

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**NAÉRCIO FERNANDO COSTA SILVA**

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO POTENCIAL ANTIESPASMÓDICO DE  
*Syzygium cumini* (L.) Skeels: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**SÃO LUÍS**

**2022**

**Naércio Fernando Costa Silva**

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO POTENCIAL ANTIESPASMÓDICO DE  
*Syzygium cumini* (L.) Skeels: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Campus Bacanga, como requisito básico para obtenção parcial do grau em Bacharel em Farmácia

**Orientador:** Prof. Dr. Fabio de Souza Monteiro

**Coorientadora:** Crisalida Machado Vilanova

**SÃO LUÍS**

**2022**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Silva, Naercio Fernando Costa.

Evidências Científicas do Potencial Antiespasmódico de  
Syzygium cumini L. Skeels : Uma revisão integrativa /  
Naercio Fernando Costa Silva. - 2022.

59 f.

Coorientador(a): CRISALIDA MACHADO Vilanova.

Orientador(a): Fabio de Souza Monteiro.

Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luis, 2022.

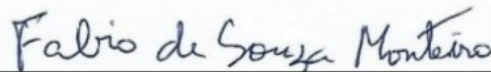
1. Atividade Antiespasmódica. 2. Canais de Cálcio. 3.  
Musculo liso. 4. Plantas Medicinais. 5. Syzygium Cumini.  
I. Monteiro, Fabio de Souza. II. Vilanova, CRISALIDA  
MACHADO. III. Título.

Naércio Fernando Costa Silva

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO POTENCIAL ANTIESPASMÓDICO DE  
*Syzygium cumini* (L.) Skeels: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Aprovado em 26 / 07 / 2022

**BANCA EXAMINADORA**



---

**Prof. Dr. Fabio de Souza Monteiro**  
Departamento de Ciências Fisiológicas (DCF/UFMA)  
(Orientador)



---

**Prof. Dra. Crisalida Machado Vilanova**  
Departamento de Farmácia (DEFAR/UFMA)  
(Co-orientadora)

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patricia de Maria Silva Figueiredo**  
Departamento de Farmácia (DEFAR/UFMA)



Documento assinado digitalmente

ELIZABETH REGINA DE CASTRO BORBA

Data: 01/08/2022 23:19:52-0300

Verifique em <https://verificador.itl.br>

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elizabeth Regina de Castro Borba**  
Departamento de Farmácia (DEFAR/UFMA)

## RESUMO

*Syzygium cumini* (L.) Skeels (jambolão) está presente na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renuis) em função do uso de diversas partes da planta na medicina tradicional e por apresentar várias ações farmacológicas. Por seu grande potencial medicinal, *S. cumini* possui muitas pesquisas que buscam comprovar cientificamente as ações farmacológicas dessa planta. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o potencial antiespasmódico da espécie vegetal *S. cumini* com a finalidade de reunir informações que contribuam para a validação de seu uso medicinal. Esta revisão foi desenvolvida a partir de um levantamento de dados obtidos nas bases: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PUBMED (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), *Cochrane Library*, Google Acadêmico, Repositório Lume e as bibliotecas virtuais de teses e dissertações das Universidades Federais e Estaduais do Brasil do Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Não foram feitas restrições em relação à língua e nem ao desenho do estudo. Foram excluídos documentos que não referenciavam no título, resumo ou texto o assunto abordado nesta revisão, capítulos de livros, editoriais e artigos não disponíveis na íntegra, assim como documentos duplicados em outras bases de dados. Foram identificadas 612 publicações entre 1980 e 2021. Após leitura e avaliação, foram selecionadas 23 publicações que se enquadravam no objetivo proposto. O estudo evidenciou que *S. cumini* possui propriedade antiespasmódica e que essa atividade está relacionada à presença de flavonoides e alcaloides em diversas partes da planta como folhas, sementes e caule. Com o panorama apresentado, esse trabalho contribui para nortear novos estudos sobre as atividades promissoras de *S. cumini* visando a redução dos custos no sistema público de saúde com o uso racional e seguro de insumos e produtos dessa espécie vegetal.

**Palavras-chave:** Espasmolítico. Músculo liso. Plantas Medicinais. Jambolão. *Syzygium Cumini*.

## ABSTRACT

*Syzygium cumini* (L.) Skeels (Jambolan) is included in the National List of Medicinal Plants of Interest to the SUS (Rénisus) due to the use of different parts of the plant in traditional medicine and for presenting several pharmacological properties. Due to its great potential, *S. cumini* has many studies that seek to scientifically verify the medicinal actions of this plant. The objective of this work is to review the literature on the antispasmodic potential of the present plant species *S. cumini* in order to gather information that contributes to the validation of its medicinal use. This review was developed from a survey of data obtained from the following databases: LILACS (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), PUBMED (Portal of the National Library of Medicine of the United States), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Cochrane Library, Google Scholar, Lume Repository and the virtual libraries of theses and dissertations from Federal and State Universities in Brazil from the CAPES Portal (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel). They were not confirmed in terms of language or study design. Were removed that did not reference, abstract or text of articles published as articles published in this article, editors that were not referenced, abstract or text of articles published as articles published in this article, editorials that were not published in other databases in full, as well as as duplicates in databases. 612 publications were identified between 1980 and 2021. Reading and evaluation, 23 publications were selected that fit the proposed objective. The study showed that *S. cumini* has antispasmodic property and that this activity is related to the presence of flavonoids and alkaloids in different parts of the plant such as leaves, seeds and stem. With the presented overview, this work contribute to further studies on the promising activities of *S. cumini* to reducing costs in the public health system with the rational and safe use of inputs and products of this plant species.

**Keywords:** Spasmolytic. Smooth muscle. Medicinal plants. Jambolão. *Syzygium Cumini*

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1-</b> Fruto e semente de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels.....	8
<b>FIGURA 2-</b> Diagrama de fluxo da seleção de documentos para inclusão na revisão integrativa.....	20
<b>FIGURA 3-</b> Distribuição dos documentos analisados na revisão integrativa sobre a atividade antiespasmódica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels de acordo com o tipo de abordagem empregada.....	21
<b>FIGURA 4-</b> Distribuição dos documentos analisados na revisão integrativa sobre a atividade antiespasmódica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels de acordo com o tipo de estudo conduzido.....	24
<b>FIGURA 5 –</b> Distribuição dos documentos analisados na revisão integrativa sobre a atividade antiespasmódica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels conforme o país de origem do estudo.....	25

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1-</b> Quantitativo de documentos obtidos nas principais bases de dados de literatura científica de acordo com a pesquisa realizada no período de 22/02/2021 a 22/07/2021 relacionando <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels à atividade antiespasmódica, músculo liso, canais de cálcio e fitoquímicos.....	19
<b>TABELA 2-</b> Categorização dos artigos selecionados relacionados a atividade antiespasmódica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels segundo o tipo de abordagem.....	22
<b>TABELA 3-</b> Estudos <i>in vivo</i> da atividade antidiarreica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels publicados entre 1998 e 2019.....	26
<b>TABELA 4-</b> Estudos <i>in vivo</i> da atividade antimotilidade gastrointestinal de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels publicados entre 1998 e 2018.....	27
<b>TABELA 5-</b> Estudos <i>in vitro</i> da atividade antiespasmódica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels publicados entre 2011 e 2020.....	30
<b>TABELA 6-</b> Toxicidade na avaliação da atividade antiespasmódica de <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels publicados entre 2007 e 2012.....	31



## LISTA DE ABREVIATURAS

- ANVISA-** Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- PNPIC-** Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
- OMS-** Organização Mundial de Saúde
- PNPMF-** Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
- MF-** Medicamento Fitoterápico
- PTF-** Produto Tradicional Fitoterápico
- SUS-** Sistema Único de Saúde
- RENISUS-** Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
- NANC-** Nervos não-noradrenérgicos não-colinérgicos
- ATP-** Adenosina 5'- trifosfato
- NO-** Oxido Nítrico
- RS-** Reticulo Sarcoplasmático
- DAG-** Diacilglicerol
- CaV-** Canais de cálcio dependentes de voltagem
- CaM-** Calmodulina
- MLCK-** Enzima quinase da cadeia leve da miosina
- MLC-** Cadeia leve da miosina
- LILACS-** Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- PUBMED-** Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos
- SciELO-** Scientific Eletronic Library Online
- CAPES-** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- PKC-** Proteína quinase C
- AC-** Adenilil ciclase
- AMPc-** Monofosfato cíclico de adenosina

**BVS-** Biblioteca de Teses e Dissertações

**cAMP** - Monofosfato de adenosina cíclico

**PAF-** Fator ativador de plaquetas

**ACh-** Acetilcolina

**HA-** Hidroalcolico

**ME-** Metanólico

**AE-** Acetato de Etila

**SM-** Sem Mortes

**MORFO-** Morfológicas

**UV-** Ultra Violeta

**BIOQUI-** Bioquímicas

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	3
2.1 Produtos naturais e fitoterapia.....	3
2.2 Família Myrtaceae e gênero <i>Syzygium</i> .....	5
2.3 Espécie vegetal <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels .....	6
2.3.1 <i>Características botânicas de Syzygium cumini</i> (L.) Skeels .....	6
2.3.2 <i>Propriedades medicinais de Syzygium cumini</i> (L.) Skeels.....	8
2.4 Trato gastrointestinal.....	10
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	16
3.1 Objetivo Geral .....	16
3.2 Objetivos Específicos .....	16
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	17
4.1 Tipo de estudo .....	17
4.2 Etapas da revisão integrativa .....	17
4.2.1 - <i>Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa:</i> .....	17
4.2.2 <i>Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos</i> .....	18
4.2.3 <i>Análise e categorização</i> .....	18
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	19
5.1 Análise segundo tipo de abordagem .....	20
5.2 Análise dos estudos <i>in vivo</i> .....	25
5.3 Análise dos estudos <i>in vitro</i> .....	28
5.4 Toxicidade.....	29
5.5 Caracterização Fitoquímica e Efeito Antidiarreico .....	31
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	33
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	34

## 1. INTRODUÇÃO

A espécie *Syzygium cumini* (L.) Skeels (sinonímia: *Eugenia jambolana* Lam.) é uma árvore que pertence à família Myrtaceae e ao gênero *Syzygium*. Tem sua origem na Índia, mas pode ser encontrada no Brasil, como por exemplo, no Nordeste, sendo popularmente conhecida como jambolão, jamelão, azeitona doce ou jambul (ALMEIDA 1993; VIZZOTTO e FETTER, 2009; AYYANAR e SUBASH-BABU, 2012; MONTEIRO et al., 2020).

Na medicina popular, diversas partes de *S. cumini*, como folhas, cascas, frutos e sementes, são bastante utilizadas como forma alternativa de tratamento para diversas doenças (SILVA e SÁ, 2008). Utilizam-se também várias preparações farmacêuticas desta planta como, por exemplo, extrato aquoso ou alcoólico, decocção ou sumo bruto, tais preparações sendo produzidas com diferentes partes da planta, e diversas finalidades, como as sementes, cascas, folhas entre outras. As diferentes partes dessa planta são amplamente utilizadas na medicina popular. O caule e a casca do fruto possuem propriedade hipoglicemiante para controle de diabetes, atividade antimicrobiana e anti-inflamatória. As folhas do Jamelão também têm propriedades hipoglicemiantes, podendo ser usado na diabetes. Além disso, o extrato das folhas apresenta ainda ação antiviral, anticarcinogênica, anti-inflamatória, antibacteriana e antialérgica. Além dessas propriedades, a planta também melhora sintomas como prisão de ventre, diarreia, cólicas e gases intestinais e problemas no estômago e no pâncreas (MIGLIATO et al., 2006).

Dentre as doenças mais frequentes que levam a população a buscar atendimento nas unidades de saúde estão os distúrbios do trato gastrointestinal, que possuem tratamento complexo. A cooperação do paciente, respeitando os protocolos terapêuticos, é fundamental para a cura da doença. Como os fármacos comumente prescritos podem produzir efeitos adversos (como o hidróxido de alumínio e o sucralfato que podem causar constipação), acabam levando o paciente a abandonar o tratamento. Além disso, o fato de que os medicamentos indicados apresentam alto custo dificulta o seu uso pela população com baixa renda. Isto pode ser minimizado com a oferta de alternativas como as plantas medicinais. (RAHMATULLAH et al., 2010)

O reino vegetal é rico em constituintes químicos antiespasmódicos que aliviam dores de cólicas. A maioria dos remédios usados na medicina convencional

inclui pelo menos um antiespasmódico de origem vegetal. Eles formam uma parte muito importante do tratamento da motilidade gastrointestinal, combatendo distúrbios como: a dispepsia (indigestão); espasmos intestinais como cólicas; péptica e ulceração duodenal; náusea e vômito; constipação e síndrome do intestino irritável (SII) (WILLIAMSON et al., 1996; SADRAEI et al., 2003).

Alguns exemplos de antiespasmódicos derivados de plantas incluem alcalóides tropanos (atropina, hioscina ou escopolamina, hioscicamina), alcalóides do ópio (papaverina, codeína, morfina), flavonóides (luteolina, cirsimartina, quercetina, rutina, apigenina, kaempferol, genkwanin) e óleos essenciais (hortelã-pimenta, alcaravia, endro, alho, camomila, anis) (SANCHEZ DE ROJAS et al., 1994; WILLIAMSON et al., 1996).

A presença de relaxantes musculares lisos isolados de espécies de plantas medicinais da Malásia (MUSTAFA et al., 1995), plantas medicinais mexicanas (ESTRADA et al., 1999; RODRIGUEZ LOPEZ et al., 2003) e plantas medicinais dos Emirados Árabes Unidos (TANIRA et al., 1996) foram evidenciados por seu efeito inibitório das contrações do músculo liso colinérgico, histaminérgico, nitrérgico e induzido por íons de duodeno de cobaia e rato, e jejuno de coelho. Diante de diversas pesquisas com resultados promissores, extratos aquosos de muitas plantas já são amplamente utilizados na terapia em medicamentos complementares de antiespasmódicos (DIRE et al., 2003).

Diversos estudos são realizados com a planta *S. cumini* sobre seus efeitos espasmolítico em músculos lisos, então este trabalho decidiu realizar uma revisão de literatura sobre a atividade antiespasmódica dessa planta, uma vez que já foi demonstrado que a diarreia induzida por óleo de mamona em ratos foi reduzida por extratos de casca de *S. cumini* (MUKHERJEE et al., 1998), e principalmente, porque não é por ser natural que não fará mal. Como qualquer outro medicamento, plantas medicinais podem causar diversas reações como intoxicações, enjoos, irritações, edemas (inchaços) e até a morte (SILVA, 2016). Diante disto, é interessante realizar uma revisão abrangente dessas literaturas para identificar lacunas ou problemas que possam orientar os pesquisadores na tomada de decisões ou ações acerca do potencial antiespasmódico da *S. cumini*.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Produtos naturais e fitoterapia

Os produtos naturais e seus derivados representam mais de 50% de todas as drogas em utilização clínica no mundo, com as plantas contribuindo em 25% desse total (SILVA, 2014). As plantas foram a única fonte de agentes terapêuticos para o homem por centenas de milhares de anos; no início do século XIX, com o desenvolvimento da química, passaram a representar a primeira fonte de substâncias para o desenvolvimento de medicamentos (HOSTETTMANN et al., 2003; ZARONI et al., 2004; ALBUQUERQUE e HANAZAKI, 2006).

De acordo com Silva *et al.* (2010) as plantas representam um elo entre a comunidade tradicional e a comunidade científica, ocorrendo o compartilhamento de informações de interesse, buscando o desenvolvimento e aprimoramento das políticas de saúde.

Para Souza (2014), as plantas são uma importante fonte de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais constituíram modelos para a síntese de um grande número de fármacos. No entanto, estima-se que das 300 mil espécies de plantas no mundo, apenas 15% delas tenham sido submetidas a algum estudo científico para avaliar suas potencialidades na preparação de novos produtos.

Além disso, a utilização de produtos naturais aliado aos instrumentos da química medicinal representa uma estratégia bastante útil na descoberta de novas moléculas bioativas e na prospecção de modelos sintéticos. (VILELA 2018).

Sendo assim, diversas moléculas derivadas de plantas medicinais com atividades biológicas importantes, já foram identificadas, e há um acréscimo de relatos de atividades farmacológicas de extratos e frações de diferentes órgãos vegetais com registros na literatura científica e com uso na medicina popular. (KASOTE 2015).

Os estudos de Bandeira *et al.* (2011) mostram que a Fitoterapia representa uma forma de terapia medicinal em notável expansão, revelando que o mercado de medicamentos fitoterápicos movimentou até 500 milhões de dólares por ano no Brasil e apresentou um crescimento anual maior que o mercado farmacêutico tradicional.

O uso de plantas medicinais foi reconhecido em 1978 na Declaração de Alma-Ata quando os países membros da Organização Mundial de Saúde (OMS), reunidos na cidade de Alma-Ata, na República do Cazaquistão, definiram um conjunto de medidas objetivando proteger e promover a saúde de todas as pessoas, com foco na atenção primária à saúde como orientadora de um sistema de saúde integral. O objetivo da reunião em Alma-Ata foi garantir, até o ano 2000, o maior nível de saúde possível e após a reunião foi criada a política internacional que ficou conhecida como “Saúde para Todos no Ano 2000”. (CALIXTO 2005)

Apesar das metas de Alma-Ata não terem sido alcançadas completamente, foram fundamentais e serviram de referências para as reformas sanitárias que passaram a ocorrer em diversos países nos anos 80 e 90 do século 20 com finalidade profilática, curativa e paliativa. A partir daí a OMS passou a reconhecer as plantas medicinais e a Fitoterapia (MATTA, 2005).

No Brasil, a 8ª Conferência de saúde em 1986 tratou sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos (ROSA, 2011); de acordo com seu relatório final, o usuário tem acesso democrático de escolher a prática terapêutica preferida (BRASIL, 2006).

Anos mais tarde, em 2006, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) foi publicada; na sua atualização mais recente ela contempla diretrizes e responsabilidades institucionais para implantação/adequação de ações e serviços de medicina tradicional chinesa e acupuntura, homeopatia, plantas medicinais e Fitoterapia, entre outras (BRASIL, 2006; 2015).

Naquele mesmo ano, o Brasil recebeu a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006) que tem por finalidade garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRASIL, 2016). Em 2008, dois anos após a institucionalização da PNPMF, a Portaria Interministerial nº 2.960 aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Dentre os avanços destaca-se também a Resolução-RDC nº 14, de 31 de março de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que estabeleceu os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos, não sendo considerado medicamento fitoterápico aquele que inclui em sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações

dessas substâncias isoladas com extratos vegetais. Apenas aqueles obtidos exclusivamente de matérias primas vegetais ativos (BRASIL, 2010).

Além disso, a Resolução-RDC nº 26/2014, da ANVISA, que revogou a RDC nº 14/2010 separou os fitoterápicos em duas classes: Medicamento Fitoterápico (MF) e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF). O MF tem sua segurança e eficácia com base em ensaios clínicos, enquanto que o PTF necessita apresentar provas de segurança a longo prazo e da utilização eficaz em seres humanos baseado em publicações técnico-científicas (BRASIL, 2014; DENTI, 2015).

Para finalizar o processo de regularização do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Serviço Único de Saúde (SUS), foi criada em 2009 a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), que apresenta plantas medicinais com potencial para gerar produtos de interesse ao SUS. A finalidade da lista é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinada doença (BRASIL, 2009). Uma das 71 plantas que estão na lista da RENISUS é *S. cumini*.

## 2.2 Família *Myrtaceae* e gênero *Syzygium*

A família *Myrtaceae* está entre as mais importantes na maioria das formações vegetais do Brasil, sendo frequentemente dominante dentre as espécies arbustivas-arbóreas na Floresta Ombrófila Densa. Além disso, diversos estudos de florística apontam-na como a família de plantas lenhosas mais significativa (MIGLIATO et al., 2006; SILVA, A. 2009).

Compreende esta família cerca de 150 gêneros com aproximadamente 3600 espécies, sendo a segunda maior família da ordem, ficando atrás apenas da família *Melastomataceae* que possui em torno de 200 gêneros e cerca de 4000 espécies (DE OLIVEIRA et al., 2005; HUSSEIN et al., 2003)

Os maiores gêneros de *Myrtaceae* são *Eucalyptus* (500 espécies) e *Malaleuca* (100 espécies) em *Leptospermoideae*; *Eugenia* (600 espécies), *Myrcia* (300 espécies), *Syzygium* (200 espécies) e *Psidium* (100 espécies) em *Myrtoideae*. (ALBERTON et al., 2001).

No Brasil, o gênero *Syzygium*, compreende aproximadamente 400 espécies de árvores e arbustos, e assumem destaque especial por serem utilizadas como



plantas medicinais. Muitas dessas espécies costumam ser indistintamente empregadas popularmente contra diabetes, no tratamento das afecções das vias respiratórias, bem como diarreia (ALMEIDA, 1993; PANIZZA, 1997; ALBERTON et al., 2001; KUMAR et al., 2008).

Muitas plantas do gênero *Syzygium* já demonstraram potenciais terapêuticos, por exemplo: *Syzygium jambos* como hipoglicemiante (TEIXEIRA et al., 1997) e antibacteriano (FRAME et al., 1998); *Syzygium guineense* como antibacteriana (TSAKALA et al., 1996); *Syzygium claviflorum* como anti-HIV (FUJIOKA et al., 1994; KASHIWADA et al., 1998); *Syzygium aromaticum* como antivirótica (KUROKAWA et al., 1998; NAMBA et al., 1998), antibacteriana (CAI et al., 1996; DORMAN et al., 2000) e antifúngica (YUKAWA et al., 1996; MONTES-BELMONT et al., 1998; SHIRAK et al., 1998).

Dentre as espécies do gênero *Syzygium*, merece destaque *Syzygium cumini* (L.) Skeels. O intenso emprego dessa planta na medicina popular estimulou a pesquisa científica, identificando indicações terapêuticas devido às inúmeras ações farmacológicas do *S. cumini*, como hipoglicemiante, antimicrobiana, hipotensiva, diurética, cardiotônica, anti-inflamatória, estimulante do sistema nervoso central, anticonvulsivante, antihemorrágica e antidiarreica. (MIGLIATO et al., 2006).

## **2.3 Espécie vegetal *Syzygium cumini* (L.) Skeels**

### *2.3.1 Características botânicas de *Syzygium cumini* (L.) Skeels*

As principais sinonímias científicas de *S. cumini* são *S. jambolanum* (Lam.) DC., *Eugenia jambolana* Lam., *E. cumini* (L.) Druce e *Myrtus cumini* L. É uma espécie popularmente conhecida como jabolão, oliveira, cereja, jamelão, jalão, jambol, jambu, jambul, azeitona-do-nordeste, murta e ameixa roxa (RIBEIRO, 2018).

*S. cumini* foi introduzida em muitos países tropicais pertencentes à África e à América Latina. Aqui no Brasil é encontrada em diversos estados das regiões Sudeste, Nordeste e Norte (ALBERTON et al., 2001; MAHMOUD et al., 2001; GROVER et al., 2001; MIGLIATO et al., 2006).

A altura da árvore pode chegar a 10 metros e 3 a 4,5 m de diâmetro de projeção de copa. Sua copa tem folhagem abundante. Seus galhos são acinzentados-claro com fissuras escuras e cicatrizes foliares proeminentes. O caule é aéreo, ereto, tipo tronco, lenhoso, cilíndrico, apresenta ramificação simpodial. Os ramos são retorcidos com folhas dispostas em filotaxia oposta (MATOS 2007).

Essa planta é caracterizada pelas folhas simples, pecioladas, lanceoladas, com margem de inteira a ondulada, ápice cuspidado e base cuneada. A nervação é peninérvea, apresentando nervura marginal nas bordas. (MIGLIATO et. al, 2009). Também apresentam características padrões do grupo, a presença de cutícula espessa, epiderme bisseriada, presença de drusas, grande quantidade de cristais prismáticos e mesofilo dorsiventral. As flores estão dispostas em inflorescência axilares, racemosas, plurifloras, compostas. Tais inflorescências são semelhantes de coloração branca a creme, axilares, racemosas, plurifloras compostas, sendo semelhantes quanto à forma das panículas mirceóides, que caracterizam outros gêneros pertencentes à família Myrtaceae (KHATIJAH 1992).

Tanto o pedúnculo principal quanto os pedicelos se apresentam pouco retorcidos, como ocorre nos ramos. As flores são hermafroditas, com cálice gamossépalo e corola dialipétala. O androceu é dialistêmone e polistêmone, apresentando anteras globosas que, por sua vez, estão inseridas dorsiventralmente no filete e apresentam deiscência longitudinal. O gineceu apresenta ovário ínfero, gamocarpelar, bicarpelar, bilocular com placentação axial (ALBERTON et al., 2001; MIGLIATO et al., 2006).

Os frutos de *S. cumini* (Figura 1) são pequenos, com 2–3 cm de comprimento, forma ovoide, de cor púrpura vermelha a preta quando maduros, contendo polpa carnuda rosada ou quase branca com sabor adstringente (BENHERLAL e ARUMUGHAN, 2007).

**Figura 1.** Fruto e semente de *Syzygium cumini* (L.) Skeels.



Fonte: Adaptado de CASTRO, 2016.

### 2.3.2 Propriedades medicinais de *Syzygium cumini* (L.) Skeels

O uso popular de *S. cumini* é bem difundido no Brasil, pois tem uma longa história de uso na medicina tradicional. Diversas partes dessa planta, como folhas, cascas, frutos e sementes, são bastante utilizadas como forma alternativa de tratamento para muitas doenças. Utilizam-se também várias preparações farmacêuticas desta planta como, por exemplo, extrato aquoso ou alcoólico, decocção ou sumo bruto (MIGLIATO et. al, 2009).

Na medicina popular, o pó das sementes é utilizado tradicionalmente para o tratamento de *Diabetes mellitus*, sendo administrados sob a forma de diferentes preparações, tais como o extrato aquoso, decocto e extrato etanólico (AGRA et al., 2008; LEITÃO et al., 2009). Há relato ainda do uso da semente de *S. cumini* para o tratamento de bolhas na boca, cólicas, queixas digestivas, disenteria e dor estomacal (RIZVI e MISHRA, 2013). Também foram relatados efeitos antidiarreicos das sementes dessa espécie (INDIRA e MOHAN, 1992; SHAMKUWAR e PAWAR; CHAUHAN, 2012).

O extrato das folhas de *S. cumini* ainda apresenta ação antiviral, coadjuvante no tratamento do câncer, anti-inflamatória, antibacteriana e antialérgica. Além dessas atividades, as folhas dessa espécie possuem atividades contra a prisão

de ventre, distúrbios gástricos e pancreáticos, disfunções nervosas, diarreia, espasmo e gases. (ROSS 1999).

O reconhecimento oficial do uso dos frutos do *S. cumini*, foi apresentado pela primeira vez no *The British Herbal Pharmacopoeia* (1983), na forma de extrato seco ou hidroetanólico na proporção de 1:1 em 25% de álcool, com recomendação das posologias de 0,3 a 2,0 g do extrato seco dos frutos, por infusão ou decocto e 2 a 4 mL do extrato hidroetanólico em doses diárias, três vezes ao dia e com indicação para o tratamento da diarreia e outras atividades, como: anti-inflamatória, adstringente, carminativa e hipoglicemiante (THE BRITISH HERBAL PHARMACOPOEIA, 1983).

Os frutos de *S. cumini* foram utilizados para a avaliação da atividade antimicrobiana de extratos etanólicos, utilizando diferentes concentrações e métodos extrativos, nos quais obteve uma concentração mínima entre 1250,0 µg/mL a 312,5 µg/mL. (MIGLIATO 2005)

Foi relatado também, a indicação do extrato da casca seca do tronco dessa espécie para o tratamento da diarreia, adicionalmente ao de inflamações, na utilização por meio das vias de administração oral e tópica, veiculado em formas farmacêuticas diversas. (BLUMENTHAL *et al.* 1998)

Em outro estudo, administraram em ratos, o extrato hidroetanólico das cascas de *S. cumini*. Nos seus estudos relataram atividade anti-inflamatória comparável ao ácido acetilsalicílico nos modelos de inflamação utilizados (indução por carragenina, caolin-carragenina, formaldeído e por algodão). Esses autores sugeriram que a atividade pode ser atribuída à inibição de mediadores da inflamação tendo em vista que, os taninos, um dos constituintes do extrato, tem a propriedade de inibir a biossíntese de prostaglandinas. Essa pesquisa constatou que o extrato das cascas não induziu lesão gástrica em testes ulcerogênicos agudos e crônicos em ratos, apresentando assim, potente atividade anti-inflamatória, sem evidenciar efeitos colaterais na mucosa. (MURUGANADAN *et al.* 2002)

## 2.4 Trato gastrointestinal

### 2.4.1 Fisiologia intestinal

O sistema digestivo é composto por órgãos ocos que se comunicam sequencialmente com o meio externo em ambas as extremidades, assim como os órgãos associados que desempenham importante função secretora. Os próprios órgãos ocos compõem o trato gastrointestinal, formada pela cavidade oral, faringe, esôfago, estômago (cárdia, corpo, fundo, antro e piloro), intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e o intestino grosso (ceco, cólon e reto). Um processo diretamente dependente do trato gastrointestinal é a motilidade que, além de liberar o produto não digerido, também proporciona acomodação, mistura, trituração e progressão céfalo-caudal de nutrientes (AIRES, 2012).

A atividade intestinal do trato gastrointestinal é modulada por vários fatores, como o sistema nervoso central, o sistema nervoso entérico, hormônios intestinais, fatores mecânicos e o meio local neuro-humoral. O sistema nervoso entérico, por sua vez, é formado por uma rede de fibras nervosas, composto principalmente de neurônios inibitórios e neurônios excitatórios localizados nos plexos miontérico e submucoso (NAGAO et al., 2011).

Quanto a sua anatomia, o músculo liso gastrointestinal possui fibras musculares lisas individuais, que medem de 200 a 500 micrômetros de comprimento e de 2 a 10 micrômetros de diâmetro, se dispondo em feixes de até 1.000 fibras paralelas. Na camada muscular longitudinal, os feixes se estendem longitudinalmente no trato intestinal; na camada muscular circular, se dispõem em torno do intestino. No interior de cada feixe, as fibras musculares se conectam, eletricamente, por meio de grande quantidade de junções comunicantes, com baixa resistência à movimentação dos íons da célula muscular para a seguinte. (WATTERSON; RATZ; SPIEGEL, 2005).

Dessa forma, os sinais elétricos, que desencadeiam as contrações musculares, passam prontamente de uma fibra para a seguinte em cada feixe, porém, mais rapidamente, ao longo do comprimento do feixe do que radialmente. Cada feixe de fibras musculares lisas está, parcialmente, separado do seguinte por tecido conjuntivo frouxo, mas os feixes musculares se fundem uns aos outros em diversos pontos, de maneira que, na verdade, cada camada muscular representa uma rede de feixes de músculo liso. Desta forma, cada camada muscular funciona

como um sincício; isto é, quando um potencial de ação é disparado em qualquer ponto na massa muscular, geralmente se propaga em todas as direções no músculo. A distância que deve percorrer depende da excitabilidade do músculo; por vezes, ele é interrompido depois de alguns poucos milímetros e, outras vezes, percorre muitos centímetros ou, até mesmo, toda a extensão do trato intestinal (GUYTON e HALL, 2021)

O controle neuronal entérico da motilidade gastrointestinal é mediado através da neurotransmissão excitatória (principalmente colinérgica) e inibitória. Além dos neurônios adrenérgicos e colinérgicos, também estão presentes os nervos não-noradrenérgicos não-colinérgicos (NANC) que liberam neurotransmissores inibitórios, como exemplo o óxido nítrico (NO) e a adenosina 5'- trifosfato (ATP) (MITOLO-CHIEPPA et al., 1998; MATSUDA e MILLER, 2010).

Portanto, o comportamento de evacuação induzido pela estimulação autonômica e somática ocorre por uma combinação de múltiplos movimentos (coordenados ou não), envolvendo diferentes estruturas neuromusculares, seguindo as seguintes etapas: (1) contrações propulsivas colo-retais, de rápida duração e alta amplitude que podem ser sentidas como a “dor abdominal” que precede a evacuação; (2) distensão do reto pelas fezes, que promove a sensação de necessidade para evacuar; (3) relaxamento reflexo do esfíncter anal interno; (4) relaxamento voluntário do esfíncter anal externo e (5) aumento da pressão intra-abdominal, durante a manobra de valsalva, e uma quase retificação do reto com o canal anal, por uma adequada musculatura perineal (AMBROGINI JUNIOR e MISZPUTEN, 2002).

As funções motoras do intestino são realizadas pelas diferentes camadas de músculos lisos, responsáveis pelos espasmos do músculo liso intestinal e sua contração muscular. O início da resposta muscular contrátil ocorre por dois mecanismos principais: eletromecânico e farmacomecânico, ambos, por meio de diferentes vias moleculares, contudo ambas aumentam o nível intracelular de cálcio, portanto modificações na  $[Ca^{2+}]$  são as principais responsáveis pela regulação da contratilidade deste músculo, onde o aumento ou a diminuição do íon  $Ca^{2+}$  resulta em contração ou relaxamento, respectivamente (BROZOVICH et al., 2016). Entende-se que a difusão do  $Ca^{2+}$  pelo citoplasma celular é lenta e que para a ativação de processos dependentes de  $Ca^{2+}$  é necessário atingir uma alta concentração deste íon no meio (BERRIDGE, 2006).

Em geral, existem duas fontes deste íon sinalizador na célula: uma extracelular, que permite o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  para o citoplasma através dos canais de cálcio dependentes de voltagem (CaV) (CATTERALL, 2011), e outra intracelular, representada pelos estoques intracelulares, principalmente o retículo sarcoplasmático (RS), que liberam  $\text{Ca}^{2+}$  para o citosol (ARCHER et al, 2002).

O acoplamento eletromecânico leva a resposta contrátil através da despolarização de membrana diretamente associada ao aumento da concentração extracelular devido à entrada de íons. Na célula em estado de repouso, obedecendo ao gradiente eletroquímico, ocorre o efluxo de íons  $\text{K}^+$  para o meio extracelular, deixando a região perimembranar interna das células polarizadas negativamente. Com o aumento da concentração extracelular de  $\text{K}^+$ , ocorre a diminuição deste efluxo e os íons se acumulam na região perimembranar interna da célula, despolarizando-a. Promovendo assim a abertura de canais para cálcio dependentes de voltagem que levam ao influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  com consequente contração (SOMLYO e SOMLYO, 2003).

O acoplamento farmacomecânico é independente da despolarização celular, pode ser induzido pela interação de agonistas tais como carbacol e histamina, ligam-se a receptores acoplados à proteína G na membrana plasmática (KRISTINE; STULL, 1989). Nesse mecanismo após ativação dessa proteína há fosforilação de fosfolipases celulares, promovendo a hidrólise de fosfolipídios do tipo fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato associado à membrana, liberando o inositol 1,4,5 trisfosfato (IP3) e o diacilglicerol (DAG), que atuam em diferentes alvos (BERRIDGE, 2006). O DAG ativa a proteína quinase C (PKC), responsável pelo aumento da condutância iônica dos canais transmembranais para cálcio (do tipo L) e para potássio. Além disto a PKC também modula a sensibilidade do aparato contrátil ao cálcio. O IP3 é responsável pela liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  a partir do retículo sarcoplasmático (RS) para o citosol celular. Então o IP3 migra pelo citosol e se liga a receptores de membrana do retículo sarcoplasmático (IP3R), ativando a liberação de cálcio dos estoques intracelulares para o citoplasma celular. O DAG, por sua vez, ativa a proteína quinase C (PKC), que aumenta a condutância iônica dos CaV promovendo o influxo de cálcio através dos mesmos (KRISTINE; STULL, 1989).

Após o acoplamento e aumento da concentração de cálcio intracelular, ocorre a interação desses íons com a calmodulina (CaM), onde quatro íons de cálcio se ligam à CaM formando o complexo cálcio-calmodulina  $[(\text{Ca}^{2+})_4\text{-CaM}]$ . Esse

complexo atua com a enzima quinase da cadeia leve da miosina (MLCK), que fosforila a cadeia leve da miosina (MLC), que por sua vez, permite a interação entre a molécula de miosina com a de actina. E por fim ocorre a formação das pontes cruzadas e clivagem de ATP pela ativação da ATPase que resulta na contração do músculo liso (WEBB, 2003).

Quanto ao relaxamento no músculo liso, esse ocorre como resultado da remoção do estímulo contrátil, pois entende-se que o aumento de  $[Ca^{2+}]_C$  é o estímulo que leva à contração, conseqüentemente seu relaxamento se dá por diminuição dos níveis desse íon no citosol (SOMLYO et al., 2004) ou pela ação direta de uma substância que estimula a inibição do mecanismo contrátil (MORGAN, 1990).

A repolarização ou hiperpolarização da membrana plasmática pode ocorrer tanto pela abertura de canais para  $K^+$ , aumentando a condutância deste íon para o interior da célula, quanto mediado por substâncias que abrem diretamente os canais para  $K^+$  e aumentam o efluxo deste íon (ARCHER et al, 2002).

Por sua vez, o acoplamento farmacomecânico, pode relaxar o músculo a partir da via GPCR acoplado à proteína Gs, onde sua subunidade alfa ativa a adenilil ciclase (AC) e, como consequência, forma monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Esses mecanismos impedem a ativação da cadeia leve da miosina (MLC) e, como consequência, inviabilizam sua interação com os filamentos de actina, promovendo assim o relaxamento do músculo liso (WOODRUM e BROPHY, 2001).

Devido a isso, em geral fármacos espasmolíticos atuam reduzindo o tônus dos músculos lisos inibindo a sua contração ou induzindo o seu relaxamento por: inibição da entrada de  $Ca^{2+}$  através dos canais de cálcio operados por voltagem, direta) ou indiretamente por hiperpolarização da membrana (RANG e DALE, 2015).

#### *2.4.2 Farmacologia do aparelho digestório*

Diante das alterações no funcionamento normal do sistema intestinal, várias são as queixas que podem ser apresentadas pelo paciente, dentre elas podemos citar diarreia, perda de peso, endurecimento das fezes, cólica abdominal, urgência fecal e constipação (SHARMA et al., 2015).

Os medicamentos que alteram o trânsito intestinal são indicados de acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente pois existem drogas que aliviam a



constipação agindo como laxantes, aumentando a motilidade, como a domperidona, a metoclopramida e a cisaprida. E existem medicamentos para diminuir a motilidade do intestino, como os opiáceos e os antagonistas dos receptores muscarínicos, como a atropina, medicamento de uso restrito, e a escopolamina. Os antagonistas dos receptores muscarínicos atuam, em geral, por antagonismo competitivo com a acetilcolina pelos locais dos receptores muscarínicos em glândulas exócrinas e músculo liso. Eles inibem a inervação parassimpática e assim reduzem a secreção e a motilidade do trato gastrointestinal. Por esta razão, a ação dos antagonistas dos receptores muscarínicos é denominada neurotrópica (KOROLKOVAS 2016).

As drogas antidiarreicas diminuem a motilidade intestinal, tendo em vista que a diarreia resulta do movimento rápido de material fecal pelo intestino grosso, estas drogas reduzem as características da diarreia como a perda da consistência das fezes e o aumento da frequência de defecação e da massa fecal. Sua ação é produzida através de efeitos sobre o trânsito intestinal, o transporte da mucosa, ou o conteúdo da luz intestinal (BOLTON, 2006).

Contudo drogas usadas atualmente no tratamento da diarreia, como antibióticos e opiáceos, têm suas limitações, devido ao desenvolvimento de resistência bacteriana e ao aparecimento, por vezes, de constipação, respectivamente. Desse modo, diversos estudos vêm sendo realizados na tentativa de encontrar drogas que atuem predominantemente na secreção sem afetar a motilidade gastrointestinal, reduzindo deste modo a fluidez das fezes sem, contudo, causar constipação (FARTHING, 2000).

Diversas espécies de plantas são estudadas no mundo todo por suas ações antidiarreicas pois tais espécies contêm substâncias químicas responsáveis por exercer ações adstringente, antimicrobiana ou antiparasitária ajudando no controle da diarreia junto ao aumento da secreção e motilidade intestinal. Além de também reduzirem o trânsito intestinal e aumentarem a absorção de água (CACERES et al., 1990; ALMEIDA et al., 1995).

Essas características foram observadas em estudos, onde foi demonstrado o potencial da atividade antidiarreica do extrato aquoso bruto das folhas de *Psidium guajava* (goiabeira), *Stachytarpheta cayenensis* (gervão), *Polygonum punctatum* (polígono ou pimenta d'água), *Eugenia uniflora* (pitangueira) e *Aster squamatus* (zé-da-silva) em modelos de transporte intestinal de água em ratos e trânsito gastrointestinal em camundongos. (ALMEIDA et al., 1995)

Para se ter uma melhor ideia da ação dos espasmolíticos, explica-se que as contrações intestinais são reguladas principalmente pela ativação dos receptores muscarínicos e a desregulação do peristaltismo causa problemas como diarreia e cólicas. Portanto, é de extrema importância a busca de novas substâncias ou complexo de substâncias que venham a diminuir estes problemas. (BROWN E TAYLOR, 2006)

Tendo conhecimento da importância dos produtos naturais como fonte de substâncias potencialmente terapêuticas aliado a busca por substâncias que interfiram no metabolismo do  $\text{Ca}^{2+}$ , o músculo liso se tornou uma alternativa para o desenvolvimento de técnicas que possibilitem essa investigação, pois há um grande interesse em se investigar fármacos com ação espasmolítica e que produzam menos efeitos colaterais quando comparados ao arsenal terapêutico atual (GHANADIAN et al., 2017).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão integrativa sobre o potencial antiespasmódico da espécie *Syzygium cumini* (L.) Skeels, com a finalidade de registro e disseminação da importância do conhecimento científico

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a produção científica quanto ao potencial antiespasmódico de *S. cumini*;
- Analisar a existência de lacunas ou problemas para nortear futuros estudos.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

Foi realizado um estudo descritivo ou exploratório baseado na revisão integrativa da literatura, que por sua vez, é um método com finalidade de analisar e sintetizar a produção científica de acordo com um tema ou questão investigados, apontando lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Através desse método, é possível incluir estudos qualitativos e/ou quantitativos, revisões, dentre outros, proporcionando uma compreensão mais completa do tema de interesse (ERCOLE et al., 2014).

Essa pesquisa não teve envolvimento direto ou indireto com seres humanos e, portanto, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética para o cumprimento das normas institucionais de acordo com a resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012.

### **4.2 Etapas da revisão integrativa**

Para a construção da revisão integrativa, foram seguidas seis etapas distintas dispostas a seguir:

#### *4.2.1 - Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa:*

O tema e seleção da hipótese ou elaboração da questão de pesquisa foi realizada identificando um problema para definir o propósito da revisão, através do método híbrido (dedutivo ou indutivo). O método dedutivo refere-se a um material previamente consultado considerado de interesse, podendo ajudar para nortear o pesquisador na tomada inicial de decisão ou identificação de uma problemática, utilizando-se de palavras chaves ou descritores desse material em particular. A partir disso, foi empregado a técnica de revisão integrativa de forma sistemática para construção de hipóteses ou questões de forma indutiva, ou seja, após leitura dos títulos e/ou resumos quando necessário, foram melhor definidos, pois estão ligados aos dados observados de forma impessoal (SILVA, 2014).

Portanto, pelo método híbrido mencionado acima, utilizou-se o artigo de MONTEIRO *et al* (2017), e se chegou a seguinte pergunta: Quais as evidências científicas sobre o uso de *Syzygium cumini* como antiespasmódico?

#### 4.2.2 Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos

Foram utilizadas as bases de dados virtuais 'LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PUBMED (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), *Cochrane Library*, Google Acadêmico, Repositório LUME e as bibliotecas virtuais de teses e dissertações das Universidades Federais e Estaduais do Brasil do Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Tido como descritores para coleta de dados: Plantas medicinais, fitoterápicos, substâncias isoladas, atividades antiespasmódica, *Syzygium cumini*, canais de cálcio, músculo liso. Para análise e compreensão do conteúdo dos artigos foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos originais que utilizaram instrumentos qualitativos e quantitativos cujo tema abordara atividade antiespasmódica da *S. cumini* nos últimos 50 anos com disponibilidade de texto completo. Não foram feitas restrições em relação à língua e nem ao desenho do estudo. Foram excluídos artigos originais que não referenciavam no título, no resumo ou no texto, o assunto abordado nesta revisão, capítulos de livros, editoriais e artigo não disponíveis na íntegra, assim como artigos duplicados em outras bases de dados.

#### 4.2.3 Análise e categorização

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram analisados e categorizados quanto ao título, objetivos e abordagem.

Os resultados dessas análises foram dispostos na forma de tabelas e gráficos, com o intuito de facilitar a compreensão dos mesmos e permitir uma melhor compreensão das atividades terapêuticas mais promissoras de *S. cumini*.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas nas bases de dados resultaram em 612 trabalhos, distribuídos da seguinte forma: 22 publicações na Biblioteca de Teses e Dissertações, 74 na BVS, 2 no LILACS, 3 no SCIELO, 188 no PUBMED, 10 no Cochrane, 30 no LUME e 283 no Google Acadêmico (Tabela 1).

**Tabela 1** – Quantitativo de documentos obtidos nas principais bases de dados de literatura científica de acordo com a pesquisa realizada no período de 22/02/2021 a 22/07/2021 relacionando *Syzygium cumini* (L.) Skeels à atividade antiespasmódica, músculo liso, canais de cálcio e fitoquímicos.

Base de Dados	Descritores				Total
	Syzygium cumini AND Antispasmodic	Syzygium cumini AND Smooth Muscle	Syzygium cumini AND Calcium Channels	Syzygium cumini AND Phytochemicals	
LILACS	0	0	0	2	2
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	1	1	21	51	74
PUBMED	3	45	13	127	188
SCIELO	0	0	0	3	3
Cochrane Library	0	0	0	10	10
Repositório LUME	1	3	8	18	30
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	0	1	1	20	22
Google Acadêmico	Syzygium cumini and Antispasmodic and Smooth muscle and Calcium channels and Pytochemical				283

Fonte: Autoria Própria

Após leitura dos títulos de todos os documentos foram selecionados 50 estudos para leitura dos resumos. Finalizada a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados apenas 30 trabalhos para leitura integral. Posteriormente, esses 30 documentos passaram por leitura crítica integral considerando como critérios de análise informações relacionadas às ações farmacológicas de *S. cumini*, sua atividade antiespasmódica e seus componentes fitoquímicos. Após essa etapa,

foram excluídos 7 documentos e restou apenas 23 estudos que foram utilizados como fonte desta revisão integrativa (Figura 2).

**Figura 2** – Diagrama de fluxo da seleção de documentos para inclusão na revisão integrativa



Fonte: Autoria Própria

Sabendo-se da ampla ação dessa espécie no músculo liso, os resultados da pesquisa focaram-se em levantar evidências científicas que comprovassem a ação antiespasmódica no sistema gastrointestinal.

### 5.1 Análise segundo tipo de abordagem

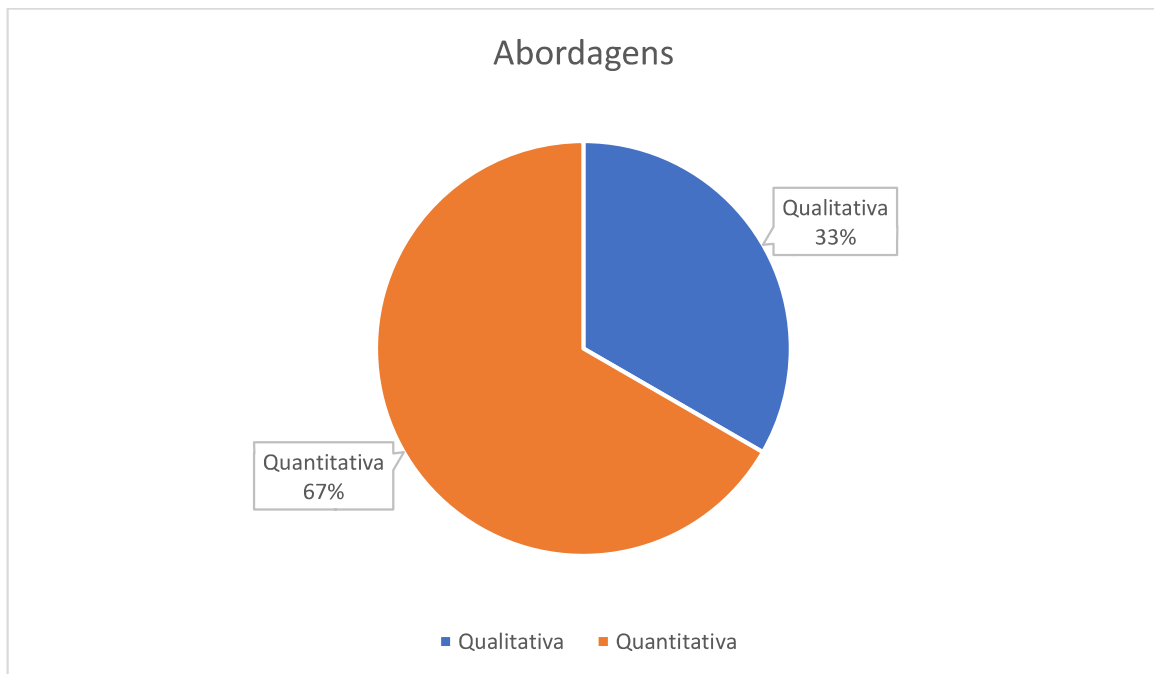
A pesquisa qualitativa busca compreender os fenômenos humanos, buscando obter uma visão detalhada e complexa por meio da análise científica dos pesquisadores. Esse tipo de pesquisa se concentra no significado dos fenômenos e processos sociais. Os pressupostos básicos desse tipo de pesquisa são: focar principalmente no processo, não diretamente nos resultados e produtos; em vez disso, buscar informações diretamente na barra de pesquisa; enfatizar a descrição e explicação dos fenômenos; usar processos indutivos para construir conceitos, hipóteses e teoria (KNECHTEL, 2014).

Por sua vez, a pesquisa quantitativa é uma modalidade de pesquisa que atua sobre um problema humano ou social baseada no teste de uma teoria e composta por variáveis quantificadas em números, as quais são analisadas de modo estatístico, com o objetivo de determinar se as generalizações previstas na teoria se sustentam ou não. Significa que ela se preocupa com a quantificação dos dados, comprovando se uma teoria é válida ou não a partir de análises estatísticas (FERREIRA 2015). A pesquisa quantitativa está ligada diretamente à quantificação dos dados, na experimentação, na mensuração e no controle rigoroso dos fatos.

Tais dados serão apresentados em forma de tabelas, gráficos ou textos (DEMO, 2013).

A maioria dos trabalhos (67%) que retratam a atividade antiespasmódica de *S. cumini* utilizaram o método quantitativo, com escassez de estudos que abordem especificamente a atividade antiespasmódica (Figura 3).

**Figura 3** – Distribuição dos documentos analisados na revisão integrativa sobre a atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels de acordo com o tipo de abordagem empregada.



Fonte: Autoria Própria

Os trabalhos quantitativos expressaram seus resultados e experimentos obtidos em laboratórios com animais experimentais e com o ambiente controlado (Quadro 2). Quanto aos trabalhos qualitativos, a grande maioria desses estudos são de natureza mais ampla, retratando as mais estudadas atividades farmacológicas da planta, como atividade hipotensora, assim como seu efeito anti-hiperglicemiante entre outras atividades (Tabela 2).



**Tabela 2** – Categorização dos artigos selecionados relacionados a atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels segundo o tipo de abordagem.

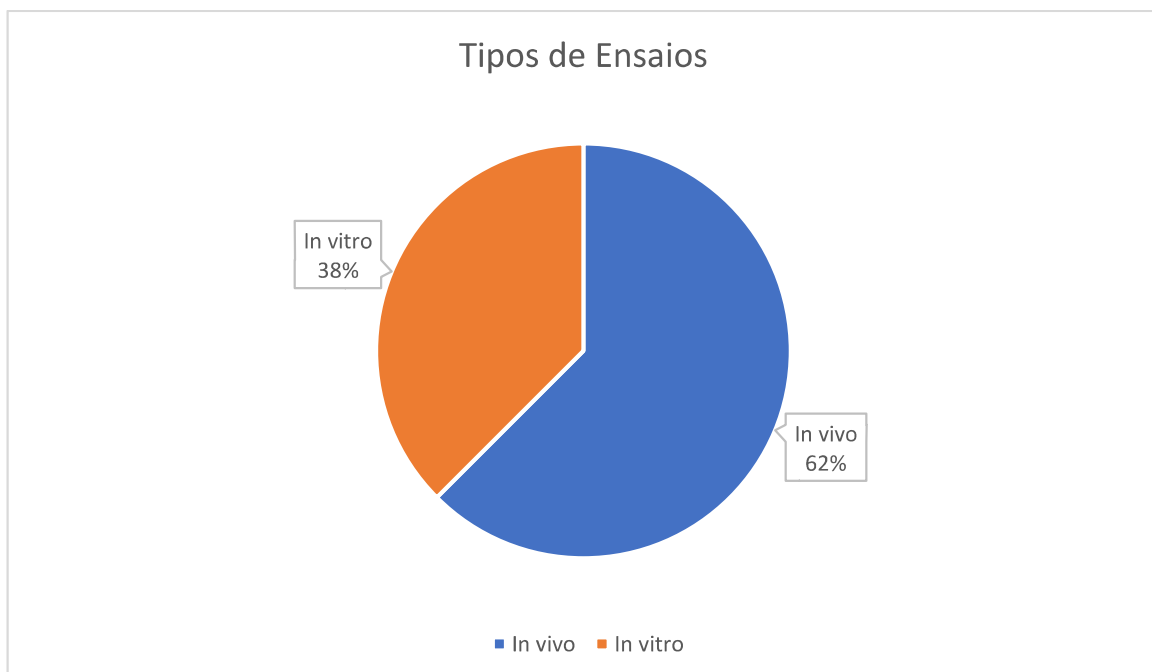
<b>Título do artigo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Abordagem</b>
Peripheral analgesic and anti-diarrheal activities of leaf of <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeel	Avaliar atividades analgésica e antidiarreica periférica das folhas em camundongo	Quantitativa
Antidiarrhoeal activity of seeds of <i>Syzygium cumini</i>	Avaliar atividades antidiarreica, antimotilidade e anti-secretora das sementes em camundongos	Quantitativa
Antidiarrhoeal and antispasmodic activity of leaves of <i>Syzygium cumini</i> L. (Myrtaceae) mediated through calcium channel blockage	Avaliar atividades antidiarreica e antiespasmódica das folhas em roedores	Quantitativa
An <i>in-vitro</i> study on <i>Eugenia jambolana</i> plant extract in isolated rabbit ileum showing spasmolytic effect	Avaliar efeito espasmolítico do fruto em coelho	Quantitativa
Phytochemical profile and investigation of the spasmolytic activity of hydroalcoholic extract of <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels seeds	Realizar análise fitoquímica e avaliar atividade espasmolítica das sementes em ratos	Quantitativa
Thrombolytic, CNS depressant and anti-diarrhoeal activities of ethanolic extract of bark of <i>Syzygium cumini</i> L. Skeels: an <i>in-vivo</i> and <i>in-vitro</i> study	Criar conhecimentos científicos que validem o uso tradicional da casca em trombose, depressão do SNC e em casos de diarreia.	Quantitativa
Laxative effect of <i>Eugenia jambolana</i> crude leaf bud extract	Avaliar atividade laxante das folhas em ratos e sapos	Quantitativa
Screening of anti-diarrhoeal profile of some plant extracts of a specific region of West Bengal, India	Avaliar atividade antidiarreica da casca de diferentes regiões da Índia em ratos	Quantitativa
Estudo farmacognóstico do jambolão <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Padronizar droga vegetal por estudos morfoanatômicos e fitoquímicos do óleo essencial	Qualitativa
Bioactive compounds and ethnomedicinal uses of <i>Syzygium cumini</i> (L.) skeels – a comprehensive review	Identificar compostos bioativos e propriedades benéficas à saúde por revisão de literatura de estudos etnodirigidos	Qualitativa
Recent advances in pharmacological potential of <i>Syzygium cumini</i> : a review	Identificar ações farmacológicas por revisão de literatura de estudos científicos.	Qualitativa
Phytochemistry, traditional uses and pharmacology of <i>Eugenia jambolana</i> Lam. (black plum): a review	Identificar aspectos farmacológicos e fitoquímicos por revisão de literatura de estudos científicos.	Qualitativa

Fonte: Autoria Própria

Em estudos experimentais, a análise *in vivo* é importante para o estudo de fenômenos dinâmicos e para estudos que exigem que as células mantenham suas atividades vitais. Por isso, na análise *in vivo* a observação é feita geralmente imediatamente após a coleta, conservando-se assim todas as características vitais do objeto de estudo. Já o estudo *in vitro*, designa todos os processos biológicos que têm lugar fora dos sistemas vivos, no ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em recipientes de vidro (FERREIRA et al., 2003).

No caso dos trabalhos quantitativos que abordaram a atividade antiespasmódica, a maioria (62%) utilizou modelos experimentais *in vivo* (Figura 4). Esse modelo animal reproduz diversos aspectos fisiológicos, bioquímicos, imunológicos e patológicos semelhantes aos humanos com confiabilidade e reprodutibilidade em condições de laboratório. Outro fator relevante é a possibilidade de analisar os processos de doenças crônicas descritas em humanos em um curto período de tempo (GRAGNANI et al., 2003).

**Figura 4** – Distribuição dos documentos analisados na revisão integrativa sobre a atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels de acordo com o tipo de estudo conduzido.



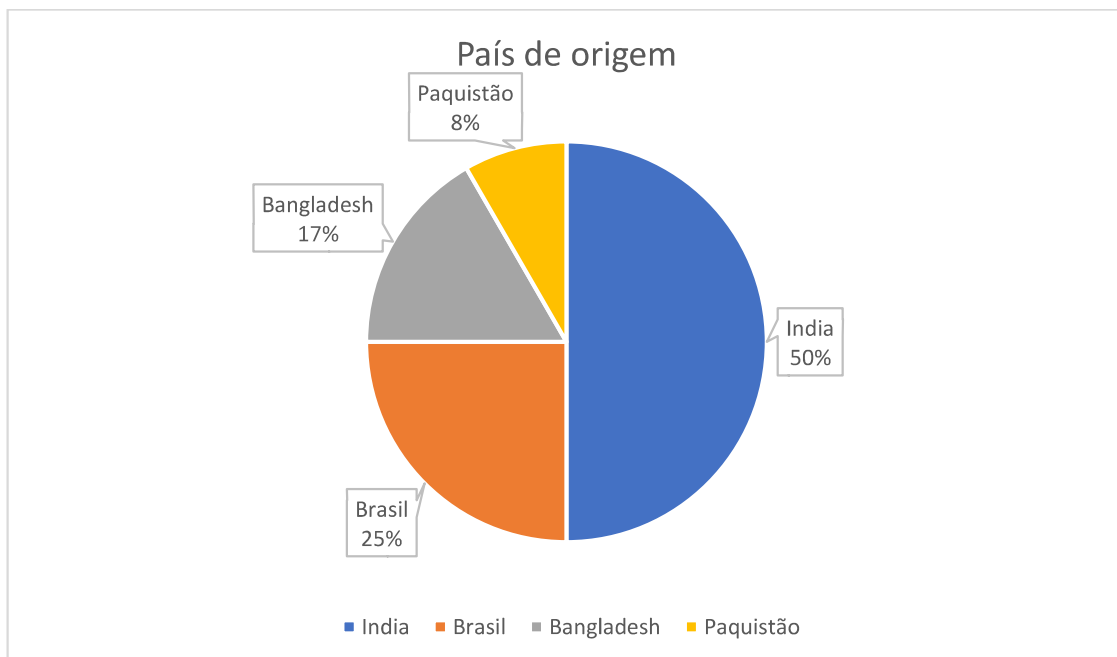
Fonte: Autoria Própria

Em nosso estudo, a maioria dos trabalhos *in vivo* foram realizados em ratos e camundongos (Tabela 2), haja vista que são os modelos experimentais mais utilizados na pesquisa biomédica (FERREIRA, 2005).

Os trabalhos que realizaram experimentos *in vitro*, utilizaram majoritariamente segmentos de jejuno de camundongos e ratos suspensos em líquidos e solução salina específica, em temperatura adequada que simulam a condição do corpo necessária para que o órgão permaneça com suas condições vitais e assim analisar os efeitos específicos naquele órgão (Tabela 2).

A Figura 5 representa a distribuição dos 12 artigos selecionados conforme seu país de origem. Assim, a maioria dos artigos (50%) é da Índia, merendo destaque também o Brasil, que ficou na segunda posição, com 25% dos documentos analisados, seguido por Bangladesh e Paquistão, com 17% e 8%, respectivamente. Vale destacar que as primeiras publicações acerca da temática “Atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini*” têm origem na Índia, assim como a própria planta é de origem indiana (DANADIO, 1998). O que pode ter causado uma maior influência nos pesquisadores do país e, conseqüentemente, um maior número de trabalhos publicados sobre o assunto.

**Figura 5** – Distribuição dos documentos analisados na revisão integrativa sobre a atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels conforme o país de origem do estudo.



Fonte: Autoria Própria

## 5.2 Análise dos estudos *in vivo*

Nos estudos analisados, o óleo de rícino foi o método utilizado para induzir diarreia nas cobaias (Tabela 3). O óleo de rícino ou óleo de mamona é o principal indutor de atividade diarreica em modelos experimentais. Uma das vantagens do modelo que utiliza esse óleo é a sua alta reprodutibilidade de excreção de fezes não formadas após uma hora de aplicação do laxante (BORRELLI et al., 2006). Após a ingestão oral, o óleo de rícino é emulsificado no intestino pela bile e hidrolisado pelas lipases pancreáticas, em glicerol e ácido ricinoleico, sendo esse último seu componente farmacologicamente ativo e responsável pela atividade diarreica do óleo (AKINDELE; ADEYEMI, 2006).

**Tabela 3** – Estudos *in vivo* da atividade antidiarreica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels publicados entre 1998 e 2019.

<b>Estudos <i>in vivo</i> da atividade antidiarreica</b>				
<b>Autores</b>	Mukherjee et al. (1998)	Shamkuwar et al. (2012)	Abedin et al. (2018)	Kayser et al. (2019)
<b>Órgão vegetal</b>	casca	semente	Casca	folhas
<b>Tipo de extrato</b>	etanólico	aquoso	Etanólico	metanólico
<b>Dose testada (mg/kg)</b>	400	125, 200 e 500	200 e 400	200 e 400
<b>Controle positivo</b>	difenoxilato (5 mg/kg)	loperamida (2 mg/kg)	loperamida (5mg/kg)	loperamida (50 mg/kg)
<b>Controle negativo</b>	tragacanto	água destilada	água destilada	solução salina
<b>Animal</b>	rato	camundongo	camundongo	camundongo
<b>Indução</b>	Óleo de rícino	Óleo de rícino	Óleo de rícino	Óleo de rícino
<b>Eficiência quanto controle positivo</b>	ao Menos eficiente	Menos eficiente	Menos eficiente	Menos eficiente

Fonte: Autoria Própria

Vários mecanismos têm sido propostos para a diarreia induzida pelo óleo de mamona. Estes incluem a inibição da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase intestinal, que reduz a absorção normal de líquidos (PHILLIPS et al., 1965); ativação da adenilato ciclase

levando a um aumento do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) na mucosa, que medeia o acúmulo de secreção no intestino delgado e cólon e afeta a contratilidade da musculatura lisa intestinal (GAGINELLA e BASS, 1978); assim como a estimulação da síntese de prostaglandinas, que por sua vez inibe a reabsorção de NaCl e água (CAPASSO et al., 1986); além de estimular a secreção do fator ativador de plaquetas (PAF), que é um dos possíveis mediadores dos danos intestinais induzidos pelo óleo de mamona (CAPASSO et al., 1992). Embora muitos mecanismos tenham sido propostos para os efeitos laxativos do óleo de mamona, seu mecanismo de ação não foi claramente definido.

Constatou-se também a predominância do emprego de loperamida como controle positivo na maioria dos estudos analisados (Tabela 3). Essa droga é amplamente utilizada no manejo de doenças diarreicas que efetivamente antagoniza a diarreia induzida pelo óleo de rícino (ABDULLA, 2008).

Os estudos *in vivo* demonstraram as atividades antidiarreica das sementes e casca de *S. cumini*; entretanto, de modo menos eficiente em comparação com o controle positivo dos estudos analisados e de modo dose-dependente (Tabela 3).

Os efeitos antimotilidade também mostram ser dose-dependente, assim como na ação antidiarreica. E da mesma forma, na maioria dos estudos de antimotilidade, *S. cumini* se mostrou menos eficiente do que a droga padrão, utilizada no controle positivo, exceto nas pesquisas de Mukherjee *et al.*, (1998) e Sivakumar *et al.*,(2011), onde a motilidade nas doses testadas foi superior e semelhante ao do controle, provavelmente em razão do emprego de modelos experimentais em ratos e rãs, respectivamente (Tabela 4). Qualquer que seja o modelo experimental selecionado para a pesquisa há necessidade de análise crítica das limitações inerentes às diferenças fisiológicas e anatômicas, com relação aos humanos e a doença experimental, pois dependendo do tipo de animal a resposta fisiológica será diferente.

**Tabela 4** – Estudos *in vivo* da atividade antimotilidade gastrointestinal de *Syzygium cumini* (L.) Skeels publicados entre 1998 e 2018.

<b>Atividade antimotilidade</b>					
<b>Autores</b>	Mukherjee et al. (1998)	Sivakumar et al. (2011)	Shamkuwar et al. (2012)	Souza Monteiro et al. (2018)	Abedin et al. (2018)*
<b>Órgão vegetal</b>	casca	broto foliar	semente	Folhas	casca
<b>Extrato vegetal</b>	etanólico	Aquoso	aquoso	Hidroalcoólico	etanólico
<b>Dose testada</b>	400 mg/kg	1 mg/mL 2 mg/mL 3 mg/mL	500 mg/kg	100 mg/kg 250 mg/kg 1000 mg/kg	200 mg/kg 400 mg/kg
<b>Controle positivo</b>	atropina (0,1 mg/kg,IP)	bisacodil (10 mg/kg)	atropina (5 mg/kg IP)	atropina (1 mg/kg VO)	loperamida (5mg/kg)
<b>Controle negativo</b>	tragacanto	tragacanto	água	solução salina	água
<b>Animal</b>	ratos	Rã	camundongo	Camundongo	camundongo
<b>Indução</b>	carvão	Carvão	carvão	Carvão	carvão
<b>Eficiência quanto ao controle positivo</b>	Mais eficiente	Eficiência semelhante	Menos eficiente	Menos eficiente	Menos eficiente

\*Dados não foram estaticamente significativos ( $p > 0,05$ )

Fonte: Autoria Própria

Os estudos sugerem que o efeito contrátil de *S. cumini* é mediado provavelmente através de um mecanismo semelhante à acetilcolina, utilizada como controle positivo da maioria dos estudos (Tabela 4). Um neurotransmissor liberado pelo sistema nervoso parassimpático, a acetilcolina atua no intestino estimulando os subtipos de receptores muscarínicos M3; a atropina, por exemplo, bloqueia todos os receptores muscarínicos. Através desse mecanismo, a acetilcolina consegue desempenhar um importante papel fisiológico na regulação dos movimentos peristálticos.

É importante frisar que mesmo em doses mais altas, os estudos não relataram mortes dos animais testados (Tabela 4), mostrando uma certa segurança no emprego dessa espécie vegetal nos tratamentos antidiarreicos testados.

### 5.3 Análise dos estudos *in vitro*

Os estudos *in vitro* mostraram que a atividade antiespasmódica de *S. cumini* é dose-dependente tanto em frutos quanto em folhas (Tabela 5). Sabe-se que a contração no liso músculo do intestino em resposta a vários agentes é muitas vezes composto por duas fases: fásica, componente rápido e insustentável seguido por um componente tônico, lento e sustentado. O mecanismo responsável pelo componente fásico está relacionado com a ativação de um receptor metabotrópico acoplado à proteína G. Por outro lado, o componente tônico é principalmente mediado pelo influxo de cálcio através de canais de cálcio dependentes de voltagem (CaV) (CHRISTEN, 1990)

Agonistas como o carbacol e histamina ligam-se a receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e ativam a cascata de fosfoinositídeos, usualmente através da produção de IP3 mediada pela proteína Gq, estimulando, assim a liberação de  $Ca^{2+}$  do RS (CATTERALL et al, 2005).

No jejuno de rato isolado os receptores metabotrópicos do tipo M3 são os principais responsáveis. para o componente fásico da contração. Esses receptores são responsáveis por iniciar a contração muscular intestinal em resposta à ligação da acetilcolina (ACh) que leva a uma cascata de sinalização celular aumentando o influxo de cálcio intracelular. Esse neurotransmissor é liberado por neurônios pós-ganglionares parassimpáticos que inervam o trato digestivo (WEISER et al., 1997).

Monteiro *et al* (2020) verificaram se planta a exerce um antagonismo nos receptores para isso o efeito do extrato hidroalcoólico de *S. cumini* foi verificado nas curvas de resposta de concentração cumulativa à adição de ACh, o efeito máximo para acetilcolina foi reduzido em 17,8, 34,3 e 57,3%, para as doses de 50, 150, e 300, sugerindo um antagonismo não competitivo. No mesmo trabalho, o extrato hidroalcoólico de *S. cumini* relaxou de maneira significativa e dependente de concentração o íleo de cobaia pré-contraído com 75 mM de KCl. O autor sugeriu que a ação se dá por meio do bloqueio do influxo de  $Ca^{2+}$  através dos canais de cálcio operados por voltagem (CaV). Nos estudos de Muhammad *et al.* (2014) em testes *in vitro* em íleo de coelho, a planta antagonizou as contrações fásicas induzidas por histamina, acetilcolina, serotonina e cálcio de maneira significativa e dependente de concentração. O extrato aquoso utilizado nos experimentos de Sivukamar *et al.* (2011), também apresentou efeito espasmogênico dependente de concentração

quando aplicado sobre o íleo de rãs isolado, que foi inibido na presença de atropina, um antagonista muscarínico não seletivo.

**Tabela 5** – Estudos *in vitro* da atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels publicados entre 2011 e 2020.

<b>Atividade antiespasmódica</b>			
<b>Autores</b>	Sivakumar et al. (2011)	Muhammad et al. (2014)	Souza Monteiro et al. (2020)
<b>Órgão vegetal</b>	Broto foliar	Frutos	Folhas
<b>Extrato vegetal</b>	Aquoso	Hidroalcoólico	Hidroalcoólico
<b>Dose testada</b>	1 g/mL	1mg, 2mg, 3mg e 5mg	100, 250 e 1000 mg /kg
<b>Animais</b>	Rã	Coelhos	Roedores
<b>Inibidor</b>	Atropina	Atropina	Atropina
<b>Indução</b>	acetilcolina	acetilcolina, histamina, serotonina e cálcio	KCl 75 mM (acoplamento eletromecânico)
<b>Mecanismo de ação</b>	colinérgico	interação receptores muscarínicos	com bloqueio do influxo de cálcio por CaV
<b>Resultado</b>	Positivo	Positivo	Positivo

Fonte: Autoria Própria

#### 5.4 Toxicidade

A disponibilização para a sociedade de plantas medicinais na forma de derivados de drogas vegetais ou fitoterápicos, é exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que o produto esteja criteriosamente avaliado principalmente quanto ao seu potencial toxicológico, objetivando ofertar um produto de qualidade e que não ofereça risco à saúde do homem (CARVALHO et al., 2007; BRASIL, 2014).

Muitas substâncias químicas podem apresentar um potencial efeito tóxico que pode ser prejudicial para o organismo, e esse efeito varia em função da concentração. Logo, a toxicidade é definida como a capacidade de uma substância



de causar algum efeito danoso sobre o organismo, devido às suas propriedades químicas e à sua concentração (FONSECA et al., 2008).

A grande maioria dos testes toxicológicos na avaliação da atividade antiespasmódica de *S. cumini* foram do tipo agudo (Tabela 6). Os ensaios toxicológicos podem ser subdivididos em *in vitro* e *in vivo*, sendo este ainda classificado em agudo, subagudo, subcrônico e crônico, caracterizados e diferenciados principalmente sob o tempo de exposição do organismo-teste a substância e seu potencial de extensão tóxica (KNIE e LOPES, 2004).

**Tabela 6** – Toxicidade na avaliação da atividade antiespasmódica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels publicados entre 2007 e 2012.

TOXICIDADE AGUDA							
Órgão vegetal	Extrato	Animal	Via	Dose (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	Autor	
folha	HA	camun dongo	oral	100	a	SM	Silva (2012)
			peritonial	600			
	ME	rato	oral	500, 1000, 2000	e	SM	Silva (2012)
			peritonial				
casca	ME	camun dongo	oral	3500		SM	Roy et al. (2011)
			oral	10, 100, 1000	e	3873	Ugbabe et al. (2010)
casca	ME	camun dongo	oral			> 5.000	Ugbabe et al. (2010)
semente	ME	camun dongo	oral	5, 300, 2000	50, e	SM	Kumar et al. (2007)
	AE	camun dongo	oral	5, 300, 2000	50, e	SM	Kumar et al. (2007)
TOXICIDADE CRÔNICA							
Órgão vegetal	Extrato	Animal	Via	LD50 (mg/kg)	Alterações		Autor
					BIOQUI	MORFO	
folha	HA	rato	oral	500, 1000, 2000	e sim	não	Silva (2012)

Legenda: HA = Hidroalcoólico; ME = metanólico; AE = acetato de etila; SM = sem mortes; BIOQUI = bioquímicas; MORFO = morfológicas.

Fonte: Autoria Própria

A ausência de alterações morfológicas significativas nos estudos analisados sugere que *S. cumini* não exerce efeitos tóxicos agudos ou crônicos pela administração oral. Os estudos sugerem ainda que o emprego das cascas apresenta maior segurança do que as folhas em razão dos valores de LD50% apresentados (Tabela 6).

### 5.5 Caracterização Fitoquímica e Efeito Antidiarreico

A caracterização química é importante pois consegue identificar quais metabólitos secundários estão presentes em uma determinada espécie, pois compostos podem sofrer variações quantitativas ou qualitativas influenciadas pelos principais fatores: ambiental, ontogenética e hereditária (KYRIACOU et al., 2019).

Embora o papel dos metabólitos secundários seja defender a planta, são extremamente importantes para a saúde humana. Os flavonóides, por exemplo, podem desempenhar um papel importante na prevenção de distúrbios gastrointestinais, como diarreia e cólicas (OTEIZA et al., 2018). Além disso, muitas plantas medicinais contendo flavonóides apresentam atividade antiespasmódica (SADRAEI et al., 2018).

Quanto a fitoquímica, a planta em estudo apresenta uma grande diversidade metabólitos secundários como taninos, alcalóides, esteróides, flavonóides, terpenos, ácidos graxos, além de vitaminas e minerais, que variam conforme a parte analisada (MIRANDA, et al., 2013).

Srivastava e Chandra (2013), descrevem e analisam em seus estudos os principais componentes de diferentes partes de *S. cumini*. No fruto, encontra-se o ácido málico, com traços de ácido oxálico, ácido gálico e taninos que conferem adstringência, além de antocianinas responsáveis pela sua cor roxa, com destaque para as cianidinas di-glicosídeos. Nas sementes, encontra-se a clorofila, ácidos graxos insaturados, resina, albúmen, taninos e compostos fenólicos tais como o ácido elágico, ácido gálico, ácido caféico e ácido ferúlico, além de rutina e quercetina. Nas cascas do caule: ácido betulínico,  $\beta$ -sitosterol, friedelina, epifriedelanol e um éster de epifriedelanol, os principais flavonóides são kampferol-3-glucosido, quercetina, miricetina, e ainda o ácido gálico. Vários flavonóides, terpenóides e compostos fenólicos, como sitosterol, ácido betulínico, quercetina,

miricetina, kampferol foram relatados por estar presentes nas folhas da planta (TORRES, 2015).

O potencial antiespasmódico e as propriedades antidiarreicas de *S. cumini* podem ser devido a presença de taninos, alcalóides, saponinas, flavonóides, esteroides ou terpenos presentes na vegetação. Pesquisas anteriores provaram que antidisentéricos e propriedades antidiarréicas têm sido comumente devido à presença de taninos, alcalóides, saponinas, flavonóides e triterpenos (BAKARE 2011).

O ácido tânico e os taninos estão presentes em muitas plantas e elas desnaturam proteínas formando tanato de proteína, que torna a mucosa intestinal mais resistente e reduz a secreção (TRIPATHI, 1994). Tanatos de proteínas tornam a mucosa mais resistente e portanto, diminuem a secreção (GALVEZ 1993).

Outros estudos mostram que os constituintes antiespasmódicos presentes em várias plantas medicinais medeiam seu efeito geralmente bloqueando o canal de cálcio (GHAYUR et al., 2006; GILANI et al., 2006; SHAH et al., 2010). Resultados de inibição das respostas contráteis ao cálcio da planta foram encontrados em estudos anteriores com o extrato hidroalcoólico de *S. cumini* por Ribeiro (2014), na preparação de anéis de artérias vasculares isolados de ratos normotensos e espontaneamente hipertensos. Esses efeitos também foram atribuídos à presença de flavonóides detectados por triagem fitoquímica (ABREU et al., 2002; RIBEIRO et al., 2014).

## 6. CONCLUSÃO

Em suma, o uso de *Syzygium cumini* como agente antiespasmódico mostrou-se eficaz e seu uso foi comprovadamente seguro, porém, torna-se importante isolar e confirmar a identidade dos compostos por métodos espectroscópicos, como UV, IR, espectrometria de massa e nuclear magnética ressonância. O efeito antiespasmódico da planta pode ser influenciado por diversos fatores, como o solvente utilizado, a concentração do extrato utilizado e até mesmo a parte da planta testada. Mais pesquisas e combinações de cada parte devem ser realizadas para elucidar o efeito sinérgico de cada parte responsável pela atividade antiespasmódica. Para rastrear a composição química exata responsável pela atividade observada, ela deve ser isolada por fracionamento farmacológico guiado por bioensaio. Isso será muito útil para identificar o verdadeiro agente antiespasmódico utilizado pela planta, responsável pelo tratamento de doenças gastrointestinais.

## 7. REFERÊNCIAS

ABDULLA YA. Possible Anti-Diarrheal Effect of the date Palm (Phoenix dactylifera L) Spathe Aqueous Extract in Rats. *Scient J King Faisal Univ* 2008.

ABHISHEK KS, VINOD KV. Syzygium cumini: an overview. *Chem Pharm Res*; 3(3): 108-13, 2011.

ABREU IC, SILVA SN, RIBEIRO RM, BAIMA CFS, OLEA RSG, BORGES ACR, BORGES MOR. Efeito dos extratos de Jatropha gossypifolia L., Passiflora edulis Sims. e Syzygium jambolanum D.C. na disponibilidade de íons cálcio. **Rev. Cienc. Saúde.** 4:41-46, 2002.

AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASILIO, I. J. L. D.; FREITAS, P. F.; FILHO, J. M. B. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Rev. Bras. Farma.**, v.18, n.3, pp.472-508, 2008.

AGRA, M.F. et al. Medicinal and poisonous diversity of the flora of "Cariri Paraibano", Brazil. **Journ. Ethnoph.**, v.111, p.383-395, 2007b.

AIRES, M. M.; CASTRUCCI, A. M. L. *Fisiologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1335 p., 2012.

AKATA, T. Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone: regulatory mechanisms modulating Ca<sup>2+</sup> mobilization and/or myofilament Ca<sup>2+</sup> sensitivity in vascular smooth muscle cells. **Journ. Anest.**, v. 21, n. 2, p. 232-242, 2007.

AKINDELE, A. J.; ADEYEMI, O. O. Evaluation of the antidiarrhoeal activity of Byrsocarpus coccineus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 108, p. 20-25, 2006.

ALBERTON, J. R.; A. RIBEIRO; L.V. S. SACRAMENTO; S. L. FRANCO & M. A. P. LIMA. Caracterização farmacognóstica do jambolão [Syzygiumcumini (L.) Skeels]. **Rev. Bras.Farmac.**11 (1): 37-50, 2001.

ALBUQUERQUE, U.P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. **Rev. Bras. Farmacog.**, v.16, p.678-689, 2006.

ALMEIDA, C. E.; KARNIKOWSKI, M. G. O.; FOLETO, R.; BALDISSEROTTO, B. Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine. **Rev. de Saú. Públ.**, v. 29(6), p. 428-33, 1995.

ALMEIDA, E. R. *Pantas Medicinaias Brasileiras: conhecimentos populares e científicos*. São Paulo: Hemus, 341.9, 1993.

AMBROGINI JÚNIOR, O.; MISZPUTEN, S. J. Constipação intestinal crônica. **Rev. Bras. Med.** v. 59, n. 12, p. 133-139, 2002.

ARCHER, S. L. Potassium channels and erectile dysfunction. **Vascular**

**pharmacology**, v. 38, n. 1, p. 61-71, 2002.

ASSIS, K. S. Estudos preliminares do efeito vasorrelaxante Do liofilizado do suco syzygium jambolanum em Ratos. 102 f, 2014.

AYYANAR, M., & SUBASH-BABU, P. Syzygium cumini (L.) Skeels: A review of its phytochemical constituents and traditional uses. **Asian Pacific Journ. of Trop. Biomed.**, 2(3), 240–246, 2012.

AZEVEDO, S. K. S.; SILVA, I.M. Plantas medicinais e de uso religioso comercializadas em mercados e feiras livres no Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, São Paulo, v. 20. n. 1, p. 185-194, jan./mar. 2006.

BAJPAI M, PANDE A, TEWARI SK, PRAKASH D. Phenolic contents and antioxidante activity of some food and medicinal plants. **Int. J. Food. Sci. Nutr.** 56: 287–29, 2005.

BAKARE RI, Magbagbeola OA, Akinwande AI, Okunowo OW, Green M. Antidiarrhoeal Activity of Aqueous Leaf Extract of Momordica charantia in Rats. **J Pharmacog Phytother** 2011; 3(1): 1-7.

BALIGA MS, BHAT HP, BALIGA BRV, WILSON R, PALATTY PL. Phytochemistry, traditional uses and pharmacology of Eugenia jambolana Lam. (black plum): a review. **Food Res Int**; 44(7): 1776-89, 2011.

BANDEIRA, J. M.; BARBOSA, F. F.; BARBOSA, L. M. P.; RODRIGUES, I. C. S.; BACARIN, M. A.; PETERS, J. A.; BRAGA, E. J. B. Composição do óleo essencial de quatro espécies dogênero Plectranthu. **Rev. Bras. Plan. Med.**, v. 13, n. 2, 2011.

BENHERLAL, Palayyan Saraswathy; ARUMUGHAN, Chami. Chemical composition and in vitro antioxidant studies on Syzygium cumini fruit. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 87, n. 14, p. 2560-2569, 2007

BERNE ; LEVY. Fundamentos de fisiologia. Editores Matthew N. Levy, Bruce A. Station, Bruce M. Koeppen. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

BERRIDGE, M. J. Calcium microdomains: organization and function. **Cell calcium**, v.40, n. 5, p. 405-412, 2006.

BERRIDGE, M. J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. **Journ. of Physic.**, v. 586, p. 5047-5061, 2008.

Biochemistry of smooth contraction. Academic Press: San Diego, p. 227-239, 1996.

BLUM, C.T. A floresta ombrófila densa na Serra da Prata, Parque Nacional Saint-Hilaire/Lange, PR—caracterização florística, fitossociológica e ambiental de um gradiente altitudinal. 185 f., 2006.

BLUMENTHAL, M.; BUSSE, W.R.; GOLDBERG, A.; GRUENWALD, J.; HALL, T.; RIGGINS, W.; RISTER, R.S. “The complete German Commission e monographs: therapeuticguide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council”, en

:Integrative Medicine Communications, Boston, p. 79- 154, 1998.

BOLTON, T. B. Calcium events in smooth muscles and their interstitial cells; physiological roles of sparks. *The Journal of Physiology*, v. 570, p. 5-11, 2006.

BORRELLI, F.; CAPASSO, F.; CAPASSO, R.; ASCIONE, V.; AVIELLO, G.; LONGO, L.; IZZO, A. A. Effect of *Boswellia serrata* on intestinal motility in rodents: inhibition of diarrhoea without constipation. *British Journal of Pharmacology*, v. 148, p. 553-560, 2006.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Rennisus, 2009. Disponível em:  
<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/rennisus.pdf>>.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. RDC N° 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 maio 2014.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS-PNPIC-SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: **Ministério da Saúde**, 2006.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2015.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2016.

BRITO, F. A. et al. Pharmacological study of anti-allergic activity of *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Braz. Journ. Medi. Biolo. Resea.**, v. 40, p. 105-115, 2007.

BROWN, Joan Heller; TAYLOR, Palmer. Muscarinic receptor agonists and antagonists. Goodman & Gilman's **Pharmacological Basis of Therapeutics**. McGraw-Hill, New York, p. 183-200, 2006.

BRONTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Org.). Goodman & Gilman's **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11. ed. USA: Mc Graw Hill, cap. 7, p. 183-200, 2006.

BROZOVICH, F. V. et al. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacological reviews*, v. 68, n. 2, p. 476-532, 2016.

CACERES, A.; CANO, O.; SAMAYOA, B.; AGUILAR, L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. Screening of 84 plants against enterobacteria. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 30(1), p. 55- 73, 1990.

CAI L, WU CD. (1996). Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. *J Nat Prod*. 59:987-90.

CALIXTO, J.B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America. A personal view. ***Journal of Ethnopharmacology***, v.100, p.131-134, 2005.

CAPASSO, F.; TAVARES, I. A.; BENNETT, A. PAF formation by human gastrointestinal mucosa/submucosa in vitro: release by ricinoleic acid, and inhibition by 5-aminosalicylic acid. ***Journal of Pharmacy and Pharmacology***, v. 44, p. 771-772, 1992.

CARVALHO, A. C. B., NUNES, D. S. G., BARATELLI, T.G. & SHUQAIRNSMSAQ, NETTO, E. M. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. *T&C Amazônia*, 11, 26-32, 2007.

CATTERALL WA, PEREZ-REYES E, SNUTCH TP, STRIESSNIG J (2005). União Internacional de Farmacologia. XLVIII. Relações de nomenclatura e estrutura-função do cálcio controlado por voltagem canais. *Pharmacol. Rev.* 57 (4): 411-425

CATTERALL, W. A. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. v. 11, p. 1-24, 2011.

CAULFIELD, M. Muscarinic receptors—characterization, coupling and function. *Pharmacology & Therapeutics*. v. 58, n. 3, p. 319-79, 1993.

CHAGAS, VINICYUS TELES et al. *Syzygium cumini* (L.) skeels: a prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. *Frontiers in pharmacology*, v. 6, p. 259, 2015.

CHOWDHURY, P., & RAY, R. C. Fermentation of Jamun (*Syzygium cumini* L.) Fruits to Form Red Wine. ***Ase. Foo. Journ.***, 14(1), 15–23, 2007.

CHRISTEN MO (1990). Ação do brometo de pinavério, um cálcio antagonista, em distúrbios da motilidade gastrointestinal. *Gen. Pharmacol.* 21: 821-825

CORREIA, A. C. C. Estudo Comparativo da atividade espasmolítica de óleos essenciais de espécies de Annonaceae: *Rollinia leptopetala* R. E. Fries, *Xylopia langsdorfiana* A. St.-Hil. & Tul. e *Xylopia frutescens* Aubl. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, 2013.

COWLEY, A.W. The genetic dissection of essential hypertension. ***Nat. Rev. Gene.***, v. 11, n 7, p. 829-840, 2006.

DANADIO, L.C., NACHTIGAL, J.C.; SACRAMENTO, C.K. Frutas exóticas, Funep,



Jaboticabal, p. 119-120, 1998.

DANIEL, E. E.; KWAN, C. Y.; JANSSEN, L. Pharmacological techniques for the in vitro study of intestinal smooth muscles. **Journ. pharm. Toxi. meth.**, v. 45, n. 2, p. 141-158, 2001.

DE OLIVEIRA, R.N.; DIAS, I.J.M.; CÂMARA, C.A.G. Estudo comparativo do óleo essencial de *Eugenia punicifolia* (HBK) DC. de diferentes localidades de Pernambuco. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.1, p. 39-43, 2005.

DEB, L., BHATTACHARJEE, C., SHETTY, SR E DUTTA, A. Evaluation of Antidiabetic Potential of the *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels por Métodos Farmacológicos Inversos. *Boletim de Pesquisa Farmacêutica*, 3 (3): 135-45 2013.

DEMO, Pedro. Metodologia do conhecimento científico. São Paulo: Atlas, 2013.

DENTI, M. Dissertação de Mestrado. Avaliação do efeito espasmolítico do extrato aquoso de *Simarouba amara* na musculatura lisa de cobaia. 2015. *diabetes mellitus. J Diabetes Res*, 2013; 2013: 712092.

Dire, G.F., Lima, E.A.C., Gomes, M.L., Moreno, S., Faria M.V.C., Jales, R.L., Catanho, M.T.J.A. and Filho, M.B. (2003). Evaluation of Biological effects of a Natural extract of *Chayotte* (*Sechium edule*): A molecular and cellular analysis. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2(4): 249- 253.

Dorman, HJ., Deans, SG. (2000). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol*. 88:308-16.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Rev. Min. Enfer.**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

Estrada, S., Rojas, A., Mathison, Y., Israel, A., and Mata, R. (1999). Nitric oxide / cGMP mediates the spasmolytic action of 3, 4'- dihydroxyl -5, 5'- demethoxy bibenzyl from *Scaphyglottis livida*. *Planta Med*. 65: 109-114.

ETO, M; KITAZAWA, T. Diversity and plasticity in signaling pathways that regulate smooth muscle responsiveness: Paradigms and paradoxes for the myosin phosphatase, the master regulator of smooth muscle contraction. **Journ. Smo. Mus. Rev.**, v. 53, p.1-19, 2017.

FARTHING, M. J. Diarrhoea: a significant worldwide problem. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 14, p. 65–69, 2000.

FERREIRA, C. A. L. Pesquisa quantitativa e qualitativa: perspectivas para o campo da educação. **Rev. Mosa.**, Goiânia, v. 8, n. 2, p. 173-182, jul./dez. 2015.

FERREIRA, Lydia Masako; HOCHMAN, Bernardo; BARBOSA, Marcus Vinícius Jardini. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 28-34, 2005.

FERREIRA, L. M.; FERREIRA, L. K. Experimental model: historic and conceptual revision. *Acta cirúrgica brasileira*, v. 18, p. 01-03, 2003.

FFAC; KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Editora, 2010.

FOKHRUL ABEDIN, Md et al. Thrombolytic, CNS depressant and anti-diarrhoeal activities of ethanolic extract of bark of *Syzygium cumini* L. skeels: An in-vivo and in-vitro study. **Journ. Pharm. Nutr. Scie.**, v. 8, p. 129-136, 2018.

FONSECA, J. C. L., MARCHI, M. R. R. & FONSECA, J. C. L. (2008). Programa Internacional de Segurança Química - Substâncias Químicas Perigosas à Saúde e ao Ambiente. São Paulo: Cultura Acadêmica, São Paulo-SP. p. 119.

Frame, AD., Rios-Olivares, E., De Jesus, L., Ortiz, D., Pagan, J., Mendez, S. (1998). Plants from Puerto Rico with anti-*Mycobacterium tuberculosis* properties. *P R Health Sci J*. 17: 243-52.

Fujioka, T., Kashiwada, Y., Kilkuskie, RE., Cosentino, LM., Ballas, LM., Jiang, JB., Janzen, WP., Chen, IS., Lee, KH. (1994). Anti-AIDS agents, 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *J Nat Prod*. 57(2):243-7.

GAGINELLA, T. S.; BASS, P. Laxatives: an update on mechanism of action. *Life Sciences*, v. 23, p. 1001-1010, 1978.

GAGINELLA, T. S.; MASCOLO, N.; IZZO, A. A.; AUTORE, G.; CAPASSO, F. Nitric oxide as a mediator of bisacodyl and phenolphthalein laxative action: induction of nitric oxide synthase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 270, p. 1239-1245, 1994.

GALVEZ J, ZARZUELO A, CRESPO ME, LORENTE MD, OCETE MA, JIMEREZ J. Anti-diarrheal activity of *Euphorbia hirta* extract and isolation of an active constituents. *Planta medica* 1993; 59: 333-336.

GHANADIAN, M. et al. Bioassay-directed isolation of faltarindiol and isoacetovanillon from *Pycnocycla caespitosa* based on KCl-induced contraction in rat uterus smooth muscles. **Rev. Pharm. Scien.**, v.12, n.3, p. 249-256, 2017.

GHAYUR MN, GILANI AH, KHAN A, AMOR EC, VILLASENOR IM, CHOUDHARY MI Presence of calcium antagonist activity explains the use of *Syzygium samarangense* in diarrhoea. *Phytother. Res*. 20:49-52, 2006.

GHOSH, T.K., SEN, T., D. A., DUTTA, A.S., NAG CHAUDHURI, A.K. Antidiarrhoeal activity of the methanolic fraction of the extract of unripe fruits of *Psidium guajava* Linn. *Phytother.Res*.7: 431-433, 1993.

GILANI AU, SHAH AJ, AHMAD M, SHAHEEN . Antispasmodic effect of *Acorus calamus* Linn. is mediated through calcium channel blockade. *Phytother. Res*.

20:1080-1084, 2006.

GRAGNANI, Alfredo; MORGAN, Jeffrey R.; FERREIRA, Lydia Masako. Experimental model of cultured keratinocytes. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 04-14, 2003.

GROVER, JK, Vats V, Rathi SS, Dawar R. Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 76: 233-238, 2001.

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier. 13<sup>a</sup> ed., 2017.

HALL, John E. Guyton & Hall. **Tratado de fisiología médica**. Elsevier Health Sciences, 2021.

HERCULANO, E. A. Avaliação dos efeitos cardiovasculares induzidos pelo extrato hidroalcoólico dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. 2019. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2012.

HERCULANO, E. et al. Evaluation of cardiovascular effects of edible fruits of *Syzygium cumini* Myrtaceae (L) skeels in rats. **Trop. Journ. Pharma. Rev.**, v. 13, n. 11, p. 1853-1861, 2014.

HOROWITZ, A et al. Mechanism of smooth muscle contraction. **Physiol Rev**, v. 76, p. 967- 1003, 1996.

HOSTETTMAN, K.; QUEIROZ, E.F.; VIEIRA, P.C. Princípios ativos de plantas superiores, São Carlos: EdUFSCar, p. 09, 60-61. 2003.

HUSSEIN, S.A.M.; HASHEM, A.N.M.; SELIEM, M.A.; LINDEQUIST, U.; NAWWAR, M.A.M. Polyoxygenated flavonoids from *Eugenia edulis*. *Phytochemistry*, v.64.p.883-889,2003

INDIRA G, MOHAN R. Jamun Fruits. National Institute of nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad pp. 34–37, 1992.

KASHIWADA, Y., WANG, HK., NAGAO, T., KITANAKA, S., YASUDA, I., FUJIOKA, T., YAMAGISHI, T., COSENTINO, LM., KOZUKA, M., OKABE, H., IKESHIRO, Y., HU, CQ., YEH, E., LEE, KH. Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids. *J Nat Prod*. 61:1090-5. 1998.

KASOTE, D.M.; KATYARE, S.S.; HEDGE, M.V.; BAE, H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. **International Journal of Biological Sciences**, v.11. p. 982-991, 2015.

KATIYAR, Deepti; SINGH, Vijender; ALI, Mohd. Recent advances in pharmacological potential of *Syzygium cumini*: A review. **Adv. Appl. Sci. Res**, v. 7, n. 3, p. 1-12, 2016.

KEVIN, S. T.; NELSON, M. T. Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility. **Canad. Journ. Phys. Pharma.**, v.83, p. 215 - 242, 2005.

KHATIJIH , H.H. Leaf anatomical studies of Eugenia L. species from the Malay Peninsula. *Botanical Journal of the Linnean Society*, v.11 O, p.137- 156, 1992.

KIM, D. Y; YANG, W. M. Panax ginseng ameliorates airway inflammation in an ovalbumin-sensitized mouse allergic asthma model. **Journ. ethnophar.**, v.136, n. 1, p. 230-235, 2011.

KIM, H. R. et al. Smooth muscle signalling pathways in health and disease. **Journ. Cellu. Mol. Med.**, v. 12, n. 6, p.2165-2180, 2008.

KNECHTEL, M. R. Metodologia da pesquisa em educação: uma abordagem teórico-prática dialogada. Curitiba: Intersaberes, 2014.

KNIE, J. L.W. & LOPES, E.W. B. Testes ecotoxicológicos: métodos, técnicas e aplicações. Florianópolis: FATMA, 2004.

KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara 2014/2015. **Rio de Janeiro: Guanabara**, 2014.

KRISTIAWAN, I. K. A.; SUARNI, N. M. R. ; YULIHASTUTI, D. A. Struktur Histologi Trakea Tikus Putih (Rattus sp.) Yang Terpapar Asap Rokok Setelah Diberi Ekstrak Buah Juwet (Syzygium cumini L.). **Jurn. Simbi.(1)**, p. 11-15, 2017.

KUMAR, A., PADMANABHAN, N., KRISHNAN, MRV. Atividade do sistema nervoso central de Syzygium Cumini Sementes. **Paqui. Journ. Nutr.**, 6 (6): 698-700, 2007.

KUMAR, A.; ILAVARASAN, R.; JAYACHANDRAN, T.; DEECARAMAN, M.;

KUROKAWA, M., HOZUMI, T., BASNET, P., NAKANO, M., KADOTA, S., NAMBA, T., KAWANA, T., SHIRAKI, K. Purification and characterization of eugenin as an antiherpesvirus compound from Geum japonicum and Syzygium aromaticum. *J Pharmacol Exp Ther.* 284:728-35,1998.

KYRIACOU MC, EL-NAKHEL C, GRAZIANI G, PANNICO A, SOTERIOU GA, GIORDANO M, RITIENI A, DE PASCALE S, ROUPHAEL Y. Functional quality in novel food sources: genotypic variation in the nutritive and phytochemical composition of thirteen microgreens species. *Food Chem.*;277:107-18, 2019.

LEITÃO, F.; FONSECA-KRUEL, V. S.; SILVA, I. M.; REINERT, F. Urban ethnobotany in Petrópolis and Nova Friburgo (Rio de Janeiro, Brazil). **Rev. Bras. Farm.**, v.19, n.1B, pp. 333-342, 2009.

LIMA, J. T.; ALMEIDA, J. R. G. S.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ASSIS, T. S.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; BRAZFILHO, R.; SILVA, B. A. Spasmolytic action of diplotropin, a furanoflavan from Diplotropis ferruginea Benth., involves calcium blockade in guinea-pig Ileum. *Zeitschrift für Naturforschung B.* v. 60b, p. 1093-1100, 2005.

LOGUERCIO, A. P.; BATTISTIN, A.; VARGAS, A. C.; HENZEL, A.; WITT, N. M. Atividade antibacteriana de extrato hidro-alcólico de folhas de jabolão (*Syzygium cumini* (L.) Skells). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n.2, p.371-376, mar./abr. 2005.

MAHMOUD, I. I.; M. S. MARZOUK; F. A. MOHARRAM; M. R. EL-GINDI & A. M. HASSAN. Acylated flavonol glycosides from *Eugenia jambolana* leaves. *Phytochemistry* 58 (8): 1239-1244, 2001.

MATOS, F. J. A. Plantas Mediciniais: Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. Fortaleza: UFC Edição, 3ª ed., 394p, 2007.

MATSUDA, N. M.; MILLER, S. M. Non-adrenergic non-cholinergic inhibition of gastrointestinal smooth muscle and its intracellular mechanism(s). **Fundamental & Clinical Pharmacology**. v.24, n. 3, p. 261–268, 2010.

MATTA, G. C.; MOROSINI, Márcia Valéria Guimarães. Atenção Primária à Saúde. 2005. Disponível em: Último acesso em 26 de novembro de 2018.

MD SHAHIDULLA et al. Peripheral analgesic and anti-diarrheal activities of leaf of *Syzygium cumini* (L.) Skeel. **Bang. Pharma. Journ.**, v. 22, n. 1, p. 13-17, 2019.

KAYSER MIGLIATO, K. F.; A. R. BABY; V. ZAGUE; M. V. R. VELASCO; M. A. CORRÊA; L. V. S. SACRAMENTO & H. R. N. SALGADO. Ação Farmacológica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels . **Acta Farmaceutica Bonaerense** 25 (2): 310-3142006.

KRISTINE, E. J.; STULL, J. T. Regulation of smooth muscle contractile elements by second messengers. **Annual Review of Physiology**, v. 51, p. 299-313, 1989.

MIGLIATO, K.F. “*Syzygium cumini* (L.) Skeels - jabolão: estudo farmacognóstico, otimização do processo extrativo, determinação da atividade antimicrobiana do extrato e avaliação da atividade anti-séptica de um sabonete líquido contendo o referido extrato” Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Araraquara, págs. 1-179, 2005.

Ministério da Saúde: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 14, de 31 de março, Brasília, 2010.

MIRANDA, et al., Atividade antibacteriana in vitro de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. **Rev. bras. plantas med.** 15 (1), União de Ensino Superior de Viçosa UNIVIÇOSA, Departamento de Farmácia – FARMAPET, Viçosa/MG. 2013.

MITOLO-CHIEPPA, D.; MANSI, G.; RINALDI, R.; MONTAGNANI, M.; POTENZA, M. A.; GENUALDO, M.; SERIO, M.; MITOLO, C. I.; RINALDI, M.; ALTOMARE, D. F.; MEMEO, V. Cholinergic Stimulation and Nonadrenergic, Noncholinergic Relaxation of Human Colonic Circular Muscle in Idiopathic Chronic Constipation. *Digestive Diseases and Sciences*. v.43, n.12, p. 2719 – 2726, 1998.

MOHAN KUMAR, R.; ARAVINDAN, P.; PADMANABHAN, N.; KRISHAN, M. R. V. Anti-inflammatory activity of *Syzygium cumini* seed. **Afric. Journ. Biotech.**, v. 7 (8), p. 941-943, 2008.

MONTEIRO F.S; FABIO et al. Antidiarrhoeal and antispasmodic activity of leaves of *Syzygium cumini* L.(Myrtaceae) mediated through calcium channel blockage. **Afric. Journ. Pharm. Pharma.**, v. 12, n. 1, p. 11-18, 2018.

MONTEIRO, F. S. et al. Phytochemical profile and investigation of the spasmolytic activity of hydroalcoholic extract of *Syzygium cumini* (L.) Skeels Seeds. **Euro. Journ. Med. Plant.**, p. 27-38, 2020.

MONTEIRO, F. S. et al. Hydroalcoholic extract of leaves of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau present antispasmodic activity mediated through calcium influx blockage. **Rev. Ciênc. Farm. Bás. Apl**, p. [13]-[13], 2020.

MONTES-BELMONT R, CARVAJAL M. Control of *Aspergillus flavus* in maize with plant essential oils and their components. **J Food Prot.** 61:616-9, 1998.

MORGAN, K. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca<sup>2+</sup> indicator Aequorin. **Cardiovascular Drugs**, v. 4, p. 1355 – 1362, 1990.

MUKHERJEE, PULOK K. et al. Screening of anti-diarrhoeal profile of some plant extracts of a specific region of West Bengal, India. **Journ. Ethnophar.**, v. 60, n. 1, p. 85-89, 1998.

MURUGANANDAN, S., PANT, S. , SRINIVASAN, K., CHANDRA, S. , TANDAN, S.K., LAL, J., PRAKASH, R.V. Inhibitory role of *Syzygium cumini* on autacoid-induced inflammation in rats. **Indian J. Physiol. Pharmacol.**, v.46, n.4, p.482-486, 2002.

MUSTAFA, M.R., MOHAMAD, R., DIN, L. AND WAHID, S. Smooth Muscle Relaxant activities of compounds from Malaysian Medicinal plants on rat aorta and guinea pig ileum. **Phytother.Res.** 9: 555-558, 1995.

NAGAO, M.; LINDEN, D.R.; DUENES, J.A.; SARR, M. G. Mechanisms of action of the gasotransmitter hydrogen sulfide in modulating contractile activity of longitudinal muscle of rat ileum. **J Gastrointest Surg.** v.15, n.1, p.12–22, 2011.

NAMBA, T., KUROKAWA, M., KADOTA, S., SHIRAKI, K. Development of antiviral therapeutic agents from traditional medicines. **Yakugaku Zasshi.** 118:383-400,1998.

NASCIMENTO, S. M. Caracterização e estudo do efeito do extrato hidroalcoólico do epicarpo liofilizado do *Syzygium cumini* L. em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). 2015. 129 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

OLIVEIRA, R. C. M.; MONTEIRO, F. S.; SILVA, J. L. V.; RIBEIRO, L. A. A.; SANTOS, R. F.; NASCIMENTO, R. J. B.; DUARTE, J. C.; AGRA, M. F.; SILVA, T. M.

S.; ALMEIDA, F. R. C.; SILVA, B. A. Extratos metanólico e acetato de etila de *Solanum megalonyx* Sendtn. (Solanaceae) apresentam atividade espasmolítica em íleo isolado de cobaia: um estudo comparativo. **Rev. Bras. Farma.**, v. 16, n. 2, p. 146-151, 2006.

OTEIZA PI, FRAGA CG, MILLS DA, TAFT DH. Flavonoids and the gastrointestinal tract: local and systemic effects. *Mol Aspects Med.*;61:41-9, 2018.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2018.01.001>. PMID:29317252.

PAGE, Lawrence et al. The PageRank citation ranking: Bringing order to the web. Stanford InfoLab, 1999.

PANIZZA, S. Plantas que curam: cheiro de mato. São Paulo: IBRASA, p. 279,.  
 PHILLIPS, R. A.; LOVE, A. H. G.; MITCHELL, T. G.; NEPTUNE, E. M. Cathartics and the sodium pump. *Nature*, v. 206, p. 1367-1368, 196, 1997.

RAHMATULLAH, M., KHATUN, M.A., MORSHED, N., NEOGI, P.K., KHAN, S.U.A., HOSSAN, M.S., MAHAL, M.J. AND JAHAN, R.A randomized survey of medicinal plants used by folk medicinal healers of Sylhet Division, Bangladesh. *Adv. Nat. Appl. Sci.* 4, 52-62. 2010.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia. 6. ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 19, p. 306-320, 2006.

RAVI K, RAMACHANDRAN B, SUBRAMANIAN S. Protective effect of Eugenia jambolana seed kernel on tissue antioxidants in streptozotocin induced diabetic rats. **Biol. Pharm. Bull.** 27:1212–1217, 2004.

REMBOLD, C. M. Eletromechanical and pharmacomechanical coupling. In: Bárány, M. RIAZ, Muhammad Naeem et al. AN INVITRO STUDY ON EUGENIA JAMBOLANAPLANT EXTRACTIN ISOLATED RABBIT ILIUM SHOWING SPASMOLYTIC EFFECTS. **Can J App Sci**, v. 3, n. 4, p. 01-16, 2014.

RIBEIRO, R. M. Estudo da Atividade Hipotensora de *Syzygium jambolanum* D.C (jambolão). Dissertação em Mestrado de Saúde e Meio-Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, Maranhão. 2007.

RIBEIRO, R. M. et al. Antihypertensive Effect of *Syzygium cumini* in Spontaneously Hypertensive Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.  
 RIBEIRO, R. M. Study of the activity of the leaves of Hipotensora *Syzygium jambolanum* D.C. (jambolan). 74 f. Dissertação (Mestrado em SAÚDE E MEIO AMBIENTE) - Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2007.

RIBEIRO, R. M. et al. Antihypertensive effect of *Syzygium cumini* in spontaneously hypertensive rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2014, 2014.

RIBEIRO, Rachel Melo et al. Extract and chloroform fraction from *Syzygium cumini* leaves with vasorelaxant effect mediated by inhibition of calcium channels. **Afric. Journ. Pharm. Pharma.**, v. 12, n. 12, p. 151-158, 2018.

RIZVI, Syed Ibrahim; MISHRA, Neetu. Traditional Indian medicines used for the management of diabetes mellitus. **Journal of diabetes research**, v. 2013, 2013

RODRIGUEZ-LOPEZ, V., SALAZAR, L. and ESTRADA, S Spasmolytic activity of several extracts obtained from some Mexican medicinal plants. *Fitoterapia*. 74: 725-728, 2003.

ROSA, C. DA; CÂMARA, S. G.; BÉRIA, J. U. Representações e intenção de uso da Fitoterapia na atenção básica à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. 1, p. 311-318, 2011.

ROSS, I.A. *Medicinal Plants of the World: chemical constituents, traditional and modern uses*, 1999. 508p.

ROY, A., BHATTACHARYA, S., PANDEY, JN, E BISWAS, M .. Atividade antiinflamatória de *Syzygium cumini* Folha contra inflamações agudas e crônicas induzidas experimentalmente em roedores. *Estudos de Medicina Alternativa*, 1: e6. 2011.

SADRAEI H, GHANADIAN M, ASGHARI G, SEKHAVATI N. Antispasmodic activity of apigenin and luteolin, two components of *Dracocephalum kotschyi* extract, on rat ileum contractions. **J Herbmed Pharmacol**. 2018;7(2):100.

SADRAEI, H., NADDAFI, A., ASHGARI, G. Relaxant effect of Essential oil and Hydroalcolic extracts of *Pycnocydia spinosa*. *Phytother. Res*. 17: 645-649, 2003.

SALÉN, J. C. W. *Animal models: principles and problems*. 1994.

SANCHEZ R., V.R., ORTEGA, T. AND VILLAR, A. Activity of the Extracts of Two *Satureja obovata* varieties on isolated smooth muscle preparations. *Phytother.Res*. 8: 212-217. 1994.

SCHILLER, L. R.; SELLIN, J. H. Diarrhea. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.; BRANDT, L. J. Editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. p. 159–86, 2006.

SHAH AJ, GOWANI SA, ZUBERI AJ, GHAYUR MN, GILANI AH Antidiarrhoeal and spasmolytic activities of the methanolic crude extract of *Alstonia scholaris* L. are mediated through calcium channel blockade. *Phytother. Res*. 24:28-32, 2010.

SHAMKUWAR, P. B.; PAWAR, D. P.; CHAUHAN, SHITAL S. Antidiarrhoeal activity of seeds of *Syzygium cumini* L. **Journ. Pharm. Res.**,5(12),5537-5539, 2012

SHARMA, Dushyant Kumar et al. Evaluation of antidiarrheal activity of ethanolic extract of *Holarrhena antidysenterica* seeds in rats. *Veterinary world*, v. 8, n. 12, p. 1392, 2015.

SHIRAKI, K., Yukawa, T., Kurokawa, M., Kageyama, S. Cytomegalovirus infection and its possible treatment with herbal medicines. *Nippon Rinsho*. 56:156-60,1998.



SILVA COSTA, J. R. PRIMO B. C, T., MOURA C., N. R., & DE SOUSA M. F. Atividade Espasmolítica do Extrato Hidroalcoólico Obtido das Folhas de *Syzygium cumini* (L.) Skeels em Traqueia De Rato. **Rev. Multid. Educ. Mei. Amb.**, 1(1), 40, 2020.

SILVA, A. A. L. Dissertação de Mestrado, Avaliação da atividade antimicrobiana e da histocompatibilidade de extratos de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. 2009.

SILVA, A. C. L. Dissertação de Mestrado. Investigação da atividade espasmolítica de uma serie de derivados do lapachol em íleo de cobaia: um estudo comparativo. Joao Pessoa, 2014.

SILVA, M.S. R. O papel do profissional da Atenção Primária à Saúde em cuidados paliativos. **Rev. Bras. Med. Famí. Comu.**, v. 9, n. 30, p. 45-53, 2014.

SILVA, N.C. S. Tudo Que É Natural Não Faz Mal? Investigação Sobre O Uso De Plantas Medicinais E Medicamentos Fitoterápicos Por Idosos, Na Cidade De Iapuleste De Minas Gerais. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 2, n. 1, 2016.

SILVA, P.C. B. et al. Avaliação das atividades antidiarréica e antiespasmódica de *Solanum asterophorum* Mart.(Solanaceae). 2010.

SILVA, S., A. P. C. Potencial antioxidante e aspectos químicos e físicos das frações comestíveis (polpa e cascas) e sementes de Jamelão (*Syzygium cumini*, L. Skeels). Dissertação de mestrado. UFRRJ, RJ, 2008.

SILVA, SN, ABREU, IC, SILVA, GFC, RIBEIRO, RM, LOPES, AS, CARTÁGENES, MSS, FREIRE, SMD, BORGES, ACR, E BORGES, MOR. The Toxicity Evaluation of *Syzygium cumini* Leaves in Roents. **Rev. Bras. Farma.**; 22 (1): 102-108, 2012.

SIVAKUMAR, A.; SELVAM, T. Panneer. Laxative effect of *Eugenia jambolana* crude leaf Bud extract. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 164, 2011.

SOBRAL, M. et al. *Myrtaceae in Lista de espécies da flora do Brasil*. Rio de Janeiro, Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010.

SOMLYO, A. P.; SOMLYO, A. V. Ca<sup>2+</sup> sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. **Physiological reviews**, v. 83, n. 4, p. 1325-1358, 2003.

SOUZA, Iara Leão Luna de. Dissertação. Investigação da atividade espasmolítica do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.(Lamiaceae) e do seu composto isolado HM308. 2014.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. *Botânica sistemática*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda., p. 704, 2008.

SRIVASTAVA, Shalini; CHANDRA, Deepak. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n. 9, p.

2084-2093, 2013.

TANIRA, M.O., ALI, B.H., BASHIR, A.K., WASFI, I.A., AND CHANDRANATH, I. Evaluation of the relaxant activity of some United Arab Emirates Plants on intestinal smooth muscle. *J Pharm. Pharmacol.* 48(5): 545-550. 1996.

TEIXEIRA, C.C., FUCHS, F.D. The efficacy of herbal medicines in clinical models: The case of jambolan. *Journ. Ethnop.* v. 108, p. 16-19, 2006.

Teixeira, CC., Pinto, LP., Kessler, FH., Knijnik, L., Pinto, CP., Gastaldo, GJ., Fuchs, FD.(1997). The effect of *Syzygium cumini* (L.) skeels on post-prandial blood glucose levels in non-diabetic rats and rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol.* 56(3):209-13.

The British Herbal Pharmacopoeia The British Herbal Medicine Association, Bournemouth, págs. 204-5, 1983.

TORRES, R. A. Efeito preventivo do extrato hidroalcoólico da pela do fruto de *Syzygium cumini* (L.). Skeels sobre alterações induzidas pelo consumo de dieta hipercalórica em ratos. 2015. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

TRIPATHI, K. D. Essentials of Medical Pharmacology. Jaypee Brothers, Medical Publishers (P). 1994.

TSAKALA, TM., PENGE, O., JOHN, K. Screening of in vitro antibacterial activity from *Syzygium Guineense* (Willd) hydrosoluble dry extract. *Ann Pharm Fr.*54:276-9.1996.

UGBABE, GE, EZEUNALA, MN, EDMOND, IN, APEV, J. E SALAWU, OA. Estudos Fitoquímicos, Antimicrobianos e de Toxicidade Aguda Preliminares do Caule, Casca e Folhas de um *Syzygium cumini* Linn cultivado. (Família: Myrtaceae) na Nigéria. *Jornal Africano de Biotecnologia*,; 9 (41), pp. 6943-6747. 23. 2010.

VILELA, D. A. D. Dissertação de Mestrado. Avaliação da atividade espasmolítica e antiasmática do óleo essencial de *Lippia alnifolia* Mart. & Schauer (VERBENACEAE) / Petrolina, 2018.

VIZZOTTO, M.; FETTER, R. Jambolão: o poderoso antioxidante. 2009. Disponível em: [www.cpact.embrapa.br/imprensa/artigos2009/jambolão\\_Marcia.pdf](http://www.cpact.embrapa.br/imprensa/artigos2009/jambolão_Marcia.pdf).

WATTERSON, K. R.; RATZ, P. H.; SPIEGEL, S. The role of sphingosine-1 phosphate in smooth muscle contraction. *Cellular Signalling*, v. 17, p. 289 –298, 2005.

WEBB, R. C. Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in physiology education*, v. 27, n. 4, p. 201-206, 2003.

Weiser M, Mutschler E, Lambrecht G. Caracterização dereceptores muscarínicos pós-juncionais mediando a contração no músculo anococcígeo de rato. *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.* 356 (5): 671-677,1997.

WILLIAMSON, E.M., OKPAKO, D.T., EVANS, F.J. Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Materials.Vol.1.pp.1-8, 25-45,169-189,191- 216. 1996.

Williamson, E.M., Okpako, D.T., and Evans, F.J. Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Materials.Vol.1.pp.1-8, 25-45,169-189,191- 216. 1996.

WOODRUM, D. A.; BROPHY, C. M. The paradox of smooth muscle physiology. Molecular and cellular endocrinology, v. 177, n. 1, p. 135-143, 2001.

XU, Ruwei; ZHAO, Yufeng; CHEN, Chen. Growth hormone-releasing peptide-2 reduces 2002.

YUKAWA, TA., KUROKAWA, M., SATO, H., YOSHIDA, Y., KAGEYAMA, S., HASEGAWA, T., NAMBA, T., IMAKITA, M., HOZUMI, T., SHIRAKI, K.. Prophylactic treatment of cytomegalovirus infection with traditional herbs. Antiviral Res. 32:63-70, 1996

ZARONI, M. et al. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. **Rev. Bras.Farma.**, v.14, p.29-39, 2004.