UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

ANNA JÚLIA CORDEIRO DA SILVA

ESTUDO DOS EFEITOS VASCULARES DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DE *Eugenia uniflora* L. EM RATOS

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

ENFERMAGEM

ANNA JÚLIA CORDEIRO DA SILVA

ESTUDO DOS EFEITOS VASCULARES DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DE *Eugenia uniflora* L. EM RATOS

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador(a): Alice Valença Araújo
Coorientador(a): Maria Conceição Correia Silva

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2025

ANNA JÚLIA CORDEIRO DA SILVA

ESTUDO DOS EFEITOS VASCULARES DOS EXTRATOS DAS FOLHAS DE *Eugenia uniflora* L. EM RATOS

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em: 04/10/2024.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Alice Valença Araújo (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dra. Ellen Cristina Barbosa dos Santos (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dr. René Duarte Martins (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dra. Aiany Cibelle Simões Alves (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

Com nome popular pitangueira, a Eugenia uniflora é conhecida na etnomedicina por sua atividade anti-hipertensiva, embora os mecanismos de ação envolvidos precisam ser esclarecidos, justificando a necessidade de pesquisas científicas. O presente estudo visa avaliar os efeitos vasculares dos extratos aquoso, acetona:água, hidroalcoólico e propilenoglicol das folhas da planta em ratos. Foram utilizados aneis de aorta de ratos Wistar (2-3 meses) montados em banhos de órgãos, com respostas registradas em sistema de aquisição. Foram analisados Efeito Máximo e pCE50 da curva de relaxamento para os extratos em anéis pré-contraídos com fenilefrina. No extrato com melhor desempenho foi investigado se a vasodilatação induzida envolve receptores muscarínicos, óxido nítrico, ciclase de guanilil e canais de cálcio e potássio. Para análise estatística foi utilizada ANOVA de uma via seguida do pós teste de Dunnett e teste *t* de Student é utilizado para comparar os grupos, com nível de significância $p < 0,05$. Protocolos aprovados pela CEUA (UFPE n° 0037/2021).Os extratos aquoso, acetona:água e hidroalcoólico causaram maior vasodilatação em anéis com endotélio, enquanto o extrato propilenoglicol induziu relaxamento independente do endotélio. O extrato acetona demonstrou maior potência, e seu mecanismo de ação parece envolver NOS, GCs e canais de potássio.

Palavras-chave: pitanga; plantas medicinais; doenças cardiovasculares; compostos fitoquímicos; vasodilatação.

.

ABSTRACT

With the popular name "pitangueira," *Eugenia uniflora* is recognized in ethnomedicine for its antihypertensive activity, although the mechanisms of action involved remain unclear, highlighting the need for scientific research. This study aims to evaluate the vascular effects of aqueous, acetone:water, hydroalcoholic, and propylene glycol extracts from the plant's leaves in rats. Aortic rings from Wistar rats (2-3 months old) were used, mounted in organ baths, and responses were recorded using an acquisition system. The Maximum Effect and pEC50 of the relaxation curve were analyzed for the extracts in rings pre-contracted with phenylephrine. For the best-performing extract, it was investigated whether the induced vasodilation involves muscarinic receptors, nitric oxide, guanylate cyclase, and calcium and potassium channels. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Dunnett’s post-test, and the Student's t-test was used to compare groups, with a significance level of $p < 0.05$. Protocols were approved by the Animal Ethics Committee (UFPE n° 0037/2021). The aqueous, acetone:water, and hydroalcoholic extracts caused greater vasodilation in rings with endothelium, whereas the propylene glycol extract induced endothelium-independent relaxation. The acetone extract showed the highest potency, and its mechanism of action appears to involve NOS, GCs, and potassium channels.

Keywords: pitanga; medicinal plants; cardiovascular diseases; phytochemical compounds; vasodilation.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO....8
MATERIAIS E MÉTODOS....10
Material botânico....10
Extração dos extratos das folhas de E. uniflora L....10
Animais....10
Reatividade vascular....10
Curva concentração efeito-cumulativa....11
Análise estatística....11
RESULTADOS....12
DISCUSSÃO....18
AGRADECIMENTOS....21
REFERÊNCIAS....21
ANEXO A - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA....24
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA....39

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA **BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, CUJAS NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS SE ENCONTRAM NO ANEXO A.

INTRODUÇÃO

Dentre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), estão as Doenças Cardiovasculares (DCV), caracterizadas como a principal causa de morte em nível mundial, cuja prevalência na população brasileira vem crescendo desde 1990 (Oliveira; Ribeiro, 2022). Uma das doenças cardiovasculares mais predominantes é a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), definida por elevação persistente da pressão arterial (Barroso *et al*., 2021). Neste contexto, sabe-se que uma das ferramentas terapêuticas utilizadas empiricamente são as plantas medicinais (Amorozo, 2002).

Reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1978, o emprego de fitoterápicos para fins profiláticos, curativos, paliativos ou de diagnóstico, foi difundido pelo mundo ao reconhecer as plantas medicinais como um importante instrumento de assistência farmacêutica (Brasil, 2006). Visando implementar a fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS), foi aprovada em 2006 a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), através da portaria n° 971, que oferta, dentre outras práticas, fitoterapia e homeopatia (Brasil, 2006), além da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), pelo decreto n° 5.813, que garante o acesso seguro e uso racional dessa opção terapêutica complementar (Brasil, 2006). A partir da valorização do uso de plantas medicinais na assistência básica, o Ministério da Saúde criou em 2009 a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), cuja finalidade é relacionar plantas que apresentam potencial para serem incorporados como fitoterápicos no SUS, e *Eugenia uniflora* L. está entre as 71 espécies terapêuticas desta relação.

Pertencente à família *Myrtaceae*, a *Eugenia uniflora* L. é conhecida popularmente como pitangueira (Cirqueira; Alves, 2005). Esta planta, cujo nome deriva do nome tupi “pi’tãg”, que quer dizer vermelho, em referência à cor de seu fruto. É nativa do Brasil, mas devido a seu alto potencial de adaptação a diversos climas e solos, pode ser cultivada em diversas regiões do mundo (Coradin et al., 2018). O uso da *E. uniflora* se expande no Brasil a partir da medicina indígena praticada por indígenas Guarani já no século XV, e desde então tem sido empregada no tratamento de diversas doenças (Bongiolo, 2008).

Popularmente, as folhas de *E. uniflora* são utilizadas como antirreumático, antipirético, tripanocida, e para tratar doenças do trato digestório, amigdalite, gripe, infecção urinária, conjuntivite, dor de cabeça, hemorroidas, diarreia e tosse (Adewunmi *et*

al., 2001; Alice *et al.*, 1991; Almeida et al, 1995; Ibikunle *et al.*, 2011; Lago *et al.*, 2011; Prestes *et al.*, 2011). A partir de um levantamento etnofarmacológico realizado com o objetivo de relatar os aspectos terapêuticos das plantas mais utilizadas em uma comunidade na Argentina, foi relatado o uso como anti-hipertensivo do extrato aquoso das folhas de *E. uniflora* (Amat e Vajia, 1991).

Partindo para o uso farmacológico, existem diversas propriedades biológicas registradas. Em trabalho realizado com óleos essenciais isolados das folhas de *E. uniflora*, foi exibida atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (Holetz *et al*., 2002). O extrato aquoso das folhas de *E. uniflora* apresentou a capacidade de reduzir a propulsão intestinal, sendo justificado o uso popular da planta para diarreia (Almeida *et al*, 1995). Já o extrato hidroalcoólico das folhas da planta apresentou inibição da atividade da enzima xantina-oxidase, agente catalisador da oxidação da hipoxantina e xantina em ácido úrico, processo envolvido no desenvolvimento da doença gota, além de proteção contra a peroxidação lipídica e radicais livres superóxidos, e melhora das taxas de hiperglicemia e hipertrigliceridemia (Arai *et al*., 1999; Velásquez *et al.*, 2003).

Realizando análise da composição fitoquímica das folhas de *E. uniflora*, é verificada a intensa presença de carotenoides e flavonoides, metabólitos responsáveis pelas propriedades terapêuticas exibidas (Amorim et al., 2009; Schmeda-Hirschmann et al., 1987). Ambos apresentam em comum capacidade antioxidante, sendo esta propriedade de extrema importância no tratamento das doenças cardiovasculares (BRAATZ, 2010; DELGADO- VARGAS, F. et al., 2010; SCHMEDA-HIRSCHMANN et al., 1987).

Desse modo, devido à presença de metabólitos secundários que possuem atividade antioxidante, protegendo o organismo do estresse oxidativo, fator causador de patologias em vários sistemas, e principalmente no cardiovascular, o uso dessa planta pode diminuir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (BRAATZ, 2010). No entanto, embora seja usada popularmente para tratar a hipertensão arterial, ainda existem lacunas na literatura sobre a atividade vasodilatadora dos extratos das folhas da planta e os mecanismos envolvidos nesse efeito.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos e mecanismos de ação cardiovasculares dos extratos das folhas de *Eugenia uniflora* L.

MATERIAIS E MÉTODOS

Material botânico

As folhas de *Eugenia uniflora* foram coletadas no município de Paulista, Pernambuco, Brasil (7º56'19.6''S 34º56'32.5''W). O material vegetal foi identificado no Instituto Agronômico de Pernambuco (IPA) e a exsicata foi depositada no Herbário Dardano de Andrade Lima sob o nº 93732. O acesso à espécie foi registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob o número associado A449575. O material foi previamente colocado em estufa de circulação de ar (82/480, Lucadema®) à temperatura de 40 ± 1 ºC (durante 5 dias) e moído em malha intermediária em moinho de facas Willye (TE-680, Tecnal®).

Extração dos extratos das folhas de *E. uniflora* L.

O material vegetal foi submetido à turbo-extração (Tilting blender, 19L, Metvisa®) na proporção de 5% (p/v) utilizando os seguintes solventes: água (para obtenção do extrato aquoso), acetona: água (7:3) (para obtenção do extrato acetona:água), Etanol: Água (1:1) (para obtenção do extrato hidroalcoólico), Etanol: Água: Propilenoglicol (3:3:3) (para obtenção do extrato propilenoglicol). A secagem foi realizada em secador Mini-Spray (MSDi 1.0, LabMaq®) com fluxo concorrente, acoplado a bomba peristáltica e bico aspersor com diâmetro de 2 mm. A secagem foi realizada nas seguintes condições operacionais: temperatura de entrada de 150 ºC e temperatura de saída de aproximadamente 120 ºC, vazão de alimentação de 0,9 L/min e vazão de ar de 40 L/min. Os extratos foram mantidos sob agitação mecânica com agitador magnético durante todo o processo de secagem.

Ao final do processo, obteve-se quatro diferentes extratos: EEU-A (extrato aquoso das folhas de *E. uniflora*); EEU-EA (extrato hidroalcoólico das folhas de *E. uniflora*); EEU-EAP (extrato propilenoglicol das folhas de *E. uniflora*); EEU-AC-A (extrato acetona: água das folhas de *E. uniflora*). Os extratos foram fornecidos pelos pesquisadores Luis Alberto de Lira Soares e Magda Rhayanny Assunção Ferreira, ambos do Laboratório de Farmacognosia (UFPE).

Animais

Foram utilizados ratos Wistar heterogênicos entre 2 e 3 meses de idade, oriundos do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, e mantidos no Biotério do Centro Acadêmico de Vitória. Quanto às condições de iluminação, temperatura e alimentação, os animais foram mantidos no ciclo claro/escuro, temperatura 22 ± 2°C), com água e dieta (Nuvilab®) *ad libitum*.

Reatividade vascular

Os ratos foram eutanasiados por decapitação, sob anestesia com isoflurano. Após isolamento e secção da artéria aorta torácica em anéis medindo 4 mm, estes foram montados em um banho com dois ganchos de metal, sendo um conectado a um transdutor de força para registro da tensão isométrica e outro fixo à cuba. Após a montagem, os anéis foram incubados em câmaras contendo 10 ml de solução de krebs modificada (NaCl 130,0; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,2; $CaCl_2$ 1,6; $MgSO_4$ 1,2; $NaHCO_3$ 14,9; glicose 5,5 (em mmol/L), pH 7,4 sob gaseificação com mistura carbogênica (95% O_2 e 5% CO_2) e temperatura de 37 °C. As aortas permaneceram numa tensão basal de 1,5 g durante 1 hora, sendo lavadas a cada 15 minutos, para estabilização.

Para a realização do teste de integridade do endotélio, foram considerados íntegros os anéis com presença de relaxamento à acetilcolina (ACh, 1 μmol/L) de 80-100% frente à pré-contração com a CE_{50} da fenilefrina (Phe, 0,1 μmol/L), enquanto que quando essa taxa for menor que 10%, o anel foi tido como sem endotélio.

Curva concentração efeito-cumulativa

Consistem no acréscimo cumulativo do respectivo extrato das folhas de *E. uniflora* sobre a contração tônica induzida por fenilefrina (FEN) 0,1 mmol/L. A partir das curvas concentração-efeito obtidas, foram calculados dois parâmetros farmacológicos: Efeito máximo (E_{max}), que representa o máximo efeito produzido por uma substância em determinado tecido e Logaritmo negativo, na base 10, que promove 50% do efeito de um agonista (pCE_{50}). Para determinação dos mecanismos de ação vaso do extrato, foi construída uma curva concentração-efeito para o extrato em anéis de aorta pré-contraídos com fenilefrina (0,1 μmol/L), na ausência e na presença dos seguintes inibidores enzimáticos, antagonistas de receptores ou bloqueadores de canais iônicos: atropina 1 mmol/L (antagonista dos receptores M_3), L-NAME 100 μmol/L (inibidor não seletivo da sintase de óxido nítrico), ODQ 10 mmol/L (inibidor de ciclase de guanilil solúvel) ou tetraetilamônio 1 mmol/L (bloqueador não seletivo dos canais para potássio).

Análise estatística

Os valores foram expressos como média ± erro padrão da média (e.p.m.). As análises estatísticas foram realizadas através do programa Prism 9.0. Os dados foram analisados pelo teste *t* de *Student* para amostras independentes ou pela análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida, quando necessário, pelo pós-teste de Dunnett. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ($p<0,05$).

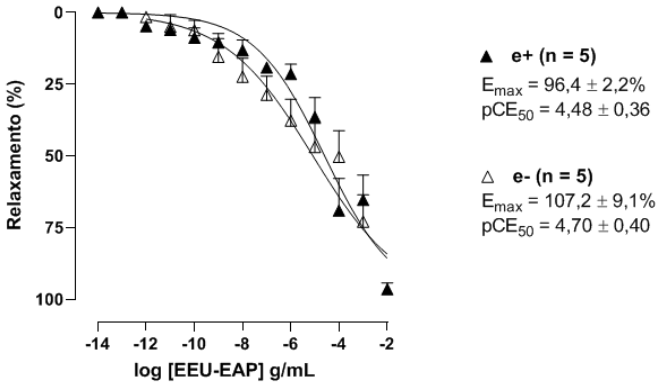
Aspectos éticos

Todos os protocolos experimentais foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (Processo n° 0037/2021).

RESULTADOS

O extrato propilenoglicol (Fig. 1) não mostrou diferença significativa no relaxamento vascular entre os grupos com e sem endotélio, respectivamente. Desse modo, verifica-se que o vasorelaxamento ocorre de maneira independente do endotélio para este extrato.

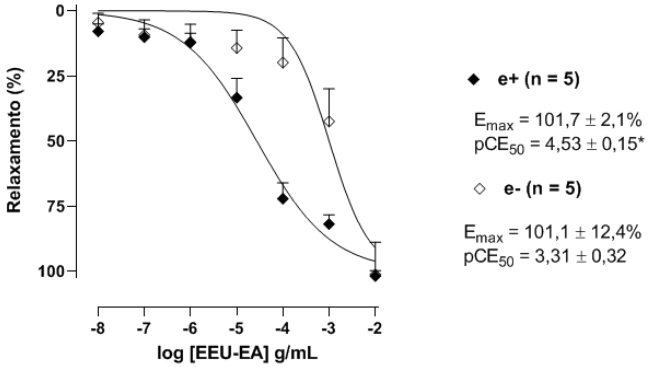
Figura 1 - Efeito relaxante induzido pelo extrato propilenoglicol das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-EAP) em anéis de aorta com e sem endotélio em ratos Wistar.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 6 experimentos. *Teste t de Student p<0,05 (e+ vs. e-) e+ = presença de endotélio; e- = ausência de endotélio.*

A partir da avaliação do efeito vascular do extrato hidroalcoólico das folhas de *Eugenia uniflora L.* em ratos Wistar (Fig. 2), é revelado que na presença de endotélio o relaxamento vascular é mais potente, quando comparado com anéis na ausência deste. Esse efeito se manifesta de forma parcialmente dependente do endotélio, sugerindo que a integridade endotelial desempenha um papel importante, mas não exclusivo, na resposta vasodilatadora induzida por esse extrato.

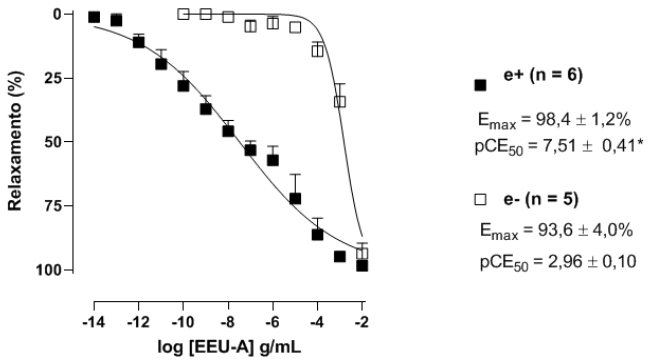
Figura 2 - Efeito relaxante induzido pelo extrato hidroalcoólico das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-EA) em anéis de aorta com e sem endotélio em ratos Wistar.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 5 experimentos. *Teste t de Student não pareado p<0,05 (e+ vs. e-)p e+ = presença de endotélio; e- = ausência de endotélio.*

O mesmo cenário é observado quando avalia-se o desempenho do extrato aquoso (Fig. 3), onde é verificada uma diferença significativa do relaxamento vascular em anéis íntegros quando comparado com anéis sem endotélio, indicando que a resposta vasodilatadora induzida por esse extrato depende significativamente da integridade endotelial, embora não seja o único fator envolvido.

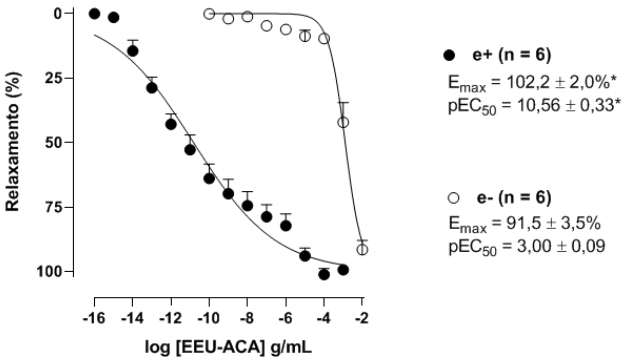
Figura 3 - Efeito relaxante induzido pelo extrato aquoso das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-A) em anéis de aorta com e sem endotélio em ratos Wistar.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 6 experimentos. *Teste t de Student não pareado p<0,05 (e+ vs. e-)p e+ = presença de endotélio; e- = ausência de endotélio.*

De forma semelhante ao comportamento exibido pelos extratos supracitados, foi observado que o extrato acetona:água das folhas de *E. uniflora* (Fig. 4) foi também mais potente em anéis com endotélio em comparação com os anéis na ausência deste.

Figura 4 - Efeito relaxante induzido pelo extrato acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-ACA) em anéis de aorta com e sem endotélio em ratos Wistar.

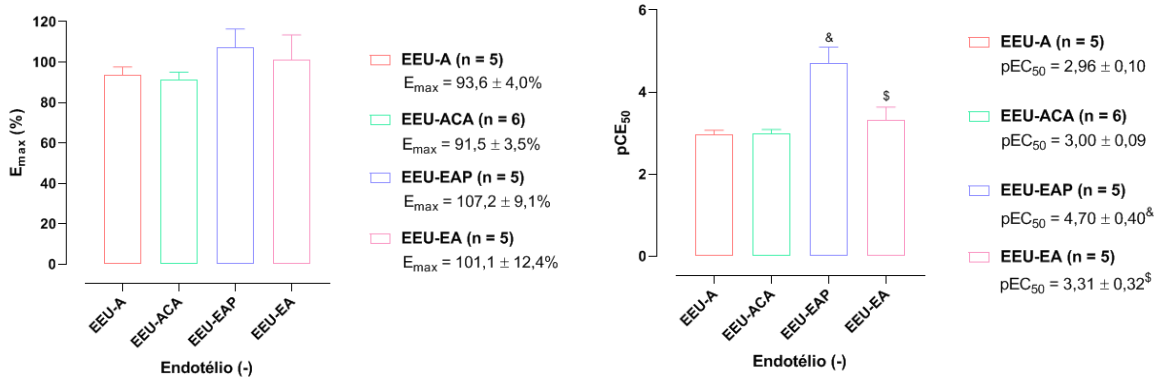


*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 6 experimentos. *Teste t de Student p<0,05 (e+ vs. e-) e+ = presença de endotélio; e- = ausência de endotélio.*

Na análise dos efeitos dos extratos em anéis de aorta com e sem endotélio, verificou-se que o efeito máximo do vasorelaxamento não diferiu significativamente nas duas condições,

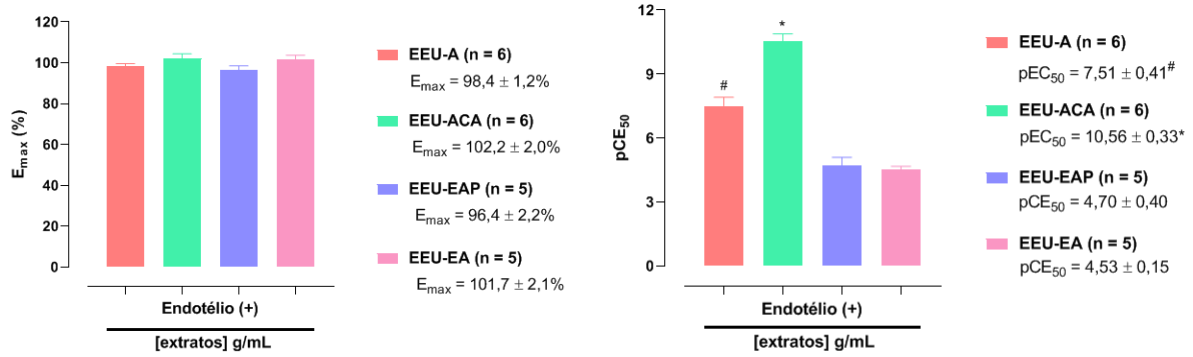
sugerindo independência da integridade endotelial (Fig. 5A e 5B). No entanto, o extrato acetona:água demonstrou uma potência de vasorelaxamento superior em comparação aos outros extratos testados (Fig. 6A e 6B). Isso indica que, embora o efeito máximo seja endotélio-independente, o extrato acetona:água proporciona uma resposta mais intensa, possivelmente devido a presença de metabólitos secundários que expressam mecanismos específicos responsáveis por esta ação mais pronunciada, destacando sua maior eficácia vasodilatadora.

Figura 5 - Comparação dos valores de E_{max} (A) e pCE_{50} (B) dos diferentes extratos das folhas de *Eugenia uniflora* em anéis de aorta sem endotélio em ratos Wistar.



As curvas e barras representam a média e o e.p.m de 5-6 experimentos. ANOVA one-way seguido do pós-teste de Tukey, $^{\&}p < 0,05$ (diferente do EEU-A e EEU-ACA), $^{\$}p < 0,05$ (diferente do EEU-EA e EEU-ACA).

Figura 6 - Comparação dos valores de E_{max} (A) e pCE_{50} (B) dos diferentes extratos das folhas de *Eugenia uniflora* em anéis de aorta com endotélio em ratos Wistar.



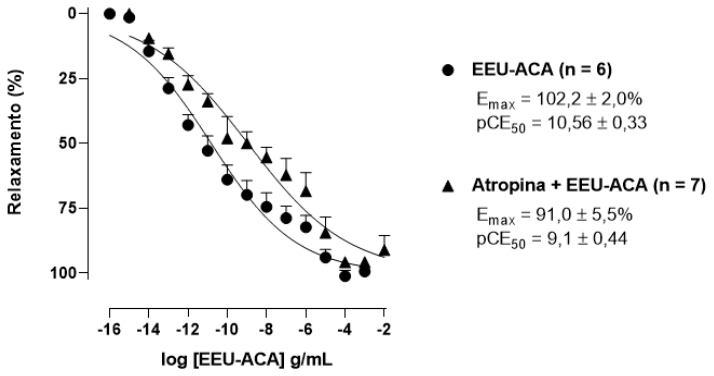
*As curvas e barras representam a média e o e.p.m de 5-6 experimentos. ANOVA one-way seguido do pós-teste de Tukey, *p < 0,05 (diferente do EEU-A), $^{\#}p < 0,05$ (diferente do EEU-ACA).*

Nessa perspectiva, o estudo dá seguimento avaliando os mecanismos de ação

responsáveis pelo efeito do extrato acetona:água na presença do endotélio, visto que foi o extrato que apresentou efeito mais potente e maior diferença entre os anéis com e sem endotélio.

Avaliando o comportamento do extrato acetona:água nos anéis de aorta com endotélio na presença da atropina (Fig.7), é observado que não houve redução significativa do efeito máximo e potência em comparação com os anéis na ausência do antagonista, sugerindo que os receptores muscarínicos não estão envolvidos no efeito vasorelaxante exibido pelo extrato. A ausência de interferência desses receptores sugere que o efeito relaxante ocorre por outras vias, sem depender do sistema colinérgico.

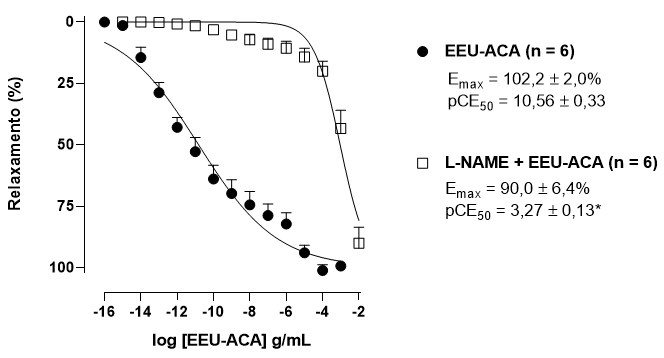
Figura 7 - Efeito relaxante do extrato acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-ACA) em anéis de aorta de ratos Wistar, com endotélio, pré-contraída com fenilefrina 0,1 µmol/L, na ausência e na presença de 1 µmol/L de atropina.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 6-5 experimentos. *Teste t de Student não pareado p<0,05 (EEU-ACA vs. Atropina + EEU-ACA).*

Já na presença de L-NAME (Fig. 8), é notada uma redução parcial do efeito exercido pelo extrato, sugerindo que a enzima óxido nítrico sintase endotelial está envolvida no processo de relaxamento vascular.

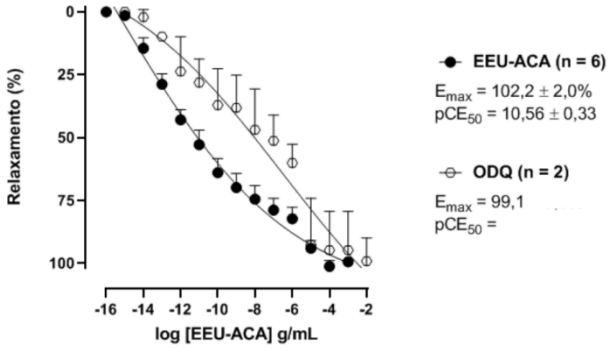
Figura 8 - Efeito relaxante do extrato acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-ACA) em anéis de aorta de ratos Wistar, com endotélio, pré-contraída com fenilefrina 0,1 µmol/L, na ausência e na presença de 100 µmol/L de L-NAME.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 6 experimentos. *Teste t de Student não pareado p<0,05 (EEU-ACA vs. L-NAME + EEU-ACA).*

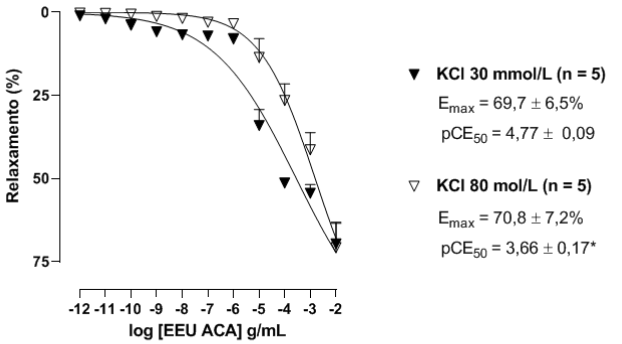
Em relação ao resultado obtido por meio da comparação entre a ação do extrato acetona:água na presença e ausência do ODQ, não foi possível realizar análise estatística devido à baixa quantidade de resultados. Entretanto, é possível inferir que caso o cenário representado na Fig. 09 se mantenha ao longo dos próximos experimentos, a guanilil ciclase solúvel possui participação no vasorelaxamento.

Figura 9 - Efeito relaxante do extrato acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-ACA) em anéis de aorta de ratos Wistar, com endotélio, pré-contraída com fenilefrina 0,1 µmol/L, na ausência e na presença de 1 mmol/L de ODQ.



Partindo para avaliação da participação de canais iônicos, é observada redução na potência vasorelaxante do extrato acetona:água na presença de KCl 30 mmol/L (Fig. 10), sugerindo que os canais de potássio estão diretamente envolvidos no relaxamento vascular. Por outro lado, o KCl 80 mmol/L, que bloqueia os canais de cálcio, não apresentou redução na potência da vasodilatação induzida pelo extrato, sugerindo que esses canais não estão envolvidos no efeito vasodilatador.

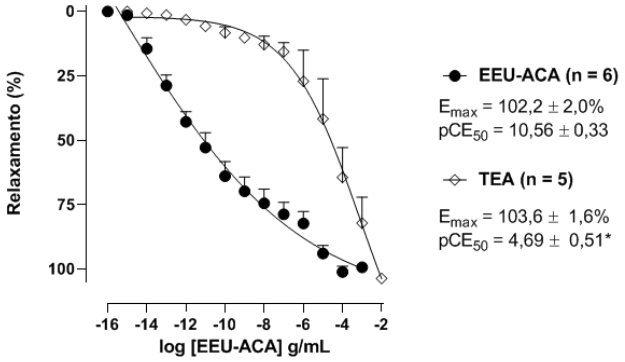
Figura 10 - Efeito relaxante do extrato acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-ACA) em anéis de aorta de ratos Wistar pré-contraída com KCL 30 e 80 mmol/L com endotélio.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 5 experimentos. *Teste t de Student não pareado p<0,05 (KCL 80 vs. KCL 30 mmol/L).*

Ademais, quando pré-incubado com TEA, a ação vasorelaxante do extrato acetona:água nos anéis com endotélio sofreu redução significativa da potência (Fig. 11). Desse modo, como este bloqueador atua nos canais para potássio de forma não seletiva, é reforçado que algum ou alguns dos canais para potássio está envolvido diretamente neste relaxamento. No entanto, ainda são necessários estudos adicionais para identificar especificamente quais subtipos de canais de potássio estão envolvidos.

Figura 11 - Efeito relaxante do extrato acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora* (EEU-ACA) em anéis de aorta de ratos Wistar, com endotélio, pré-contraída com fenilefrina 0,1 µmol/L, na ausência e na presença de 1 mmol/L de TEA.



*As curvas e as barras representam a média ± o e.p.m de 6-5 Experimentos.*Teste t de Student não pareado p<0,05 (EEU-ACA vs. TEA + EEU-ACA).*

DISCUSSÃO

De maneira inicial, é revelado que o extrato propilenoglicol das folhas de *Eugenia uniflora* independe da integridade endotelial para exercer sua ação vasorelaxante. Tal perfil revela uma ação diferenciada dos demais extratos, em que a independência do endotélio pode ser atribuída à interação direta com canais iônicos ou outros alvos dentro das células musculares lisas, em vez de depender de mediadores produzidos pelo endotélio, como o óxido nítrico. Clinicamente, essa característica pode representar uma vantagem terapêutica, particularmente em situações onde a função endotelial está comprometida, a exemplo das doenças cardiovasculares (Bahia *et al.*, 2006).

Em contraste com o perfil mencionado acima, o extrato hidroalcoólico das folhas de *Eugenia uniflora* apresenta relaxamento exercido, em parte, de maneira dependente do endotélio. De forma muito similar a esse achado, conforme descrito por Wazlawick et al. (1997), a adição gradual do extrato hidroalcoólico das folhas de *Eugenia uniflora* (1:20 w/v) induziu um efeito vasorelaxante dependente de concentração em anéis de aorta com endotélio

intacto, previamente contraídos com fenilefrina. No entanto, no estudo mencionado, essa resposta foi totalmente eliminada com a remoção do endotélio. Uma possível explicação para a diferença observada entre os dois estudos em relação à ausência do endotélio pode ser a variação no percentual de solventes utilizados na preparação do extrato. Isso pode ter levado a diferenças na concentração de compostos bioativos, influenciando assim a eficácia do extrato na indução de vasorelaxamento.

Analogamente, a dependência parcial do endotélio na atividade vasorelaxante também é identificada no efeito vasodilatador induzido pelo extrato aquoso das folhas de *E. uniflora*. Consolini *et al* (1999) observou que o extrato aquoso bruto foi capaz de reduzir a pressão arterial de ratos normotensos e inibir a resposta à fenilefrina, um agonista α_1, sugerindo um possível antagonismo dos receptores α-adrenérgicos. Mais adiante, Consolini & Sarubbio (2002) ao estudarem os efeitos do extrato aquoso das folha de E. uniflora na contração cardíaca de ratos, comprovaram ação nos receptores β-adrenérgicos mediada pela liberação de catecolaminas e bloqueio de cálcio, embora não tenha sido determinado qual composto presente no extrato é responsável por tal efeito. Adicionalmente, Souza *et al*. (2018) verificou atividade hipotensora significativa em ratos normotensos, resultando na redução da pressão arterial.

Embora os achados supracitados referentes ao extrato aquoso se concentrem na avaliação da pressão arterial, enquanto o presente estudo verifica vasodilatação, os resultados são complementares, reforçando a evidência de que o extrato aquoso das folhas de *Eugenia uniflora* tem um efeito hipotensivo significativo, parcialmente mediado por mecanismos endoteliais.

Ademais, no que tange o extrato acetona:água, é demonstrada ação significativa na presença do endotélio, sugerindo que, embora o tecido endotelial tenha um papel importante na mediação da resposta vasodilatadora, outros mecanismos também participam do processo de relaxamento vascular induzido pelo extrato.

Ao comparar a potência de todos os extratos analisados, ficou claro que o extrato acetona:água é o mais potente. A maior potência observada pode ser explicada pelos achados de Ferreira *et al.* (2020), que, ao quantificar o teor de compostos fenólicos totais (TLC) nos extratos aquoso e acetona:água das folhas de *Eugenia uniflora*, verificaram que o segundo apresentou uma quantidade significativamente maior de compostos bioativos. Isso sugere que o solvente acetona:água possui uma maior capacidade de extração desses compostos. Adicionalmente, nesse mesmo trabalho foi realizada a caracterização fitoquímica do extrato acetona:água utilizado no presente estudo, onde detectou-se a presença expressiva de ácido gálico e miricetina, reforçando o potencial fitoquímico deste na ação vasodilatadora.

A presença elevada de compostos fenólicos em um extrato pode justificar um efeito vasorelaxante mais pronunciado, dado o papel essencial que esses compostos desempenham na regulação do tônus vascular (Silva *et al.*, 2010). Compostos como miricetina e ácido gálico,

com suas propriedades antioxidantes, interagem com alvos moleculares na vasodilatação. Os estudos de Calassara et al. (2020) e Oliveira et al. (2016) demonstram a relevância desses compostos bioativos para o relaxamento vascular, ao verificar, respectivamente, que a miricetina, extraída de *Tapirira guianensis*, mostrou induzir relaxamento em aorta de ratos, enquanto o ácido gálico também promoveu relaxamento vascular em anéis de aorta de ratas.

Dando continuidade aos resultados obtidos, a investigação agora se concentra nos mecanismos de ação envolvidos no vasorelaxamento, iniciando-se com os receptores muscarínicos M3, que são o primeiro componente da via de produção de óxido nítrico. Observou-se que esses receptores não estão envolvidos na ação vasorelaxante do extrato acetona:água.

Já na presença de L-NAME, a consequente redução parcial do efeito do extrato sugere a implicação da eNOS na vasodilatação, indicando que o óxido nítrico é um mediador crucial nesse processo. Isso é corroborado por estudos com ácido gálico, que demonstraram um aumento significativo nos níveis de NO em células HUVEC de forma dependente da concentração. Após a pré-incubação com L-NAME, esse efeito foi reduzido, sublinhando a importância da eNOS na vasodilatação mediada pelo ácido gálico. Adicionalmente, o ácido gálico mostrou eficácia na redução da pressão arterial de ratos SHR, comparável ao captopril, um fármaco clínico amplamente utilizado para tratar hipertensão arterial (Kang et al., 2015).

Paralelamente, a miricetina demonstrou atividade antioxidante significativa e capacidade de promover vasodilatação. Em modelos de aterosclerose induzida em camundongos, a miricetina reduziu a oxidação de LDL e as espécies reativas de oxigênio. O pré-tratamento com miricetina levou ao aumento dos níveis de NO e à atividade da eNOS, sugerindo que a vasodilatação induzida por esse flavonoide poderia estar associada à regulação positiva do óxido nítrico. Além disso, a miricetina atuou na expressão do receptor LOX-1 e nas vias de sinalização STAT3 e PI3K/Akt/eNOS (QUIN et al., 2015).

Assim, a redução parcial do efeito do extrato na presença de L-NAME, que sugere um papel importante da eNOS no relaxamento vascular, é corroborada por estudos que investigam os principais compostos presentes no extrato, consolidando a importância dessa via na mediação da vasodilatação promovida.

Focando agora na participação de canais iônicos, constatou-se que os canais de potássio estão envolvidos na ação vasorelaxante. Essa relação foi evidenciada pela diminuição da potência do extrato na presença de KCl a 30 mmol e reforçada pela redução da potência com a administração de TEA, um inibidor não seletivo dos canais de potássio.

Nelson e Quayle (1995) destacam a importância dos canais de potássio na regulação do tônus vascular, visto que controlam o equilíbrio eletroquímico das células musculares lisas, facilitando assim a vasodilatação e a redução da pressão arterial ao permitir a saída de potássio e a hipopolarização celular. Baranowski et al. (2007) endossam que a ativação desses canais

reduz o potencial de membrana e fecha os canais de cálcio, promovendo o relaxamento vascular. Em contraste, Coleman et al. (2004) mostram que o fechamento dos canais de potássio causa despolarização, abrindo os canais de cálcio e levando à vasoconstrição. Dessa forma, a atuação dos canais de potássio é crucial para o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição.

De modo geral, a análise dos resultados obtidos proporciona uma visão detalhada dos mecanismos pelos quais o extrato acetona:água promove o relaxamento vascular. Segundo o estudo de Oliveira (2016), o ácido gálico, um componente significativo do extrato, induz o relaxamento vascular através das vias do óxido nítrico e do cGMP, como demonstrado pela redução do efeito após a pré-incubação com L-NAME e ODQ. Adicionalmente, a diminuição do efeito do ácido gálico na presença de 4-aminopiridina e cloreto de bário sugere a participação de canais de potássio dependentes de voltagem e de canais retificadores internos. Esses achados são reforçados pelos dados obtidos com o extrato acetona: água.

Esses resultados destacam a complexidade dos mecanismos de ação envolvidos e a necessidade de aprofundar a investigação para identificar os subtipos específicos dos canais de potássio implicados. Além disso, a observação de que diferentes compostos atuam por vias distintas sugere a presença de possíveis sinergias ou variações na eficácia terapêutica. Isso proporciona uma base sólida para futuros estudos, que podem explorar essas diferenças e sinergias, bem como para aplicações clínicas que aproveitem essas informações para otimizar tratamentos que requerem modulações vasculares.

AGRADECIMENTOS

Agradeço sinceramente à UFPE/CAV por ser a instituição onde realizei toda a minha pesquisa, proporcionando um ambiente acadêmico enriquecedor e apoio incondicional. Meu agradecimento especial também vai para a FACEPE, cuja bolsa de fomento foi fundamental para viabilizar este trabalho. Sem o suporte de ambas as instituições, essa jornada não seria possível.

REFERÊNCIAS

Almeida, Cybele E. Karnikowski, Margô G. O. Foleto, Rejane. Baldisserotto, Bernardo. Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine, Revista de Saúde Pública, 1995, 29 (6): 248-33.

Amat, A. G., Vajia, M.E. Medicinal plants and ethnopharmacology in the province of Misiones (Argentina). Acta Farmacêutica Bonaerense 1991, 10:153-159.

Amorozo MCM. In: DISTASI, L. C. (Org.). Plantas medicinais: arte e ciência – um guia de estudo interdisciplinar. Botucatu: UNESP. 2002, 47-68.

Bahia, L., Aguiar, L. G. K. de ., Villela, N. R., Bottino, D., & Bouskela, E.. (2006). O endotélio na síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia 2006, *50*(2), 291–303.

Baranowski, M.; Koslowska, H.; Korbut, A.; Malinowska, B. Potassium chanel in blood vissels: Their role in health and disease. Post. Hig Med Dosw. 2007, 61:596-605, 2007.

Bongiolo, A. M. Efeito do extrato hidroalcoólico de Eugenia uniflora l. (myrtaceae) sobre a hiperglicemia e dislipidemia de ratos diabéticos induzidos por aloxana, 2008, 54f. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde). Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, Criciúma-SC, 2008.

Braazt, S. M. Avaliação do efeito citoprotetor do extrato bruto das folhas de Eugenia uniflora L. (Pitanga) e de compostos bioativos isolados em células secretoras de insulina. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas - Área de Concentração : Biologia Evolutiva). Ponta Grossa, 2010. Brasil. Ministério da Saúde. RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS Espécies vegetais. 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Ed.1. p. 16-10. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Cadernos de Atenção Básica. n. 14. Brasília: Ministério da Saúde, 2006) Brasil. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto n° 5.813, de 22 de junho de 2006.

C. B, Alice, V. M. F Vargas, G. A. A. B. Silva, N. C. S De Siqueira, E. E. S Schapoval, J Gleye, *et al*. Screening of plants used in south Brazilian folk medicine. Journal of Ethnopharmacology. 1991 Aug 27;35:165-171.

Cirqueira, R.T; Alves, M.J.Q.F. Efeitos hipotensivo e diurético dos extratos aquosos de pitanga (*Eugenia uniflora L.)* e jambolão (*Eugenia jambolana Lam*.) em ratos normotensos anestesiados. REV.BRAS.PL.MED., 2005, 7(2): 86-91.

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

Consolini, A. E.; Sarubbio, M. G. Pharmacological effects of Eugenia uniflora (Myrtaceae) aqueous crude extract on rat's heart. Journal of Ethnopharmacology, 2002, 81: 57-63,.

Consolini, A.E.; Baldini, O.A.N.; Amat, A.G. Pharmacological basis for the empirical use of

Eugenia uniflora L. (Myrtaceae) as antihypertensive. Journal of Ethnopharmacology. 1999, 66: 33–39.

Coradin, Lidio; Camillo, Julcéia; Pareyn, Frans Germain Corneel (Ed.). Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região Nordeste. Brasília, DF: MMA, 2018. (Série Biodiversidade; 51) Disponível em: <https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade/fauna-e-flora/copy_of_LivroNordeste21122018.pdf> Acesso em: 21 de jun. de 2022.

Delgado-Vargas, F., et al. Natural Pigments: Carotenoids, Anthocyanins, and Betalains: Characteristics, Biosynthesis, Processing, and Stability. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2010.

Ferreira, MRA *et al*. In vitro antifungal activity and phytochemical characterization of *Eugenia uniflora, Libidibia ferrea* and *Psidium guajava.* Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences., 2020.

Fiuza, T. S. Pharmacognostic characterization of the leaves of Eugenia uniflora L. (Myrtaceae). Revista Eletrônica de Farmácia. 2008, 2.

Holetz, F. B. et al. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2002, 97 (7): 1027-1031.

Ibikunle, G. F., et al. Invitro evaluation of anti-trichomonal activities of Eugenia uniflora leaf. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2011, 8(2).

Katzung, B.G. Farmacologia básica e clínica. ed. 12. Porto Alegre: AMGH, 2014. LAGO, J. H. G., et al. Chemical and biological evaluation of essential oils from two species of myrtaceae - Eugenia uniflora L. and plinia trunciflora (O. Berg) kausel. Molecules, 2011, 16 (12).

Nelson, Mark T., and John M. Quayle. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am. J. Physiol. 1995, 268 (Cell Physiol. 37): C799-C822.

Oliveira, G. M. M. et al. Estatística cardiovascular - Brasil 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2022.

Oliveira, LM *et al*. The vasorelaxant effect of Gallic acid involves endothelium-dependent and-independent mechanisms. Vascular Pharmacology, 2016.

Prestes, L. S. et al.Evaluación de la actividad bactericida de aceites esenciales de hojas de guayabo, pitango y arazá. 2011, n.4, v.16,.

Quin, M *et al*. Myricitrin Attenuates Endothelial Cell Apoptosis to Prevent Atherosclerosis: An Insight into PI3K/Akt Activation and STAT3 Signaling Pathways. Vascular Pharmacology,

2015.

Schmeda-Hirshman, G. et al. Preliminary pharmacological studies on Eugenia uniflora leaves: xanthine oxidase inhibitory activity. Journal of Ethnopharmacology, 1987.

Souza, J. M. Evaluation of antimicrobial, hypotensive and diuretic effect of Eugenia uniflora extracts. O mundo da Saúde. São Paulo, 2018.

Wazlawik, E. *et al*. Analysis of the Role of Nitric Oxide in the Relaxant Effect of the Crude Extract and Fractions from Eugenia uniflora in the Rat Thoracic Aorta Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1997, 49: 433-437.

ANEXO A - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

Submissão on-line

Escopo e política

O **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences (BJPS)** é um periódico eletrônico revisado por pares publicado trimestralmente pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

A **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** tem por objetivo publicar manuscritos que contribuam significativamente para o conhecimento em todas as áreas das Ciências Farmacêuticas, incluindo Medicamentos e Fármacos, Farmacêutica e Assistencial à Saúde, Alimentos e Nutrição Experimental, Química Clínica, Toxicologia, Química Medicinal, Tecnologia Farmacêutica , Biotecnologia entre outros.
Não serão aceitos para publicação os seguintes trabalhos:

- Estudos em seres humanos não aprovados por um Comitê de Ética credenciado ou sem consentimento informado por escrito do sujeito ou responsável legal.
- Estudos em animais não aprovados por um Comitê de Ética e Cuidados com Animais credenciado.
- Manuscritos que descrevem a atividade do extrato vegetal que não identificam marcadores quali e quantitativos do extrato.

Preparação dos manuscritos

Os manuscritos que não concordarem com as Instruções serão recusados antes da revisão por pares.
Os manuscritos devem ser submetidos em inglês.

A submissão de um manuscrito ao BJPS implica que os dados não foram publicados anteriormente e não serão submetidos para publicação em outro lugar enquanto o manuscrito estiver em revisão.

Os coautores devem ser indivíduos que tenham contribuído substancialmente para o conteúdo do artigo.
Os manuscritos de acordo com a seção “Preparando seu manuscrito” serão submetidos à revisão por pares de pelo menos dois pareceristas independentes e anônimos indicados pelos Editores Associados. Com base na revisão por pares, os Editores Associados irão sugerir a aceitação ou não do manuscrito ao Editor-Chefe, que é o responsável pela decisão final.

No caso de sugestão de revisão, os autores são solicitados a reenviar o manuscrito incorporando as sugestões e recomendações dos pareceristas no prazo de 15 dias corridos. Se a versão revisada não for recebida dentro do prazo especificado a partir da data da notificação, o processo do manuscrito será cancelado. Todas as revisões devem ser acompanhadas de uma carta detalhando as alterações feitas no documento original e respondendo a todos os comentários do revisor, ponto a ponto. Todas as alterações devem ser identificadas no manuscrito revisado.

Os manuscritos devem ter seus direitos autorais atribuídos ao BJPS antes de serem enviados à Revista.
As datas de recebimento e aceitação serão publicadas para cada artigo. Espera-se que os autores devolvam os manuscritos revisados à Revista em até 15 dias corridos e devolvam as provas de redação dos manuscritos aceitos em até 72 horas. O número total de dias "atrasados" será adicionado à data de envio no momento da publicação.

Os autores são obrigados a sugerir 4 revisores em potencial com informações de endereço institucional e de e-mail. Pelo menos 2 dos

potenciais revisores sugeridos devem ser de um país diferente dos autores correspondentes. Os Editores reservam-se o direito de indicar estes ou outros revisores para avaliação do manuscrito.

Categorias do manuscrito

Os autores devem informar na carta de apresentação que o manuscrito se destina a ser Artigo Original Completo, Comunicação Breve, Artigo de Revisão, Artigo de Mini-revisão, Conceitos e Comentários e Resenhas de Livros.

A Revista também publicará Suplementos de Resumos Temáticos ou de Congressos mediante convite dos Editores ou prévia aprovação do Conselho Editorial.

A BJPS publicará os seguintes tipos de artigos:

Artigo Original Completo

Cada manuscrito deve indicar claramente seu objetivo ou hipótese; o desenho experimental e os métodos utilizados; as características essenciais de quaisquer intervenções; as principais medidas de resultado; os principais resultados do estudo; e uma discussão colocando os resultados no contexto da literatura publicada.

O manuscrito deve conter:

- resumo de no máximo 250 palavras
- não mais do que 6 palavras-chave
- um título corrido para ser usado como cabeçalho de página, que não deve exceder 60 letras e espaços
- corpo principal do manuscrito dividido em seções separadas (Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão).
- não mais de 40 referências (sem exceções)
- Dados complementares podem ser enviados como sessão *de informações complementares* .

Comunicação Breve

Uma comunicação curta é **um relato sobre um único assunto** , que deve ser conciso, mas definitivo. O escopo desta seção pretende ser amplo e abranger dados metodológicos e experimentais sobre assuntos de interesse dos leitores da Revista.

O manuscrito deve conter:

- resumo de no máximo 250 palavras
- não mais do que 6 palavras-chave

- um título corrido para ser usado como cabeçalho de página, que não deve exceder 60 letras e espaços
- corpo principal do manuscrito dividido em seções separadas (Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão), sem uma seção separada para conclusões
- não mais de 20 referências (sem exceções)
- não mais que três ilustrações (figuras e/ou tabelas)

Artigo de Revisão

Um artigo de revisão deve fornecer uma análise sintética e crítica de uma área relevante e não deve ser apenas uma descrição cronológica da literatura. Um artigo de revisão de pesquisadores que tenham feito contribuições substanciais para uma área específica das Ciências Farmacêuticas será publicado a convite dos Editores. No entanto, um esboço de um artigo de revisão pode ser submetido aos Editores sem consulta prévia. Se for julgado apropriado para a Revista, o(s) autor(es) será(ão) convidado(s) a preparar o artigo para revisão por pares. O manuscrito deve conter:

- resumo de no máximo 250 palavras
- não mais do que 6 palavras-chave
- um título corrido para ser usado como cabeçalho de página, que não deve exceder 60 letras e espaços
- corpo principal do manuscrito dividido em seções com títulos e subtítulos apropriados
- não mais de 90 referências (sem exceções)

Artigo de mini-revisão

A mini-revisão é focada em uma parte restrita de um assunto normalmente abordado em um artigo de revisão. A estrutura da mini-revisão segue as mesmas regras da revisão.

Conceitos e comentários

A seção Conceitos e comentários fornece uma plataforma para os leitores apresentarem ideias, teorias e pontos de vista.

O manuscrito deve conter:

- resumo de no máximo 250 palavras
- não mais do que 6 palavras-chave
- um título corrido para ser usado como cabeçalho de página, que não deve exceder 60 letras e espaços
- corpo principal do manuscrito dividido em seções com títulos e

subtítulos apropriados
- não mais de 40 referências (sem exceções)

Resenhas de Livros

Escritas por especialistas indicados pelos Editores ou escritas pelos autores.

Preparando seu manuscrito

Carta de Apresentação

É importante que você inclua uma carta de apresentação com seu manuscrito. Reserve um tempo para considerar por que este manuscrito é adequado para publicação na *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* . Por que seu artigo inspirará outros membros de seu campo e como ele impulsionará a pesquisa? Por favor, explique isso em sua carta de apresentação.

A carta de apresentação também deve conter as seguintes informações:

- Título do artigo.
- Nome(s) de todos os autores.
- Informações do Autor para Correspondência (nome, endereço completo, telefone e e-mail).

Requisitos de autoria

Apenas as pessoas que contribuíram diretamente para o conteúdo intelectual do artigo devem ser listadas como autores. Todos os manuscritos devem ser submetidos, exclusivamente, por meio eletrônico. A confirmação da submissão é enviada por e-mail para todos os autores, para sua concordância.

Os autores devem atender a todos os seguintes critérios, assumindo assim a responsabilidade pública pelo conteúdo do artigo:

- Concebeu, planejou e realizou os experimentos apresentados no manuscrito ou interpretou os dados, ou ambos.
- Escreveu o artigo ou revisou sucessivas versões.
- Aprovada a versão final.
- Ocupar cargos de liderança administrativa, contribuir com pacientes e coletar e reunir dados, por mais importantes que sejam para a pesquisa, não são, por si só, critérios de autoria. Qualquer pessoa que tenha feito uma contribuição direta e substancial para o trabalho, mas não pode ser considerada um autor, deve ser citada na seção de Agradecimentos, com permissão e uma descrição de

sua contribuição específica para a pesquisa.

Formato de texto

- O texto de um manuscrito só pode ser aceito como um arquivo do Microsoft Word criado com o MS Word como um documento "doc", "docx" ou "rtf".
- Os manuscritos devem ser enviados em 30-36 linhas, espaçamento 1,5,
- Cada página deve conter o número da página no canto superior direito, começando com a página de título como página 1.
- Relate todas as medições em Système International, SI (http://physics.nist.gov/cuu/Units) e unidades padrão, quando aplicável
- Nomes de plantas, animais e produtos químicos devem ser mencionados de acordo com as Normas Internacionais disponíveis.
- Os nomes dos medicamentos podem seguir as regras internacionais (DCI) ou as regras brasileiras atuais (DCB)
- Marcas podem ser citadas apenas uma vez no texto (entre parênteses e inicial em maiúscula)
- Não use abreviações no título e limite seu uso no resumo e no texto.
- A extensão do manuscrito e o número de tabelas e figuras devem ser mínimos.
- Certifique-se de que todas as referências sejam citadas no texto.
- Nomes genéricos devem ser usados para todos os medicamentos. Os instrumentos podem ser referidos pelo nome proprietário; o nome e o país do fabricante devem ser dados entre parênteses.

Organização do Manuscrito

A maioria dos artigos publicados na BJPS será organizada nas seguintes seções:

Título, Autores, Resumo, Palavras-chave, Título Resumido, Autor para Correspondência e endereço de e-mail

Introdução

Material e

Métodos

Resultados e Discussão

Agradecimentos

Referências

Tabelas com título descritivo e legendas das notas de rodapé

Figuras com título descritivo, legendas descritivas e uniformidade no formato

Números de páginas contínuas são necessários para todas as páginas, incluindo figuras. Não há restrições específicas de comprimento para o

manuscrito geral ou seções individuais. No entanto, pedimos aos autores que apresentem e discutam suas descobertas de forma concisa. Reconhecemos que alguns artigos não serão melhor apresentados em nosso formato de artigo de pesquisa. Se você tiver um manuscrito que se beneficiaria de um formato diferente, entre em contato com os editores para discutir isso mais detalhadamente.

Title Page

Title - O título deve ser o mais curto e informativo possível, não deve conter acrônimos ou abreviações fora do padrão e não deve exceder duas linhas impressas.

Exemplos:
Liofilização de nanopartículas lipídicas sólidas de ampicilina usando manitol como crioprotetor
Um ensaio microbiológico totalmente validado para injeção de daptomicina e comparação com o método HPLC
Farmacocinética, segurança e tolerabilidade do comprimido de L-3-n-butilftalida após administração oral única e múltipla em chineses saudáveis voluntários.

Autores e afiliações
Nome completo (comparado com números sobrescritos que identificam a afiliação). Instituição(ões) (Departamento, Faculdade, Universidade, Cidade, Estado, País) de cada autor (em inglês).

Exemplos:
Hongmei Xia 1 * , Yongfeng Cheng 2 , Yinxiang Xu 3 , Zhiqing Cheng 1 *1 Faculdade de Farmácia, Universidade de Medicina Chinesa de Anhui, Hefei, República Popular da China. 2 Escola de Ciências da Vida, Universidade de Ciência e Tecnologia da China, Hefei, República Popular da China. 3 Zhaoke (Hefei) Pharmaceutical Co. Ltd., Hefei, República Popular da China.*

Resumo

Como os resumos são publicados separadamente pelos Serviços de Informação, eles devem conter dados concretos suficientes para serem apreciados pelo leitor. O resumo não deve exceder 250 palavras e deve ser elaborado em um único parágrafo.

O resumo deve apresentar de forma breve e clara o objetivo, abordagem experimental, novos resultados como dados quantitativos, se possível, e conclusões. Deve mencionar as técnicas utilizadas sem entrar em detalhes metodológicos e mencionar os resultados mais importantes.

As abreviações devem ser reduzidas ao mínimo e devem ser definidas tanto no resumo quanto no texto. Por favor, não inclua nenhuma citação de referência no resumo. Se o uso de uma referência for inevitável, a citação completa deve ser fornecida no resumo.

Palavras-chave

Uma lista de palavras-chave ou termos de indexação (não mais que 6) deve ser incluída, evitando termos genéricos.

Título corrido

Este título curto, para ser usado como cabeçalho de página, não deve exceder 60 letras e espaços.

Autor para correspondência

Um dos autores deve ser designado como autor para correspondência. É responsabilidade do autor correspondente garantir

que a lista de autores seja precisa e completa. Se o artigo foi submetido em nome de um consórcio, todos os membros do consórcio e afiliações devem ser listados na seção Agradecimentos. Forneça o nome e endereço de e-mail do autor para quem a correspondência deve ser enviada identificada com um asterisco.

Introdução

A Introdução deve colocar o foco do manuscrito em um contexto mais amplo e refletir o atual estado da arte do assunto. Este deve indicar de forma breve e clara os objetivos da investigação com referência a

trabalhos anteriores. Revisão extensa da literatura deve ser evitada e substituída por referências de publicações de revisão recentes.

Material e Métodos

Devem ser descritos com detalhes suficientes para que o trabalho possa ser reproduzido. Procedimentos e técnicas bem estabelecidos requerem apenas a citação da fonte original, exceto quando forem substancialmente modificados. Relatórios de estudos experimentais em humanos e animais devem certificar que a pesquisa recebeu aprovação prévia do Comitê de Ética de revisão institucional apropriado.

Resultados e Discussão: Os resultados devem ser apresentados de forma clara e concisa e em ordem lógica. Esta seção deve fornecer os resultados de todos os experimentos necessários para apoiar as conclusões do artigo. Quando possível, use figuras ou tabelas para apresentar dados em vez de texto. Grandes conjuntos de dados, incluindo dados brutos, devem ser enviados como arquivos suplementares; estes são publicados on-line vinculados ao artigo. A discussão deve interpretar os resultados e avaliar sua significância em relação ao conhecimento existente. A especulação não justificada por dados reais deve ser evitada. A Discussão deve expor as principais conclusões e interpretações do trabalho, incluindo alguma explicação do significado dessas conclusões.

Agradecimentos

Quando apropriado, agradeça brevemente a assistência técnica, conselhos e contribuições de colegas. As pessoas que contribuíram com o trabalho, mas não se enquadram nos critérios para autores, devem ser listadas na seção Agradecimentos, juntamente com suas contribuições. Doações de animais, células ou reagentes também devem ser reconhecidas. Você também deve garantir que qualquer pessoa nomeada nos Agradecimentos concorde em ser assim nomeada. O apoio financeiro para a pesquisa e bolsas deve ser reconhecido nesta seção (agência e número da bolsa).

Figuras

As figuras devem ser enviadas em versão de alta resolução (600 dpi).

Preparando arquivos de figuras para submissão

O BJPS encoraja os autores a usar figuras onde isso aumentará a clareza de um artigo. O uso de figuras coloridas em artigos é gratuito. As seguintes diretrizes devem ser observadas ao preparar as figuras. A falha em fazê-lo provavelmente atrasará a aceitação e a publicação do artigo.

- Cada figura de um manuscrito deve ser submetida como um único arquivo.
- As figuras devem ser numeradas na ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto e carregadas nessa ordem.
- Os títulos e legendas das figuras devem ser fornecidos no manuscrito principal como uma Lista de Figuras, não no arquivo gráfico.
- O objetivo da legenda da figura deve ser descrever as mensagens principais da figura, mas a figura também deve ser discutida no texto.
- Uma versão ampliada da figura e sua legenda completa geralmente são vistas em uma janela separada online, e deve ser possível para um leitor entender a figura sem se mover entre esta janela e as partes relevantes do texto.
- A legenda em si deve ser sucinta, embora ainda explique todos os símbolos e abreviações. Evite longas descrições de métodos. As informações estatísticas devem ser fornecidas, bem como os testes estatísticos utilizados.
- Setas ou letras devem ser usadas na figura e explicadas na legenda para identificar estruturas importantes.
- Figuras com vários painéis devem usar letras maiúsculas A, B, C, etc. para identificar os painéis.
- Cada figura deve ser recortada para minimizar a quantidade de espaço em branco ao redor da ilustração. O recorte de figuras melhora a precisão ao colocar a figura em combinação com outros elementos, quando o manuscrito aceito é preparado para publicação.
- Arquivos de figuras individuais não devem exceder 5 MB. Se for escolhido um formato adequado, este tamanho de arquivo é adequado para figuras de altíssima qualidade.

Observe que é responsabilidade do(s) autor(es) obter permissão do detentor dos direitos autorais para reproduzir figuras (ou tabelas) que tenham sido publicadas anteriormente em outro lugar. Para que todas as figuras sejam de acesso aberto, os autores devem ter permissão do detentor dos direitos se desejarem incluir imagens que foram publicadas em outros periódicos de acesso não aberto. A permissão deve ser indicada na legenda da figura e a fonte original incluída na

lista de referências;

Tipo de arquivo suportado

Podem ser aceitos os seguintes formatos de arquivo: TIFF (adequado para imagens) ou JPEG com 600 dpi, e arquivo Word para o manuscrito.

Tabelas

- As tabelas devem ser enviadas em Word (.doc) ou Excel (.xls), não como imagem.
- As tabelas devem ser numeradas consecutivamente com algarismos romanos no texto.
- As tabelas devem ter um título conciso e descritivo.
- Todas as informações explicativas devem ser fornecidas em nota de rodapé abaixo da tabela. Notas de rodapé devem ser usadas para explicar abreviações e fornecer informações estatísticas, incluindo testes estatísticos usados.
- Todas as abreviaturas devem ser definidas nesta nota de rodapé, mesmo que sejam explicadas no texto.
- As tabelas devem ser compreensíveis sem referência ao texto.
- Tabelas ocupando mais de uma página impressa devem ser evitadas, se possível.
- Linhas verticais e diagonais não devem ser usadas nas tabelas; em vez disso, recuo e espaço vertical ou horizontal devem ser usados para agrupar dados.

Referências

As referências devem ser preparadas e listadas de acordo com o estilo de referência padrão de Vancouver. As entradas devem ser organizadas em ordem alfabética por autor no final do trabalho. Todos os nomes dos autores devem ser fornecidos. A precisão e integridade dos dados de referência são de responsabilidade dos autores.

Somente referências publicadas devem ser incluídas na lista de referências. Resumos de reuniões, palestras em conferências ou artigos que foram enviados, mas ainda não aceitos, não devem ser citados. Citações limitadas de trabalhos inéditos devem ser incluídas apenas no corpo do texto. Todas as comunicações pessoais devem ser apoiadas por uma carta dos autores relevantes.

As referências devem ser citadas no texto pelos nomes dos autores, apenas com a primeira letra em maiúscula seguida do ano de

publicação. Para mais de três autores, deve-se citar o primeiro seguido da expressão *et al.* (em itálico). Letras minúsculas próximas ao ano devem diferenciar referências dos mesmos autores e ano de publicação.

Exemplos:

(Fujisawa, Atsumi, Kadoma, 1989)
(Aviral *et* al., 2009)
(Dodu, Rotari, Vazques, 2012)
(Liu *et al.,* 2011a)
(Liu *et al.,* 2011b)

Use o seguinte estilo para a lista de referências:

Trabalhos Publicados . Primeiros 6 autores seguidos de *et al* ., Título, Periódico (abreviação em itálico), Ano, Volume, Páginas completas.

Abe T, Fukushima N, Brune K, Boehm C, Sato N, Matsubayashi H, et al. Alelotipos amplos do genoma de adenocarcinomas pancreáticos familiares e neoplasias muninosas papilíferas intraductais familiares e esporádicas. *Clin Cancer Res* . 2007;13(20):6019‑25.

Ali A, Iqbal F, Taj A, Iqbal Z, Amin MJ, Iqbal QZ. Prevalência de complicações microvasculares em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2. *Pak J Med Sci.* 2013,29(4): 899-902.

Calvo A, Gimenez MJ. Atividade sérica ex vivo (taxas de morte) após gemifloxacina 320 mg versus trovafloxacina 200 mg doses únicas contra Streptococcus pneumoniae suscetível e resistente à ciprofloxacina. *Int J Antimicr Ag* . 2007;20:144-6.

Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. O teste de caminhada de 6 minutos: valores normais para crianças de 4 a 11 anos. *Arch Dis Child* . 2008;93:464-468.

Zhang Q, Malik P, Pandey D, Gupta S, Jagnandan D, Belin de CE, et al. Ativação paradoxal da sintase do óxido nítrico endotelial pela NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* . 2008;28:1627-1633.

Artigo aceito para publicação , mas ainda não publicado. Primeiros 6 autores seguidos de *et al* ., Título, Periódico (abreviatura em itálico), Ano de publicação prevista, (no prelo) no final da citação.

Janiszewski M, Lopes LR, Carmo AO, Pedro MA, Brandes RP, Santos CXC, et al. Regulação da NAD(P)H oxidase pela proteína dissulfeto isomerase associada em células musculares lisas vasculares . *J Biol Chem* . 2005 (no prelo).

Comunicação Internet . Certifique-se de que os URLs estejam ativos e disponíveis. Fornecer DOI, se disponível.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006. [citado 2008 jan 7]. 60 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/06_0072_M.pdf

Estatística CAPES. [citado em 16 de março de 2006]. Disponível em: http://www.capes.gov.br/capes/portal.

Toxicologia do desenvolvimento. [citado em 10 de abril de 2015]. Disponível em: http://www.devtox.org/nomenclature/organ.php.

Livro, Inteiro . Autores, Título do livro, Edição, Cidade, Editora, Ano.

Hewitt W. Ensaio microbiológico para análise farmacêutica: uma abordagem racional. Boca Raton: CRC Press; 2003.

Jenkins PF. Entendendo a radiografia de tórax: um guia prático. Nova York: Oxford University Press; 2005. 194 p.

Milech A, et al., Oliveira JEP, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica;2016.

Livro, Capítulo . Autores, Título do capítulo, Editores, Título do livro, Edição, Cidade, Editora, Ano, Páginas de citação.

Beizer JL, Timiras ML. Farmacologia e Manejo de Medicamentos em Idosos. In: Timiras PS, editor. Bases fisiológicas do envelhecimento e geriatria. 2ª ed. Boca Raton: CRC Press; 1994. pág. 279-84.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Vírus da leucemia felina e outros retrovírus. In: Sherding RG, editor. O gato: doenças e manejo clínico. Nova York: Churchill Livingstone; 1989. pág. 229-332.

Relatório

Organização Mundial de Saúde. QUEM. Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias. Atlas de saúde mental 2005. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2005. 409 p.

Organização Mundial de Saúde. QUEM. Trabalhando para superar o impacto global das doenças tropicais negligenciadas, Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas. Genebra, Suíça: WHO Press; 2010.

Teses e Dissertações

Joselevitch C. Visão no ultravioleta em Carassius auratus (Ostariophysi, Cypriformes, Cyprinidae): estudo eletrofisiológico do sistema cone - células horizontais. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Instituto de Psicologia, USP; 1999.

Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2003.

Leis

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 259, de 20 de setembro de 2002. Regulamento Técnico para Rotulagem de Alimentos Embalados. Diário Oficial da União 23 set 2002; Seção 1.

Conferência, Atas do Simpósio . Cite artigos apenas de anais publicados.

Hejzlar RM, Diogo PA. O uso da modelagem da qualidade da água para otimizar a operação de um reservatório de água potável. In: Proceedings of the International Conference Fluid Mechanics and

Hydrology . 23-26 de junho de 1999; Praga. Praga: Instituto de Hidrodinâmica AS CR; 1999. p 475-482.

Anais da 10ª Reunião Anual da Sociedade Canadense de Ciências Farmacêuticas. J Pharm Pharm Sci. 3 de dezembro de 2007;10(4):1s-186s.

Material Audiovisual

Referência do Posto Médico (PDR) . Versão 2003.1AX. [CD-ROM]. Montvale: Thomson PDR; 2003.

Programa de computador

Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. *Epi info, versão 6.04: um banco de dados de processamento de texto e programa estatístico para saúde pública em microcomputadores compatíveis com IBM.* [Programa de computador]. Atlanta: Centros de Controle e Prevenção de Doenças; 1998.

Patente

Larsen CE, Trip R, Johnson CR. Métodos para procedimentos relacionados à eletrofisiologia do coração. Patente nº 5.529.067. Corporação Novoste; 1995.

"Resultados não publicados" e "Comunicação pessoal". A referência deve aparecer no texto com o(s) nome(s) individual(ais) e iniciais e não na lista de referências. (Santos CS, da-Silva GB, Martins LT, resultados não publicados). Presume-se que o autor tenha obtido permissão da fonte quando a "comunicação pessoal" é citada.

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife – PE – Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 17 de novembro de 2021

Ofício nº 79/21

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof.** Alice Valença Araújo
Centro Acadêmico de Vitória (CAV)
processo **nº0037/2021**

Certificamos que a proposta intitulada **"Estudo dos efeitos cardiovasculares e toxicológicos dos extratos das folhas de eugenia uniflora L".** registrado com o **nº0037/2021** sob a responsabilidade da **Prof Alice Valença Araújo** Que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 26/10/2021

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	10/2021 a 03/2024
Espécie/linhagem/raça	Camundongo heterogenico Rato heterogenico
Nº de animais	camundongo 37 e Ratos 100 total de animais 137
Peso/Idade	Camundongos: 28 - 35 g /60 - 90 dias Ratos = 200 – 300g/60 – 90 dias.
Sexo	Camundongos: Fêmeas(12) e Machos(25); Rato: Fêmeas(50) e Machos (50)
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério do Centro Acadêmico de Vitória (CAV).

Atenciosamente

Prof. Sebastião R. F. Silva
Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2345691
UFPE