

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GIOVANA KAROLINE ROSA

**GÊNERO *EUGENIA* (MYRTACEAE): POTENCIAL AÇÃO SOBRE O SISTEMA
NERVOSO EM MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* - Uma revisão sistemática**

Florianópolis

2021

GIOVANA KAROLINE ROSA

**GÊNERO *EUGENIA* (MYRTACEAE): POTENCIAL AÇÃO SOBRE O SISTEMA
NERVOSO EM MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* - Uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Christiane Meyre da Silva Bittencourt

Florianópolis
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rosa, Giovana Karoline
GÊNERO EUGENIA (MYRTACEAE): POTENCIAL AÇÃO SOBRE O
SISTEMA NERVOSO EM MODELOS IN VITRO E IN VIVO : Uma
revisão sistemática / Giovana Karoline Rosa ; orientador,
Dra. Christiane Meyre da Silva Bittencourt, coorientador,
MSc. Adriano Emanuel Machado, 2021.

p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Eugenia. 3. Sistema Nervoso. 4.
Desordens psiquiátricas . 5. Flavonóides . I. Bittencourt,
Dra. Christiane Meyre da Silva. II. Machado, MSc. Adriano
Emanuel. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. IV. Título.

Giovana Karoline Rosa

**GÊNERO *EUGENIA* (MYRTACEAE): POTENCIAL AÇÃO SOBRE O SISTEMA
NERVOSO EM MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* - Uma revisão sistemática**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso Farmácia

Florianópolis, 10 de maio de 2021.

Prof^a Dr^a Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Dra. Christiane Meyre da Silva Bittencourt
Orientadora
UFSC

MSc. Adriano Emanuel Machado
Coorientador
UFSC

Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira
Avaliador
UFSC

Prof. Dr. Flávio Henrique Reginatto
Avaliador(a)
UFSC

Ter uma vida extraordinária é uma questão de promover melhorias diárias e contínuas nas áreas que mais importam. - Robin Sharma.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ana e Antonio, que sempre me apoiaram, deram suporte para que chegasse até aqui e acreditaram nos meus sonhos. Sem eles nada seria possível. A minha irmã que sempre me incentivou a almejar novas conquistas.

Aos meus amigos do Panela, que tornaram os dias mais leves e a jornada mais gratificante, podendo olhar para trás e me orgulhar dos companheiros que conquistei e dos profissionais que estamos nos tornando. Somado a isso, à todas as pessoas que fizeram parte das minhas experiências pessoais e que, de alguma forma, tornaram oportunidades de ensino em verdadeiro aprendizado.

Ao Laboratório de pesquisa Neuroscience Coworking Lab - UFSC e seus integrantes, por durante toda a minha formação se mostrarem dispostos a me inserir na pesquisa, demonstrando o quão fundamental é o embasamento científico, independente do caminho a se seguir.

À Empresa Júnior Integrada de Farmácia, por todo aprendizado obtido, à nível profissional e pessoal. Além disso, um agradecimento em especial a diretoria de 2019.2, sem essa equipe a trajetória não seria tão impactante.

Às minhas amigas de apartamento, Mariana, Juliana, Daniela, Alessandra e Kathleen, pela parceria durante nosso convívio, pela amizade e por serem minha família em Florianópolis. À minha companheira de todas as horas, Danielle, por sua paciência, generosidade e por sempre incentivar o melhor em mim.

Aos professores Christiane Meyre da Silva Bittencourt e Adriano Emanuel Machado pela orientação, incentivo e compreensão que tiveram comigo ao longo do trabalho. Aos membros da banca avaliadora, pelas considerações e contribuições para que meu trabalho de conclusão de curso se tornasse ainda melhor. E para todos os professores sensacionais que tive a oportunidade de conviver e compartilhar conhecimentos durante a formação, sem eles nada dessa trajetória seria possível.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina, por seu ensino gratuito e de qualidade.

Este Trabalho de Conclusão de Curso é apresentado na forma de manuscrito para ser submetido a publicação em uma revista a ser definida pelos autores posteriormente.

**GÊNERO *EUGENIA* (MYRTACEAE): POTENCIAL AÇÃO SOBRE O
SISTEMA NERVOSO EM MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* - Uma revisão
sistemática**

RESUMO

O gênero *Eugenia* é um dos gêneros da família Myrtaceae com amplo uso medicinal, destacando-se seu emprego como hipoglicêmico, anti-hipertensivo, anti-inflamatório, e antidepressivo. O gênero compreende 1156 espécies amplamente distribuídas pela região equatorial do planeta, principalmente na América do Sul e sul do continente africano. Diante da importância medicinal deste gênero e a necessidade de implementação da terapêutica no que se refere a desordens que acometem o sistema nervoso, a busca por novas terapias e novas substâncias mais eficazes e com menos efeitos colaterais torna-se relevante. Neste sentido, o presente trabalho se propôs a realizar uma revisão sistemática, compilando potenciais efeitos de espécies vegetais do gênero *Eugenia* (Myrtaceae) em modelos *in vitro*, *in vivo* e clínico, correlacionando a composição fitoquímica e potencial ação sobre o sistema nervoso. A pesquisa foi realizada através das plataformas de busca de artigos científicos: PUBMED, *Web of Science*, *Google Scholar*, Scielo e *Clinical trials* no período entre 2000 a 2021. Os termos de busca utilizados foram: “*Eugenia and (brain or nervous system or psychiatric disorders or analgesia or epilepsy or anticonvulsant for depression or anxiety or terpenoids or flavonoids)*” associando efeitos comportamentais e composição química dos constituintes. O vasto número de artigos encontrados nas bases de dados revelaram que muitas espécies do gênero *Eugenia* apresentam como fitoconstituintes componentes fenólicos e terpenos, destacando-se a presença do eugenol e sua correlação a benefícios em desordens como Doença de Alzheimer, depressão, ansiedade e epilepsia. Não se sabe ao certo o mecanismo de ação dos compostos isolados e identificados, contudo as pesquisas apontam que espécies do gênero *Eugenia* combatem danos oxidativos, eliminando espécies reativas de oxigênio e atuam em neurotransmissores como serotonina e dopamina. Frente ao potencial biológico observado e ausência de estudos clínicos que comprovem eficácia, estudos mais aprofundados com o intuito de investigar o papel terapêutico das diversas espécies do gênero *Eugenia* e sua aplicação na clínica tornam-se necessários.

Palavras-chave: Myrtaceae – *Eugenia* – Sistema Nervoso – Desordens Psiquiátricas – Terpenoides – Flavonoides

INTRODUÇÃO

A biodiversidade contribui significativamente para a subsistência e o desenvolvimento humano e, portanto, desempenha um papel predominante no bem-estar da população global. As plantas medicinais têm desempenhado um papel importante na história da descoberta de fármacos que juntamente com a etnobotânica e etnofarmacologia, têm contribuído para a exploração científica direcionada deste rico recurso natural, mediante conhecimento do uso tradicional com importantes descobertas.

De acordo com relatórios da Organização Mundial de Saúde (OMS), mesmo a medicina moderna estando bem desenvolvida em boa parte do mundo, aproximadamente 80% dos habitantes de países desenvolvidos utilizam práticas tradicionais no cuidado básico à saúde, e que a utilização de plantas ou preparações das mesmas chegam a quase 85% do total ^[1]. Neste sentido, a busca por substâncias bioativas (fitofármaco) ou preparações farmacêuticas (fitoterápico) a partir de plantas medicinais demonstra ser uma importante área de pesquisa, com grande potencial químico e biológico, onde estudos sistemáticos podem direcionar as investigações visando pistas de vários alvos biológicos.

Dentre as diversas patologias onde necessita-se implementação da terapêutica estão as desordens no sistema nervoso central, as quais são complexas e grande parte delas trazem inúmeros efeitos adversos, neste sentido surge a demanda para que a indústria farmacêutica direcione suas pesquisa para descoberta de novas substâncias mais eficazes e com menores efeitos indesejados ao paciente ^[2]. A biodiversidade vem contribuindo ao longo dos anos para descoberta nesta área da medicina como a observação do potencial biológico da planta *Ginkgo biloba*, fitoterápico utilizado em distúrbios demenciais, como dificuldades de concentração e perda de memória. A investigação fitoquímica e biológica revelaram os benefícios desta espécie vegetal e relacionaram à presença de fitoconstituintes da classe de flavonóides, terpenóides e ácidos orgânicos, com propriedades de melhora na circulação sanguínea, reforçando as paredes dos capilares, evitando a formação de coágulos e protegendo as células nervosas de danos quando desprovidas de oxigênio ^[3]. Além disso, outras plantas com composição química semelhante têm se tornado alvo de estudos, como é o caso do gênero *Eugenia*.

Espécies vegetais do gênero *Eugenia* (Myrtaceae) são amplamente empregadas na medicina popular para tratamento de diversas enfermidades, através de suas propriedades anti-inflamatória, anti-hipertensiva e antioxidante ^[4]. Somado a isso, diversas pesquisas discutem a composição química variada e as propriedades biológicas do óleo essencial das folhas da pitangueira (*E. uniflora*), largamente utilizadas na medicina popular, na forma de infusão ou decocção, para a prevenção e tratamento de várias doenças, como hipertensão, diurese, desordens gástricas e digestivas ^{[5][6][7]}. As folhas de *E. uniflora* também são muito utilizadas no tratamento de bronquites, gripes e problemas intestinais e até mesmo como antipirético ^[6].

Diante da importância etnobotânica de espécies de *Eugenia*, vários estudos têm sido conduzidos evidenciando seu potencial químico e terapêutico. Embora a família Myrtaceae seja popularmente conhecida por suas espécies com frutos comestíveis, como *Eugenia uniflora* L., popularmente conhecida como “pitangueira”, *Eugenia edulis* (O. Berg) Benth.

& Gancho. ex Griseb., conhecida como jabuticaba, e *Eugenia umbelliflora* O. Berg., conhecida como baguaçu ^[8], a utilização do gênero *Eugenia* é muito diversificada ^[9], e os estudos atuais demonstraram atividades biológicas, como antioxidante, adstringentes ^[10], antidiabético ^[11], neuroprotetor e outros.

De acordo com a composição química de diversas espécies de *Eugenia*, onde observa-se a predominância de compostos fenólicos e terpenos, somado a pesquisas experimentais nas quais estão envolvidas a formação de radicais livres e o processo oxidativo no organismo humano, relacionando à gênese de várias desordens do sistema nervoso, se torna sugestivo que plantas deste gênero possuem ações sobre o sistema nervoso (SN), diante das observações relatadas em diversas pesquisas com outros gêneros no qual fazem esta correlação. Muitos estudos revelam o potencial de compostos fenólicos sobre desordens no SN como na depressão, ansiedade e na memória com aplicação em tratamentos para a Doença de Alzheimer (DA). Sabe-se que os tratamentos atuais para as desordens relacionadas ao SN embora em constante avanço, possuem diversas limitações, principalmente em relação a seus efeitos adversos ^[12]. Além disso, tais adversidades, podem estar relacionadas à multiplicidade de diagnósticos existentes, com elevada presença de comorbidades e bases neurobiológicas compartilhadas por transtornos mentais distintos. O avanço das pesquisas em neurociências tem estimulado pesquisadores a buscar fatores que possam desempenhar um papel comum na etiologia da doença mental. ^[12]

Considerando a importância do gênero *Eugenia* como fonte de pesquisas promissoras no tratamento de diversas patologias, o interesse clínico na descoberta de novas opções de tratamentos para desordens do SN, e da investigação de plantas do gênero *Eugenia* com sua aplicação de forma melhor direcionada, esta revisão teve como objetivo buscar e identificar em bases de dados científicas, dados que relacionam espécies do gênero e sua aplicação *in vitro*, *in vivo* e clínico no SN, relacionando quando possível a seus constituintes químicos, para que com isso a presente pesquisa possa contribuir com futuros estudos, auxiliando no desenvolvimento de novos produtos e benefícios a população.

MÉTODOS



Estratégia de pesquisa

Esta revisão sistemática foi realizada através de uma pesquisa bibliográfica, em 2021, e inclui artigos publicados no período de 2000 a 2021. Como ferramenta norteadora para a execução do projeto foi utilizado o checklist do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), a qual até o momento demonstra ser uma ferramenta padronizada e controlada para revisões sistemáticas.

A busca dos artigos científicos para compor o estudo foi através das bases de dados PubMed, Web of Science, Google Scholar e Scielo com os seguintes termos de busca: “*Eugenia AND (brain OR nervous system OR psychiatric disorders OR analgesia OR epilepsy OR anticonvulsant OR depression OR anxiety OR terpenoids OR flavonoids)*”.

Com o intuito de complementar a pesquisa, foram realizadas buscas na base de dados *Clinical Trials*, relacionando o gênero *Eugenia* e sistema nervoso, porém não foram encontrados resultados que se enquadrem no presente estudo.

Seleção de estudos

O critério para seleção dos artigos científicos para compor o presente manuscrito foi baseado na observação de descrição de uso medicinal e/ou investigação *in vitro*, *in vivo* e clínico relacionadas ao sistema nervoso.

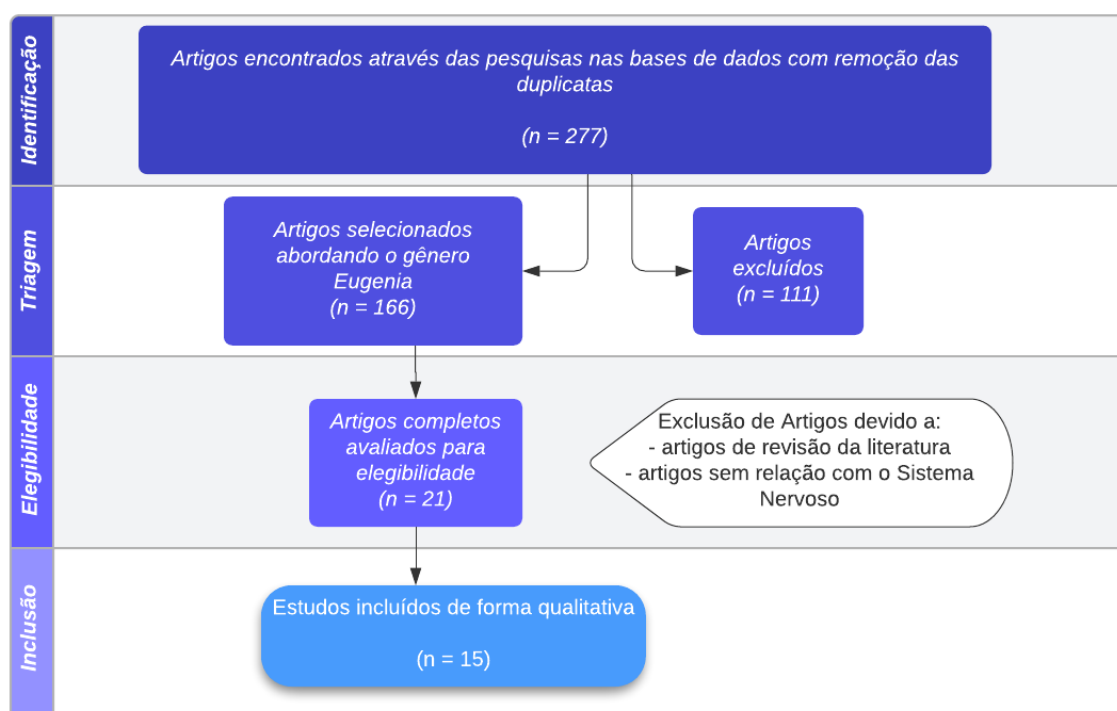
Extração de dados e avaliação da qualidade

Estudos duplicados ou que não estavam dentro da área de interesse de revisão foram excluídos. Foram incluídos na revisão os trabalhos científicos que se encaixaram nos critérios de análise *in vitro*, *in vivo* e clínico, com relação aos parâmetros do sistema nervoso. Inicialmente, dois pesquisadores selecionaram os artigos por títulos e resumos dos mesmos. Em sequência, os artigos completos foram lidos na íntegra, e as referências que atenderam aos critérios de inclusão foram incluídos na revisão. As divergências foram resolvidas por consenso entre pesquisadores, e no caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado.

Análise de dados

Para organização dos dados foram utilizadas planilhas do Microsoft Excel e planilhas da Google. Dos 277 artigos localizados após a remoção de duplicatas e estudos que não se qualificaram, foram incluídos 15 artigos relatando o uso do gênero *Eugenia* em aplicações direcionadas ao SN, como apresentado no fluxograma (Figura 1).

► Figura 1. Fluxograma da pesquisa bibliográfica.



RESULTADOS



Descrição dos estudos

De acordo com a pesquisa realizada, foram encontradas 8 espécies do gênero *Eugenia* com estudos relacionados ao seu potencial de ação no SNC, como observado na figura 2. Um dos estudos observados incluiu a investigação de três espécies de *Eugenia* (*E. brasiliensis*, *E. catharinae* e *E. umbelliflora*).

► Figura 2. Representação numérica dos estudos encontrados e enquadrados na pesquisa relacionando *Eugenia* e SN, distribuídos de acordo com a espécie vegetal.



Dos 15 artigos classificados como adequados para a pesquisa, 13 deles realizaram pesquisa *in vivo*, com experimentos em modelos animais – todos em roedores - e os 2 restantes realizaram pesquisa *in vitro*, um deles com feocromocitoma de rato (células PC12) e o outro o estudo não relatou o modelo celular.

As amostras investigadas nos modelos *in vivo* foram óleos essenciais, extratos ou compostos isolados como eugenol e taraxerol, como descrito na tabela 1. As doses utilizadas nos estudos oscilaram tendo como mínima 0,025 mL/kg e máxima 500 mg/kg, tal diferença refere-se a via de administração eleita no estudo, como por exemplo infusões intra hipocampais, intracerebral e intracerebroventricular tendo geralmente dosagens baixas e administração via oral (gavagem) com dosagens mais elevadas. Ademais, os testes realizados para mensurar os parâmetros relacionados ao SN foram semelhantes, tendo em comum entre alguns dos estudos o teste de nado forçado, teste de campo aberto e *step-down*.

O tempo de tratamento dos estudos que utilizaram modelos animais - os quais foram a grande maioria (87,5%) – variaram de 10 minutos em experimentos com análises de tratamento agudo a 90 dias, com modelos

para tratamentos crônicos, tendo a maioria dos casos com tratamento de 21 dias.

Além disso, foi possível observar o uso de partes distintas das plantas, de acordo com a tabela 2. Houve uso de folhas, flores, frutos e sementes, alguns ainda complementam com a composição química das partes em questão. Frente a isso, pode-se correlacionar possíveis ações e alvos de ações biológicas de acordo com as estruturas químicas encontradas.

► Tabela 1. Quantidade de estudos encontrados e enquadrados na pesquisa relacionando *Eugenia* e SN, distribuídos de acordo com o tipo de amostra ensaiada.

Amostra	Nº de estudos
Extrato	8
Composto isolado	2
Óleo essencial	5

► Tabela 2. Quantidade de estudos encontrados e enquadrados na pesquisa relacionando *Eugenia* e SN, distribuídos de acordo com o órgão vegetativo.

Órgão vegetativo	Nº de estudos
Folhas	7
Flores	5
Frutos	1
Sementes	1

Nos artigos consultados pode-se observar a predominância do fitoconstituente fenólico, o eugenol, em espécies de *Eugenia*. O fenilpropanóide eugenol, derivado do guaiacol, presente em diversas espécies do gênero, vem sendo submetido a investigações biológicas e evidenciado seu potencial.

Eugenia brasiliensis

Estudo realizado por Colla e col. (2012) conduzido com 5 espécies do gênero, tratou os camundongos swiss - utilizados como modelos animais - com extrato hidroalcoólico na dose de 0,1 mg/kg, via oral, de forma aguda, com o objetivo de caracterizar eficácia antidepressiva quando associado a doses subterapêuticas de antidepressivos clássicos como fluoxetina (5 mg/kg, p.o.), imipramina (0,1 mg/kg, p.o.) e bupropiona (1 mg/kg, p.o.)^[13].

Frente a isso, a espécie que obteve maior destaque dentre as estudadas foi a *E. brasiliensis* por apresentar efeito antidepressivo e não psicoestimulante. Além disso, é importante mencionar a composição química

da espécie, pois a mesma possui os triterpenos α -amirina e β -amirina, e flavonóides como quercetina, catequina e galocatequina [13].

Para esta espécie, estudos demonstraram a presença do flavonóide rutina e para o qual tem se correlacionado sua contribuição para o potencial antidepressivo para a planta *Hypericum perforatum* quando submetida a investigação biológica utilizando o modelo experimental de nado forçado, em roedores [13][14].

Com base nas evidências, o extrato hidroalcoólico de *E. brasiliensis* demonstra-se promissor quando coadministrado com antidepressivos como fluoxetina, imipramina e bupropiona, uma vez que diminuindo as doses de antidepressivos prescritos, pode-se obter melhores resultados em relação a seus efeitos colaterais e adesão a terapia.

Eugenia caryophyllata

Na presente revisão foram observados sete estudos incluindo a espécie *E. caryophyllata*, sendo 6 deles com estudos *in vivo*, em roedores, e um deles *in vitro*, em modelo celular PC12, derivada de feocromocitoma da medula adrenal de ratos. Dentre os estudos avaliados, destaca-se a investigação conduzida por Garabadu e col. (2019) onde avaliou o fitoconstituente eugenol em diferentes concentrações e obteve resultados satisfatórios sobre o SN, observando seu efeito atenuante sobre neurotoxicidade, inibição atividade da enzima acetilcolinesterase facilitando a disponibilidade de acetilcolina no hipocampo de roedores [15]. O estudo revela o efeito benéfico em relação à memória nos animais tratados com escopolamina, a qual foi utilizada para induzir amnésia, uma vez que está associada a disfunções colinérgicas.

Somando a isso, a composição de eugenol, β -cariofileno, acetato de eugenol e α -humuleno demonstrou ser eficaz contra convulsões induzidas por pentilenotetrazol e eletrochoque, podendo se tornar um tratamento promissor para uso em distúrbios epilépticos, como relatado no estudo realizado por Hosseini e col. (2012). Além de reverter os déficits de memória de curto e longo prazo, atua na redução de peróxidos lipídicos, o qual pode ser um dos mecanismos de redução do estresse oxidativo, levando consequentemente na melhora no aprendizado e na memória [17].

Cabe ressaltar que estudos têm revelado o potencial do óleo essencial de *E. caryophyllata* (óleo de cravo) no tratamento da insônia, ansiedade e depressão, pelos experimentos conduzidos para avaliação do possível efeito antidepressivo e ação sobre atividade locomotora de animais tratados com o mesmo. Mehta e col. (2013) e Halder e col. (2010), do mesmo grupo de pesquisa, investigaram o potencial antidepressivo do óleo essencial em concentrações distintas e observaram efeito principalmente nas doses de 0,025 e 0,05 mL/kg com efeitos significativos em relação a atividade locomotora, efeito esse comparável a psicoestimulantes.

Outro estudo que revela o potencial desta espécie vegetal sobre o SN foi o realizado por Jeon e col. (2010), o qual foi conduzido com KSOP1009 (receita modificada de SuHeXiang Wan) para avaliar sua contribuição sobre a patologia do Mal de Alzheimer. O composto, na dose de 124 mg/kg/dia suprimiu a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), além de demonstrar propriedades antioxidantes quando comparado ao donepezil na dose de 1,036 mg/kg/dia e demonstrou supressão na deposição de placa

beta amiloide em cérebros de roedores, sendo sugestivo como uma futura possibilidade de tratamento para pacientes com esta fisiopatologia [19].

Por fim, um dos estudos conduzidos por Choi e col. (2015) apontou como efeito terapêutico a redução da intensidade dos sintomas de abstinência sobre a dependência em opiáceos [20].

Eugenia catharinensis

Com o intuito de investigar o potencial biológico da espécie vegetal *E. catharinensis*, Barauna e col. (2018) avaliaram o extrato de acetato de etila em camundongos swiss, nas doses 50, 125, 200 e 250 mg/kg. Os animais foram tratados com corticosterona, a qual gerou estresse oxidativo e alterações de enzimas antioxidantes no tecido nervoso. Pode-se observar aumento na atividade das enzimas catalase e superóxido dismutase, revertendo os efeitos da administração da corticosterona. Os autores propuseram que os efeitos desencadeados pela *E. catharinensis* estão correlacionados à presença de compostos fenólicos, uma vez que possuem propriedades antioxidantes e desta forma evitam os danos oxidativos induzidos por radicais livres e peroxidação lipídica [4].

Eugenia dysenterica

A espécie *E. dysenterica*, popularmente conhecida como “cagaita”, tem sido submetida à investigações fitoquímicas e revelado a presença de compostos fenólicos como os flavonóides quercetina e catequina, os quais, em estudos prévios, possuem potencial como anticancerígeno, neuroprotetor e anti-inflamatório [21]. Com o intuito de correlacionar a presença dos componentes fenólicos e melhora em disfunções do SN, o extrato hidroalcoólico das folhas da espécie, nas doses de 100mg/kg e 300mg/kg, foi submetido à investigação de seu efeito neuroprotetor através de seu possível efeito antioxidante, para o tratamento de patologias que envolvem estresse oxidativo, como doenças neurodegenerativas. Para tal, foi utilizado cloreto de alumínio na dose de 100mg/kg para induzir neurotoxicidade e avaliar a capacidade do extrato em reverter o quadro [21].

O extrato foi capaz de eliminar as ROS de forma eficiente em ambas as doses e prevenir peroxidação lipídica, protegendo assim o cérebro contra danos induzidos por oxidação, além de auxiliar no combate à perda de memória.

Eugenia jambolana

Kosaraju e col. (2014) investigaram o potencial do extrato etanólico das sementes da espécie vegetal *E. jambolana*, conhecida como jambolão, sobre o SN em modelo *in vivo* com ratos Wistar. Esta espécie vegetal apresentou efeito antidiabético através de sua ação inibitória sobre a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), o que pode vir a contribuir no tratamento do Mal de Alzheimer pela constatação que esta proteína de membrana encontra-se em diversas partes corpóreas, incluindo o líquido cefalorraquidiano [22].

O modelo experimental utilizado induziu o aumento de placas β -amilóides, fosforilação de proteína tau, aumento no número de astrócitos ativados no hipocampo e neuroinflamação pelo uso da substância estreptozotocina (STZ) intracerebral em roedores e avaliou os animais tratados com o extrato em diferentes doses (200 e 400 mg/kg). Foi observado

deterioração da memória no grupo controle e esse déficit foi revertido após a administração do extrato por 30 dias, além disso, os níveis de fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) que estavam elevados e que são fatores que induzem neuroinflamação apresentaram redução após os tratamentos com extrato, apoiando assim o uso desses inibidores de DPP-4 à base de plantas para o tratamento do Mal de Alzheimer.

Eugenia umbelliflora

Diante da observação da presença do triterpeno taraxerol, um derivado dos triterpenos α e β -amirina e dos quais existem relatos de seu potencial sobre o SN, Berté e colaboradores (2018) conduziram investigação com o taraxerol, isolado das folhas de *E. umbelliflora* [23]. O potencial do triterpeno taraxerol sobre o SN foi avaliado em modelo *in vivo* utilizando ratos Wistar na memória aversiva induzida por escopolamina (2 μ g/por lado do hipocampo) e em memórias aversivas induzidas por estreptozotocina (STZ) (2,5 mg/mL, 2,0 μ L), ambas infundidas via hipocampo [23].

Com a investigação dos efeitos do taraxerol através dos experimentos realizados, os autores identificaram melhora na memória de longo prazo, sugerindo que o composto influencia de maneira positiva na sinalização colinérgica frente à disfunção cognitiva. Além disso, os autores sugerem uma possível correlação entre o potencial anti-inflamatório do taraxerol e a prevenção de déficits cognitivos [23].

Ngo e Li [24] também conduziram investigação com taraxerol através de *docking* molecular e demonstraram que o mesmo apresenta elevada afinidade com fibrilas e peptídeos β -amilóides, além de baixa toxicidade e desta forma instiga continuidade dos estudos visando sua contribuição terapêutica no tratamento do Mal de Alzheimer.

Eugenia uniflora

A espécie *E. uniflora* é uma das espécies mais representativas do gênero *Eugenia*, seja pelo seu emprego alimentício dos frutos, bem como por seu potencial medicinal como antioxidante, digestivo e anti-hipertensivo evidenciado pelas inúmeras pesquisas conduzidas [25][26]. Com relação à investigação desta espécie vegetal no que se refere à avaliação sobre seu potencial sobre o SN foram identificados somente dois estudos. Flores e col. (2020) analisaram, através da administração crônica do extrato da fruta, na dose de 200 mg/kg, sua ação sobre o estresse oxidativo e possível atividade anti-acetilcolinesterase em um modelo animal de depressão. O extrato apresentou resultados promissores com relação a prevenção do efeito depressivo induzido por estresse crônico imprevisível, propiciou regulação da atividade da acetilcolinesterase, reduziu a produção de espécies reativas de oxigênio no córtex pré-frontal e hipocampo e evitou a redução da glutathione peroxidase no hipocampo dos animais submetidos aos experimentos. Os resultados obtidos evidenciaram capacidade protetora do extrato semelhante à fluoxetina, um antidepressivo clássico.

Já no estudo realizado por Schapoval e colaboradores foi relatado que a infusão de folhas dessa espécie produziu um aumento significativo no tempo de sono em associação com pentobarbital, um medicamento sedativo e hipnótico. Segundo os autores, tal atividade pode estar relacionado à composição química, principalmente pela presença dos fitoconstituintes da

classe química de monoterpenos que podem ter interferido positivamente na distribuição do medicamento nos tecidos, assim sendo necessária uma dosagem mais baixa quando associado com infusões das folhas para um tempo de sedação semelhante ^[26].

Eugenia punicifolia

O estudo conduzido por Grangeiro e col. (2006) teve como objetivo avaliar o extrato bruto aquoso da espécie em ratos Wistar, em relação à neurotransmissão nicotínica colinérgica. O principal achado em relação ao extrato foi que o mesmo pode influenciar os efeitos dos antagonistas competitivos nicotínicos colinérgicos na placa terminal muscular. Além disso, os autores complementam salientando a importância do achado como uma nova ferramenta farmacológica, pois o sistema colinérgico implica em estados funcionais, comportamentais e patológicos como doença de Alzheimer e doença de Parkinson, e o extrato bruto em questão pode ser uma ferramenta para projetar novas terapias para essas doenças ^[27].

Por fim, os resultados observados fizeram menção do potencial da planta como ferramenta para diversos parâmetros relacionados ao SN, como efeito anticonvulsivante, tempo de sono, antioxidante e consolidação da memória, com avaliações significativas na melhora em modelos de Doença de Alzheimer.

Dados Obtidos



Para uma melhor compilação de dados, nas tabelas a seguir constam as seguintes informações:

Tabela 3: Espécies do gênero *Eugenia* abordadas no presente estudo, nomes dos compostos identificados correlacionando com a espécie em que foram identificadas e suas classificações químicas, assim como o órgão vegetativo utilizado para as análises.

Tabela 4: Compilado dos estudos, abordando as espécies do gênero, modelo experimental utilizado em cada pesquisa, correlacionando com as doses estudadas, amostras para pesquisa dos efeitos, duração do tratamento e via de administração.

Tabela 5: Avaliação dos efeitos biológicos encontrados nos estudos correlacionados com as doses com efeitos significativos, abordando em conjunto o modelo experimental, tempo de tratamento e via de administração.

► Tabela 3. Composição química abordada nos artigos de revisão de acordo com a espécie e sua parte vegetal

Espécie vegetal	COMPOSIÇÃO QUÍMICA		Órgão vegetativo	R
	Classe Química	Nome do composto		
<i>Eugenia caryophyllata</i>	Fenilpropanóide; Polifenol	Eugenol; acetato de eugenol β -cariofileno	Flores	[15] [20] [17] [18] [16] [19] [28]
<i>Eugenia dysenterica</i>	Fenol	Polifenóis (catequina e quercetina)	Folhas	[21]
<i>Eugenia uniflora</i>	Fenóis; Terpenos	Flavonóides; antocianina monomérica (cianidin-3-O-glucosídeo); monoterpenos	Frutas; Folhas	[25] [26]
<i>Eugenia catharinensis</i>	Fenol	47 padrões fenólicos: ácido 4-aminobenzoico, 4-metil-umbeliferona, Ácido 4-hidroxi metil benzoico, ácido <i>p</i> -anísico, ácido cafeico, ácido cinâmico, ácido clorogênico, ácido elágico, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido mandélico, ácido metoxifenilacético, <i>p</i> -ácido cumarico, ácido rosmarínico, ácido salicílico, ácido sinápico, ácido singárico, ácido vanílico, apigenina, aromadendrina, carnosol, catequina, cristina, coniferal leído, epicatequina, epigalocatequina-galato eriodictiol, escopoletina, fustina, galangina, hispidulina, isoquercitrina, kaempferol, miricetina, naringenina, naringina, pinocembrina, ácido protocatecuico, quercetina, resveratrol, rutina, cinamaldeído, siringaldeído, taxifolina, umbeliferona e vanillina	Folhas	[4] [13]
<i>Eugenia umbelliflora</i> Berg.	Triterpeno	Taraxerol	Folhas	[23] [13]
<i>Eugenia jambolana</i>	Polifenol	Ácido elágico	sementes	[22]

<i>Eugenia brasiliensis</i>	NA	NA	Folhas	[13]
<i>Eugenia puniceifolia</i>	NA	NA	Folhas	[23]

NA - não apresentado.

► Tabela 4. Modelo experimental utilizado correlacionando com a dose, amostra, duração do tratamento e via de administração

Espécie vegetal	Modelo	Dose	Amostra	Duração do tratamento	Via de administração	R
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	12,5, 25,0 e 50,0 mg/kg	Eugenol	14 dias	i.p.	[15]
<i>Eugenia dysenterica</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores [<i>in vitro</i>]	10, 100 e 300 mg/kg/dia (0,1mL/10g)	Extrato hidroalcoólico	90 dias	p.o. (gavagem)	[21]
<i>Eugenia uniflora</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	200 mg /kg	Extrato hidroalcoólico	21 dias	p.o. (gavagem)	[25]
<i>Eugenia catharinensis</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	50, 125, 200 ou 250 mg/Kg	Extrato de acetato de etila	21 dias	subcutânea	[4]
<i>Eugenia umbelliflora Berg.</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	0,89 e 1,77 μ M/0,5 μ L	Taraxerol	NA	infusões intra-hipocampais; intracerebral; intracerebroventricular	[23]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Feocromocitoma de roedor (células PC12)	10, 25, 50 e 100 μ g/mL	Óleo Essencial	NA	NA	[20]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	0,025, 0,05 e 0,1 mL/ kg/dia	Óleo Essencial	21 dias	intraperitoneal (ip)	[17]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	0,025, 0,05 e 0,1 mL/kg	Óleo Essencial	21 dias	intraperitoneal(ip)	[18]

<i>Eugenia jambolana</i>	[in vivo] Roedores	200 e 400 mg/kg	Extrato	30 dias	p.o. (gavagem)	[22]
<i>Eugenia brasiliensis</i> , <i>Eugenia catharinae</i> e <i>Eugenia umbelliflora</i>	[in vivo] Roedores	1, 10 e 100 mg/kg	Extratos hidroalcoólicos	NA	p.o. (gavagem)	[13]
<i>Eugenia puniceifolia</i>	[in vivo] Roedores	extrato bruto aquoso - 5%	Extrato aquoso	NA	NA	[27]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[in vivo] Roedores	50, 100, 250 e 500 mg/kg de extrato aquoso; 50, 100, 250 e 500 mg/kg de extrato etanólico; 50, 100, 250 e 500mg /kg de extrato clorofórmico	Extrato aquoso; Extrato etanólico; Extrato clorofórmico	NA	i.p.	[16]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[in vivo] Roedores	124 mg/kg/dia ou 1,036 mg/kg/dia	Óleo essencial	90 dias	ração contendo KSOP 1009	[19]
<i>Eugenia uniflora</i>	[in vivo] Roedores	300 mg/kg	Extrato aquoso	NA	p.o.	[26]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[in vivo] Roedores	0,025, 0,05, 0,075 e 0,1 ml/kg)	Óleo Essencial	10 - 60 minutos	i.p.	[28]

NA - não apresentado.

► Tabela 5. Avaliação dos efeitos biológicos relacionados de acordo com a espécie, abordando testes realizados com o modelo experimental.

EFEITOS BIOLÓGICOS								
Espécie vegetal	Modelo	Testes	Amostra	Efeito Observado	Dose efetiva	Duração do tratamento	Via de administração	R
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Labirinto Aquático de Morris Labirinto em Y	Eugenol	Ação anti-amnésica	25,0 e 50,0 mg/kg	14 dias	i.p.	[15]
<i>Eugenia dysenterica</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores [<i>in vitro</i>]	Teste Step-Down; Campo Aberto; Teste da chaminé	Extrato hidroalcoólico	Comprometimento da memória; Potencial de proteção cerebral contra danos por oxidação	100 e 300 mg/kg	90 dias	p.o. (gavagem)	[21]
<i>Eugenia uniflora</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Teste de Campo Aberto; Teste de Nado forçado	Extrato hidroalcoólico	Efeito antidepressivo e neuroprotetor	200 mg/kg	21 dias	p.o. (gavagem)	[25]
<i>Eugenia catharinensis</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Teste de Campo Aberto; Teste de Nado forçado	Extrato de acetato de etila	Efeitos antioxidantes e antidepressivos	125, 200 e 250 mg/kg	21 dias	subcutânea	[4]
<i>Eugenia umbelliflora Berg.</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Teste de Campo Aberto; Teste de Labirinto em Cruz Elevado	Taraxerol	Ação anti-amnésica;	0,89 e 1,77 μ M/0,5 μ L	NA	Infusões intra-hipocampus; Intracerebral; Intra cérebro ventricular	[23]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vitro</i>] Células PC12	NA (não abordado)	Óleo Essencial	Dependência (ação sobre a modulação de dopamina)	25 μ g/mL	NA	NA	[20]

<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Modelo depressivo: Teste de natação forçada (FST) e o teste de suspensão pela cauda (TST) Atividade locomotora: teste do rotarod e o procedimento do fotoatômetro	Óleo essencial	Ação antidepressiva e atividade locomotora	FST: Doses com diminuição significativa na duração dE imobilidade: 0,05 e 0,1 ml / kg TST: Diminuição significativa no período de imobilidade em todas as doses administradas: 0,025, 0,05 e 0,1 mL/kg/dia Teste do rotarod: na maior dose administrada (0,1 ml/kg) resultou em um aumento significativo na latência Fotoatômetro: a atividade foi estatisticamente significativa apenas na dose de 0,1 ml/kg	21 dias	intraperitoneal (ip)	[17]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Labirinto em Cruz Elevado; Estimativa de malondialdeído (MDA)	Óleo essencial	Ação anti-amnésica	Labirinto em Cruz Elevado: 0,025, 0,05 e 0,1 mL/kg Estimativa de malondialdeído: 0,025 e 0,05 mg/kg	21 dias	intraperitoneal (ip)	[18]
<i>Eugenia jambolana</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Teste da Placa com Buracos	Extrato	Ação anti-amnésica	Teste da Placa com Buracos: 400 mg/kg	30 dias	p.o. (gavagem)	[22]

<i>Eugenia brasiliensis</i> , <i>Eugenia catharinae</i> e <i>Eugenia umbelliflora</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Teste de suspensão pela cauda (TST).	Extrato hidroalcoólico	Efeito antidepressivo	<i>Eugenia brasiliensis</i> , <i>Eugenia catharinae</i> (1, 10 e 100 mg/kg) e <i>Eugenia umbelliflora</i> (10 e 100 mg/kg) reduziram o tempo de imobilidade	NA	p.o. (gavagem)	[13]
<i>Eugenia puniceifolia</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	NA	Extrato bruto aquoso	Efeito inibitório dos antagonistas nicotínicos colinérgicos	NA	NA	NA	[27]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Crise clônica mínima (MCS) e crise tônico-clônica generalizada (GTCS)	Extrato aquoso; Extrato etanólico; Extrato clorofórmico	Ação anti-epiléptica	MCS: 50, 100, 250 e 500 mg/kg de extrato aquoso 50, 100 e 250 mg/kg do extrato etanólico GTCS: 50, 100, 250 e 500 mg/kg de extrato 50, 100, 250 e 500 mg/kg de extrato etanólico Extrato clorofórmico: não houve diferenças significantes	NA	i.p.	[16]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Labirinto Aquático de Morris; Teste de evitação passiva	Óleo Essencial	Ação anti-amnésica	124 mg/kg/dia	90 dias	p.o. (ração)	[19]
<i>Eugenia uniflora</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Tempo de sono	Extrato aquoso	Tempo de sono	300 mg/kg	NA	p.o.	[26]
<i>Eugenia caryophyllata</i>	[<i>in vivo</i>] Roedores	Atividade Anticonvulsivante	Óleo Essencial	Atividade anticonvulsivante	0,050 ml/kg suprimiu significativamente as convulsões induzidas por eletrochoque	10 - 60 minutos	i.p.	[28]

NA - não apresentado

DISCUSSÃO



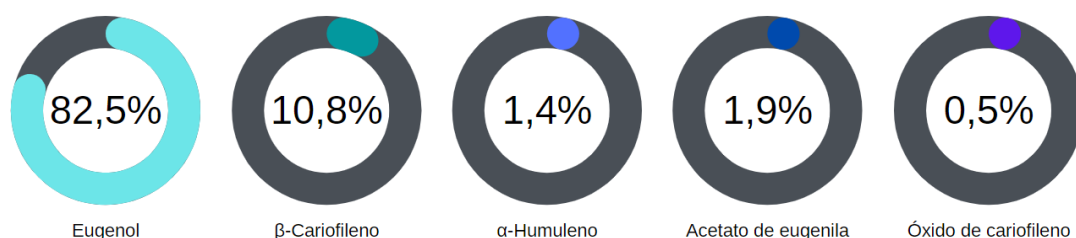
Até onde se tem conhecimento, esse é o primeiro estudo com o intuito de compilar os dados já disponíveis e correlacionar o gênero *Eugenia*, suas ações biológicas documentadas em relação ao SN e fitoconstituintes que possam estar relacionados ao potencial biológico observado.

Muitos dos estudos disponíveis sobre o gênero e suas ações são direcionados para uso como antimicrobianos e como alternativa para seus tratamentos. Mesmo sua composição química sendo rica em flavonóides, taninos, triterpenos e sesquiterpenos, os quais já possuem estudos científicos que comprovam ação no SN^[30], ainda há poucos estudos voltados para tal ou direcionados como alternativas para o tratamento de desordens nervosas.

Dentre os fitoconstituintes relatados nos estudos analisados na presente revisão sistemática pode-se observar a prevalência das classes químicas: compostos fenólicos, flavonóides e terpenos. Destaca-se a presença em diversas espécies vegetais abordadas do composto fenólico eugenol, classificado como um fenilpropanóide, derivado do aminoácido fenilalanina, acredita-se que o eugenol tenha ação neuroprotetora através de um mecanismo multimodal, pois foi documentado que o mesmo regula canais iônicos, como receptores de potencial transitório vanilóide do tipo 1 (TRPV1), canais de cálcio ativados por voltagem, receptores N-metil D-Aspartato (NMDA), receptores GABA e sódio ^[15].

Acrescente, observou-se a composição majoritária do óleo essencial de uma das espécies, *Eugenia caryophyllata*, ilustrada na figura 3, o qual possui componentes como Eugenol e β -Cariofileno, com efeito sobre melhora no aprendizado e na memória. Evidencia-se potencial terapêutico de espécies vegetais do gênero *Eugenia* em distúrbios neurológicos e até mesmo como uma alternativa para o tratamento da Doença De Alzheimer. Além disso, a parte vegetal mais utilizada nas pesquisas aqui abordadas, e também com intuito medicinal das plantas deste gênero são as folhas, contudo o uso de flores também foi notório, tendo a sua preparação final em grande parte para obtenção de óleo essencial, enquanto as folhas foram empregadas essencialmente para a obtenção de extratos vegetais.

► Figura 3. Porcentagem dos componentes do óleo essencial de *Eugenia caryophyllata*.^[29]



Um dos estudos apontou a semelhança do extrato dos frutos de *E. uniflora* com o antidepressivo fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), o que demonstra que extratos do gênero podem se tornar opção de tratamento, ou até mesmo uso em associação com os

medicamentos clássicos, para pacientes acometidos com desordens como depressão e ansiedade.

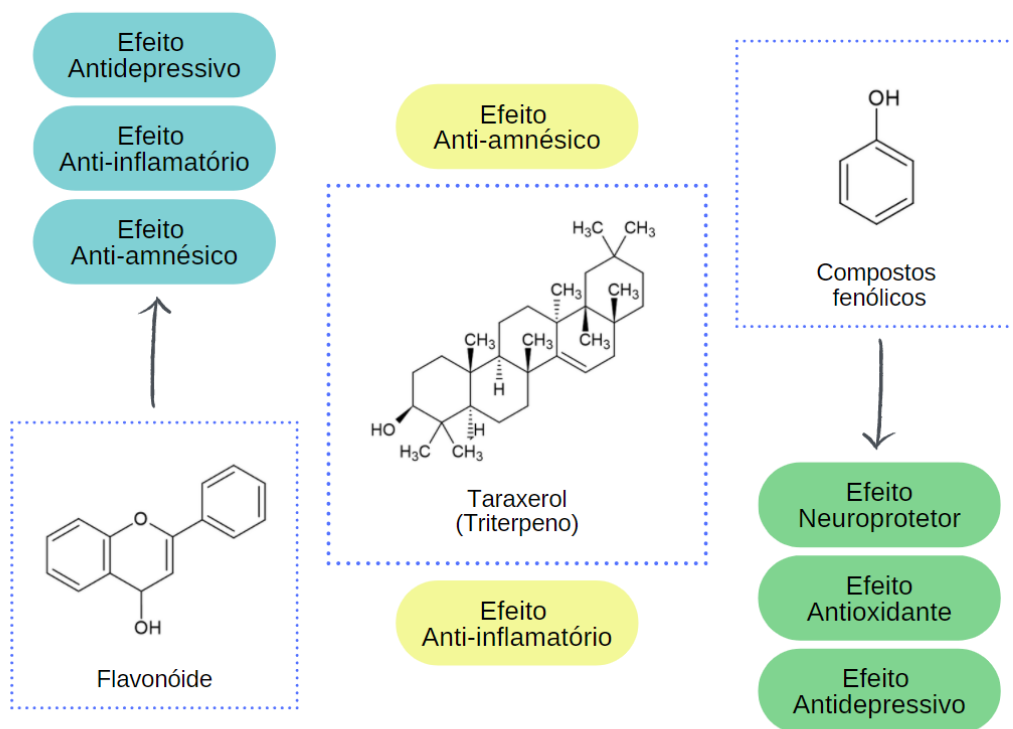
Além disso, a combinação de um medicamento sedativo e hipnótico com o extrato de *E. uniflora* aumentou o tempo de sono, o que demonstra ser uma possível alternativa para uso na clínica, pois pacientes que fazem uso contínuo de medicamentos opióides por exemplo, podem desenvolver tolerância e ser necessário aumento de doses de formas recorrentes. Somado a isso, outro estudo que integra a presente pesquisa apontou os efeitos antioxidantes do extrato de *E. uniflora*, mantendo superóxido dismutase e glutathione peroxidase elevadas, com prevenção da peroxidação lipídica ^[20].

A espécie com o maior número de estudos relacionados ao SN foi a *E. caryophyllata*, com pesquisas abordando sua aplicação na memória, modelo depressivo, atividade locomotora, doenças neurodegenerativas e convulsões. Sua composição química é majoritariamente composta por eugenol, cujo composto por seu caráter lipossolúvel contribui para sua facilidade de atravessar membranas lipídicas e até mesmo a barreira hemato encefálica, conseguindo exercer funções diretamente no sistema nervoso.

Foi identificado que o composto eugenol inibe a peroxidação lipídica, exercendo uma atividade antioxidante através da sua estrutura metil fenólica. Somando a isso, foi identificado também um efeito modulador em relação a substâncias antioxidantes como glutathione e a enzima glutathione-S-transferase, podendo atuar como substância neuroprotetora. Acrescente, o composto promove a neuroproteção através de sua ação hipotérmica e por modulação de receptores NMDA e do radical superóxido. ^[31] Apesar de evidenciar estudos que correlacionam a presença do eugenol com a ação sobre o SN, cabe ressaltar que a presença de outras componentes como flavonóides e terpenos podem contribuir para a ação sobre este sistema por estudos prévios já terem sido conduzidos e revelado sua importância biológica, seja pelo efeito antioxidante atribuído aos flavonóides ou a elevada lipofilia de terpenos. Destacam-se a *Passiflora edulis*, a qual possui saponinas triterpenóides e *Cannabis sativa*, com o canabidiol sendo um terpeno fenólico ^{[32][33][34]}.

A partir da presente pesquisa evidencia-se o potencial de plantas do gênero *Eugenia* com destaque para a observação da ausência de depósito ou concessão de patentes nesta área da medicina (Figura 4).

► Figura 4. Principais constituintes do gênero e suas potencialidades



CONCLUSÕES



A partir dos dados coletados de acordo com a literatura, foi possível observar que o gênero *Eugenia* e as espécies aqui abordadas são alvos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos direcionados ao SN.

Somado a isso, o presente trabalho valida os benefícios do gênero *Eugenia* frente a formação de radicais livres e de processos oxidativos do organismo, posto que esses processos endógenos estão relacionados à gênese de diversas desordens que acometem o SN.

Acrescente, extratos do gênero demonstraram eficácia terapêutica frente a quadros do tipo depressivo quando associados a medicamentos alopáticos em doses que não possuem efeito *per se*.

Contudo, faz-se necessário um melhor entendimento do mecanismo de ação dos compostos prioritários no gênero, como flavonóides, terpenos e compostos fenólicos, para que assim, além de componentes para o desenvolvimento de novos fármacos, possa se tornar uma forma de tratamento complementar através da dieta

Por fim, mais pesquisas são necessárias com o intuito de ampliar os dados clínicos a fim de permitir analisar os componentes frente a sua toxicidade em diferentes concentrações, uso seguro e melhor direcionado.

Agradecimentos



Os autores reconhecem a instituição de ensino Universidade Federal de Santa Catarina e o Portal de Periódicos CAPES pelo acesso total aos bancos de dados e periódicos.

Declaração de conflito de interesses



Os autores afirmam não haver conflito de interesses na redação e submissão deste artigo.

Referências



- [1] PINHEIRO, Jossana Alves dos Santos; ALVES, Daniel Balduino; PASSOS, Xisto Sena; MAIA, Yara Lúcia Marques. HEPATOTOXICIDADE DE PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS HERBAIS. Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás, Goiás, v. 3, p. 132-137, 06 abr. 2020. (ISSN online: 2596-3457).
- [2] SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Jackelyne Roberta; MENDES, Rafael de Carvalho. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. Revista Acta Brasiliensis, Ceará, p. 30-34, 02 jan. 2019.
- [3] SINGH, SK, SRIVASTAV, S., CASTELLANI, RJ *et al.* Efeito neuroprotetor e antioxidante do extrato de *Ginkgo biloba* contra a DA e outras doenças neurológicas. *Neurotherapeutics* 16, 666–674 (2019). <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00767-8>
- [4] BARAUNA, Sara Cristiane *et al.* Antioxidant and antidepressant-like effects of *Eugenia catharinensis* D. Legrand in an animal model of depression induced by corticosterone. *Metabolic Brain Disease*, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 1-10, 22 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-018-0306-3>.
- [5] ALICE, C. B. *et al.* Screening of plants used in south Brazilian folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 35, p.165-171, 1991.
- [6] CONSOLINI, A. E.; SARUBBIO, M. G. Pharmacological effects of *Eugenia uniflora* (Myrtaceae) aqueous crude extract on rat heart. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 81, p. 57-63, 2002.
- [7] SANTOS, F. R. FILHO, R.B. CASTRO, R.N. Influência da idade das folhas de *Eugenia uniflora* L. na composição química do óleo essencial. *Quím. Nova*, v. 38, n.6, p. 762-768, 2015
- [8] J. AGRIC. *Food Chem.* 2015 , 63 , 37 , 8151–8155 Data de publicação : 26 de agosto de 2015 <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03562> Copyright © 2015 American Chemical Society
- [9] FONTENELLE, G. B.; COSTA, C. G.; MACHADO, R. D.. Foliar anatomy and micromorphology of eleven species of *Eugenia* L. (Myrtaceae). *Botanical Journal Of The Linnean Society*, [S.L.], v. 116, n. 2, p. 111-133, out. 1994. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1095-8339.1994.tb00426.x>.
- [10] REVILLA, J.. Plantas úteis da Bacia Amazônica: como usar plantas úteis da amazônia. nome científico. nomes populares. sinônimos. família. origem. descrição botânica. habitat. partes utilizadas. usos.. Base de Dados de Pesquisa Agropecuária - Embrapa Amazônia Ocidental. Manaus, v. 44, n. 1, 28 jan. 2003. Manaus: SEBRAE-AM: INPA, 2002; ISBN: 85-87324-11-X.

- [11] TIMBOLA, A. K.; SZPOGANICZ, B.; BRANCO, A.; MONACHE, F. D.; PIZZOLATTI, M. G. A new flavonol from leaves of *Eugenia jambolana*. *Fitoterapia*, v. 73, p. 174 –176, 2002
- [12] SILVEIRA JÚNIOR, É. DE M. Estudo transdiagnóstico da ruminação nos transtornos mentais: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtornos bipolares, depressão e transtornos de ansiedade. p. 176, 2017.
- [13] COLLA, André R.s. *et al.* Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) in the tail suspension test in mice. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 143, n. 2, p. 720-731, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.038>.
- [14] FISCHER, D.C.H., Kato, E.T.M., Konishi, S.T., 2003. Pharmacognostic characterization of leaves and stem barks of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* 6, 15–22.
- [15] GARABADU, Debapriya; SHARMA, Mahima. Eugenol Attenuates Scopolamine-Induced Hippocampal Cholinergic, Glutamatergic, and Mitochondrial Toxicity in Experimental Rats. *Neurotoxicity Research*, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 848-859, 9 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-019-0008-6>.
- [16] HOSSEINI, Mahmoud *et al.* Effects of different extracts of *Eugenia caryophyllata* on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Journal Of Chinese Integrative Medicine*, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 1476-1481, 15 dez. 2012. Journal of Chinese Integrative Medicine Press. <http://dx.doi.org/10.3736/jcim20121222>.
- [17] HALDER, Sumita *et al.* Clove Oil Reverses Learning and Memory Deficits in Scopolamine-Treated Mice. *Planta Medica*, [S.L.], v. 77, n. 08, p. 830-834, 14 dez. 2010. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1250605>.
- [18] MEHTA, Ashish K. *et al.* The effect of the essential oil of *Eugenia caryophyllata* in animal models of depression and locomotor activity. *Nutritional Neuroscience*, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 233-238, set. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1179/1476830512y.0000000051>.
- [19] JEON, Songhee *et al.* A modified formulation of Chinese traditional medicine improves memory impairment and reduces A β level in the Tg-APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 137, n. 1, p. 783-789, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.046>.
- [20] CHOI, Min Sun; CHOI, Bang-Sub; KIM, Sang Heon; PAK, Sok Cheon; JANG, Chul Ho; CHIN, Young-Won; KIM, Young-Mi; KIM, Dong-Il; JEON, Songhee; KOO, Byung-Soo. Essential Oils from the Medicinal Herbs Upregulate Dopamine Transporter in Rat Pheochromocytoma Cells. *Journal Of Medicinal Food*, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 1112-1120, out. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2015.3475>.
- [21] THOMAZ, Douglas Vieira *et al.* Antioxidant and Neuroprotective Properties of *Eugenia dysenterica* Leaves. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [S.L.], v. 2018, p. 1-9, 19 set. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3250908>.
- [22] KOSARAJU, Jayasankar *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by *Pterocarpus marsupium* and *Eugenia jambolana* ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 267, p. 55-65, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.026>.
- [23] BERTÉ, Talita Elisa *et al.* Taraxerol as a possible therapeutic agent on memory impairments and Alzheimer's disease: effects against scopolamine and streptozotocin-induced cognitive dysfunctions. *Steroids*, [S.L.], v. 132, p. 5-11, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2018.01.002>.

- [24] S.T. Ngo, M.S. Li, Top-leads from natural products for treatment of Alzheimer's disease: docking and molecular dynamics study, *Mol. Simul.* 39 (2013) 279–291, <http://dx.doi.org/10.1080/08927022.2012.718769>.
- [25] FLORES, Natália Porto *et al.* Eugenia uniflora fruit extract exerts neuroprotective effect on chronic unpredictable stress-induced behavioral and neurochemical changes. *Journal Of Food Biochemistry*, [S.L.], v. 44, n. 10, p. 1-8, 17 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.13442>.
- [26] SCHAPOVAL, E.e.s. *et al.* Evaluation of some pharmacological activities of Eugenia uniflora L. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 137-142, dez. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(94\)01178-8](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(94)01178-8).
- [27] GRANGEIRO, Marcielli Silva *et al.* Pharmacological effects of Eugenia punicifolia (Myrtaceae) in cholinergic nicotinic neurotransmission. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 108, n. 1, p. 26-30, nov. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.021>.
- [28] POURGHOLAMI, M.H *et al.* Evaluation of the anticonvulsant activity of the essential oil of Eugenia caryophyllata in male mice. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 167-171, fev. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00121-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00121-4).
- [29] AFFONSO, Raphael da S.; RENNÓ, Magdalena N.; SLANA, Gláucia B. C. A.; FRANCA, Tanos C. C.. Chemical and Biological Aspects of the Essential Oil of Indian Cloves. *Revista Virtual de Química*, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 146-161, abr. 2012. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20120012>.
- [30] CAVALLI, Juliana; DUTRA, Rafael Cypriano. A closer look at cannabimimetic terpenes, polyphenols, and flavonoids: a promising road forward. *Neural Regeneration Research*, Araranguá, Sc, Brazil, v. 16, n. 7, p. 1433, 2021. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.301011>.
- [31] NÓBREGA, Rafaella Farias da. ESTUDO DO EFEITO NEUROPROTETOR DO EUGENOL EM MODELO EXPERIMENTAL DA DOENÇA DE HUNTINGTON RECIFE 2013. 2013. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.
- [32] HE, Xirui; LUAN, Fei; YANG, Yan; WANG, Ze; ZHAO, Zefeng; FANG, Jiacheng; WANG, Min; ZUO, Manhua; LI, Yongsheng. Passiflora edulis: an insight into current researches on phytochemistry and pharmacology. *Frontiers In Pharmacology*, v. 11, 20 maio 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00617>.
- [33] ALVES, Jovelina Samara Ferreira; SILVA, Alaine Maria dos Santos; SILVA, Rodrigo Moreira da; TIAGO, Pamella Rebeca Fernandes; CARVALHO, Thais Gomes de; ARAËJO JÚNIOR, Raimundo Fernandes de; AZEVEDO, Eduardo Pereira de; LOPES, Norberto Peporine; FERREIRA, Leandro de Santis; GAVIOLI, Elaine Cristina. In Vivo Antidepressant Effect of Passiflora edulis f. flavicarpa into Cationic Nanoparticles: improving bioactivity and safety. *Pharmaceutics*, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 383, 21 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12040383>.
- [34] CAMPOS, Aline C.; FOGAÇA, Manoela V.; SONEGO, Andreza B.; GUIMARÃES, Francisco S.. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research*, [S.L.], v. 112, p. 119-127, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033>.