. DAMASCENO DC, VOLPATO GT, CALDERON IM, RUDGE MVC. Estudos dos extratos de folhas de *Averrhoa carambola* e *Eugenia jambolana*, obtidas em farmácia de manipulação, sobre o diabete experimental. *Revista Brasileira de Toxicologia*. 2002; 15(1): 9-14.

80. PEPATO MT, FOLGADO VBB, KETTELHUT IC, BRUNETTI IL. Fruit of the jambolan tree (*Eugenia jambolana* Lam.) and experimental diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 96(1-2):43-48.
81. BELTRAME FL, PESSINI GL, DORO DL, DIAS FILHO BP, BAZOTTE RB, CORTEZ DAG. Evaluation of the Antidiabetic and Antibacterial Activity of *Cissus sicyoides*. *Brazilian Archives Of Biology And Technology*. 2002; 45(1):21- 25.
82. SANTOS HB et al. Avaliação do efeito hipoglicemiante de *Cissus sicyoides* em estudos clínicos fase II. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008; 18(1): 70-76.
83. BELTRAME, F.L. et al. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial antidiabético do *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). *Química Nova*, Vol. 24, No. 6, 783-785, 2001
84. SANTOS, H.B. et al. Ensaios clínicos com as folhas de *Cissus sicyoides* L. (vitaceae) em pacientes intolerantes à glicose e em diabéticas tipo 2. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. (1): 35-42, 2009.
85. PEPATO, M.T. et al. *Cissus sicyoides* (princess vine) in the long-term treatment of streptozotocin-diabetic rats. *Biotechnol Appl Biochem*. 2003 Feb;37(Pt 1):15-20.
86. KHALIL, N.M.; PEPATO, M.T.; BRUNETTI, I.L. Free Radical Scavenging Profile and Myeloperoxidase Inhibition of Extracts from Antidiabetic Plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*. *Biology Research*. 41: 165-171, 2008.
87. SILVA, G.A. et al. Estudo toxicológico e farmacológico dos extratos fluídos de *Cissus sicyoides* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. vol.5 no.2 São Paulo, 1996.
88. ALMEIDA, E.R. et al. The action of extract of the dry leaves of *Cissus sicyoides* L. in pregnant rats. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 25 (3): 421-4, 2006.

89. ALMEIDA, E.R. Embriofetotoxic effect and offspring postnatal development exposed to hydroalcoholic fraction extract of *Cissus sicyoides* L. during wistar rats pregnancy. Journal of Medicinal Plants Research. Vol 1(5), p. 109-112, dec. 2007.
90. VASCONCELOS, T.H.C. et al. Estudo toxicológico pré-clínico agudo com o extrato hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). Revista Brasileira de Farmacognosia. 17(4): 583-591, Out./Dez. 2007.
91. KIMURA, T. et al. Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. Journal of agricultural and food chemistry. 14^a Ed. Vol 55. Pg. 5869-74. Jul. 2007.
92. ZHANG, M. et al. In vivo hypoglycemic effects of phenolics from the root bark of *Morus alba*. Fitoterapia. Ed. 80; 2009; pg. 475–477.
93. SINGAB, A.N.B. et al. Hypoglycemic effect of Egyptian *Morus alba* root bark extract: Effect on diabetes and lipid peroxidation of streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology 100 (2005) 333–338.
94. NAKAMURA, M.; NAKAMURA, S.; TSUNEIUKI, O. Suppressive response of confections containing the extractive from leaves of *Morus Alba* on postprandial blood glucose and insulin in healthy human subjects. BioMed Central. Nutrition and metabolism. Ed. 6:29; pg. 1-10; 14 jul. 2009.
95. HUSSAIN, Z. et al. The effect of Medicinal Plants of Islamabad and Murree Region of Pakistan on Insulin Secretion from INS-1 Cells. Phytotherapy research. Vol. 18; 2004; pg. 73-77.

96. NAOWABOOT, J. et al. Antihyperglycemic, antioxidant and antiglycation activities of mulberry leaf extract in streptozotocin-induced chronic diabetic rats. *Plant Foods Hum Nutr*; 64(2): 116-21, 2009 Jun.