



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SUZANNE PINHEIRO VIEIRA

**Efeitos Cardiovasculares Induzidos pelas Anonnaceas:
Uma Revisão de Escopo**

Maceió

2022

SUZANNE PINHEIRO VIEIRA

**Efeitos Cardiovasculares Induzidos pelas Anonnaceas:
Uma Revisão de Escopo**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Prof^(a). Dr^(a). Éurica Adélia Nogueira Ribeiro
Coorientador(a): Prof^(a). Dr^(a). Amanda Karine Barros Ferreira Rodrigues

Maceió

2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

V658e Vieira, Suzanne Pinheiro.
Efeitos cardiovasculares induzidos pelas anonnceas : uma revisão de escopo /
Suzanne Pinheiro Vieira. – 2022.
73 f. : il. color.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.
Co-orientadora: Amanda Karine Barros Ferreiras Rodrigues.
Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de
Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 55-73.

1. *Annonaceae*. 2. Anti-hipertensivos. 3. Vasodilatadores. 4. Hipotensão. 5.
Bradycardia. 6. Cardiotônicos. 7. Cardioproteção. 8. Antiarrítmicos. 9. Efeitos
cardiovasculares. I. Título.

CDU: 615.22

A Deus, aos meus pais e minha família.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Pedro e Esther, por toda dedicação oferecida, sem medir esforços, para concluir os meus estudos, sempre com seus conselhos para nunca pensar em desistir, mesmo que tudo pareça impossível. Hoje realizo um sonho construído por nós. Gratidão por vocês, meus paraibanos de Uiraúna.

A toda minha família, em especial aos meus tios Amália e Paulo, por me oferecer um lar em Maceió há 14 anos, já considero minha segunda casa.

A minha orientadora, professora Dr^(a). Êurica Ribeiro, que diante de toda dificuldade na minha caminhada de pós graduação, nunca desistiu de mim. A senhora é um verdadeiro exemplo de como ser um professor, aquele que ensina, apoia, entende, estimula e critica com sabedoria seus alunos, sempre almejando nosso crescimento pessoal e profissional. Minha eterna gratidão e admiração.

Aos meus colegas de laboratório, Emanuel, Jessyka, Alessandro, Malu, Kelly e Alina, que tornaram os dias na UFAL mais leves e que de alguma forma, seja direta e/ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho científico.

Por fim, a Deus, por tornar possível todas as minhas etapas até aqui conquistadas, me dando o mais essencial para vencer qualquer batalha na vida: saúde.

Obrigada.

“Faça o que puder,

Com o que tem,

Onde estiver”

ROOSEVELT, Theodore

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de mortalidade mundial e geram significativo impacto financeiro no sistema de saúde. Dentre as DCVs, a que mais prevalece no cenário da saúde pública é a Hipertensão arterial sistêmica (HAS), a qual apresenta estado clínico multifatorial definido pelo aumento sustentado da pressão arterial. O caráter assintomático da HAS desafia o diagnóstico precoce e o seu tratamento farmacológico é sobretudo comportamental devido às interações medicamentosas, em razão da polifarmácia, ao custo dos fármacos e a falta de escolaridade. Diante dessas circunstâncias, é atrativo implementar novos recursos que ajudem a contornar a falta de aceitação medicamentosa entre os pacientes. Assim, as plantas medicinais se fazem uma importante alternativa no tratamento das DCVs e o gênero *Annona* tem revelado propriedades hipotensora e vasodilatadora em chás e folhas de algumas espécies. Portanto, o atual trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de escopo da literatura sobre os efeitos cardiovasculares das espécies vegetais pertencente à família *Annonaceae*, enfatizando as suas implicações na HAS. Para o desenvolvimento desse estudo foi realizado a busca e análise de informações por meios bibliográficos fundamentados em artigos científicos. As bases de dados selecionadas foram: Scielo, Web of Science, Scopus, Lilacs, Pubmed, Science direct e Medline. As estratégias da pesquisa para obtenção das informações foram utilizando as seguintes palavras-chaves: "Annonaceae" OR "Espécie" AND "Cardiovascular System". 9,6% dos gêneros e 0,72% das espécies vegetais apresentaram estudos acerca de efeitos farmacológicos sobre o sistema cardiovascular (SCV). Destacaram-se os gêneros *Annona* e *Xylopi*a. 73,68% avaliaram os efeitos farmacológicos de somente substâncias isoladas a partir das diferentes espécies de *Annonaceae*, 21,05% avaliaram somente extratos, enquanto que 5,26% avaliaram óleo essencial. As classes fitoquímicas com ação no SCV mais encontradas foram os alcalóides e diterpenos, sendo as substâncias que produziram este efeito: Roemerine, Anonaine, Dehydroroemerine, Liriodenine, Norushinsunine, Tetrahydroisoquinolina, Discretamine, KA-acetoxi, Limacine, Pectrassipine A, Backebergine, Boldine, Apomorphine, Xylopic acid, Oliverine, Ácido Colavénico e Labdane-302. Com relação à parte da planta utilizada para a obtenção dos extratos/frações/substâncias isoladas: 25% dos trabalhos utilizaram as folhas; 33,33% as cascas do caule; 16,66% as raízes; 16,66% as sementes; e 8,33% os frutos. Quanto ao tipo de animal experimental: 75% dos trabalhos utilizaram ratos, sendo destes 66,66% do tipo Wistar e 33,33% Sprague–Dawley. Quanto ao tipo de abordagem experimental: 40% dos trabalhos realizaram uma abordagem *in vitro* e *in vivo*; 53,33% somente *in vitro*; e 6,66% somente *in vivo*. Conclui-se que a família *Annonaceae* apresenta substâncias fitoquímicas com grande propriedade farmacológica no SCV, e os efeitos vasorrelaxante e hipotensor teve mencionados várias vezes, revelando de forma uniforme, que o principal mecanismo de ação observado era a indução das alterações dos níveis de cálcio intracelular. Portanto, essa família revelou-se como um grande potencial terapêutico a ser estudado para tratamento de enfermidades que afetam o SCV.

Palavras-chave: *Annonaceae*; Antihipertensivo; Vasorrelaxante; Hipotensão; Bradicardia; Cardiotônico; Cardioproteção; Antiarrítmico; Efeitos Cardiovasculares

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) are the main causes of mortality worldwide and generate a significant financial impact on the health system. Among the CVDs, the most prevalent in the public health scenario is Systemic Arterial Hypertension (SAH), which presents a multifactorial clinical state defined by the sustained increase in blood pressure. The asymptomatic character of SAH defies early diagnosis and its pharmacological treatment is mainly behavioral due to drug interactions, due to polypharmacy, the cost of drugs and lack of education. Given these circumstances, it is attractive to implement new resources that help to overcome the lack of drug acceptance among patients. Thus, medicinal plants are an important alternative in the treatment of CVDs and the genus *Annona* has revealed hypotensive and vasodilating properties in teas and leaves of some species. Therefore, the current study aimed to carry out a scoping review of the literature on the cardiovascular effects of plant species belonging to the Annonaceae family, emphasizing their implications for SAH. For the development of this study, the search and analysis of information was carried out by bibliographic means based on scientific articles. The selected databases were: Scielo, Web of Science, Scopus, Lilacs, Pubmed, Science direct and Medline. The research strategies to obtain information were using the following keywords: "Annonaceae" OR "Species" AND "Cardiovascular System". 9.6% of the genera and 0.72% of the plant species presented studies on pharmacological effects on the cardiovascular system (CVS). The genera *Annona* and *Xylopia* stood out. 73.68% evaluated the pharmacological effects of only substances isolated from different species of Annonaceae, 21.05% evaluated only extracts, while 5.26% evaluated essential oil. The most common phytochemical classes with action on SCV were alkaloids and diterpenes, and the substances that produced this effect were: Roemerine, Anonaine, Dehydroroemerine, Liriodenine, Norushinsunine, Tetrahydroisoquinoline, Discretamine, KA-acetoxy, Limacine, Pecrassipine A, Backebergine, Boldine, Apomorphine, Xylopic acid, Oliverine, Colavenic Acid and Labdane-302. Regarding the part of the plant used to obtain the extracts/fractions/isolated substances: 25% of the studies used the leaves; 33.33% stem bark; 16.66% the roots; 16.66% the seeds; and 8.33% the fruits. As for the type of experimental animal: 75% of the studies used rats, of which 66.66% were Wistar and 33.33% Sprague–Dawley. Regarding the type of experimental approach: 40% of the studies carried out an *in vitro* and *in vivo* approach; 53.33% only *in vitro*; and 6.66% only *in vivo*. It is concluded that the Annonaceae family has phytochemical substances with great pharmacological properties in the SCV, and the vasorelaxant and hypotensive effects were mentioned several times, revealing in a uniform way that the main mechanism of action observed was the induction of changes in intracellular calcium levels. Therefore, this family proved to be a great therapeutic potential to be studied for the treatment of diseases that affect the SCV.

Key words: *Annonaceae*; Antihypertensive; vasorelaxant; hypotension; bradycardic; cardiotoxic; cardioprotection; antiarrhythmic e cardiovascular effects

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Flores da família *Annonaceae*. A) *Annona coriacea*, B) *Guatteria amplifolia*, C) *Assimina triloba*, D) *Xylopia aromática*, E) *Duguetia furfuracea* e F) *Annona muricata*.....30
- Figura 2-** Frutos de diferentes gêneros da *Annona*. A) *A. muricata* L. B) *A. eticulata* L. C) *A. squamosa* L. C) *A. cherimola* Mill.....30
- Figura 3-** Ilustração das principais partes do fruto da espécie *Annona squamosa*...31
- Figura 4-** Acetogeninas isoladas do gênero *annonia* responsável pela atividade antioxidante.....36
- Figura 5-** Estruturas químicas de acetogeninas isoladas de *Annona glabra*.....36

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1- Plantas medicinais usadas no tratamento da HAS na Prática Clínica.....	25
Quadro 2 - Medicamentos oferecidos pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.....	28
Quadro 3- Espécies do gênero <i>Annona</i> e suas indicações medicinais.....	34
Tabela 1- Análise bibliométrica dos Artigos Selecionados para compor o Estudo ...	44
Tabela 2 - Detalhamento dos artigos selecionado.....	44

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AL - *Anaxagorea luzonensis* A. Gray

AMPc- Monofosfato Cíclico de Adenosina

AVE - Acidente Vascular Encefálico

BRA - Bloqueador do Receptor de Angiotensina

Ca²⁺ – Íons Cálcio

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

DAC - Doença Arterial Coronariana

DCVs - Doenças Cardiovasculares

eNOS – Óxido Nítrico Sintase Endotelial

GMPc – Monofosfato Cíclico de Guanosina

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IC - Insuficiência Cardíaca

IECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

K⁺ - Íons Potássio

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

L-NAME - NG – I – Arginine Methyl Ester

MEDLINE - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica

NO - Óxido Nítrico

ONOO⁻ - Peroxinitrito

PDE – Bloqueador da Enzima Fosfodiesterase

PGI₂ – Prostaciclina

PICs - Práticas Integrativas e Complementares

PNPIC - Política de Práticas Integrativas e Complementares

PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

RENAFITO - Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS

ROC – Canais Operados por receptor

SciELO – Scientific Eletronic Library Online

SCV – Sistema Cardiovascular

SUS - Sistema Único de Saúde

TCI - Terapias Complementares e Integrativas

VDC – Canais Dependentes de Voltagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Aspectos Gerais das Doenças Cardiovasculares.....	17
2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	18
2.2.1 Tratamento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica.....	20
2.3 Práticas Integrativas e Complementares e Plantas Medicinais Aplicadas ao Tratamento das DCVs.....	21
2.3.1 Plantas Medicinais Usadas no Tratamento da HAS.....	23
2.4 <i>Annonaceae</i>	28
2.4.1 Considerações Sobre a Família <i>Annonaceae</i>	28
2.4.2 Morfologia.....	29
2.4.3 Etnofarmacologia da <i>Annonaceae</i>	31
2.4.4 Efeitos Farmacológicos da <i>Annonaceae</i> e Perfil Fitoquímico.....	33
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo Geral.....	37
3.2 Objetivos Específicos.....	37

4 METODOLOGIA.....	38
4.1 Critérios de Busca na Literatura e de Seleção.....	38
4.2 Critérios de Inclusão.....	42
4.3 Critérios de Exclusão.....	42
4.4 Extração de Dados e Desfecho.....	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
6 CONCLUSÃO.....	54
7 REFERÊNCIAS.....	55

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCVs) são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade em muitos países (OPAS, 2021). No Brasil, os custos atribuídos às DCVs exercem significativo impacto financeiro no sistema de saúde, R\$ 56,2 bilhões foram gastos apenas em 2015 (STEVENS et al., 2018).

Há uma estimativa de que 80% das DCVs são preveníveis e se associam aos fatores comportamentais e maus hábitos de vida. Dessa forma, pressupõe que uma grande parcela da população esteja suscetível ao desenvolvimento de alguma DCVs, considerando principalmente os fatores ambientais e comportamentais (SILVA; ALCÂNTARA, 2016). Dentre as DCVs, a que mais prevalece no cenário da saúde pública é a Hipertensão arterial sistêmica (HAS). Patologia de condição crônica, que pode desencadear o aparecimento de complicações cardíacas e cerebrovasculares (RADOVANOVIC et al., 2014). De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (2019), 38 milhões de brasileiros, com 18 anos ou mais, são diagnosticados com a doença. Ademais, países de média e baixa renda apresentam um crescimento mais expressivo (31,5%) do que os países de renda alta (28,5%) (JULIÃO; SOUZA; GUIMARÃES, 2021).

O caráter silencioso e muitas vezes assintomático da HAS desafia o diagnóstico precoce e o seu tratamento. Sabe-se que as baixas taxas de adesão terapêutica e do controle destas doenças, estão associados, muitas vezes, à ausência de sintomas, efeitos adversos dos fármacos e condição socioeconômica do paciente. Estas problemáticas de adesão mencionadas relacionam-se às interações medicamentosas, em razão da polifarmácia e do complexo regime terapêutico, ademais, ao custo dos fármacos e a falta de escolaridade (DRUMMOND; SIMÕES; ANDRADE, 2020) (SOBRINHO; CAMPOS; SILVA, 2020). Diante dessas circunstâncias, é atrativo apresentar e/ou acrescentar outras substituições terapêuticas que ajudem a contornar tais situações que dificultam a resolutividade da doença, e assim amenizando o abandono do tratamento pelo paciente. E como uma dessas alternativas, podemos destacar os fitoterápicos.

O reconhecimento dos efeitos benéficos oriundos de espécies vegetais foi introduzido na farmacoterapia moderna despertando o interesse entre os usuários, pesquisadores e serviços de saúde (CARVALHO et al., 2021). Assim, as plantas medicinais se fazem uma importante alternativa no tratamento das DCVs e por essa questão tem se tornado objeto de pesquisa como opção terapêutica por apresentar eficácia comprovada, baixo custo e fácil acesso (LUCENA; GUEDES, 2020). É importante ressaltar que a cultura popular do uso de plantas medicinais, com ação comprovada no controle da HAS, tem sido praticada em maior número por pacientes idosos (CARVALHO et al., 2021). Entretanto, por serem naturais, acredita-se que o seu uso é seguro e sem efeitos colaterais, porém o consumo excessivo destas plantas pode ocasionar toxicidade (SHAITO et al., 2020).

As principais plantas medicinais conhecidas com potencial efeito farmacológico na HAS são o alho (*Allium sativum* L.), colônia (*Alpinia zerumbet*), pitangueira (*Eugenia Uniflora* L.) e gengibre (*Zingiber officinale*) (VERMA et al., 2021) (CORREA; LIMA; COSTA, 2010) (QUEIROZ et al., 2015). Contudo, espécies pertencentes a família da *Annonaceae*, tem se tornado bastante conhecidas na cultura popular de práticas medicinais revelando propriedades ativas na HAS (DAVIES, et al., 2019).

A família *Annonaceae* foi catalogada em 1789 por Jussieu, cerca de 2.500 espécies estão distribuídas em 135 gêneros. No Brasil, até o momento se registrou 29 gêneros, com um número aproximadamente de 392 espécies. A maioria das espécies são frutíferas e comumente encontradas em regiões de clima subtropical e tropical (SILVA et al., 2015).

Os princípios ativos encontrados nos extratos vegetais da família *Annonaceae* são de grande relevância farmacológica. Estes extratos contêm uma diversidade de bioativos que possuem uma constituição complexa, alcançando alvos terapêuticos nas doenças humanas (FERREIRA, V.; PINTO, A., 2010). Portanto, diante do exposto e da importância do tema, este estudo de revisão teve como objetivo elencar os efeitos cardiovasculares das espécies pertencentes da família *Annonacea* nas implicações da HAS.

1. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Gerais das Doenças Cardiovasculares

As DCVs são responsáveis pelas altas taxas de mortalidade no Brasil. Acometem o sistema circulatório, e devido ao seu caráter sistêmico, podem comprometer vários órgãos (AZEVEDO; PINHEIRO; JOAQUIM, 2017). As principais doenças causadas pelas DCVs são: Acidente Vascular Encefálico (AVE), Doença Arterial Coronariana (DAC), Infarto do Miocárdio (IAM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Insuficiência Cardíaca (IC) (BARROSO et al., 2021). De acordo com a Folha Informativa da Organização Pan-Americana de Saúde (2021), estas doenças são preveníveis, em sua maioria, por meio da mudança de hábitos de vida.

A fisiopatologia das DCVs, de modo geral, pode ser explicada por meio da disfunção cardiovascular que envolve mecanismos diversos, tais como: (1) falência das câmaras do coração, que se tornam incapazes de se esvaziar adequadamente devido às possíveis falhas da contração do miocárdio; (2) obstrução do fluxo sanguíneo, que também podem impedir a abertura de uma válvula e causar o aumento da pressão nos ventrículos; (3) quando ocorre o fluxo regurgitante, onde parte do sangue que deveria ser impulsionado para fora durante a contração, acaba retornando para a câmara e ocasionando a sobrecarga de volume sanguíneo; (4) fluxo colateral, por defeitos congênitos ou adquiridos que causam o desvio do sangue; (5) distúrbios de condução cardíaca, que se referem às arritmias devido aos impulsos desordenados e contrações não uniformes e ineficientes; e (6) ruptura do coração ou de um vaso causando hemorragia interno ou externo (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2010).

Os fatores de risco para as DCVs são modificáveis e não modificáveis. Os fatores modificáveis consistem na alimentação inadequada, tabagismo, etilismo e sedentarismo, os quais induzem estes agravamentos: pressão elevada, hiperlipidemia, glicemia alta e sobrepeso. Idade, raça, sexo e hereditariedade caracterizam os fatores não modificáveis (SIMÃO et al, 2002).

Estima-se que 80% dessas doenças possam ser prevenidas com a mudança de hábitos de vida. Entretanto, esses grupos de doenças têm apresentado um crescente comportamento epidemiológico evidenciado pelo elevado número de indivíduos acometidos pelas DCVs, bem como, seus efeitos negativos na qualidade de vida dessas pessoas. Isso se reflete no elevado número da taxa de mortalidade correspondente a 70,6% pelas DCVs no Brasil (SILVA; ALCANTARA, 2016).

2.2. Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS é um estado multifatorial definido pelo aumento sustentado da pressão arterial, compreendendo igual ou acima de 140 mmHg sistólica e 90 mmHg diastólica. Essa condição apresenta dificuldade em manter o controle pressórico e suas causas estão frequentemente relacionadas ao acometimento de alterações funcionais dos órgãos-alvo como coração, rins, encéfalo e vasos sanguíneos. Além disso causam alterações metabólicas. Estes eventos desencadeiam a elevação do número de casos patológicos cardiovasculares que podem ser fatais ou não (JAFRI; ORMISTON, 2017) (SBC, 2021).

De acordo com sua causa inicial, a hipertensão pode ser dividida em dois tipos: primária, que possui causa inespecífica e maior abrangência nos pacientes acometidos, correspondendo a 90% dos casos; e a secundária, de causa identificada, que geralmente se estabelece pelo desenvolvimento de uma doença preliminar (MANOSROI; WILLIAMS, 2019) (HEGDE; AEDDULA, 2021).

A razão da hipertensão primária se deve aos antecedentes familiares e a predisposição genética (MANOSROI; WILLIAMS, 2019). Entre as causas da hipertensão secundária estão a insuficiência renal crônica, hiperaldosteronismo primário, síndrome da apneia obstrutiva do sono, tireoideopatias e síndrome de Cushing. O uso de medicamento pode ocasionar o desenvolvimento da hipertensão secundária, como por exemplo, das classes farmacológicas: anticoncepcionais orais e quimioterápicos (HEGDE; AEDDULA, 2021).

São fatores de risco para a HAS: idade, sexo, etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão de sal, ingestão de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos e genéticos. A 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial define estes fatores de risco da seguinte forma (SBC, 2021):

-Idade: A HAS está diretamente associada ao envelhecimento que se relaciona com a expectativa de vida da população brasileira, pois é estimado o aumento da população de idosos ≥ 60 anos nas próximas décadas, incrementado a prevalência da doença. Isso ocorre porque com o envelhecimento, ocorre o depósito de resíduo de cálcio nas artérias, bem como, a diminuição de elasticidade das mesmas, deixando os vasos sanguíneos mais estreitos e enrijecidos (SBC, 2021) (OLIVEROS et al., 2019).

-Sexo e etnia: A prevalência de HAS corresponde 49,3% em negros. Uma hipótese que tenta explicar o maior índice de hipertensão em negros em relação aos brancos em todo o mundo, seria a capacidade de populações negras reterem mais água no organismo e, conseqüentemente, reterem mais sal (CHOR et al, 2015) (RUSSO, 1997). Quanto à prevalência da HAS de acordo com o gênero, a média observada em homens é de 33,5%, no sexo feminino é 23,5% de acordo com um estudo realizado em municípios brasileiros na região da Amazônia Legal (SILVA, 2016).

-Excesso de peso e obesidade: Dados do VIGITEL (2014) demonstram que no Brasil houve o aumento da prevalência de excesso de peso ($IMC \geq 25$ kg/m²), correspondente a 52,5% entre 2006 e 2014.

-Ingestão de sal: O elevado consumo de sódio é um dos principais fatores de risco para a HAS e está associado a doenças cardiovasculares e renais. Apenas 15,5% das pessoas compreendem o impacto da dieta rica em sódio (VIGITEL, 2014).

-Ingestão de álcool: Constatou-se que o consumo frequente de bebidas alcoólicas é responsável pelo aumento consistente dos níveis pressóricos. Sendo nas mulheres o risco aumentado para HAS quando o consumo equivale a 30-40g de

álcool/dia. Nos homens, o mesmo risco tornou-se consistente a partir de 31g de álcool/dia (SBC, 2021).

-Sedentarismo: Dentre outros fatores de risco que estão associados ao surgimento da HAS, encontra-se o sedentarismo que possui uma relação significativa com a patologia, pois causa alterações cardiovasculares e metabólicas que elevam o risco de desenvolver DCVs (COELHO, C.; BURINI, R., 2009).

-Fatores socioeconômicos: Observa-se a prevalência de HAS autorreferida em 31,1% em adultos que apresentam baixo nível de escolaridade, como aqueles sem instrução ou que possuem nível fundamental incompleto (SBC, 2021).

-Genética: A explicação genética para associação da HAS tem se mostrado difícil, tendo em vista, a forte miscigenação no povo brasileiro. Contudo, pesquisas nacionais buscaram avaliar o impacto de polimorfismos genéticos na população de quilombolas, porém não conseguiram identificar um padrão mais prevalente (SBC, 2021).

2.2.1 Tratamento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica

O tratamento e controle da HAS objetiva normalizar os níveis pressóricos e prevenir complicações crônicas. Deve-se considerar, para a decisão terapêutica, não apenas os níveis pressóricos, mas também a presença de fatores de risco, lesão de órgão-alvo e/ou doença cardiovascular (SBC, 2021). Conforme as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, a decisão terapêutica deve ser baseada na categoria de risco para considerar o tratamento. Em casos em que não há riscos adicionais, deve-se considerar o tratamento não medicamentoso isolado. Quando houver risco adicional baixo, adota-se o tratamento não medicamentoso isolado por até 6 meses. Se não atingir a meta, associar tratamento medicamentoso. Risco adicional médio, alto e muito alto deve-se adotar o tratamento não medicamentoso junto ao medicamentoso (SBC, 2021).

De acordo com a VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SBC, 2021), o tratamento não medicamentoso é composto por mudanças nos hábitos de vida que devem ser seguidos de acordo com orientações de uma equipe multiprofissional. O tratamento abrange: controle do peso, estilo alimentar, redução do consumo de sal, ingestão de ômega 3, prática de exercícios físicos, controle do estresse psicossocial, cessação do tabagismo e acompanhamento junto à equipe multiprofissional.

O tratamento medicamentoso ainda conforme o texto das diretrizes brasileiras de Hipertensão (SBC, 2021) tem como objetivo reduzir a morbimortalidade cardiovascular por meio da diminuição dos níveis da PA como também a prevenção de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Os principais grupos dos medicamentos anti-hipertensivos são os diuréticos (tiazídicos, clortalidona ou indapamida), betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA).

Junto aos medicamentos prescritos no tratamento da HAS, tem sido considerada e também utilizada as Terapias Complementares e Integrativas (TCI), chamadas de medicina tradicional e complementar, sendo que a TCI é utilizada em associação a medicina convencional e não para substituí-la (SILVA, 2017).

2.3. Práticas Integrativas e Complementares e Plantas Medicinais Aplicadas ao Tratamento das DCVs

As plantas são utilizadas para fins medicinais desde os tempos antigos, quando os homens observavam o uso destas plantas pelos animais. Assim, as plantas se tornaram objeto de estudo a partir de suas bases naturais para a manipulação de medicamentos (LUCENA; GUEDES, 2020).

O uso das plantas no tratamento de doenças é chamado fitoterapia, esse termo vem do grego *therapeia* que significa tratamento e *phyton* vegetal, ou seja, "terapia pelas plantas". A fitoterapia faz uso dos extratos vegetais ou mesmo da

forma fresca da planta como matéria-prima no tratamento de doenças (LUCENA; GUEDES, 2020).

Estudos etnobotânicos de registro de plantas, seus usos e formas terapêuticas (plantas medicinais) por grupos humanos têm oferecido a base para diversos estudos básicos e aplicados, especialmente no campo da fitoquímica e farmacologia, inclusive como ferramenta para o descobrimento de novas drogas. Nesse contexto insere-se a Etnofarmacologia, como um ramo da Etnobiologia/Etnobotânica que trata das práticas médicas, especialmente remédios, usados em sistemas tradicionais de medicina (LEITÃO, 2002, s/p).

Assim, a melhor definição para Etnofarmacologia seria o conhecimento científica multidisciplinar dos agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem (SALES et al., 2015).

A regulamentação do uso de plantas medicinais e da Fitoterapia em território nacional surgiu em 2006, a partir da aprovação da Política de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), que aborda dentre outras práticas tradicionais a utilização de plantas medicinais e a Fitoterapia. Esta legislação em conformidade com as orientações da Organização Mundial de Saúde, aprovou também a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e no ano de 2008 foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Outro marco importante foi a publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS (RENISUS) (MACEDO, 2016).

Práticas Integrativas e Complementares (PICs) se tratam de um conjunto de práticas, sistemas e produtos que não são considerados como prática médica convencional destinados ao uso clínico. Foi aprovada em 2006 pelo Ministério da Saúde a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) que permitiu introduzir a Medicina Complementar no SUS com práticas como hemoterapia, plantas medicinais e fitoterápicos, acupuntura, medicina tradicional chinesa, medicina troposófica e termalismo social-crenoterapia (ZENI et al, 2017).

A PNPIC tem como objetivo: 1) incorporar e implementar as práticas integrativas no SUS, com ênfase na prevenção de agravos e da promoção e recuperação da saúde; 2) contribuir para o aumento da resolubilidade do Sistema e

ampliação do acesso às PICs, garantindo segurança, eficácia e qualidade no uso; 3) promover a racionalização das ações de saúde, estimulando alternativas inovadoras e socialmente contributivas ao desenvolvimento sustentável da comunidade; 4) estimular ações referentes ao controle/participação social (BRASIL, 2006) (SANTOS; CARVALHO, 2018)

O Ministério da Saúde disponibiliza alternativas terapêuticas e preventivas aos usuários do SUS por meio da Portaria n. 971 de 3 de maio de 2006, que abrange a utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2006).

A inclusão das PICs deve ser direcionada pelos princípios norteadores do SUS, de modo a prestar assistência de maneira integral, equânime, universal, de maneira contínua e resolutiva à população, identificando os fatores de risco presentes para assim, intervir de modo efetivo e eficaz de acordo com as necessidades dos indivíduos (ZENI, 2017). Constatou-se que em 2004, 116 municípios de 22 estados brasileiros mantinham o uso da fitoterapia (BRASIL, 2006).

O Ministério da Saúde possui um elenco de plantas de interesse terapêutico, a RENISUS, que lista as plantas de caráter medicinal popular e que necessitam de maiores estudos. Aquelas plantas que possuem a indicação validada farão parte da RENAFITO (Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos), que vão subsidiar a prescrição de fitoterápicos no âmbito dos serviços de saúde do SUS (MARMIIT, D. et al., 2015) (BRASIL, 2006b) (MACEDO, 2016).

2.3.1 Plantas Medicinais Usadas no Tratamento da HAS

O uso das plantas medicinais é conhecido e utilizado em muitos lugares ao redor do mundo para atender às necessidades de saúde, seja de prevenção ou mesmo de ação curativa, por esse motivo, a fitoterapia deixou de ser apenas de uso popular e passou a ser objeto de estudo da ciência (SILVA et al., 2017).

O quadro 1 apresenta as plantas comumente utilizadas no tratamento da HAS de acordo com sua ação, nome popular e nome científico.

Quadro 1- Plantas medicinais usadas no tratamento da HAS na prática clínica

Nome Científico	Família	Nome popular	Ação	Autor/Ano
<i>Allium sativum L.</i>	Amaryllidaceae	Alho	Causa a vasodilatação e possui ação hipotensiva	LIMA, M.R.S/2020
Alpinia Zerumbet	Zingiberaceae	Colônia	Efeito hipotensor e diurético	CORREA. A.J.C.; LIMA, C.E.; COSTA, M.C.C.D./ 2010
<i>Equisetum arvense</i>	Equisetaceae	Cavalinha	Diurético	GUIMARÃES, S.S./2014
<i>Eugenia Uniflora L.</i>	Myrtaceae	Pitanga	Efeito hipotensor, diurético	QUEIROZ, J.M.G/2015
<i>Echinodorus macrophyllus</i>	Alismatáceas	Chapéu-de-couro	Diurético	LEITE, J.P.V./2007
<i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae	Açafrão	Efeito hipotensor	ALMEIDA, M.C/2012
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Gengibre	ação conversora de angiotensina I	ALMEIDA, M.C/2012
<i>Achillea millefolium</i>	Asteraceae	Mil-folhas	efeito hipotensor, anti-hipertensiva mediada pela inibição da ECA, diurético	KASSUYA. C.A.L/2012
<i>Uncaria tomentosa</i>	Rubiaceae	Unha-de-gato	Efeito hipotensor e vasodilatadora	VALENTE, L.M.M./2013

Fonte: Adaptações do autor, 2021

Dentre as plantas mais conhecidas envolvidas no tratamento da HAS estão o alho, a colônia Alpinia, cavalinha, pitangueira e chapéu de couro. De acordo com a pesquisa de Lucena e Guedes (2020, p. 5) o uso destas plantas no controle da HAS se dá da seguinte forma:

- Alho (*Allium sativum*) - exerce efeito sobre a pressão arterial diminuindo-a por meio da elevação da atividade fibrinolítica e da diminuição da associação plaquetária ocasionando o efeito de relaxamento das células lisas, e assim, a vasodilatação. O alho possui compostos organossulfúricos que possuem efeito cardioprotetor, além dos compostos aliina, alicina, S-alil-cisteína e S-metilcisteína.
- Colônia *Alpinia Zerumbet* (Pers.) B. L.- A principal característica farmacológica da *A. Zerumbet* se trata do seu efeito hipotensor e diurético. Para tal utilização é feito uso do chá e do óleo da folha. Seu efeito se deve a presença da rutina, campferol-3-O-rutinosídeo, campferol-3-O-glucuronídeo, catequina e epicatequina, flavonoides que são responsáveis pela ação hipotensora e diurética. Este vegetal não deve ser usado por gestantes, lactantes, crianças abaixo de 2 anos e diabéticos.
- Cavalinha (*Equisetum arvense*) - A cavalinha é muito conhecida na medicina popular, pois possui diversas ações medicinais como anti-inflamatória, cicatrizante, antirreumática, antioxidante, mas em relação a HAS ela possui ação diurética e ação anti-hipertensiva.
- Pitangueira (*Eugenia Uniflora* L.) – Assim como a planta anterior, a folha da pitangueira possui inúmeras ações, como antibacteriana, antifúngica, antirreumáticas e hipoglicemiantes. Mas o seu efeito hipotensor é devido a ação diurética e vasodilatadora.
- Chapéu-de-couro (*Echinodorus macrophyllus*) – É composto por alcalóides, flavonoides, taninos, triterpenos, glicosídeos, equinodorosídeos e sais minerais, com princípio ativo diterpeno conhecido de "echinodol" ou ácido echinóico. Estudos realizados em

animais observaram que esses compostos conferem à planta efeito anti-hipertensivo e diurético.

Para Marmitt et al (2016) existem diversas plantas com potencial terapêutico voltado para as doenças cardiovasculares: (1) a cúrcuma longa (Açafrão) - atua impedindo o desenvolvimento da disfunção vascular induzida por L-NAME, através do seu efeito anti-hipertensivo; (2) *Zingiber officinale* (Gengibre) - possui ação conversora de angiotensina I; (3) *Achillea millefolium* (Mil-folhas) - apresenta efeito hipotensor induzido pelo seu extrato hidroetanólico, e ação capaz de reduzir a produção de angiotensina II; (4) *Uncaria tomentosa* - possui o composto alcaloide *isorhynchophylline* com atividades anti-hipertensiva e neuroprotetora.

Em 2007 teve início a oferta de medicamentos fitoterápicos pela rede pública de saúde. Em 2008, foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, cujo objetivo é garantir à população o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e dos fitoterápicos. Atualmente, há a distribuição de 12 fitoterápicos pelo Sistema Único de Saúde (QUADRO 2), sendo que seus usos não são aplicados primordialmente no tratamento e controle da HAS (BRASIL, 2021).

Quadro 2- Medicamentos oferecidos pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

Denominação Genérica
Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> L.)
Aaroeira (<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi)
Babosa [<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.]
Cáscara-sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.)
Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek)
Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.)
Guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.)
Hortelã (<i>Mentha x piperita</i> L.)
Isoflavona-de-soja [<i>Glycine max</i> (L.) Merr.]
Plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)
Salgueiro (<i>Salix alba</i> L.)
Unha-de-gato [<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.)]

Fonte: Adaptações do Ministério da Saúde, 2021

2.4 *Annonaceae*

2.4.1 Considerações Sobre a Família *Annonaceae*

A família *Annonaceae* compreende um grande número de gêneros e espécies. Foi catalogada em 1798 por Jussieu. Distribuem-se em áreas tropicais, sendo comumente encontradas nos continentes Americano, Asiático e Africano (SILVA; et al, 2015).

As espécies de *Annonaceae* foram listadas entre as famílias mais diversificadas de floresta tropical devido à sua heterogeneidade e abundância nesta região. São predominantemente distribuídas em partes do mundo com chuvas constantes, incluindo Malásia, Indonésia, Japão, Índia, Sri Lanka e Paquistão. As características botânicas da família *Annonaceae* podem variar de espécie para espécie, dependendo de sua origem, clima e topografia (ATTIQ; JALI; HUSAIN, 2017).

Por ser uma família de plantas dicotiledôneas, a *Annonaceae* pertence à ordem *Magnoliales*, classe *Magnoliopsida*. Possui mais de 135 gêneros e mais de 2500 espécies, das quais recebem grande destaque os gêneros *Annona* (possui 150 espécies), *Duguetia* (possui 95 espécies), sendo esses dois gêneros os maiores da família *Annonaceae* (SOUSA, 2016).

No Brasil há aproximadamente 250 espécies e cerca de 33 gêneros, a exemplo da *Xylopia aromática*, conhecida popularmente como pimenta-de-macaco, a *Annona crassiflora* conhecida como marolo são encontradas com frequência no cerrado. A *Xylopia brasilienses* e *Xylopia emarginata* são encontradas frequentemente nas florestas inundáveis, assim como a *Guatteria nigrescens* também se encontra nas florestas (SOUSA, 2016).

2.4.2 Morfologia

As espécies que integram a família *Annonaceae* apresentam raízes tabulares ou com pneumatóforos e seus caules com lenho característico. As folhas são alternas, dísticas, simples e sem estípulas. Ademais, as flores apresentam-se vistosas e atrativas com 3 a 4 pétalas que vislumbra inflorescência, às vezes reduzida a uma única flor (RADY; et al, 2018).

A figura 1 apresenta as formas como são encontradas as flores da família *Annonaceae*.

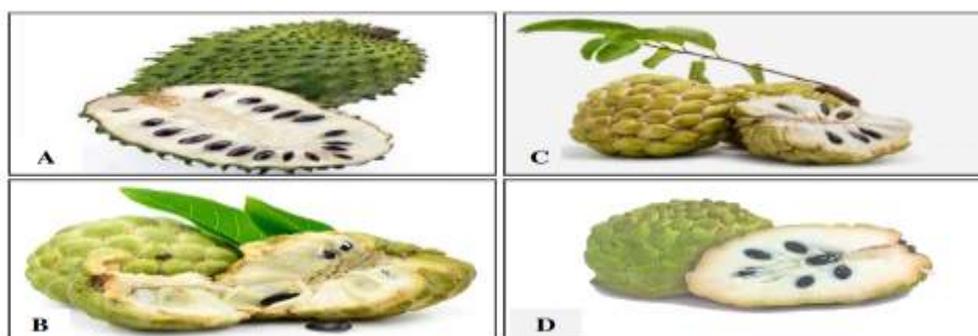
Figura 1- Flores da família *Annonaceae*. A) *Annona coriacea*, B) *Guatteria amplifolia*, C) *Assimina triloba*, D) *Xylopia aromática*, E) *Duguetia furfuracea* e F) *Annona muricata*.



Fonte: Sousa (2016)

Os frutos das *Annonaceae*s se classificam em apocárpicos e sincárpicos, carnosos e indeiscentes ou deiscentes. Os frutos que são comestíveis costumam ser formados pela junção de numerosos carpelos individualizados. A polpa do fruto se apresenta na cor branca, doce e pouco ácida (SOUSA, 2016).

Figura 2- Frutos de diferentes gêneros da *Annona*. A) *A. muricata* L. B) *A. reticulata* L. C) *A. squamosa* L. D) *A. cherimola* Mill.



Fonte: Sousa (2016)

Figura 3- Ilustração das principais partes do fruto da espécie *Annona squamosa*.



Fonte: Sousa (2016).

A figura 2 mostra alguns tipos de frutos da família *Annonaceae*, a figura 3 apresenta as principais partes do fruto da espécie *Annona squamosa*, popularmente conhecida como pinha, muito comum na região Nordeste do Brasil.

Rady (2018) salienta que os frutos contêm elemento carnoso com enorme variedade de formas e tipos, mas geralmente é uma baga. As sementes são grandes com endosperma abundante, usualmente em forma de lâminas irregulares, dura e oleosa.

2.4.3 Etnofarmacologia da *Annonaceae*

Desde os tempos da antiguidade é de conhecimento o uso de alternativas terapêuticas aplicadas às enfermidades, visto que, era o único recurso disponível da época para esse fim, por meio do conhecimento empírico (ALMEIDA, 2011).

As principais ações terapêuticas das plantas propostas dentro do contexto de seu uso popular se chamam etnobotânica. A etnofarmacologia se trata dos

mecanismos de ação destas plantas envolvidos, com o intuito de elucidar seus efeitos farmacológicos e ou tóxicos (SALESSE, 2018).

Tendo o termo etnofarmacologia surgido como termo técnico em 1967 nos Estados Unidos, o vocábulo abrange aspectos histórico, cultural, antropológico, botânico, químico e farmacológico de drogas psicoativas. Em 1981, o termo passou a ter como conceito a descrever o conhecimento de agentes biologicamente ativos tradicionalmente estudados ou observados pelo homem (ALMEIDA, 2011).

Almeida (2011) descreve que no Brasil, o uso das plantas medicinais teve seu início por meio de “erveiros”, centros religiosos e a comunidade, no Rio de Janeiro e Salvador observou-se o intenso uso popular de espécies vegetais através dos terreiros de religião afro-brasileira, onde havia a prescrição de folhas, sementes, cascas e raízes para fins medicinais, banhos e demais usos para fins terapêuticos.

A *annona* é descrita na literatura como amplamente utilizada em trabalhos etnobotânicos e etnofarmacológicos para fins medicinais. A exemplo dos variados usos da *A. muricata* L., com o uso das folhas e do fruto da graviola aplicados aos mais diversos fins terapêuticos, como uso do chá das folhas no tratamento de icterícia, diabetes, emagrecimento, picada de cobra. Sendo utilizado também a decocção das folhas contra hipertensão, obesidade e febre, como também o uso da planta e do fruto como antioxidante, contra diarreia e como indutor menstrual (RIBEIRO et al, 2014; CARNEIRO et al, 2014; SALESSE, 2018).

Ademais, há evidências de propriedades hipotensora e vasodilatadora evidenciada no chá e decocção das folhas da espécie *Annona Muricata* L. (SALESSE, 2016; BENTO et al; 2016; SASSO, 2017), que está atribuído aos compostos alcalóides presentes. Substâncias obtidas dos óleos essenciais, como β -cariofileno, δ -cadineno, epi- α -cadinol e α -cadinol também foram isolados da planta exercendo funções hipotensores e vasodilatadora (Damiani et al., 2004; Sundufu & Shoushan, 2004; Morteza-Semnani, 2006; Kamboj & Saluja, 2008).

Efeito hipotensor foi observado após a administração do extrato aquoso das folhas de *A. crassiflora*. Os metabólitos secundários encontrados no fruto, como catequina, epicatequina e proantociandinas, quercetina e flavonóides glicosados tem direta relação no sistema cardiovascular (MORAIS, 2017). *A. crassiflora* evidenciou a

presença de xilopina, um alcalóide descrito na literatura como antagonista altamente seletivo de receptores α 1-adrenérgicos. (BORGES, 2017).

As propriedades da espécie *Annona Cherimola Mill* estão direcionadas com hipercolesterolemia e hiperglicemia, condições que provocam o surgimento de doenças cardiovasculares, logo, a ação reparadora da espécie no desequilíbrio metabólico promove a prevenção e tratamento de patologias cardiovasculares pela sua ação vasodilatadora (RODRIGUES, 2019).

Dentre as utilizações da *A. muricata L.*, recebe grande destaque no meio científico a sua aplicação contra as neoplasias e seu potencial anticarcinogênico. Entretanto, se observou que o uso do extrato aquoso da polpa do fruto da graviola, em grandes concentrações apresenta alta citotoxicidade e toxicidade hepática, assim, não devendo ser utilizada na profilaxia contra o câncer, mas um experimento revela que o extrato acetônico das folhas da graviola nas doses: 12,5 mg/Kg, 25 mg/Kg e 50 mg/Kg, e 50mg/Kg, não apresenta efeito tóxico significativo, e evidenciou alta capacidade de inibir o crescimento de tumores (SALESSE, 2018).

2.4.4 Efeitos Farmacológicos da *Annonaceae* e Perfil Fitoquímico

As propriedades farmacológicas atribuídas a maiorias das espécies da família *Annonaceae* deriva dos principais ativos encontrados nos extratos vegetais, que possui uma grande diversidade de metabólitos secundários de complexa constituição que confere efeitos terapêuticos em diversas doenças (SILVA; et al, 2015).

O gênero *annonna* é comumente utilizado na medicina popular por meio dos frutos que oferecem diversas atividades biológicas como antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatória, uma variedade de efeitos anticâncer, incluindo citotoxicidade, indução de apoptose, necrose e inibição de proliferação em uma variedade de linhas de células cancerosas, incluindo mama, próstata, colorretal, pulmão, leucemia, renal,

pancreática, hepática, câncer oral, melanoma, cervical e ovariano (LARANJEIRA, 2016; RADY et al., 2018).

Os efeitos farmacológicos da família *Annonaceae* são extensos, Laranjeira (2016) lista suas espécies e a devida indicação medicinal, conforme mostra o quadro 3:

Quadro 3- Espécies do gênero *Annona* e suas indicações medicinais

Espécie	Indicação
<i>A. cariocea</i>	Diarreia crônica, emenagogo
<i>A. classiflora</i>	Lesão por picada de cobra
<i>A. chemirola</i>	Inseticida e Antiparasitária
<i>A. dioica</i>	Reumatismo e antidiarreica
<i>A. montana</i>	Gripes, resfriados e insônia
<i>A. squamosa</i>	Sintomas gastrointestinais, sinapismo
<i>A. tenuiflora</i>	Dores de cabeça, tontura, hipotensão
<i>A. reticulada</i>	Antitérmico, antidiarreico
<i>A. purpúrea</i>	Febres, resfriados
<i>A. senegalensis</i>	Antidiarreica, sintomas respiratórios
<i>A. spinescens</i>	Diarreia, emenagogo
<i>A. palustres</i>	Vermífugo
<i>A. muricata</i>	Antidiarreica, antitérmica, diurético, sedativo, antiparasitária
<i>A. haematantha</i>	Antitérmica, antidiarreica

Fonte: Adaptação de Laranjeira (2016)

Como já citado anteriormente, a *Annonaceae* possui uma diversidade de metabólitos secundários que se caracterizam por “classes de alcaloides, acetogeninas, flavonoides, terpenoides (monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos do tipo ent-kaurano) entre outros” (SOUSA, 2016, p. 27).

Os metabólitos secundários conferem ação antioxidantes, com destaque para as acetogeninas e os flavonóides. A atividade antioxidante se dá pelas acetogeninas

9-hidroxi-folianina (a), e a bulatacina (b) encontradas na *Annona cornifolia* conforme mostra a figura 4. Já a atividade citotóxica contra células tumorais foi encontrada na *Annona glabra* composta pelas acetogeninas annoglaxina (a) e 27-hidroxi-bulatacina (b) conforme expõe a figura 5 (MOTA, 2016).

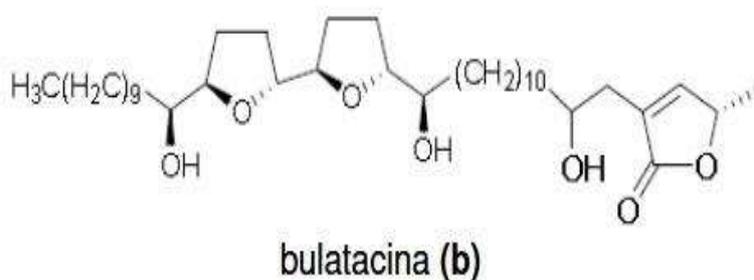
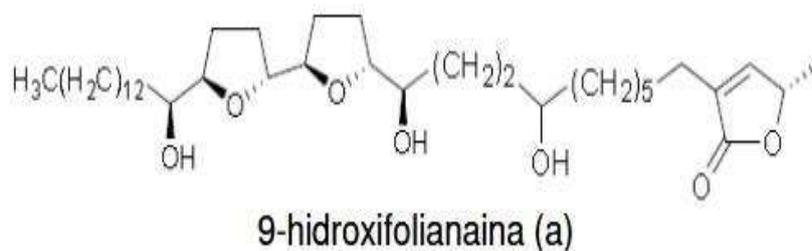
A atividade antioxidante também pode ser justificada pelos flavonóides quercetina, isoramnetina, kaempferol e seus derivados, que podem ser encontrados na *Annona crassiflora*. Além desta, a atividade antimicrobiana foi apresentada pela quercetina e O-glicosídeos em algumas bactérias (MOTA, 2016).

Outras atividades biológicas foram reveladas por acetogeninas: potencial atividade cicatrizante contra feridas excisionais; atividade antiparasitária provocada por seus isolados, anonacinona e a corossolona; antimalárico e atividade pesticida (MOGHADAMTOUSI et al., 2015).

A espécie *Mitrella kentia* possui atividade anti-inflamatória significativa devido à presença de alcalóides, isoquinolínicos, chalconas e óleos essenciais. Os compostos isolados da planta conhecidos como crisina e desmosdumotin C demonstraram inibição de PGE2 e atividade gastroprotetora atribuída à intervenção com anti *H pylori* e COX -2 via inibitória, respectivamente (ATTIQ, et al., 2017).

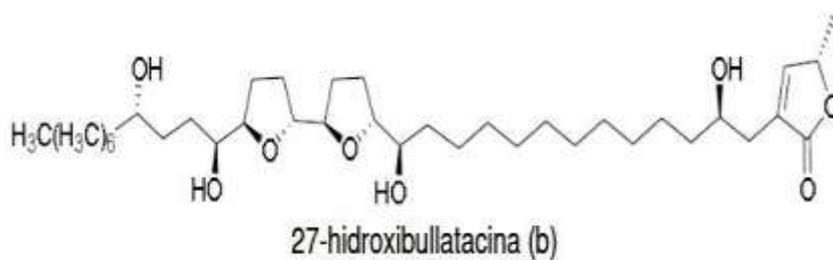
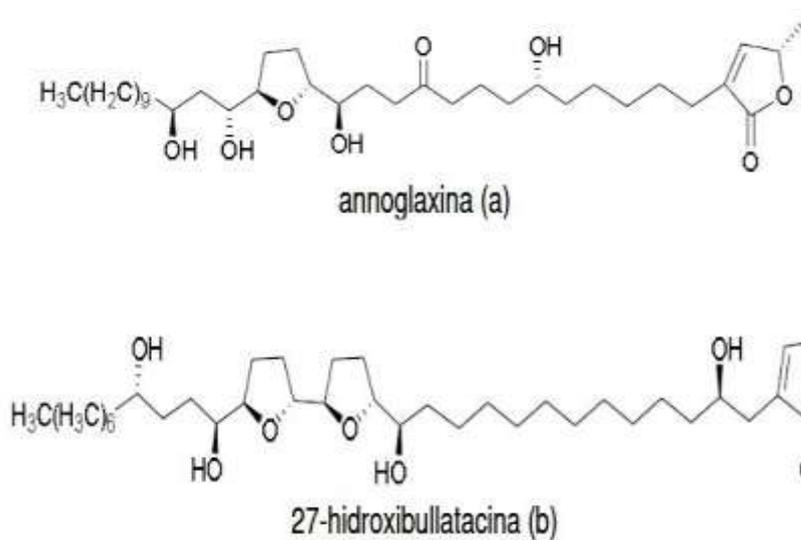
Extrato etanólico de folhas de graviola reduziu o edema em camundongos e reduziu os níveis de TNF - α e IL-1 β , sugerindo ações antiartríticas devidas a uma supressão de citocinas pró-inflamatórias. Ademais, extrato de folhas de *A. muricata*, demonstrou em estudo in vivo atividade antidiabética e *Annona montana* ação na dislipidemia (RADY, I., et al., 2018).

Figura 4- Acetogeninas isoladas do gênero *annona* responsável pela atividade antioxidante



Fonte: Mota (2016)

Figura 5- Estruturas químicas de acetogeninas isoladas de *Annona glabra*



Fonte: Mota (2016)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de escopo da literatura sobre os efeitos cardiovasculares das espécies vegetais pertencente à família *Annonaceae*, enfatizando as suas implicações na hipertensão arterial.

3.2. Objetivos Específicos

- Indicar a viabilidade do gênero *Annonaceae* como uma possível alternativa terapêutica;

-Descrever o estudo fitoquímico e biológico de espécies da família *Annonaceae*.

- Investigar os efeitos cardiovasculares, com ênfase na hipertensão arterial, da família *Annonaceae*;

4. METODOLOGIA

Este estudo é caracterizado como descritivo exploratório, tratando-se de uma revisão de escopo da literatura. Para sua construção foi realizado a busca e análise assídua de fatos e informações por meios bibliográficos fundamentados em artigos científicos, na qual abordassem o tema. As bases de dados selecionadas foram: Scielo, Web of Science, Scopus, Lilacs, Pubmed, Science direct e Medline. As estratégias da pesquisa para obtenção das informações foram utilizando as seguintes palavras-chaves: "Annonacea" associadas ao nome de cada espécie pertencente à família, seguidas dos termos: "Antihypertensive", "vasorelaxant", "hypotension", "bradycardic", "cardiotonic", "cardioprotection", "antiarhythmic" e "cardiovascular effects". Ademais, não houve restrição de idiomas e nem de tempo.

4.1 Critérios de Busca na Literatura e de Seleção

Os artigos selecionados para compor esta revisão foram localizados nas bases de dados, sem restrições, pertencentes ao Periódicos CAPES. As estratégias da pesquisa foram as seguintes: "Annonaceae" OR "Annonaceae" AND "Cardiovascular System" OR "Afroguatteria" OR "Afroguatteria" AND "Cardiovascular System" OR "Alphonsea" OR "Alphonsea" AND "Cardiovascular System" OR "Ambavia" OR "Ambavia" AND "Cardiovascular System" OR "Anaxagorea" OR "Anaxagorea" AND "Cardiovascular System" OR "Ancana" OR "Ancana" AND "Cardiovascular System" OR "Annickia" OR "Annickia" AND "Cardiovascular System" OR "Annona" OR "Annona" AND "Cardiovascular System" OR "Anomianthus" OR "Anomianthus" AND "Cardiovascular System" OR "Anonidium" OR "Anonidium" AND "Cardiovascular System" OR "Artabotrys" OR "Artabotrys" AND "Cardiovascular System" OR "Asimina" OR "Asimina" AND "Cardiovascular System" OR "Asteranthe" OR "Asteranthe" AND "Cardiovascular System" OR "Balonga" OR "Balonga" AND "Cardiovascular System" OR "Bocagea" OR "Bocagea" AND "Cardiovascular System" OR "Bocageopsis" OR "Bocageopsis" AND "Cardiovascular System" OR

“Boutiquea” OR “Boutiquea” AND “Cardiovascular System” OR “Cananga” OR
“Cananga” AND “Cardiovascular System” OR “Cardiopetalum” OR “Cardiopetalum”
AND “Cardiovascular System” OR “Chieniodendron” OR “Chieniodendron” AND
“Cardiovascular System” OR “Cleistoclamys” OR “Cleistoclamys” AND
“Cardiovascular System” OR “Cleistopholis” OR “Cleistopholis” AND “Cardiovascular
System” OR “Craibella” OR “Craibella” AND “Cardiovascular System” OR
“Crematosperma” OR “Crematosperma” AND “Cardiovascular System” OR
“Cyathocalyx” OR “Cyathocalyx” AND “Cardiovascular System” OR “Cyathostemma”
OR “Cyathostemma” AND “Cardiovascular System” OR “Dasymaschalon” OR
“Dasymaschalon” AND “Cardiovascular System” OR “Deeringothamnus” OR
“Deeringothamnus” AND “Cardiovascular System” OR “Dendrokingstonia” OR
“Dendrokingstonia” AND “Cardiovascular System” OR “Dennettia” OR “Dennettia”
AND “Cardiovascular System” OR “Desmopsis” OR “Desmopsis” AND
“Cardiovascular System” OR “Desmos” OR “Desmos” AND “Cardiovascular System”
OR “Diclinanona” OR “Diclinanona” AND “Cardiovascular System” OR
“Dielsiothamnus” OR “Dielsiothamnus” AND “Cardiovascular System” OR
“Disepalum” OR “Disepalum” AND “Cardiovascular System” OR “Drepananthus” OR
“Drepananthus” AND “Cardiovascular System” OR “Duckeanthus” OR “Duckeanthus”
AND “Cardiovascular System” OR “Duguetia” OR “Duguetia” AND “Cardiovascular
System” OR “Ellipeiopsis” OR “Ellipeiopsis” AND “Cardiovascular System” OR
“Enicosanthum” OR “Enicosanthum” AND “Cardiovascular System” OR
“Ephedranthus” OR “Ephedranthus” AND “Cardiovascular System” OR “Exellia” OR
“Exellia” AND “Cardiovascular System” OR “Fenerivia” OR “Fenerivia” AND
“Cardiovascular System” OR “Fissistigma” OR “Fissistigma” AND “Cardiovascular
System” OR “Fitzalania” OR “Fitzalania” AND “Cardiovascular System” OR
“Friesodielsia” OR “Friesodielsia” AND “Cardiovascular System” OR
“Froesiodendron” OR “Froesiodendron” AND “Cardiovascular System” OR “Fusaea”
OR “Fusaea” AND “Cardiovascular System” OR “Gilbertiella” OR “Gilbertiella” AND
“Cardiovascular System” OR “Goniothalamus” OR “Goniothalamus” AND
“Cardiovascular System” OR “Greenwayodendron” OR “Greenwayodendron” AND
“Cardiovascular System” OR “Guatteria” OR “Guatteria” AND “Cardiovascular
System” OR “Haplostichanthus” OR “Haplostichanthus” AND “Cardiovascular
System” OR “Heteropetalum” OR “Heteropetalum” AND “Cardiovascular System” OR

“Hexalobus” OR “Hexalobus” AND “Cardiovascular System” OR “Hornschuchia” OR
“Hornschuchia” AND “Cardiovascular System” OR “Isolona” OR “Isolona” AND
“Cardiovascular System” OR “Klarobelia” OR “Klarobelia” AND “Cardiovascular
System” OR “Letestudoxa” OR “Letestudoxa” AND “Cardiovascular System” OR
“Lettowianthus” OR “Lettowianthus” AND “Cardiovascular System” OR “Maasia” OR
“Maasia” AND “Cardiovascular System” OR “Malmea” OR “Malmea” AND
“Cardiovascular System” OR “Marsypopetalum” OR “Marsypopetalum” AND
“Cardiovascular System” OR “Meiocarpidium” OR “Meiocarpidium” AND
“Cardiovascular System” OR “Meiogyne” OR “Meiogyne” AND “Cardiovascular
System” OR “Melodorum” OR “Melodorum” AND “Cardiovascular System” OR
“Mezzettia” OR “Mezzettia” AND “Cardiovascular System” OR “Mezzettiopsis” OR
“Mezzettiopsis” AND “Cardiovascular System” OR “Miliusa” OR “Miliusa” AND
“Cardiovascular System” OR “Mischogyne” OR “Mischogyne” AND “Cardiovascular
System” OR “Mitrella” OR “Mitrella” AND “Cardiovascular System” OR “Mitrephora”
OR “Mitrephora” AND “Cardiovascular System” OR “Mkilua” OR “Mkilua” AND
“Cardiovascular System” OR “Monanthotaxis” OR “Monanthotaxis” AND
“Cardiovascular System” OR “Monocarpia” OR “Monocarpia” AND “Cardiovascular
System” OR “Monocyclanthus” OR “Monocyclanthus” AND “Cardiovascular System”
OR “Monodora” OR “Monodora” AND “Cardiovascular System” OR “Mosannonna” OR
“Mosannonna” AND “Cardiovascular System” OR “Neo-uvaria” OR “Neo-uvaria” AND
“Cardiovascular System” OR “Neostenanthera” OR “Neostenanthera” AND
“Cardiovascular System” OR “Onychopetalum” OR “Onychopetalum” AND
“Cardiovascular System” OR “Ophrypetalum” OR “Ophrypetalum” AND
“Cardiovascular System” OR “Orophea” OR “Orophea” AND “Cardiovascular System”
OR “Oxandra” OR “Oxandra” AND “Cardiovascular System” OR “Oxymitra” OR
“Oxymitra” AND “Cardiovascular System” OR “Pachypodanthium” OR
“Pachypodanthium” AND “Cardiovascular System” OR “Papualthia” OR “Papualthia”
AND “Cardiovascular System” OR “Phaeanthus” OR “Phaeanthus” AND
“Cardiovascular System” OR “Phoenicanthus” OR “Phoenicanthus” AND
“Cardiovascular System” OR “Piptostigma” OR “Piptostigma” AND “Cardiovascular
System” OR “Platymitra” OR “Platymitra” AND “Cardiovascular System” OR
“Polyalthia” OR “Polyalthia” AND “Cardiovascular System” OR “Polyceratocarpus”
OR “Polyceratocarpus” AND “Cardiovascular System” OR “Popowia” OR “Popowia”

AND "Cardiovascular System" OR "Porcelia" OR "Porcelia" AND "Cardiovascular System" OR "Pseudannona" OR "Pseudannona" AND "Cardiovascular System" OR "Pseudartabotrys" OR "Pseudartabotrys" AND "Cardiovascular System" OR "Pseudephedranthus" OR "Pseudephedranthus" AND "Cardiovascular System" OR "Pseudomalmea" OR "Pseudomalmea" AND "Cardiovascular System" OR "Pseudoxandra" OR "Pseudoxandra" AND "Cardiovascular System" OR "Pseuduvaria" OR "Pseuduvaria" AND "Cardiovascular System" OR "Pyramidanthe" OR "Pyramidanthe" AND "Cardiovascular System" OR "Raimondia" OR "Raimondia" AND "Cardiovascular System" OR "Richella" OR "Richella" AND "Cardiovascular System" OR "Rollinia" OR "Rollinia" AND "Cardiovascular System" OR "Rolliniopsis" OR "Rolliniopsis" AND "Cardiovascular System" OR "Ruizodendron" OR "Ruizodendron" AND "Cardiovascular System" OR "Sageraea" OR "Sageraea" AND "Cardiovascular System" OR "Sanrafaelia" OR "Sanrafaelia" AND "Cardiovascular System" OR "Sapranthus" OR "Sapranthus" AND "Cardiovascular System" OR "Schefferomitra" OR "Schefferomitra" AND "Cardiovascular System" OR "Sphaerocoryne" OR "Sphaerocoryne" AND "Cardiovascular System" OR "Stelechocarpus" OR "Stelechocarpus" AND "Cardiovascular System" OR "Stenanona" OR "Stenanona" AND "Cardiovascular System" OR "Tetrameranthus" OR "Tetrameranthus" AND "Cardiovascular System" OR "Tetrastemma" OR "Tetrastemma" AND "Cardiovascular System" OR "Toussaintia" OR "Toussaintia" AND "Cardiovascular System" OR "Tridimeris" OR "Tridimeris" AND "Cardiovascular System" OR "Trigynaea" OR "Trigynaea" AND "Cardiovascular System" OR "Trivalvaria" OR "Trivalvaria" AND "Cardiovascular System" OR "Unona" OR "Unona" AND "Cardiovascular System" OR "Unonopsis" OR "Unonopsis" AND "Cardiovascular System" OR "Uvaria" OR "Uvaria" AND "Cardiovascular System" OR "Uvariastrum" OR "Uvariastrum" AND "Cardiovascular System" OR "Uvarioidendron" OR "Uvarioidendron" AND "Cardiovascular System" OR "Uvariopsis" OR "Uvariopsis" AND "Cardiovascular System" OR "Woodiellantha" OR "Woodiellantha" AND "Cardiovascular System" OR "Xylopia" OR "Xylopia" AND "Cardiovascular System".
Nestas buscas não se fez uso de restrição de idiomas, nem de tempo.

4.2 Critérios de Inclusão

Após a realização da análise do atual estudo, foram selecionados para composição dos resultados, artigos que cumpriram os seguintes critérios:

- Ensaio experimental em modelo animal e/ou humanos *in vivo* e/ou *in vitro*;
- Estudos em humanos de fase II, fase III ou fase IV;
- Estudos sem grupo controle;
- Estudos que avaliem ações diretas sobre o SCV (vasorrelaxante, hipotensor, anti-hipertensivo, cardioprotetor, antiarrítmico, bradicárdico, cardiotônico) em modelo animal e/ou humanos *in vivo* e/ou *in vitro*;
- Estudos que avaliem os efeitos farmacológicos de extratos, frações ou substâncias isoladas a partir de espécies pertencentes à família *Annonaceae*.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da seleção para composição dos resultados os seguintes tipos de estudos:

- Estudos que avaliassem os efeitos farmacológicos de preparações envolvendo a mistura de diferentes espécies.

4.4 Extração de dados e desfecho

Os seguintes dados foram extraídos:

- Autor, ano, efeitos farmacológicos, objeto de estudo, parte da planta utilizada, modelo animal, modelo experimental (*in vivo* e/ou *in vitro*), espécie vegetal e nome popular. Os dados foram extraídos por revisores independentemente, seguindo os parâmetros citados anteriormente. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por discussão coletiva.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a composição dos resultados dessa pesquisa, houve uma delimitação de busca introduzindo a espécie em estudo e o operador Booleano “AND” adjunto System Cardiovascular. Após aplicar essa ferramenta, 151 artigos foram identificados. Destes, perante a análise sob os critérios de seleção de inclusão/exclusão estabelecidos na metodologia, 132 artigos foram excluídos, por se tratarem em sua maioria de estudos de revisão, estudos que não condiziam com o tema e repetições. Dessa forma, resultaram-se um total de 19 artigos selecionados na área de farmacologia (Tabela 1) (Tabela 2).

Tabela 1- Análise bibliométrica dos artigos selecionados para compor o estudo

Estratégia de Busca	Plataforma de Busca	Resultado da Busca	Artigo selecionado após leitura do título	Artigo selecionado após leitura do resumo	Artigo selecionado após leitura do texto completo	Artigo Repetidos	TOTAL
“Espécie” OR “Espécie” AND “Cardiovascular System”	PubMed/ Medline	90	50	43	18	-	18
“Espécie” OR “Espécie” AND “Cardiovascular System”	Science Direct	61	5	2	2	1	1
“Espécie” OR “Espécie” AND “Cardiovascular System”	Lilacs/ Scielo/ Scopus/ Web of Sciene	-	-	-	-	-	-

Tabela 2- Detalhamento dos artigos selecionados.

Espécie	Material Estudado	Fitoquímica	Bioativo	Parte da Planta	Abordagem de Estudo	Modelo Biológico/ Espécie	Efeitos	Atividade Funcional	Referência
<i>Anaxagorea luzonensis</i>	Extrato	Ext. de diclometano	-	Cerne seco	<i>In vitro</i>	Rato macho/ Wistar	Vasorrelaxamento	Ativação dos canais de K; Inibição do influxo de Ca; Efeito dependente de endotélio.	Tep-Areenan et al., 2011
<i>Annona cherimolia</i>	Subst. Isolada	Roemerine Anonaine Dehydroroemerine Liriodenine Norushinsunine	Aporfinas	Raízes	<i>In vitro</i>	Rato macho/ Wistar	Vasorrelaxamento	Bloqueio de canais de cálcio; Alteração da atividade dos α 1-adrenoreceptores	Chuliá et al., 1995 _a ; Chuliá et al., 1995 _b
<i>Annona squamosa</i>	Subst. Isolada	Cyclosquamosins B	Octapeptídeo cíclico	Semente	<i>In vitro</i>	Rato	Vasorrelaxamento	Inibição do influxo de Ca	Morita et al., 2006
<i>Annona squamosa</i>	Subst. Isolada	Tetrahydroisoquinolina	Alcaloide	-	-	-	Cardiotônico	Interação com os β -adrenoceptores do músculo cardíaco	Wagner; Reiter; Ferstl, 1980
<i>Annona muricata</i>	Extrato	Extrato aquoso	-	Folhas	<i>In vitro/In vivo</i>	Rato macho/ Sprague-Dawley	Hipotensor	Antagonismo de Ca	Nwokocha et al., 2012
<i>Duguetia magnolioidea</i>	Subst. Isolada	Discretamine	Alcaloide	-	<i>In vitro/In vivo</i> <i>In vitro</i>	Rato macho/ Wistar Coelho	Hipotensor	Liberção de NO; Ativação da guanilil ciclase solúvel nas células do músculo liso vascular	Silva et al., 2009
<i>Fissistigma glaucescens</i>	Subst. Isolada	Liriodenine	Aporfina	-	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i>	Rato macho/ Sprague-Dawley Veia umbilical humana	Cardioprotetor	Preservação da eNOs; Manutenção na liberação de NO	Chang et al., 2004

<i>Guatteria juruensis</i>	Subst. isolada	KA-acetoxi	Diterpeno	Folhas	<i>In vitro</i>	Rato macho/ Wistar	Vasorrelaxamento	Ativação dos receptores muscarínicos endoteliais; Liberação de NO e PGI ₂ , inibição de influxo de Ca	Ribeiro et al., 2013
<i>Monodora myristica</i>	Óleo essencial	-	Monoterpenoides Sesquiterpenoides	Sementes	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Rã Porquinho da Índia Macho ou Fêmea	Hipotensor Bradicárdico	Bloqueio dos canais de Ca	Koudou et al., 2006
<i>Milium balansae</i>	Subst. isolada	Chrysosplenol C	Flavona	Folhas e galhos	<i>In vitro</i>	Rato macho/ Sprague-Dawley	Cardiotônico	Contração aumentada independentemente da estimulação do receptor b-adrenérgico e da proteína quinase A. O mecanismo do inotropismo positivo precisa ser mais investigações.	Son et al., 2011
<i>Polyalthia oliveri</i>	Subst. Isolada	Oliverine	Alcaloide	Casca de tronco	-	-	Anti-hipertensivo	Inibidor de fosfodiesterase nas células do músculo liso	Quevauville; Hamonniere 1977
<i>Polyalthia longifolia</i>	Extrato	Ext. metanólico	-	Casca da Raíz	<i>In vivo</i>	Rato macho/ Sprague-Dawley Camundongo Macho ou Fêmea	Hipotensor	Ativação de receptores muscarínicos	Saleem et al., 2005
	Subst. Isolada	Ácido colavénico	Diterpeno		<i>In vivo</i>		Anti-hipertensivo		
<i>Popowia perakensis/ Phaeanthus crassipetalus</i>	Subst. Isolada	Limacine Pecrassipine A Backebergine	Alcaloide	-	<i>In vitro</i>	Rato	Vasorrelaxamento	Liberação de NO Inibição do canal de Ca	Zaima et al., 2012
<i>Pseudoxandra</i>	Subst. Isolada	Boldine	Aporfina	-	<i>In vitro</i>	Rato macho/	Vasorrelaxamento	Bloqueio dos canais	Ivorra et al., 1993

<i>sclerocarpa</i>		Apomorphine			<i>In vitro</i>	Wistar Boi	Vasoconstritor	de CA e α -adrenoreceptores	
<i>Xylopi aethiopia</i>	Subst. Isolada	Xylopic acid	Diterpeno	Frutas secas	<i>In vitro/In vivo</i>	Rato macho/ Wistar	Hipotensor Vasodilatador Bradicárdico	Bloqueio específico dos canais de cálcio dependente de voltagem.	Somova et al., 2001
<i>Uvaria kurzii</i>	Subst. Isolada	4-octanoylphenyl methane		-	-	Rato	Cadioprotetor	-	Lu et al., 2011
<i>Xylopi a langsдорffianna</i>	Subst. Isolada	Labdane-302	Diterpeno	Casca do caule	<i>In vitro/In vivo</i>	Rato macho/ Wistar	Hipotensor Vasorrelaxamento	Efeito mediado em parte por NO e PGI ₂ ; Bloqueio da entrada de Ca ²⁺	Oliveira et al., 2006
<i>Xylopi cayennensis</i> Extrato	Extrato hidroalcolico	-		Caule	<i>In vitro/In vivo</i>	Rato macho/ Wistar	Hipotensor	Inibição da mobilização de Ca ²⁺ como consequência do bloqueio do canal de Ca ²⁺ dependente de voltagem.	Nascimento et al., 2006

A família Annonaceae, pertencente à ordem Magnoliales, é composta por cerca de 135 gêneros e 2500 espécies vegetais (SILVA et al., 2015), no entanto, apenas 9,6% e 0,72% destes, respectivamente, apresentaram estudos acerca de efeitos farmacológicos sobre o SCV. Destacaram-se os gêneros *Annona* e *Xylopia*, por apresentarem maior interesse científico sobre o SCV.

Após estratégia de busca, critérios de inclusão e de exclusão dos trabalhos selecionados: 73,68% avaliaram os efeitos farmacológicos de somente substâncias isoladas a partir das diferentes espécies de *Annonaceae*, 21,05% avaliaram somente extratos, enquanto que 5,26% avaliaram óleo essencial.

Com relação à parte da planta utilizada para a obtenção dos extratos/frações/substâncias isoladas: 25% dos trabalhos utilizaram as folhas; 33,33% as cascas do caule; 16,66% as raízes; 16,66% as sementes; e 8,33% os frutos.

Quanto ao tipo de animal experimental: 75% dos trabalhos utilizaram ratos, sendo destes 66,66% do tipo Wistar e 33,33% Sprague–Dawley; 5% utilizaram camundongos; e 20% utilizaram coelho, rã, cobaia ou boi. Quanto ao tipo de abordagem do estudo: 40% dos trabalhos realizaram uma abordagem *in vitro* e *in vivo*; 53,33% somente *in vitro*; e 6,66% somente *in vivo*.

Interferir na resistência vascular sistêmica é uma opção alvo para fármacos anti-hipertensivos, a ativação de receptores muscarínicos localizada na membrana das células endoteliais vasculares contribui para a diminuição dessa resistência e consequentemente uma intensa vasodilatação seguida de hipotensão (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1998) (SBC, 2010). Caracterizando este efeito, a investigação da ação de extratos da casca da raiz de *Polyalthia longifolia* var. *pendulae*, foi observado por Saleem et al. (2005). *P. longifolia* reduziu 48% da pressão arterial associado à bradicardia em ratos Sprague-Dawley anestesiados, no entanto, houve redução do efeito hipotensor em 29% em animais com hipertensão induzida por hipercolesterolemia, todavia não houve retorno dos valores basais exibindo também ação anti-hipertensiva. Os autores isolaram sete compostos e constataram que apenas o ácido kolavenico apresentou efeito hipotensor abolido na presença da atropina (SALEEM et al., 2005).

O bloqueio de enzimas fosfodiesterase (PDE) é outra via influenciadora na vasodilatação, pois acionam o aumento da concentração do segundo mensageiro (AMPc ou GMPc) na cascata de sinalização intracelular (MURAD, 1986). Dois alcalóides foram isolados da casca do caule de *P. oliveri* Engler, oliveridina e oliverina. Este último apresentou efeito anti-hipertensivo, enquanto que oliveridina demonstrou apenas efeito relaxante e consequente hipotensão devido ao bloqueio da enzima fosfodiesterase (PDE) (QUEVAUVILLERE; HAMONNIERE, 1977).

Os fatores relaxantes e contracturantes exercida pelo endotélio desempenham função regulatória no tônus da musculatura lisa vascular pela produção de mediadores, e como consequência regula a pressão arterial (KANG, 2014). Discretamina, um alcalóide isolado de *Duguetia magnolidea* induziu hipotensão seguida de taquicardia em ratos normotensos não anestesiados (SILVA et al., 2009). Este resultado corrobora com o aumento dos níveis de peroxinitrito (ONOO-) em linhagem de células endoteliais de coelho, além da redução do efeito vasorrelaxante na ausência de endotélio funcional e na presença de bloqueadores específicos desta via (SILVA et al., 2009).

Propriedades anti-hipertensivas já são atribuídas ao uso da decocção feita a partir de frutas, folhas e galhos de *Annona muricata* Linn (Annonaceae). Assim, NWOKOCHA et al (2012), investigou o extrato aquoso da folha de *A. muricata* em ratos Sprague-Dawley normotensos. Os seus resultados sugerem que o extrato reduz a pressão arterial por um mecanismo que não envolve vias colinérgicas, histaminérgicas ou dependentes do endotélio. Desta forma, concluíram que as propriedades hipotensoras podem ser devidas ao seu antagonismo ao cálcio.

Outros estudos semelhantes ao de NWOKOCHA foram relatados para o extrato vegetal de *Acorus calamus* L (Acoraceae), que demonstrou ter efeitos hipotensores e vasorrelaxantes mediados pelo antagonismo do íon cálcio (Shah & Gilani, 2009). O alcalóide reticulina é um dos principais componentes das folhas de *A. muricata* (Leboeuf et al., 1981, 1982) e pode ter contribuído para os resultados observados.

A proteção efetiva do coração contra lesão de isquemia-reperusão é um dos objetivos primordiais da pesquisa em cardiologia. Assim, a inevitável morte das

células do miocárdio em casos de isquemia miocárdica prolongada sem reperfusão tem associação na redução da biodisponibilidade de óxido nítrico a nível de endotélio. Portanto, há especulações de que a perda da função endotelial e os efeitos mediados por NO podem ser importantes no desenvolvimento de lesões de isquemia-reperfusão do miocárdio (CHANG et al 2004).

A liriodenina é um derivado da aporfina isolado da planta *Fissistigma glaucescens*. Este bioativo induz vasodilatação e exerce efeitos inotrópicos positivos e efeitos cronotrópicos negativos em músculo cardíaco de ratos. Percebeu-se que a liriodenina é capaz de suprimir a arritmia ventricular induzida por isquemia miocárdica tanto *in vitro* como *in vivo*. Nos estudos de CHANG et al (2004), mostra que a liriodenina induz efeitos protetores significativos, simultaneamente a esses benefícios, a liriodenine impede a redução de eNOS induzida por isquemia-reperfusão.

A presença de alcalóides aporfínicos em diferentes órgãos da planta de *Annona cherimolia Mill.* e as atividades relatadas de outras aporfinas no músculo liso, levou CHULIA et al. (1995a; 1995b) a investigar a resposta contrátil na aorta torácica desses alcalóides em rato wistar. As aporfinas encontradas nas raízes de *A. cherimólia* demonstraram relaxamento vascular pelas 5 substâncias testadas, roemerina, anonaina, desidroeromerina, liriodenina e norushinsuninada, através da alteração da função dos canais de cálcio e da atividade antagonista dos adrenoceptores α_1 .

Durante a busca por novos alvos de compostos bioativos que atuem no músculo liso aórtico, MORITA et al (2006) identificou sete peptídeos cíclicos já conhecidos (ciclosquamosinas A – G (1–7)) no extrato das sementes de *Annona squamosa*. Ciclosquamosina B (2) mostrou o efeito vasorrelaxante mais significativo e não dependente da presença de endotélio. Consequentemente, a atividade vasorrelaxante da ciclosquamosina B (2) pode ser atribuída à inibição de VDC e parcialmente dependente de ROC.

Nos isolados das folhas da *Annona squamosa*, identifica-se o composto hidroisoquinolona, alcaloide que se tornou o primeiro princípio ativo cardiotônico.

Sua atividade inotrópica positiva resulta em sua interação com os receptores beta-adrenérgicos, presentes no músculo cardíaco (WAGNER et al., 1980).

Antioquina, um alcaloide bisbenziltetrahydroisoquinolina isolado da casca do caule de *Pseudoxandra sclerocarpa*, promoveu efeito relaxante em artéria aorta de rato devido à inibição de algumas isoformas de PDE, além da participação de canais para Ca^{2+} , entretanto em altas concentrações (300 μ M) este efeito foi revertido, havendo da contração devido a provável estimulação de receptores α -adrenérgicos (IVORRA, 1993).

Os gêneros *Popowia* e *Phaeanthus* são ricos em alcalóides e exibem resultados benéficos sobre o sistema cardiovascular. *Popowia perakensis* e *Phaeanthus crassipetalus* são espécies utilizadas de forma empírica no tratamento da hipertensão. A avaliação de extratos destas plantas e de doze derivados de alcalóides isoquinolínicos (cinco bisbenzilisquinolinas, três benzilisquinolinas e quatro isoquinolínicos) obtidos da casca e folhas exibiram relaxamento de anéis aórticos mediado pelo aumento dos níveis de NO endotelial e interferência dos canais de Ca^{2+} (ZAIMA et al., 2012).

Conhecida popularmente como “pimenteira da terra”, a espécie *Xylopia langsdorffiana* possui sesquiterpenos, alcalóides, flavonóides e diterpenos em sua composição química. Um diterpeno isolado de caule de *X. langsdorffiana*, ácido 14-labdatrien-18-óico (labdano-302), promoveu redução da pressão arterial provavelmente pela diminuição nas resistências vasculares periféricas. O efeito vasorrelaxante é mediada tanto pelo endotélio dependente (principalmente NO e prostaciclina) quanto pelo bloqueio dos canais de cálcio em ratos normotensos Wistars, usando abordagens *in vivo* e *in vitro* (OLIVEIRA et al., 2006).

A regulação de cálcio citosólico tem influência na resposta hipotensora, portanto, a avaliação do extrato hidroalcoólico das cascas de *X. cayennenses* demonstrou potente efeito hipotensor em ratos wistar devido a vasodilatação como resultado da redução de íons Ca^{2+} disponíveis no meio intracelular. O extrato também foi capaz de atuar diretamente no coração reduzindo a contratilidade e frequência cardíaca devido ao bloqueio do influxo de Ca^{2+} . Corroborando com os

dados anteriores do gênero, a análise fitoquímica desta planta revelou a presença de diterpenos do tipo Kaurano (NASCIMENTO et al., 2006).

Diterpeno do tipo kaurano, O KA-acetoxi (ácido ent-15-acetoxykaur-16-en-19-óico), foi isolado das folhas desta planta de *Guatteria juruensis* Diels (Annonaceae). A elucidação dos mecanismos do efeito vasorrelaxante induzido por esse bioativo em anéis mesentéricos isolados de ratos revelou vasorrelaxamento dependente da concentração, como também a participação dos fatores dependentes de endotélio (devido à ativação dos receptores muscarínicos endoteliais e liberação de NO e PGI₂) e independente do endotélio (inibição o influxo de Ca²⁺) (RIBEIRO et al., 2012).

A presença de Kaurano também é encontrada em rizomas frescos de *Xylopia aethiopica*. Neste estudo fitoquímico dirigido por SOMOVA et al., (2001), é relatado pela primeira vez os efeitos diuréticos e natriurético produzidas por essas substâncias, ácido xilópico, ácidos kaurenóico e ácido dihidro-kaurenóico. Os efeitos destacados podem ser resumidos como hipotensores sistêmicos, bradicárdicos e efeitos vasodilatadores em artérias coronárias, influenciados pelo bloqueio específico de cálcio controlado por canais de voltagem com provável supressão do sistema nervoso simpático.

Derivado difenilmetano, Bis(4-octanoilfenil) metano, diterpenoide isolados de *Uvaria kurzii* aumenta o fluxo sanguíneo coronariano e a potência de contração miocárdica em estudos com modelo de insuficiência cardíaca utilizando coração isolado de rato. Efeitos semelhantes estão bem estabelecidos nos heterosídeos cardiotônicos, originados a partir de triterpenoides, como a digoxina, utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (LU et al.,2011).

Substâncias como metoxiflavonas e flavonóides são conhecidas por induzirem vasorrelaxamento. Em estudos realizados por Tep-Arrena et al. (2011), o extrato do cerne de *Anaxagorea luzonensis* A. Gray (AL), que contém flavonas, flavononas, flavonóis e xantonas, demonstrou efeito vasorrelaxante sobre o tônus vascular em aorta isolada de ratos wistar. As respostas vasculares do extrato são parcialmente mediadas pelo NO dependente do endotélio, inibição do influxo de Ca²⁺

e a ativação dos canais de K⁺. Ademais, é provável que sugira que o extrato de AL possa atuar como agente anti-hipertensivo (TEP-AREENAN, 2011).

O crisosplenol C, um composto de flavona isolado das folhas e ramos da espécie *Millettia balansae*, possui efeito inotrópico positivo em miócito, de caráter reversível e independente de sinalização β-adrenérgica, porém os mecanismos que desencadeiam tal ação ainda precisa ser mais investigada. Estudos epidemiológicos indicaram, que administrações de flavonoides a longo prazo tendem a diminuir a incidência de doenças cardiovasculares (SON et al., 2011).

Por fim, o óleo essencial extraído da planta *Monodora myristica* Gaertn, em análises realizadas com coração isolado, induziu efeitos inotrópico e cronotrópico negativos corroborando com os efeitos observados *in vivo* para a redução da pressão arterial (KOUDOU et al, 2007).

6. CONCLUSÃO

A família *Annonaceae* apresenta substâncias fitoquímicas com grande propriedade farmacológica no SCV, que já são conhecidas e descritas na literatura, porém os estudos envolvendo esse gênero e este sistema ainda precisam ser detalhados.

Em relação as partes da planta, houve predominância destes compostos nas folhas e casca do caule.

As classes fitoquímicas com ação no sistema cardiovascular mais encontradas foram os alcalóides (Roemerine, Anonaine, Dehidroeroemirine, Liriodenine, Norushinsunine, Tetrahidroisoquinolina, Discretamine, Limacine, Oliverine, Boldine, Apomorphine, Pocrassipine A e Backebergine) e diterpenos (KA-acetoxi, Ácido Colavénico, Xylopic acid e Labdane-302).

Destacam-se os efeitos vasorrelaxante e hipotensor, revelando de forma uniforme, que o principal mecanismo de ação observado era a indução das alterações dos níveis de cálcio intracelular.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V. **Robbins & Cotran -Patologia -Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier/Medicina Nacionais, 2010.

AEDDULA, S. H. N. R. Secondary hypertension. **StatPearls**, 2020. Acesso em 20 de janeiro de 2021. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544305/>>.

ALMEIDA, M.Z. **Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea**. In: **Plantas Mediciniais**. 3 ed. Salvador: EDUFBA, 2011. Acesso em 29 de janeiro de 2021. Disponível em: <<http://books.scielo.org>>.

ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. **Epidemiologia & Saúde - Fundamentos, Métodos e Aplicações**. Guanabara Koogan, 1ª ed., 2017.

ALMEIDA, M. **Efeitos do processamento por radiação em espécies da família Zingiberaceae: açafrão (Curcuma longa L.), gengibre (Zingiber officinale Roscoe) e zedoária (Curcuma zedoaria (Christm.) Roscoe)**. Dissertação de Mestrado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, 2012. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:< <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-03042012-100652/pt-br.php>>.

ATTIQ, A.; JALIL, J.; HUSAIN, K. Annonaceae: Breaking the wall of inflammation. **Frontiers in Pharmacology**, 2017. Acesso em 22 de janeiro de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00752>>.

AZEVEDO, B.; PINHEIRO, D.; JOAQUIM, M. Doenças cardiovasculares: fatores de risco e cognição. **Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, v. 20, n. 2, p. 25-44, 2017. Acesso em 20 de janeiro de 2021. Disponível em:<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582017000200003>.

BARROSO, W. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<https://diretrizes.cardiol.online/tmp/adad56_951a57abb60a4205928d6da79f0d572d.pdf>.

BENTO, E. et al. Estudo etnofarmacológico comparativo na região do Araripe da *Annona muricata* L. (Graviola). **Revista Cuba. de Plantas Med**, v. 21, n. 1, p. 9-19, 2016. Acesso em 25 de janeiro de 2021. Disponível em:<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-781968>>.

BERNATOVA, I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or consequence?. **BioMed Research international**, p. 1-14, 2014. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271/>>.

BORGES, N.C. **Efeitos do extrato aquoso da folha da *annona muricata* em ratos induzidos à obesidade, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia**. Anais do Conic-Semesp. Faculdade Anhanguera de Campinas, 2013. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://conic-semesp.org.br/anais/files/2013/1000014441.pdf>>.

BRASIL. Ministério da saúde. **Portaria n. 971 de 3 de maio de 2006**. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS. Publicado em 2016, atualizado em 2021. Acesso em 04 de fevereiro de 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2016/junho/uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>>.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

_____. Ministério da Saúde. **SUS oferece fitoterápicos como alternativa de tratamento**. Blog da saúde, 2012. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em: <[CARBAJAL, D.; CASACO, A.; ARRUZAZABALA, L.; GONZALEZ, R.; FUENTES, V. Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in cuban folk medicine. **Journal of ethnopharmacology**, v. 33, p. 21-24, 1991. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1943169/>>.](http://ms.corens.portalcofen.gov.br/sus-oferece-fitoterapicos-como-alternativa-de-tratamento_1550.html#:~:text=Os%20benef%C3%ADcios%20das%20plantas%20medicinais,de%20fitoter%C3%A1picos%20na%20rede%20p%C3%ABlica.>>.</p></div><div data-bbox=)

CARVALHO, L. et al. Pharmaceutical care in the use of medicinal plants with anti-hypertensive action in the elderly. **Research, Society and Development**, v. 10, n.

9, 2021. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17793>>.

COELHO, C.; BURINI, R. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. **Revista de Nutrição**, v.22, n. 6, p. 937-946, 2009. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/rn/a/3CfMRjMyHsMGzBxKRM6jtWQ/?format=pdf&lang=pt>>.

CORREA, A.; LIMA, C.; COSTA, M. Alpinia zerumbet (Pers.) B. L. Burtt & R. M. Sm. (Zingiberaceae): levantamento de publicações nas áreas farmacológica e química para o período de 1987 a 2008. **Rev. Bras. Plantas Med**, v. 12, n. 1, p. 113-119, 2010. Acesso em 14 de abril de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S1516-05722010000100016>>.

CHANG, W; CHUNG, C.; WU, Y.; SU, M. The vascular and cardioprotective effects of liriodenine in ischemia–reperfusion injury via NO-dependent pathway. **Nitric Oxide**, v. 11, n. 4, p. 307–315, 2004. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089860304001454?via%3Dihub>>.

CHOR, D. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS One**, v. 10, n. 6, 2015. Acesso em 23 de janeiro de 2021. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102079/>>.

CHULIÁ, S. et al. Relaxant activity of three aporphine alkaloids from *Annona cherimolia* on isolated aorta of rat. **J Pharm Pharmacol.**, v. 47, n. 8, p. 647-650, 1995. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583365/>>.

CHULIÁ, S. et al. Vasodilator effects of liriodenine and norushinsunine, two aporphine alkaloids isolated from *Annona cherimolia*, in rat aorta. **Pharmacol**, v. 50, n. 6, p. 380-387, 1995. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7568337/>>.

DAVIES, O. et al. Ameliorative effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) against potassium dichromate-induced hypertension in vivo: involvement of Kim-1/p38 MAPK/Nrf2 signaling. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 30, n. 4, 2019. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2018-0172/html>>.

DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A. Magnoliidae medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica In: DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A. **Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**, 2ª ed. São Paulo, Brasil, Editora UNESP: p. 87-112, 2002.

DRUMMOND, E.; SIMÕES, T.; ANDRADE, F. An evaluation of non-adherence to pharmacotherapy for chronic diseases and socioeconomic inequalities in Brazil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 23, 2020. Acesso em 30 de janeiro de 2022. Disponível em:<<https://www.scielo.org/pdf/rbepid/2020.v23/e200080/en>>.

ELISABETSKY, E. Pesquisas em plantas medicinais. **Ciência e Cultura**, v. 39, n.8, p. 697-702, 1999.

ELIZABETZBY, E., 1999 "Etnofarmacologia como Ferramenta na Busca de Substâncias Ativas" in "Farmacognosia: da Planta ao Medicamento", Simões, C. M. O et al., Organizadores, Editora de Universidade/UFSC, 1ª Edição, Porto Alegre/Florianópolis.

FERREIRA, V.; PINTO, A. A fitoterapia no mundo atual. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1829, 2010. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/qn/a/m8sNfLg4s7GPmtXfrsQWKMy/?lang=pt#:~:text=Por%20tr%C3%A1s%20da%20beleza%20da,herb%C3%ADvoros%20e%20pat%C3%B3genos%2C%20em%20geral.>>.

FILHO, M.J.; et al. Crisosplenol C aumenta a contração em miócitos ventriculares de rato. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 57, n. 2, p. 259-262, 2001.

FUCHS, S.C.; MOSELE, F.; FUCHS, F.C. **Hipertensão arterial e mortalidade no Brasil**. Revista Bras. Hipertensão, 2014.

FURCHGOTT R.; ZAWADZKI J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, p.373-376,1980. Acesso em 22 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.nature.com/articles/288373a0>>.

GUIMARÃES, S. et al. Potencial de preparados de cavalinha (*Equisetum* sp.) na síntese de metabólitos de defesa em cotilédones de soja (*Glycine max* L.) e o efeito sobre o crescimento de *Rhizoctonia solani* Kuhn, in vitro. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 17, n. 1, 2015. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/rbpm/a/qxKxbpnpFJWjcMp83kbYjZN/abstract/?lang=pt>>.

HEGDE, S.; AEDDULA N. Secondary Hypertension. **Treasure Island: StatPearls Publishing**, 2021. Acesso em 20 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544305/>>.

IVORRA, M. et al. Selective action of two aporphines at α_1 -adrenoceptors and potential-operated Ca^{2+} channels. **European Journal of Pharmacology**, v. 231, n. 2, p. 165-174, 1993. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8384112/>>.

IVORRA, M. et al. Investigations of the dual contractile/relaxant properties showed by antioquine in rat aorta. **Br J Pharmacol.**, v. 2, n. 109, p. 502-509, 1993. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8358549/>>.

JAFRI, S.; ORMISTON, M. Immune regulation of systemic hypertension, pulmonary arterial hypertension, and preeclampsia: Shared disease mechanisms and translational opportunities. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 313, n. 6, p. 693-705, 2017. Acesso em 19 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00259.2017>>.

JULIÃO, N.; SOUZA, A.; GUIMARÃES, R. Tendências na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e na utilização de serviços de saúde no Brasil ao longo de uma década (2008-2019). **Ciência & Saúde Coletiva**, v.26, n. 9, p. 4007-4019, 2021. Acesso em 20 de junho de 2022. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/csc/a/L4sGZw5MYny3vjWDnCVLbxs/?lang=pt>>.

KANG, T.K. Endothelium-derived Relaxing Factors of Small Resistance Arteries in Hypertension. **Toxicology Research**, v. 30, n. 3, p. 141–148, 2014.

KASSUYA, C.A.L.; MARQUES, M.C.A.; SANTOS, J.E.S. **Efeito hipotensor e diurético de *Achillea Millefolium* L. (Asteraceae) em ratos.** Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. EDUCAPES, 2012.

KOUDOU, J; et al. Chemical composition and hypotensive effects of essential oil of *Monodora myristica* Gaertn. **Journal of Biological Sciences**, v. 7, n. 6, p. 937-942, 2007.

LARANJEIRA, A.G.A. **Perfil químico, atividade antioxidante, e atividade biológica do óleo das sementes de *Annona glabra* L. (Annonaceae).** Dissertação de pós-graduação. Universidade Federal de Roraima. Boa Vista, 2016.

LEE, Y.S.; et al. Higenamine reduces apoptotic cell death by induction of heme oxygenase-1 in rat myocardial ischemia-reperfusion injury. **Apoptosis**, v. 11, n. 7, p. 1091-1100, 2006.

LEITÃO, S. A etnobotânica e a etnofarmacologia como ferramentas para a busca de novas drogas de origem vegetal. **Revista Riopharma**, 2002. Acesso em 14 de abril de 2021. Disponível em:< <http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/5509>>.

LEITE, J.P.V. et al. Contribuição ao estudo farmacobotânico da *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (chapéu-de-couro) - Alismataceae. **Rev. bras. farmacogn.** vol.17 no.2 João Pessoa, 2007. Acesso em 27 de mar de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000200019>>.

LIMA, M.R.S. et al. Efeito terapêutico do *Allium sativum* L. no controle da hipertensão arterial sistêmica. **Revista de Atenção à Saúde**. São Caetano do Sul, 2020. Acesso em 14 de abr de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.13037/ras.vol18n65.6711>>

LOPES, A.A. **Hipertensão arterial e doença renal crônica**. Revista Bras. Hipertensão, 2014.

LU, Z.M.; et al. A new diphenylmethane derivative from *Uvaria kuriz* with cardiovascular activity. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 9, n. 2, p. 90–93, 2011.

LUCENA, J.; GUEDES, J. Uso de fitoterápicos na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 10, n.1, p. 15-22, 2020. Acesso em 25 de janeiro de 2021. Disponível em:<<https://10.18378/rebes.v10i1.7303>>.

MACEDO, J. **Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores**. Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos –Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação de Medicamentos da Biodiversidade na modalidade EAD. Rev Fitos, p. 1-62, Rio de Janeiro, 2016. Acesso em 22 de junho de 2022. Disponível em:<<https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/481/pdf>>.

MAGALHÃES, L.B.N.C. **Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil**. Revista Hipertensão, 2014.

MANOSROI, W.; WILLIAMS, G. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. **Endocrine reviews**, v. 40, n. 3, p. 825-856, 2019. Acesso em 20 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/er.2018-00071>>.

MARMITT, D. et al. As plantas medicinais da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) com potencial antifúngico. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, v. 17, n. 3, p. 151-162, 2015. Acesso em 22 de junho de 2022. Disponível em:<<https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/14147/9975>>.

MARMITT, D. et al. Systematic review of the plants of interest to the National Health System with cardiovascular therapeutic potential. **Rev Cubana Plant Med**, v.21, 2016.

MOGHADAMTOUSI, S. et al. *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, v.16, 15625-15658, 2015.

MOTA, A. **Prospecção fitoquímica e atividade biológica da casca do caule da espécie vegetal araticum bravo (*Annona tomentosa* r. e. fr.)**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2016. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://monografias.ufma.br/jspui/bitstream/123456789/1419/1/AnaCristinaMota.pdf>>.

MORITA, H.; et al. Vasorelaxant activity of cyclic peptide, cyclosquamosin B, from *Annona squamosa*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 4609–4611, 2006.

MURAD, F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 78, n. 1, p. 1-5, 1986

NWOKOCHA, C.R.; OWU, D.U.; GORDON, A.; THAXTER, K.; MCCALLA, G.; OZOLUA, R.I.; YOUNG, L. Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive Sprague–Dawley rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 11, p. 1436–1441, 2012.

NASCIMENTO NETO R.M.; et al. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Atlas corações do Brasil. Rio de Janeiro; 2006. Acesso em 26 de jan de 2021. Disponível em:< <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005001600015>>.

NISHIYAMAA, Y.; et al. Quaternary isoquinoline alkaloids from *Xylopia parviflora*. **Phytochemistry**, v. 65, p. 939–944, 2004

Oliveira, A.P.; Furtado, F.F.; Silva, M.S.; Tavares, J.F.; Mafra, R.A.; Araújo, D.A.M.; Cruz, J.S.; Medeiros, I.A. Calcium channel blockade as a target for the cardiovascular effects induced by the 8 (17), 12E, 14-labdatrien-18-oic acid (labdane-302). *Vasc Pharmacol.*, v. 44, p. 338–344, 2006.

OLIVEROS, E. et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. **Clinical Cardiology**, v. 43, n. 2, p. 99-107, 2020. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7021657/>>.

OMRO, Helthcare. **Hipertensão em idosos: saiba como cuidar melhor da saúde na terceira idade**. 2020.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças cardiovasculares. 2021. Acesso em 22 de janeiro de 2021. Disponível em:< <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>>.

PICON, R.V.; et al. **Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis**. PLoS One, 2012. Acesso em 25 de jan de 2021. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118964/>>

PICON, R.V.; et al. **Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis**. Am J Hypertens, 2013. Acesso em 25 de jan de 2021. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23467209/>>.

PRAMAN, S.; et al. Crude extract and purified components isolated from the stems of *Tinospora crispa* exhibit positive inotropic effects on the isolated left atrium of rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 149, n. 1, p. 123-132, 2013.

QUEIROZ, J. et al. Aspectos populares e científicos do uso de espécies de *Eugenia* como fitoterápico. **Revista Fitos**, v. 9, n. 2, p. 73-159, 2015. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:< <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/15936/2/18.pdf>>.

QUEVAUVILLER, A.; HAMONNIERE, M. Activity of the principal alkaloids of *Polyalthia oliveri* Engler (*Annonaceae*) on the central nervous system and the cardiovascular system **Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Série D: Sciences naturelles.**, v. 284, n. 1, p. 93-96, 1977.

RADOVANOVIC, C. et al. Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.22, n.4, p.

547 – 553, 2014. Acesso em 20 de junho de 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rlae/a/98MYtgmnbDSm5rR4pGMgcRk/?format=pdf&lang=en>>.

RADY, I. et al. Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2018. Acesso em 22 janeiro de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1155/2018/1826170>>.

RIBEIRO, E. et al. The ent-15 α -Acetoxykaur-16-en-19oic acid relaxes rat arterymesenteric superior via endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms. **Evid Based Complement Alternat Med.**, 2012. Acesso em 23 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545360/>>.

RODRIGUES, J. **Estudo da aplicação na área da saúde da *Annona Cherimola Mill*, sua caracterização química**. Dissertação de mestrado. Instituto Universitário Egas Moniz. 2019. Acesso em 28 de janeiro de 2021. Disponível em:<<https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/28300>>.

ROUQUAYROL, M.Z.; GURGEL, M. **Epidemiologia e Saúde**. MedBook, 8 ed, 2017.

RUSSO, N. Hipertensão é maior entre negros. **Folha de São Paulo Ciência**, 1997. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe060701.htm>>.

SALEEM, R.; et al. Hypotensive Activity and Toxicology of Constituents from Root Bark of *Polyalthia longifolia* var. *pendula*. **Phytotherapy Research**, v. 19, p. 881–884, 2005.

SALES, M. et al. Etnobotânica e Etnofarmacologia: Medicina Tradicional e Bioprospecção de Fitoterápicos. **Journal of Health Sciences**, v. 1, n.1, p. 17-26, 2015. Acesso em 22 de junho de 2022. Disponível em:<<file:///C:/Users/suzan/Downloads/Portugu%C3%AAs7.pdf>>.

SALESSE, D. et al. Etnobotânica e Etnofarmacologia das espécies de Amaryllidaceae, Anacardiaceae, Annonaceae e Apiaceae. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, v. 22, n.3, 2018. Acesso em 28 de janeiro de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.25110/arqsaude.v22i3.2018.6376>>.

SANTOS, M.; CARVALHO, A. **Plantas medicinais: saberes tradicionais e o sistema de saúde**. Saberes tradicionais e locais: reflexões etnobiológicas, p. 72-99, Rio de Janeiro, 2018. Acesso em 29 de janeiro 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.7476/9788575114858.0006>>.

SASSO, S. **Efeitos do extrato aquoso da folha da graviola (*Annona muricata* Linn) em modelo experimental de obesidade**. Dissertação e Mestrado. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Campo Grande, 2017. Acesso em 28 de jan de 2021. Disponível em:<<https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/3111>>.

SCALA, L.C.N. **Epidemiologia da hipertensão arterial**. Revista Hipertensão, 2014.

SHAITO, A. et al. Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. 422, 2020. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7155419/>>.

SOBRINHO, N.; CAMPOS, J.; SILVA, R. Eventos adversos a medicamentos relacionados às potenciais interações medicamentosas graves em pacientes com doenças cardiovasculares. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 41, 2020. Acesso em 30 de janeiro de 2022. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/rgenf/a/mqrmwPdQGxsNCcmX54WnQcR/?lang=pt&format=pdf>
>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010. Acesso em 22 de junho de 2022. Disponível em:<
http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/abc/a/FhvxcKzNy5BDDbd55FgRw6P/?format=pdf&lang=pt>>.

SOUSA, G.P. **Estudo químico e atividade antioxidante e antimicrobiana de Annona Jahnii Saff. (Annonaceae)**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Roraima. Boa Vista, 2016. Acesso em 22 de jan de 2021. Disponível em:< <http://repositorio.ufrr.br:8080/jspui/handle/prefix/66>>.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática. Guia ilustrado para a identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II**. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos de Flora Ltda, 2008.

Silva, D.F.; Porto, D.L.; Araújo, I.G.; Dias, K.L.; Cavalcante, K.V.; Veras, R.C.; Tavares, J.F.; Correia, N.A.; Guedes, D.N.; Silva, M.S.; Medeiros, I.A. Endothelium-

derived nitric oxide is involved in the hypotensive and vasorelaxant effects induced by discretamine in rats. *Pharmazie*, v. 5, n. 64, p. 327-331, 2009.

SILVA, H. et al. Prospecção científica de espécies do gênero *annona* (annonaceae) com atividade antinociceptiva e anti-inflamatória. **Revista GEINTEC**, v. 5, n. 3, p. 2326-2334, 2015. Acesso em 23 de janeiro de 2021. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/282449558_PROSPECCAO_CIENTIFICA_DE_ESPECIES_DO_GENERO_ANNONA_ANNONACEAE_COM_ATIVIDADE_ANTINOCICEPTIVA_E_ANTI-INFLAMATORIA>.

SILVA, C.; ALCÂNTARA, D. Fatores de risco cardiovascular em adolescentes: uma revisão bibliográfica. **Revista Amazônia Science & Health**, v. 4, n. 1, p. 41-48, 2016. Acesso em 20 de junho de 2022. Disponível em: <<http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/904/418>>.

SILVA, E. et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em homens e mulheres residentes em municípios da Amazônia Legal. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 19, n. 1, 2016. Acesso em 14 de abril de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/1980-5497201600010004>>.

SILVA, S. et al. **Terapias integrativas e complementares ao paciente acometido de hipertensão arterial sistêmica: uma revisão de literatura**. Anais CONGREPICS, 2017. Acesso em 22 de junho de 2022. Disponível em:<<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/32030>>.

SIMÃO, M. et al. Doenças cardiovasculares: perfil de trabalhadores do sexo masculino de uma destilaria do interior paulista. **Revista Eletrônica de**

Enfermagem, v. 4, n. 2, p. 27-35, 2002. Acesso em 29 de janeiro de 2021. Disponível em:< <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/759>>.

Somova, L.I.; Shode, F.O.; Moodley, K.; Govender, Y. Cardiovascular and diuretic activity of kaurene derivatives of *Xylopia aethiopica* and *Alepidea amatymbica*. **J Ethnopharmacol.**, v. 77, p. 165–174, 2001.

Son, M.J.; Kim, H.K.; Huong, T.T.; Kim, Y.H.; Sung, T.V.; Cuong, N.M.; Woo, S.H. Chrysosplenol C increases contraction in rat ventricular myocytes. **J Cardiovasc Pharmacol.**, v. 2, n. 57, p. 259-262, 2011.

STEVENS, B. et al. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v.111, n. 1, p. 29-36, 2018. Acesso em 30 de janeiro de 2022. Disponível em:<<https://scielo.br/j/abc/a/D5dnrCsQ9mND6vZkmQZYww/?format=pdf&lang=en>>

·

Tep-Areenan, P.; Sawasdee, P. The vasorelaxant effects of *Anaxagorea luzonensis* A. Grey in the rat aorta. **Int J Pharmacol.**, v. 7, n. 1, p.117, 2001.

.

TIRAPELLI, C.R.; AMBROSIO, S.R.; COSTA, F.B.; COUTINHO, S.T.; OLIVEIRA, D.C.R.; OLIVEIRA A. M. Analysis of the mechanisms underlying the vasorelaxant action of kaurenoic acid in the isolated rat aorta. **European Journal of Pharmacology**, v. 492, n. 2, p. 233–241, 2004.

VALENTE, L.M.M. Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.]: Um Panorama Sobre seus Aspectos mais relevantes. **Revista Fitos**, 2013. Acesso e, 27 de mar de 2021. Disponível em:< <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/40>>.

VEIGA JUNIOR, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Plantas medicinais: cura segura? **Quím. Nova**. São Paulo, 2005. Acesso em 14 de abr de 2021. Disponível em:< <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>>.

VERMA, T. et al. Plants Used as Antihypertensive. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 11, p. 155–184, 2021. Acesso em 21 de junho de 2022. Disponível em:< <https://link.springer.com/article/10.1007/s13659-020-00281-x#citeas>>.

VIGITEL BRASIL. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília (DF), 2014. Acesso em 20 de janeiro de 2021. Disponível em:< https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf>.

WAGNER, H.; REITER, M.; FERSTL, W. New drugs with cardiotonic activity I. Chemistry and pharmacology of the cardiotonic active principle of *Annona squamosa* L. **Planta Medica**, v. 40, n. 1, p. 77-85, 1980.

WYSS, J.M.; CARLSON, S.H. The role of the nervous system in hypertension. **Current Hypertension Reports**. v.3, n.3, p. 255-62, 2001

YU, F.; KONG, L.; WANG, S. Influence of racemic higenamine on the sinus node. **Experimental and Therapeutics Medicine**., v. 5, n. 2, p. 591-595, 2013.

ZAIMA, K.; TAKEYAMA, Y.; KOGA, I.; SAITO, A.; TAMAMOTO, H.; ABD, S.S.S.; MUKHTAR, A.M.R.; AWANG, K. A.; HADI, H.A.; MORITA, H. Vasorelaxant effect of isoquinoline derivatives from two species of *Popowia perakensis* and *Phaeanthus*

crassipetalus on rat aortic artery. **Journal of Natural Medicines**, v. 66, p. 421–427, 2012.

ZENI, A. et al. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, 2017. Acesso em 28 de janeiro de 2021. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002802703&lng=es&nrm=iso>.

ZHOU, S.J.; DU, G.Y. Effects of higenamine on the cardio-circulatory system. **China journal of chinese material medical**.v. 28, n. 10, p. 910-913, 2003.