

Revisão sistemática dos efeitos de substâncias naturais com ação antioxidante no tratamento da injúria de reperfusão após isquemia

Systematic review of the effects of natural substances with antioxidant activity in the treatment of reperfusion injury following ischemia

Rodrigo Miguel-dos-Santos^{1*}, Sandra Lauton-Santos²

¹ *Profissional de Educação Física. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Sergipe. UFSE;* ² *Professora de Biofísica. Departamento de Fisiologia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe. UFSE*

Resumo

Introdução: doenças isquêmicas do coração, especialmente, o infarto agudo do miocárdio, são as principais causas de morte no mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. **Objetivo:** através de uma revisão sistemática, analisar o desempenho de extrato de plantas, com atividade antioxidante comprovada, sobre a lesão do miocárdio induzida pela reperfusão após a isquemia. **Metodologia:** a busca bibliográfica foi realizada na base de dados eletrônica Medline, em setembro de 2015. Dos 28 estudos inicialmente identificados, 18 atenderam aos critérios de inclusão. **Resultados:** Estes estudos encontraram melhora na função cardíaca, aumento na atividade de enzimas antioxidantes, e, conseqüentemente, redução dos danos oxidativos, além de redução da área infartada. **Conclusão:** os produtos naturais derivados de plantas que possuem capacidade antioxidante exercem efeito cardioprotetor, seja com tratamento crônico ou agudo, sobre o miocárdio e que são necessárias mais pesquisas que abordem diferentes dosagens no tratamento. **Palavras-chave:** Isquemia. Reperfusão miocárdica. Antioxidante. Produtos naturais. Miocárdio.

Abstract

Background: ischemic heart disease, especially acute myocardial infarction, are the main causes of death worldwide in both developed and developing countries. **Objective:** through a systematic review, analyze the performance of plant extracts with proven antioxidant activity on myocardial damage induced reperfusion injury after ischemia. **Methodology:** the literature search was conducted in Medline electronic database in September 2015. Of the 28 studies initially identified, 18 attended the inclusion criteria. **Results:** these studies found an improvement in cardiac function, the levels of antioxidant enzymes, and consequently reduction of oxidative damage, and reduction of infarcted area. **Conclusion:** plant-derived natural products exert cardioprotective effect, either with chronic or acute treatment, on the myocardium and that more research is needed to evaluate different dosages to treat. **Key-words:** Ischemia. Myocardial Reperfusion. Antioxidant. Natural products. Myocardial.

INTRODUÇÃO

Doenças isquêmicas do coração, especialmente o infarto agudo do miocárdio, são as principais causas de morte no mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. É crucial para a sobrevivência do paciente, após um evento isquêmico, o rápido início da reperfusão. Entretanto, durante os primeiros períodos de reperfusão o miocárdio pode sofrer lesões, além daquelas geradas no período de isquemia¹, denominadas como injúria de reperfusão². As diferentes manifestações clínicas desta injúria incluem a necrose do miocárdio, apoptose, e arritmias do miocárdio³.

A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS),

vista concomitantemente com a reperfusão, é considerada um dos fatores principais no desenvolvimento dos danos provocados no miocárdio⁴ e pode aumentar a magnitude da lesão deste órgão submetido à isquemia⁵.

Durante os eventos de isquemia e reperfusão no coração, as ROS desempenham importantes papéis na gênese da lesão no tecido cardíaco⁶. Na literatura é relatado que produtos naturais derivados de plantas podem desempenhar efeitos cardioprotetores, através de processos complexos e multifatoriais, e estes efeitos parecem depender, principalmente, de sua propriedade de neutralizar as ROS⁶⁻¹². Além disso, diversos estudos tem demonstrado que o tratamento com substâncias antioxidantes melhora a função ventricular pós-isquemia^{13,14}.

Desta forma, a presente revisão sistemática, teve como objetivo analisar o desempenho de produtos naturais derivados de plantas com atividade antioxidante comprovada, sobre a lesão do miocárdio induzida pela reperfusão após a isquemia.

Correspondente/Corresponding: *Rodrigo Miguel-dos-Santos – Universidade Federal de Sergipe – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Departamento de Fisiologia – Endereço: Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos. Av. Marechal Rondon, S/N – Jardim Rosa Elze. São Cristóvão, SE – CEP: 49100000 – Tel: (79) 2105-6642 – E-mail: rms.edf@hotmail.com

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa na maior base de dados e que concentra os melhores trabalhos científicos, o MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*). Para tanto, foram utilizados os termos: *injury ischemia reperfusion, isolated rat myocardial, antioxidant, extracts plants* de forma combinada em citações no título ou resumo. A busca na base de dados foi realizada até setembro de 2015.

Para a seleção dos artigos realizou-se, primeiramente, a leitura das publicações encontradas, com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão para análise foram: (1) tipo de publicação – artigos originais em periódicos; (2) somente artigos no idioma inglês; (3) artigos que utilizaram apenas o método de isquemia e reperfusão *ex vivo* (Langendorff); (4) que tenham utilizado coração de ratos, independente da linhagem; e (5) artigos que tenham utilizado produtos naturais derivados de plantas com atividade antioxidante comprovada, independente da sua forma. Os critérios de exclusão foram: (1) artigos em outra língua que não o inglês; (2) artigos que tratavam de outras patologias cardíacas não especificamente provocadas por estresse oxidativo; (3) artigos de revisão; (4) artigos que não utilizaram ratos como amostra e (5) que não estivessem disponíveis, na íntegra, nos periódicos disponibilizados pela CAPES.

A avaliação crítica dos artigos consistiu em leitura dos artigos, na íntegra, e, em seguida, da elaboração de quadros sinóticos com os dados coletados. As informações coletadas de cada pesquisa, a saber: autores/data, planta utilizada, aspectos metodológicos e principais resultados sobre a atividade antioxidante e/ou efeito sobre a função

cardíaca. De forma auxiliar, utilizou-se a técnica de análise temática de conteúdo por meio da leitura e releitura dos resultados destes estudos, procurando identificar aspectos relevantes que se repetiam ou se destacavam.

RESULTADOS

Com base nos critérios iniciais, foram localizados 28 trabalhos na base de dados MEDLINE. Desses, 10 foram descartados por que não atenderam aos critérios de inclusão e/ou estiveram classificados nos critérios de exclusão, sendo, dois por estarem em outra língua que não o inglês, dois por ser utilizado protocolo de indução de isquemia e reperfusão *in vivo*, um por conter avaliação de outro tecido, um por ser avaliada a outra espécie de animal, um por não ser artigo original e três por não estarem disponíveis para acesso pelo portal CAPES. Dessa forma, 18 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram contemplados na análise do presente estudo. Todos os trabalhos selecionados foram com ratos, submetidos a tratamento com extrato de plantas, tanto crônico como agudo, em situação estável e em fase aguda da síndrome. O período das publicações foi compreendido entre 1993 e 2014.

Dos 18 estudos que compuseram a amostra do presente trabalho oito realizaram o tratamento crônico, sete o tratamento agudo e três com ambos os tratamentos. Os extratos utilizados, os tempos de perfusão, isquemia e reperfusão, assim como o delineamento do tratamento estão descritos na tabela 1. Já na tabela 2 estão apresentadas informações específicas sobre a amostra, as variáveis analisadas e métodos de avaliação das variáveis analisadas.

Tabela 1 – Descrição metodológicas.

Tratamento crônico							
Estudo	Substância	Extrato (dil.)	Concentração	Tratamento	Perfusão	Isquemia	Reperfusão
Tosaki et al., 1993 ¹⁵	EGb 761	Bruto (sol. sal.)	25, 50, 100 e 200mg/kg (v.o.)	Durante 10 dias	(-)	30 min	30 min
Tosaki et al., 1994 ¹⁶	EGb 761	Bruto (sol. sal.)	50 e 100mg/kg (v.o.)	(-)	(-)	(-)	30 min
Yim et al., 1998 ¹⁷	PM	Etílico (a.o.)	1-2g/kg PME, 0.2-0.4g/kg PME-I e 0.8-1.6g/kg PME-II	Aumenta dose diariamente por 3 dias	30 min	10 min	15 min
Varga et al., 1999 ¹⁸	EGb 761	Bruto (-)	25, 50, 75 e 100mg/kg (v.o.)	Durante 10 dias	10 min	30 min	120 min
Yim et al., 2000 ¹⁹	B, E e A	Etílico (a.o.)	3 a 12 g/kg BE e BEA / 0.06 a 1 g/kg A (v.o.)	Aumenta dose diariamente por 3 dias	30-25 min	10 min	0-15 min
Kusmic et al., 2004 ¹¹	EGb 761	Bruto (sol. sal.)	5 mg/kg (i.p.)	Durante 5 dias	15-0 min	60 min	0-15 min
Das et al., 2006 ⁹	Makhana	Alcoólico (-)	250 e 500 mg/kg (v.o.)	Durante 21 dias	5+10+15+5 min	30 min	120 min
Asdaq et al., 2010 ⁸	Garlic	Bruto (ag. des.)	125, 250 e 500 mg/kg (v.o.)	Durante 30 dias	10+15 min	15 min	15 min
Mohanty et al., 2010 ²⁰	BM	H.-A. (sol. sal.)	75 mg/kg (v.o.)	Durante 21 dias	10 min	20 min	30 min
Wong et al., 2013 ²¹	HC	Alcoólico (-)	1,14 e 3,42 mg/kg (v.o.)	Durante 14 dias	(-)	40 min	20 min
Czompa et al., 2014 ²²	SCSE	Bruto (2% hi.)	30 mg/kg (v.o.)	Durante 60 dias	10 min	30 min	120 min
Tratamento agudo							
Estudo	Substância	Extrato (dil.)	Concentração	Tratamento	Perfusão	Isquemia	Reperfusão
Tosaki et al., 1993 ¹⁵	EGb 761	Bruto (KHB)	5×10 ⁴ +50 e 200 mg/l	Durante últimos 5 min de perfusão	10 min	30 min	30 min
Haramaki et al., 1994 ²³	EGb 761	Bruto (KHB)	200 mg/l	Durante perfusão	20 min	40 min	20 min
Liebott et al., 2000 ²⁴	EGb 761	Bruto (KH)	5, 50 e 200 µg/ml	Depois de 10 min de perfusão	30 min	30 min	60 min
Kusmic et al., 2004 ¹¹	EGb 761	Bruto (KH)	100 mg/l	Durante perfusão	15-0 min	60 min	0-15 min

Tratamento crônico							
Estudo	Substância	Extrato (dil.)	Concentração	Tratamento	Perfusão	Isquemia	Reperfusão
Schinella et al., 2005 ⁶	IL	Aquoso (SR)	0.30 mg/min	Durante perfusão e 10 min de reperfusão	10 min	20 min	30 min
Devi et al., 2005 ¹⁰	CC	Aquoso (KH)	0.01% e 0.05%	Durante reperfusão	10 min	20 min	40 min
Das et al., 2006 ⁹	Makhana	H.-A. (KHB)	25, 125 e 250 µg/ml	Perfusão por 15 min	5+10+15+5 min	30 min	120 min
Vianna et al., 2006 ²⁵	Diocleína	Puro (SKR)	30, 150 e 300 nM	Durante últimos 15 min de perfusão	15+15 min	15 min	30 min
Yi et al., 2010 ¹²	TGS	Bruto (KH)	12.5, 25 e 50 mg/l	Do 10 ^o min de perfusão ao fim da reperfusão	20-30 perfusão	40 min (b.f.)	10 min
Jiang et al., 2014 ²⁶	DML	Aquoso (KH)	5 mg/ml	Durante últimos 15 min de perfusão	30+15 min	30 min	45 min

Legenda: Egb 761-Ginkgo biloba, PM-Polygonum Multiflorum, B – Astragalus membranaceus, E – Angelica sinensis, A – Rhizoma Polygonum, Makhana-Euryale ferox, Garlic – Allium sativum, BM – Bacopa monniera, HC – Herba cistanches, SCSE – núcleo da semente de ginja, CC – Clerodendron colebrookianum, IL-Ilex paraguariensis, TGS-Ginsenosides toral, DML – Dracocephalum moldávica L., dil.-diluyente, sol. sal.-solução salina, a.o.-azeite de oliva, (-)-não informado, ag. des.-água destilada, 2% hi.-hidroxietilcelulose, KHB-krebs henseleit bicarbonado, KH-krebs henseleit, SR-solução de ringer's, SKR-solução de krebs ringer's, v.o.-via oral, i.p.-intra peritoneal, b.f.-baixo fluxo

Tabela 2 – Resultados dos estudos analisados.

Estudo	Espécie	Variáveis analisadas	Métodos utilizados
Tosaki et al., 1993 ¹⁵	SD	FV, TV, duração da FV, duração da TV e SR; DMPO	ECG; ESR
Tosaki et al., 1994 ¹⁶	SD	HR, CF, AF, LVDP e LV _{pd/dt'} ; DMPO	ECG; ESR
Yim et al., 1998 ¹⁷	SD	LDH; recuperação da contratilidade; GSH; GPX, GRD	(Li et al., 1996); TP; HPLC; (Godin; Garnett, 1992)
Varga et al., 1999 ¹⁸	SD	ON; mRNA; iNOS; HR, LVDP, LV _{pd/dt'} ; CF, AF	ESR; RNA total; RT PCR; ECG; Cateter Millar
Yim et al., 2000 ¹⁹	SD	GSH; GPX, GRD, LDH	HPLC; Espectrofotometria
Kusmic et al., 2004 ¹¹	Wistar	[Vit E]; 6-ketoPGF1alfa; LDH; NF-kapaB	HPLC; Radioimunoensaio; Espectrofotometria; Western blot
Das et al., 2006 ⁹	SD	HR, LVDP, LV _{pd/dt'} ; CF, AF; SOD, DMTU; área infartada	Transdutor na aorta; CF; quimioluminescência; histologia
Asdaq et al., 2010 ⁸	Wistar	LDH, CK-MB; SOD; CAT; VFITS	(-); (Erich; Elastner, 1976); (Eva, 1988); histologia
Mohanty et al., 2010 ²⁰	Wistar	CPF, HR; TBARS, GSH, GPX, SOD, CAT, CPK; Cas-3, Bax, Bcl-2, HSP, HE, fragmentação do DNA	TP; espectrofotometria; imunohistoquímica; histologia; TUNEL
Wong et al., 2013 ²¹	SD	LDH, GSH; ATP	Espectrofotometria; bioluminescência
Czompa et al., 2014 ²²	SD	AP, HR, 1 ^a derivação da AP, CF, AF, CO, SV; área infartada; Bcl-2, Akt-1; HO-1	TP; TTC; Western blot; imunohistoquímica
Haramaki et al., 1994 ²³	SD	LDH; DPPH	Espectrofotometria; ESR
Liebgott et al., 2000 ²⁴	Wistar	LVEDP, LVDP, RPP, LV _{pd/dt'} ; DMPO	TP; ESR
Schinella et al., 2005 ⁶	(-)	LVDP, LV _{pd/dt'} ; resistência coronária; TBARS	TP; CPP/CF; espectrofotometria
Devi et al., 2005 ¹⁰	Wistar	TBARS, LDH, SOD, CAT, GSH, GPX; área infartada	Espectrofotometria; histologia
Vianna et al., 2006 ²⁵	Wistar	Tensão sistólica e diastólica, arritmias, ROS	TP; quimioluminescência
Yi et al., 2010 ¹²	SD	CPF, LVP, HR, LV _{pd/dt'}	TP
Jiang et al., 2014 ²⁶	Wistar	LVDP, CF, HR, LV _{pd/dt'} ; DPPH, CK, LDH, TBARS, SOD, GSH, GSSH; área infartada	TP; espectrofotometria; TTC

Legenda: SD-Sprague Dawley, (-)-não informado, FV-fibrilação ventricular, TV-taquicardia ventricular, SR-rítmo sinusal, DMPO – 5,5-dimetil-pirrolina-N-óxido, HR-frequência cardíaca, CF-fluxo coronário, AF-fluxo aórtico, LVDP-pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, LVpd/dt-primeira derivação da LVDP, LDH-lactato desidrogenase, GSH-glutationa reduzida, GPX-glutationa peroxidase, GRD-glutationa redutase, ON-óxido nítrico, [Vit E]-concentração da vitamina E, SOD-superóxido dismutase, DMTU-dimetilureia, ROS-espécies reativas de oxigênio, CK-MB-creatina quinase isoenzima MB, CAT-catalase, CPK-creatina fosfoquinase, VFITS-volume da fração do espaço intersticial, Cas-3-caspase 3, DPPH-1,1-difenil-2-picrilhidrazil, HE-hematoxilina e eosina, AP-pressão aórtica, CO-débito cardíaco, SV-volume sistólico, HO-1-heme oxigenase-1, LVEDP-pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, RPP-produto da variação da pressão, TBARS-substância reativa ao ácido tiobarbitúrico, CPF-fluxo de perfusão coronária, LVP-pressão do ventrículo esquerdo, ECG-eletrocardiograma, ESR-ressonância paramagnética eletrônica, TP-transdutor de pressão, HPLC-cromatografia líquida de alta precisão, RT PCR-reação de transcrição reversa em cadeia de polimerase.

DISCUSSÃO

Vários produtos naturais oferecem um potencial terapêutico para doenças cardiovasculares, incluindo a insuficiência venosa, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Os mecanismos de ação das mesmas podem ser variados, agindo como antioxidantes, antiagregantes plaquetários, fibrinolíticos, anti-hiperlipêmicos, antiate-

roscleróticos, antiarrítmicos e vasodilatadores. Estudos epidemiológicos apoiam a ideia de que a ação antioxidante de compostos contidos na dieta, e, presentes em várias plantas, melhoram a saúde cardiovascular¹¹.

A isquemia é a falta ou interrupção de suprimento sanguíneo em um tecido orgânico devido à obstrução da vasculatura. A isquemia dá origem à hipóxia e contribui

para a fisiopatologia das lesões provocadas pelo infarto do miocárdio, insuficiência vascular periférica e choque hipovolêmico. Apesar da restauração do fluxo sanguíneo no órgão isquêmico ser essencial para prevenir danos celulares, a reperfusão *per se* pode agravar este dano isquêmico, sendo muitas vezes, irreversível.

Sabe-se que as consequências da isquemia, em diferentes tecidos, dependem de sua duração, e que muitas das lesões são desenvolvidas durante o estágio de reoxigenação decorrente da reperfusão tecidual^{27,28}. As mitocôndrias são alvos importantes dos danos provocados pelos processos de isquemia e reperfusão, ocorrendo acentuado acúmulo de cálcio e aumento da geração de ROS por estas organelas. Adicionado a outros eventos, estes, podem ser responsáveis pelas lesões e morte celular decorrentes da reperfusão, possivelmente, por um fenômeno que leva à alteração do poro de transição de permeabilidade da membrana mitocondrial interna²⁹.

Neste trabalho de revisão sistemática foram encontrados 10 artigos científicos que avaliaram a função cardíaca de corações submetidos à isquemia e reperfusão e tratados de forma crônica ou aguda com extratos de produtos naturais que apresentam atividade antioxidante. Nestes estudos os autores relataram obtenção de redução significativa na incidência e tempo de duração da taquicardia e fibrilação ventricular^{15,16,25}. Foram ainda relatados a melhora no fluxo coronário, fluxo aórtico, pressão sistólica, pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e na primeira derivação da pressão sistólica^{6,9,12,18,20,22,24,26}, e a recuperação da força contrátil^{17,25}. A recuperação destes componentes da função cardíaca parece ser dependente da presença de vasorrelaxantes como a antraquinona¹⁷ e o óxido nítrico⁶, neste caso, através da ativação da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K), Akt²² e eNOS¹².

Além de reduzir a área infartada do miocárdio^{9,10,22,26}, seja através do tratamento agudo ou crônico⁹, gerada pelo processo de isquemia e reperfusão, Tosaki et al.¹⁶ resalta ainda que a recuperação da função cardíaca é dose dependente em relação a concentração de substâncias que previnem a formação de ROS.

Também foi verificada, através do tratamento com extrato de produtos naturais, a redução da quantidade das enzimas lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK), CK-MB (isoenzima MB) e creatina fosfoquinase (CPK)^{8,10,11,17,19,23,26}, que são utilizadas como marcadores de lesão do miocárdio, devido a sua liberação da célula cardíaca durante lesões nas membranas das células, geradas no período de reperfusão¹⁹, principalmente pelos danos oxidativos¹⁰.

É possível limitar os danos induzidos pelo estresse oxidativo prevenindo a progressão das lesões no tecido cardíaco através da tentativa de manter o equilíbrio entre a produção de ROS e da quantidade de antioxidantes endógenos, incluindo as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona reduzida (GSH), glutatona peroxidase (GPx) e glutatona redutase (GRD), que

tem como função remover o excesso de ROS^{10,17,25}. Assim, a atividade das enzimas SOD, CAT, GSH, GPx e GRD foram avaliadas e foi encontrado um aumento significativo na atividade destas enzimas^{8,10,17,19,21,26}. As lesões no miocárdio geradas pela lipoperoxidação foram reduzidas pelo tratamento prévio com produtos naturais, demonstrado através da quantificação da substância reativa ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)^{6,10,20,26}.

Conclusões

Todos os trabalhos analisados nesta revisão sistemática sobre a ação de produtos naturais derivados de plantas com ação antioxidante demonstraram melhora significativa na proteção do miocárdio submetido à isquemia e reperfusão quando tratados com estas substâncias. Esta proteção ocorreu de forma independente do tempo de perfusão (estabilização), isquemia e reperfusão, mesmo que o tratamento tenha sido realizado de forma crônica ou aguda. Contudo, são necessários mais estudos investigativos para que possa ser encontrada a dose ideal de cada produto natural, bem como a forma de administração, na qual estas substâncias apresentem efeitos benéficos para o tratamento das lesões de reperfusão, sem prejuízo de funcionamento para outros sistemas do organismo. Visto que os trabalhos não compararam diferentes formas dos extratos, nem o tipo de veículo utilizado. Além de serem necessários mais estudos visando compreender melhor os mecanismos pelos quais tais substâncias exercem efeito cardioprotetor.

REFERÊNCIAS

1. BRAUNWALD, E.; KLONER, R. A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J. clin. invest.*, New York, v. 76, n. 5, p. 1713-1719, 1985.
2. YELLON, D. M.; BAXTER, G. F. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? *Heart*, London, v. 83, n. 4, p. 381-387, 2000.
3. MOENS, A. L. et al. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int. j. cardiol.*, Amsterdam, v. 100, n. 2, p. 179-190, 2005.
4. BOLLI, R.; MARBAN, E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol. rev.*, Bethesda, v. 79, n. 2, p. 609-634, 1999.
5. VENDITTI, P.; AGNISOLA, C.; DI MEO, S. Effect of ischemia-reperfusion on heart mitochondria from hyperthyroid rats. *Cardiovasc. res.*, London, v. 56, n. 1, p. 76-85, 2002.
6. SCHINELLA, G.; FANTINELLI, J. C.; MOSCA, S. M. Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. *Clin. nutr.*, Edinburgh, v. 24, n. 3, p. 360-366, 2005.
7. SHEN, J. et al. Effects of Egb 761 on nitric oxide and oxygen free radicals, myocardial damage and arrhythmia in ischemia-reperfusion injury in vivo. *Biochim. biophys acta*, Amsterdam, v. 1406, n. 3, p. 228-236, 1998.
8. ASDAQ, S. M.; INAMDAR, M. N.; ASAD, M. Pharmacodynamic interaction of garlic with propranolol in ischemia-reperfusion induced myocardial damage. *Pak. j. pharm. sci.*, Karachi, v. 23, n. 1, p. 42-47, 2010.
9. DAS, S. et al. The effect of *Euryale ferox* (Makhana), an herb of aquatic origin, on myocardial ischemic reperfusion injury. *Mol. cell. biochem.*, The Hague, v. 289, n. 1-2, p. 55-63, 2006.

10. DEVI, R. et al. Extract from *Clerodendron colebrookianum* Walp protects rat heart against oxidative stress induced by ischemic-reperfusion injury (IRI). **Life sci.**, Oxford, v. 77, n. 24, p. 2999-3009, 2005.
11. KUSMIC, C. et al. The effect of *Ginkgo biloba* in isolated ischemic/reperfused rat heart: a link between vitamin E preservation and prostaglandin biosynthesis. **J. cardiovasc. pharmacol.**, New York, v. 44, n. 3, p. 356-362, 2004.
12. YI, X. Q. et al. Total ginsenosides increase coronary perfusion flow in isolated rat hearts through activation of PI3K/Akt-eNOS signaling. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 17, n. 13, p. 1006-1015, 2010.
13. DHALLA, N. S. et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. **Cardiovasc. res.**, London, v. 47, n. 3, p. 446-456, 2000.
14. HOTTA, Y. et al. Protective effects of antioxidative serotonin derivatives isolated from safflower against posts ischemic myocardial dysfunction. **Mol. cell. biochem.**, The Hague, v. 238, n. 1/2, p. 151-162, 2002.
15. TOSAKI, A. et al. Effects of SOD, catalase, and a novel antiarrhythmic drug, EGB 761, on reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat hearts. **Free Radic. Biol. Med.**, New York, v. 14, n. 4, p. 361-370, 1993.
16. TOSAKI, A. et al. *Ginkgo biloba* extract (EGB 761) improves posts ischemic function in isolated preconditioned working rat hearts. **Coron. Artery Dis.**, Philadelphia, v. 5, n. 5, p. 443-450, 1994.
17. YIM, T. K. et al. Myocardial protective effect of an anthraquinone-containing extract of *Polygonum multiflorum* ex vivo. **Planta med.**, Stuttgart, v. 64, n. 7, p. 607-611, 1998.
18. VARGA, E. et al. The protective effect of EGB 761 in isolated ischemic/reperfused rat hearts: a link between cardiac function and nitric oxide production. **J. cardiovasc. pharmacol.**, New York, v. 34, n. 5, p. 711-717, 1999.
19. YIM, T. K. et al. Myocardial protection against ischaemia-reperfusion injury by a *Polygonum multiflorum* extract supplemented 'Dang-Gui decoction for enriching blood', a compound formulation, ex vivo. **Phytother. res.**, London, v. 14, n. 3, p. 195-199, 2000.
20. MOHANTY, I. R., et al. *Bacopa monniera* protects rat heart against ischaemia-reperfusion injury: role of key apoptotic regulatory proteins and enzymes. **J. pharm. pharmacol.**, London, v. 62, n. 9, p. 1175-1184, 2010.
21. WONG, H. S.; KO, K. M. *Herba Cistanches* stimulates cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration in H9c2 cardiomyocytes. **Pharm. biol.**, Lisse, v. 51, n. 1, p. 64-73, 2013.
22. CZOMPA, A. et al. Cardioprotection afforded by sour cherry seed kernel: the role of heme oxygenase-1. **J. cardiovasc. pharmacol.**, New York, v. 64, n. 5, p. 412-419, 2014.
23. HARAMAKI, N. et al. Effects of natural antioxidant *ginkgo biloba* extract (EGB 761) on myocardial ischemia-reperfusion injury. **Free radic. biol. med.**, New York, v. 16, n. 6, p. 789-794, 1994.
24. LIEBGOTT, T. et al. Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract (EGB 761) during ischemia and reperfusion. **Basic res. cardiol.**, Darmstadt, v. 95, n. 5, p. 368-377, 2000.
25. VIANNA, H. R., et al. Antiarrhythmogenic and antioxidant effect of the flavonoid diocleins in a model of cardiac ischemia/reperfusion. **Planta med.**, Stuttgart, v. 72, n. 4, p. 300-303, 2006.
26. JIANG, J., et al. Antioxidative and cardioprotective effects of total flavonoids extracted from *Dracocephalum moldavica* L. against acute ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in isolated rat heart. **Cardiovasc. toxicol.**, Totowa, v. 14, n. 1, p. 74-82, 2014.
27. AALTO, T. K.; RAIVIO, K. O. Nucleotide depletion due to reactive oxygen metabolites in endothelial cells: effects of antioxidants and 3-aminobenzamide. **Pediatr. res.**, Baltimore, v. 34, n. 5, p. 572-576, 1993.
28. ZHANG, J. et al. Nitric oxide activation of poly(ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. **Science**, Washington, v. 263, n. 5147, p. 687-689, 1994.
29. MURPHY, E.; STEENBERGEN, C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. **Physiol. rev.**, Bethesda, v. 88, n. 2, p. 581-609, 2008.

Submetido em: 22/07/2016

Aceito em: 22/08/2015