



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

THAIS RODRIGUES JORDÃO

**EFEITO VASODILATADOR DO EXTRATO AQUOSO DE *Commiphora*
leptophloeos (Mart.) J.B. Gillet EM RATOS**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

THAIS RODRIGUES JORDÃO

EFEITO VASODILATADOR DO EXTRATO AQUOSO DE *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J.B. Gillet EM RATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao colegiado do curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a Requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição, sob orientação da professora Dra. Alice Valença Araújo.

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2018

Catálogo na Fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lúcia F. dos Santos, CRB-4/2005

J82e Jordão, Thais Rodrigues.
Efeito vasodilatador do extrato aquoso de *Commiphora leptophloeos* (Mart.)
J.B. Gillet em ratos / Thais Rodrigues Jordão. - Vitória de Santo Antão, 2018.
39 folhas; il.: fig., graf.

Orientadora: Alice Valença Araújo.
TCC (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV,
Bacharelado em Nutrição, 2018.
Inclui referências.

1. Plantas medicinais. 2. Hipertensão. 3. Polifenóis I. Araújo, Alice Valença
(Orientadora). II. Título.

633.88 CDD (23.ed)

BIBCAV/UFPE-236/2018

THAIS RODRIGUES JORDÃO

EFEITO VASODILATADOR DO EXTRATO AQUOSO DE *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J.B. Gillet EM RATOS

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

Aprovado em: 14/12/2018

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dra. Alice Valença Araújo
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Danilo Augusto Ferreira Fonte (Examinador Interno)
Faculdades Integradas de Vitória de Santo Antão

Profº. Sávio dos Santos Barbosa (Examinador Externo)
Faculdade de Comunicação, Tecnologia e Turismo de Olinda

Dedico este trabalho aos meus avós maternos que se foram ao céu, mas que ao mesmo tempo nunca deixaram de estar aqui.

AGRADECIMENTOS

Como escreveu a compositora Francesca Michielin em uma de suas canções, “dizer obrigado, às vezes, não se pode evitar”. Compreendo que todas as fases da vida tornam-se mais significativas quando existe o reconhecimento de que sozinho não se pode caminhar quando se quer chegar mais longe. Reconhecer e agradecer as pessoas que nos impulsionam cotidianamente é uma dádiva.

Agradeço ao meu fiel amigo e digno da minha inabalável fé, Jesus, por tornar-se tão presente, mesmo quando eu ainda era apenas uma candidata a uma das vagas da universidade. Sei que nenhum dos teus planos, Senhor, podem ser frustrados. Te dedico meus dias e minha carreira.

Agradeço a minha mãe que desde cedo ensinou-me num caminho que me direcionou a desenvolver meus dons, através da educação. Mainha, sem suas renúncias a si mesma, por pensar primeiro em mim, eu não poderia chegar aqui. Agradeço-te por tudo que fazes, até mesmo pelas coisas que eu não sei como contar, te amo.

Agradeço a minha “sorella”, minha irmã, minha melhor amiga, minha conselheira, que é um exemplo de mulher potente para mim. Sem ela eu não seria a mesma Thais. Agradeço ao meu pai, que apesar das circunstâncias, acompanhou-me durante meu trajeto da graduação. Sou tão semelhante a você, outro pai não me serviria, te amo.

Agradeço a minha tia Evênia por, desde criança, me incentivar aos estudos presenteando-me com diversos livros, entre eles, um de biologia que, através de sua leitura, pude descobrir que meu melhor posto seria na área da saúde, e me fez sonhar coisas maiores. Agradeço aos demais da minha família que me fazem sentir amada e a certeza de que nunca estou sozinha.

Agradeço aos meus amigos que todos os dias sempre me ensinam a ser melhor. Dentre tantos amigos especiais, enfatizo Tamyres e Janiely, que tive o privilégio de compartilhar meu lar e um pouco da minha vida nos últimos meses. Obrigada, meninas, fica somente entre nós todas as fases que vivemos, desde as mais difíceis até as mais divertidas. Vocês são como irmãs para mim.

Agradeço meus amigos que dividiram comigo o laboratório para a realização dos experimentos. Karla, Silvia, Sidiane e Wellington, agradeço imensamente pela paciência e por me ajudarem tanto a desenvolver este projeto. Para mim, trabalhar

com vocês foi um privilégio. Vocês são nota dez.

Agradeço a uma pessoa mais que especial, uma amiga, um exemplo de mulher firme, inteligente, e que jamais poderei esquecer-me de tudo que me ensinou e de como me ensinou. Minha querida e linda (por dentro e por fora) orientadora, Alice Valença, muito obrigada por esta oportunidade, obrigada por acreditar em mim. Através de você, hoje, posso me ver desenvolvendo habilidades que jamais passou pela cabeça conseguir. Se estou aqui, te agradeço especialmente.

Agradeço também os meus professores de graduação, a todos os técnicos de laboratório da Universidade Federal de Pernambuco – CAV, de forma especial a Sílvia, Danilo e Anderson. Agradeço aos órgãos CNPq e Propesq pelo auxílio financeiro.

“Te digo obrigada e canto mais forte, canto ainda mais forte!”

Todo este perfil bioquímico será drasticamente alterado quando a pessoa encontra uma nova posição. Isto reforça a grande necessidade de usar nossa consciência para criar os corpos que realmente desejamos.

Deepak Chopra

RESUMO

Apesar dos grandes avanços na terapia anti-hipertensiva e da existência da abordagem de diagnóstico para hipertensão arterial já bem estabelecida, seu tratamento tem sido limitado, tendo em vista que grande parte dos pacientes hipertensos não apresentam controle adequado da pressão arterial. Desta forma, novas estratégias para este tratamento tem se mostrado fundamentais. Plantas medicinais ricas em compostos fenólicos tem se demonstrado eficazes para diminuir a pressão arterial, o que pode estar relacionado à presença de constituintes fenólicos com atividade antioxidante. Este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos vasculares do extrato aquoso de *Commiphora leptophloeos* (Mart.) em anéis de artéria aorta de ratos, através do seu efeito vasorrelaxante. Foram usados ratos Wistar machos de 2 a 3 meses. Os animais tiveram suas artérias aorta isoladas e cortadas em anéis (3 a 4mm), que foram montados em cubas para órgão isolado contendo solução de Krebs a 37°C e pH 7,4 para registro das contrações isométricas. Após um período de estabilização (1 hora) com tensão basal de 1,5g, as contrações foram induzidas com fenilefrina (10^{-7} mol/L) ao teste de viabilidade, e logo após submetidas a concentrações de acetilcolina (10^{-6} mol/L) para a averiguação da presença de endotélio. No platô das contrações induzidas por fenilefrina, foram construídas curvas concentração-efeito para o extrato aquoso de *C. leptophloeos*. Notou-se que o extrato de *C. leptophloeos* induziu relaxamento da artéria aorta de ratos, dependente da concentração, com $E_{max} = 70,33 \pm 14,85\%$ e $pD_2 = 7,90 \pm 0,42$. Observou-se que o extrato de *C. leptophloeos* induziu relaxamento da artéria aorta de ratos, de forma dependente do endotélio, e que não prejudica a função contrátil da artéria aorta de ratos.

Palavras chaves: Reatividade Vascular. Polifenóis. Plantas medicinais.

ABSTRACT

Despite the great advances in antihypertensive therapy and the existence of a well-established diagnostic approach to hypertension, its treatment has been limited, since most hypertensive patients do not present adequate blood pressure control. In this way, the search for new strategies for this treatment is fundamental. Medicinal plants rich in phenolic compounds have been shown to be effective in lowering blood pressure, which may be related to the presence of phenolic constituents with antioxidant activity. This study aimed to evaluate the vascular effects of the aqueous extract of *Commiphora leptophloeos* (Mart.) on the aortic artery rings of rats, through its vasorelaxant effect. Male Wistar rats aged 2 to 3 months were used. The animals had their aorta arteries isolated and cut into rings (3 to 4 mm), which were mounted in vats for an isolated organ containing Krebs solution at 37°C and pH 7.4 for recording the isometric contractions. After a stabilization period (1 hour) with a basal tension of 1.5g, the contractions were induced with phenylephrine (10^{-7} mol / L) to the viability test, and then they were stimulated with acetylcholine (10^{-6} mol / L) for the determination of the presence of endothelium. In the plateau of contractions caused by phenylephrine, concentration-effect curves for the aqueous extract of *C. leptophloeos* were constructed. It was noted that *C. leptophloeos* extract induced concentration-dependent relaxation of the rat aorta of rats with $E_{max} = 70.33 \pm 14.85\%$ and $pD_2 = 7.90 \pm 0.42$. It was observed that *C. leptophloeos* extract induced relaxation of the rat aorta artery in an endothelium-dependent manner and it did not cause cellular injury on rat aorta.

Keywords: Vascular Reactivity. Polyphenols. Medicinal plants.

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

CAV	Centro Acadêmico de Vitória
CEUA	Comitê de Ética em Uso animal
DCV	Doença Cardiovascular
EACI	Extrato Aquoso de <i>Commiphora leptophloeos</i>
EDHF	Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio
E _{max}	Efeito Máximo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
INSA	Instituto Nacional do Semiárido
IPA	Instituto Agrônomo de Pernambuco
LDL	Low – Density Lipoprotein
OMS	Organização Mundial de Saúde
NO	Óxido Nítrico
PA	Pressão Arterial
PLC	Fosfolipase C
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Hipertensão arterial: fator de risco para doenças cardiovasculares	13
2.2 Uso de plantas medicinais como estratégia de tratamento de doenças	14
2.3 <i>Commiphora leptophloeos</i> : um potencial antioxidante através de compostos bioativos	17
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivo específico	22
4 JUSTIFICATIVA	23
5 METODOLOGIA	24
5.1 Material vegetal	24
5.2 Animais	24
5.3 Preparação do Material	24
5.4 Avaliação da integridade e viabilidade do endotélio	25
5.5 Avaliação do efeito vasodilatador do extrato	25
5.6 Avaliação da participação do endotélio no relaxamento induzido pelo extrato	25
5.7 Avaliação de efeitos deletérios sobre o vaso	26
5.8 Análise Estatística	26
6 RESULTADOS	27
7 DISCUSSÃO	29
8 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Nos países ocidentais, as Doenças Cardiovasculares (DCV) atingiram, ao longo dos anos, um dos maiores índices de causa de morte (MESQUITA, 2018). Anualmente, pessoas morrem em consequência dessas doenças mais do que de qualquer outra causa. No ano de 2013, as estatísticas apontam que, só no Brasil, ocorreram 1.138.670 óbitos, sendo 339.672 (29,8%) decorrentes de DCV (ROCHA; MARTINS, 2017)

Brant *et al.*, 2017 avaliou a taxa de morbimortalidade por DCV no Brasil e, apesar da redução que os índices apresentaram nas últimas décadas - de 429,5 (1990) para 256,0 (2015) a cada 100 mil habitantes - os dados ainda revelam o grande prejuízo provocado pelas doenças cardiovasculares.

Além da alta taxa de morbimortalidade no Brasil e no mundo, as DCV podem gerar alta frequência de internações de custo socioeconômico elevado (MENDIS; PUSKA; NORRVING 2011; MALACHIAS *et al.*, 2016), o que sobrecarrega o sistema de saúde.

Dentre as DCVs, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) destaca-se como um fator significativo de risco para o surgimento de gravidades cardíacas e cerebrovasculares (MENDIS; PUSKA; NORRVING, 2011). Apesar do conhecimento da magnitude dos danos que a hipertensão acarreta aos sistemas e órgãos, e de que a abordagem de diagnóstico já esteja bem estabelecida, seu tratamento tem sido limitado (WEBER *et al.*, 2014). Todavia, a prevenção e o controle da HAS é uma estratégia importante que oferece vantagens não somente para os indivíduos hipertensos, mas para a sociedade (EGAN, 2013).

No Brasil, o uso da medicina popular é uma prática muito comum, sobretudo em regiões mais carentes, que muitas vezes, possuem apenas este artifício como recurso terapêutico (LUKHOB; SIMMONDS; PATON, 2006).

Contribui também para a utilização desta alternativa terapêutica o fato de que o país possui a maior biodiversidade do planeta, além da herança dos saberes populares dos indígenas (LOPES, 2011), favorecendo o uso contínuo de vegetais para o tratamento das diversas patologias.

Além disso, há um fator cultural importante. Estudos em Unidades Básicas de Saúde em Vitória de Santo Antão mostraram que, mesmo quando os usuários da Unidade recebem o medicamento pelo sistema público de saúde, a maioria deles

também usa as plantas medicinais para o cuidado em saúde (de MELO *et al.*, 2018; ARAÚJO *et al.*, 2018 – dados ainda não publicados).

Apesar deste grande uso, estima-se que das 250.000 a 500.000 espécies de plantas já conhecidas no planeta, apenas 1% foram estudadas em seus potenciais farmacológicos (MELENDEZ; CAPRILES, 2005).

Ao longo do tempo o interesse pelos polifenóis surgiu pela sua possível correlação às doenças cardiovasculares. Diversos autores relataram uma associação inversa entre polifenóis e mortalidades derivadas de causa cardiovascular, quanto maior o consumo de alimentos ricos em polifenóis, menor a taxa de mortalidade (NAKACHI *et al.*, 2000; OSAKABE *et al.*, 2000; SASAZUKI *et al.*, 2000). Os polifenóis são compostos orgânicos que se caracterizam pela presença de múltiplas unidades estruturais de fenol, encontrados em alimentos de origem vegetal como frutas, sucos, chás, café e vinho tinto, sendo estes os principais antioxidantes da dieta (FURLA; RODRIGUES, 2016).

A Caatinga, pertencente ao Nordeste brasileiro, tem se revelado como um bioma fortemente extrativista pela biodiversidade de sua flora (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007). Destaca-se, dentre essas espécies, *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J. B. Gillett, pelo seu uso nos diversos tratamentos das doenças (RIBEIRO *et al.*, 2014) como em doenças do estômago e em úlceras, no enjoo, como tônico, agente cicatrizante, nas bronquites e inflamações do trato urinário (PEREIRA, 2016) por apresentar compostos bioativos de finalidade terapêutica. O extrato aquoso da casca do caule de *C. leptophloeos* apresenta compostos fenólicos e flavonoides (PEREIRA *et al.*, 2017), como antocianidina, taninos e fitosteróis, que sugere ação antioxidante.

Diante dos efeitos das substâncias antioxidantes presentes em vegetais e sua relação com as doenças cardiovasculares, esta pesquisa propõe o estudo dos efeitos do extrato aquoso da casca do caule de *C. leptophloeos* (Mart.) sobre a reatividade vascular em artéria aorta de ratos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertensão arterial: fator de risco para doenças cardiovasculares

Para ao OMS, as doenças cardiovasculares são a maior causa de morte no Brasil e no mundo. Propõe-se que a hipertensão arterial é uma das patologias relacionadas como promotora às doenças ligadas ao coração, e consequentemente, qualifica-se como uma das causas da perda da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (PASSOS; ASSIS; BARRETO, 2006).

A HAS, que tem como critério de diagnóstico pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou diastólica maior ou igual a 90mmHg (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016) tem se tornado uma adversidade grave enfrentada na saúde pública a nível mundial. Entre as causas para o desenvolvimento da hipertensão, está o estilo de vida da população, como o uso abusivo do álcool, sobrepeso e obesidade, tabagismo (FUSCH, 2014), e ainda pode estar ligado a condições não modificáveis, como genética, idade e sexo. No Brasil a HAS atinge cerca de 32,5% da população adulta, o que corresponde a 36 milhões de brasileiros, e ainda acomete mais de 60% dos idosos (SCALA; MAGALHÃES; MACHADO, 2015).

Estudos epidemiológicos revelam que o tratamento da hipertensão é capaz de diminuir significativamente a morbimortalidade cardiovascular (VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTYHIPERTENSIVE AGENTS, 1997; JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, 1997), que se caracteriza, entre outros fatores, pelo aumento da resistência vascular periférica, com consequente aumento da pressão arterial. Apesar do conhecimento da gravidade que a hipertensão provoca aos sistemas e órgãos, e de que a abordagem de diagnóstico já esteja bem estabelecida, seu tratamento tem sido limitado, considerando que a população hipertensa apresenta baixa taxa de controle (NELSON, *et al.* 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Para promover melhores resultados e controle da hipertensão arterial, estratégias são articuladas para que sejam disseminadas entre as populações. Um dos métodos de prevenção que tem se destacado é o emprego de plantas

medicinais. Seu uso ao longo das gerações tem trazidos inúmeros benefícios no que diz respeito ao seu poder curativo (LOPES, 2010), tendo em vista que a HAS tem sido uma condição clínica que apresenta baixa adesão ao tratamento (TAVARES *et al.*, 2011) entre outros fatores, apesar da diversidade de substâncias terapêuticas disponível no mercado.

2.2 Uso de plantas medicinais como estratégia de tratamento de doenças

O uso indiscriminado de substâncias sintéticas tem sido uma prática constante entre os indivíduos, podendo causar reações adversas como alergias, reações respiratórias, ansia e vômitos (ABRAÃO; SIMAS; MIGUEL, 2009). A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), criada pela OMS, consiste numa relação de fármacos voltados aos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica (BRASIL, 2017).

Além de oferecer preço acessível, a RENAME está ligada ao controle de disponibilização de medicamentos através do SUS, e dentre os fármacos essenciais para a saúde da população citados pela mesma, incluem-se plantas medicinais, drogas e derivados vegetais para manipulação das preparações dos fitoterápicos.

A fitoterapia e o uso de plantas medicinais fazem parte da prática da medicina popular, formando um conjunto de saberes internalizados nos diversos usuários e praticantes, especialmente pela tradição oral (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012). Com a finalidade de estabelecer as diretrizes para a atuação do governo no âmbito do uso de vegetais, em 2006 foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, capazes de promover melhorias na qualidade de vida da população brasileira (BRASIL, 2016), objetivando a introdução de plantas medicinais como prática integrativa e complementar do SUS, reconhecendo as práticas populares e tradicionais do uso de vegetais para tratamento as diversas doenças, promovendo também a inclusão da agricultura familiar nos arranjos produtivos das plantas medicinais, insumos e fitoterápicos (BRASIL, 2006).

Além do expressivo impacto epidemiológico, o tratamento de doenças engloba uma importante redução não só aos riscos cardiovasculares, mas também associa-se à diminuição econômica às despesas dos Ministérios da Saúde,

Segurança Social e Economia, por estarem ligadas, por causa das consequências da HAS, ao afastamento do trabalho, por exemplo. (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

As plantas medicinais são eficazes para o tratamento de doenças e possuem diversas atividades. Segundo GURIB-FAKIM, 2006, os vegetais tem se destacado ao longo dos séculos como recurso de tratamento porque são constituídas de diferentes compostos químicos que podem agir de modo individual ou aditivamente com a finalidade de trazer cura e beneficiar a saúde.

Apesar de uma parte da literatura destacar que o saber médico deu-se no Brasil somente após a chegada da Família Real (século XIX) com a instalação das primeiras escolas cirúrgicas, anos anteriores, no mesmo território, diversas formas de tratar o doente e as doenças já existiam através dos primeiros habitantes do país, os indígenas. Os índios brasileiros, com a prática cotidiana, conheciam as mais diversas espécies vegetais e suas características terapêuticas (CARVALHO, 2017) antes mesmo da chegada dos portugueses.

No século XVI, os Jesuítas, padres que praticavam o catecismo no Brasil, eram contempladores da fauna e da flora das novas terras, e começavam a descobrir, por meio dos indígenas, diferentes espécies de plantas, e cultivavam, sobretudo, as que reconheciam como possuindo efeito curativo. Passaram, então, a estudar os diferentes modos de ação das plantas e elaboravam fórmulas e receitas para uso recorrente (CALAINHO, 2005), ainda que de forma artesanal. Cada vez mais percebia-se a importância desse meio como método de tratamento (VEIGA, 2002). Desde então, estas técnicas medicinais já mostravam sua eficácia quando atendiam às necessidades dos próprios índios, portugueses e escravos, que formavam a população territorial do século XVI. Subsequente, as instituições medicinais se fixavam no Brasil e os primeiros contatos entre as mesmas e a nação aconteciam, ampliando-se ainda mais ao longo do tempo (BADINELLI, 2014).

A partir do século passado, com o isolamento dos constituintes de ação farmacológica, iniciou-se uma nova fase de utilização científica das plantas medicinais, com a substituição progressiva destas e dos seus extratos, pelos compostos reconhecidos como responsáveis pela sua ação farmacológica (CUNHA, 2003) O interesse pela fitoterapia foi capaz de conduzir seu uso a substituição das

formas primárias de infusão por formas isoladas em cápsulas, comprimidos e xaropes, por exemplo.

Até o século XIX as plantas e extratos vegetais fizeram parte da maioria dos recursos terapêuticos existentes (FIRMO *et al.*, 2011). Na atualidade, grande parte da população ainda detém-se ao uso tradicional de plantas medicinais como cuidado farmacológico, apesar da existência de formulas sintética. A utilização de plantas está ligada não somente aos seus fins biológicos, mas também porque tem feito parte da cultura e dos costumes da população.

Presume-se que aproximadamente 25% das drogas usadas para tratamento terapêutico são de origem natural (CALIXTO, 1999), e para a OMS, 80% da população mundial faz o uso das mesmas. Na ocasião presente, a necessidade de estudos mais aprofundados, tem sido indispensável para a compreensão de como seus princípios ativos podem agir e para que haja investimento no descobrimento de novos vegetais de ação similar. No Brasil, inúmeros estudos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de alicerçar as teorias populares que se construíram ao longo das gerações, em uma fundamentação científica.

Apesar de esses projetos encontrarem grandes dificuldades, como a falta de recursos humanos especializados e política voltada ao setor, depois dos Estados Unidos, o Brasil é o país das Américas que possui a maior base universitária, na qual diversas pesquisas cientistas brasileiras são publicadas em revistas de grande impacto, o que faz com que este trabalho seja reconhecido. Por isso, a importância do investimento na área de análises farmacológicas podem apresentar grandes repercussões, através das pesquisas direcionadas ao uso de plantas medicinais (SIMÕES; SCHENKEL, 2002).

No Brasil, o interesse neste campo tem aumentado especialmente porque a população utiliza-se de produtos de origem natural como forma de terapia. Com o aumento da linha de pesquisas no país, surgem as comprovações da eficácia de substancias originadas de espécies vegetais, e reitera o fato de que muitas plantas são matéria prima para a síntese de fármacos (FOGLIO *et al.*, 2006).

Ainda que muitas investigações sejam realizadas, a maior parte dos vegetais oriundos do Brasil ainda não apresentam estudos aprofundados. Diante desta

postura, muitas das espécies são utilizadas, na prática, sem suporte científico que assegurem a eficácia de suas atuações no organismo e segurança. Este fato ratifica a deficiência existente no campo de investigação tecnológica, apesar da vasta biodiversidade do país (FOGLIO *et al.*, 2006), pois na atualidade, aproximadamente 10% da flora mundial presente no Brasil, menos que 1% das espécies dos vegetais já foram analisados sob a ótica química ou farmacológica (CUNHA, 2003).

Dado que a literatura faz alusão a poucas espécies serem efetivamente conhecidas, a biodiversidade e a outras diversas substâncias podem ainda serem descobertas.

2.3 *Commiphora leptophloeos*: um potencial antioxidante através de compostos bioativos

Dentre as regiões situadas na imensa extensão territorial brasileira, o Nordeste se destaca por suas variedades climáticas, posição geográfica favorável, circulação atmosférica, intensa radiação solar, que faz com que esta faixa distinga-se em relação as outras e se transfigure em uma das regiões mais complexas do planeta (NIMER, 1979).

Exclusivo do Nordeste brasileiro, a Caatinga é o bioma localizado nos estados do Maranhão, Piauí, Rio Grande do Norte, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia e o norte de Minas Gerais. Sua vegetação é caracterizada por um clima semiárido, que pode apresentar chuvas escassas, irregulares e temperatura média elevada. Predomina-se nesta vegetação cactos, arbustos, que podem apresentar espinhos e perderem suas folhas nas épocas mais quentes do ano, e pequenas árvores (PAULINO, 2002).

A vegetação da Caatinga tem sido alvo de grande exploração humana nos setores de atividade agrícola, pelo extrativismo na extração de madeira e lenha, pelo uso da pecuária (MOREIRA *et al.*, 2006), e não menos importante, pela mais diversificada vegetação existente. Estudos recentes executados na região investem nos usos potenciais da vegetação de caatinga e expande a qualidade desses recursos naturais.

Dentre a diversidade de plantas situadas no Nordeste Brasileiro, destaca-se a espécie *C. leptophloeos* (Mart.) J. B. Gillett. Conhecida popularmente no estado de Pernambuco como imburana, imburana-de-cambão ou umburana, é uma planta cuja altura chega a até 8 metros, apresentando seu tronco tortuoso e espinhos. De acordo com a idade do vegetal, sua cor pode sofrer variâncias, quando jovem, tons mais verdes, e quando madura, laranja-avermelhada (CARVALHO, 2009).

Figura 1 - *C. leptophloeos* na estação chuvosa



Fonte: Árvores do bioma cerrado (2017).¹

¹ Disponível em: <<http://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/03/30/commiphora-leptophloeos-mart-j-b-gillet/>> Acesso em: 05 dez. 2018

Figura 2 - Aspectos da epiderme e periderme de *C.leptophloeos*



Fonte: Árvores do bioma cerrado (2017).

Imburana tem sido relacionada a diversas aplicações como o artesanato, alimentação animal, na marcenaria, e, sobretudo no ramo da medicina através de seu efeito curativo. Importantes pesquisas já realizadas indicam a eficácia de sua utilidade nas diferentes patologias (AGRA, 2007). Para Clementino *et al.* (2016) e TRENTIN *et al.* (2011, 2012, 2013, 2014), *Commiphora leptophloeos* revelou potencial bactericida; já nos estudos de Ferreira Júnior; Siqueira; Albuquerque (2012) *C. leptophloeos* apresentou eficácia nas inflamações, para Agra *et al.* (2007) e Salin *et al.* (2012) na gripe, tosse, bronquite, e para Roque, Rocha e Loiola (2010) em ferimentos.

Estudos fitoquímicos completos, elaborado por PEREIRA *et al.* (2017) foram capazes de identificar que este vegetal apresenta compostos bioativos amplamente conhecidos, como polifenois, flavonóides, antocianidina, taninos e fitosteróis, cujo uso já faz parte da terapia de várias patologias na cultura popular. Os compostos encontrados em *Commiphora leptophloeos* são metabólitos secundários da classe de polifenóis que favorecem a proteção do endotélio vascular através de suas propriedades antioxidantes (DECKERT *et al.*, 1997) contra radicais livres.

Radicais livres são considerados moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em suas camadas de valência, sendo um potente agente oxidativo de outras moléculas (KRUGER *et al.*, 2015). O excedente destas está

associado ao desenvolvimento de diversas doenças. Consideram-se radicais livres radical hidroperoxila (HO_2), radical hidroxila (OH), radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (FERREIRA, 1997), que são capazes de reagir com células teciduais (SILVA; FERRARI, 2011), causando estresse oxidativo.

Quando ocorre um desequilíbrio entre os agentes oxidantes e antioxidantes, o estresse oxidativo, resulta em danos a proteína e lipídeos de membrana, dano à estrutura de DNA e o desencadeamento de sinalizações inflamatórias (NIESS; SIMON, 2007).

Em 1930, *Rusznayak* e *SzentGyorgi* identificaram uma substância da casca do limão que foi capaz de reduzir a permeabilidade dos capilares. Mais tarde, observou-se que essa substância não era uma substância pura, mas compreendia-se de uma mistura de flavonoides (GELEIJNSE; HOLLMAN, 2008) que são pigmentos vegetais, solúveis em água pertencente ao grupo dos polifenóis. Hoje, mais de 8.000 substâncias pertencentes a este grupo já foram identificadas.

Os polifenóis podem proteger os vasos sanguíneos das consequências do estresse oxidativo, associado a muitos, senão todos, os fatores de risco para doenças cardiovasculares (STOCLET *et al.*, 2004). Dentre os polifenóis, os flavonoides promovem o relaxamento dos músculos do sistema cardiovascular, favorecendo a redução da pressão arterial e melhorando a circulação em geral (ARAÚJO *et al.*, 2005). Este mecanismo observado pode ser explicado pela capacidade dos flavonoides em estimular a liberação do óxido nítrico (NO) pelo endotélio vascular, que por sua vez, possui efeito vasorelaxante induzindo a expressão de genes protetores para o sistema cardiovascular (MINETTO, 2009) e hipotensão.

Além disto, os polifenóis podem reduzir os níveis de LDL (low-density lipoprotein) significativamente (HOOPER, 2008). A oxidação do LDL prejudica a vasodilatação dependente do endotélio (DECKERT *et al.*, 1997). Rocha *et al.* (2008) observaram que o extrato hidroalcoólico de *Euterpe oleraceae* Mart. apresenta atividade anti-hipertensiva em vários modelos de hipertensão arterial e que este efeito é devido à sua atividade antioxidante.

Diante do exposto, de acordo com o histórico que se tem a respeito da herança popular e do conhecimento sobre os vegetais de uso medicamentoso, é de

extrema importância a ampliação de estudos científicos na busca de destrinchar o emprego das plantas através da fitoterapia, usando a biodiversidade como fonte de prevenção ou de tratamento no surgimento das doenças.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do extrato aquoso da casca do caule de *Commiphora leptophloeos* (Mart.) (EACI) sobre a reatividade vascular em artéria aorta de ratos.

3.2 Objetivo específico

- Avaliar o efeito do EACI em anéis de aorta de ratos;
- Avaliar se o efeito é dependente do endotélio;
- Avaliar se o extrato causa alguma alteração celular que prejudique a função contrátil da célula.

4 JUSTIFICATIVA

A resposta ao tratamento da hipertensão arterial tem demonstrado a diminuição significativa do número de mortalidade em razão das doenças cardiovasculares. Deste modo, a descoberta novos métodos para o tratamento da doença torna-se indispensável. Baseando-se em produtos naturais como novas estratégias de intervenção, *Commiphora leptophloeos* tem se mostrado interessante, uma vez que seus metabólitos intermediários, como os polifenóis, agentes antioxidantes, podem produzir bons resultados sobre o sistema cardiovascular. Por conseguinte, acredita-se que sejam capazes de proteger os vasos sanguíneos contra o estresse oxidativo, diminuindo os fatores de risco para a doença.

5 METODOLOGIA

5.1 Material vegetal

O material vegetal foi gentilmente cedido pelo Dr° Alexandre Gomes da Silva do Instituto Nacional do Semiárido (INSA) e pela Profa. Dra. Marcia Vanusada Silva, da UFPE.

5.2 Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, 2-3 meses de idade (190-230g), criados no Biotério do Centro Acadêmico de Vitória da UFPE (CAV/UFPE). Os animais receberam água e dieta (Labina®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12h claro/escuro) e temperatura (22 ± 2 °C). Todos os protocolos experimentais foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (017129/2017-25).

5.3 Preparação do Material

Os animais (n=3/grupo) foram mortos por decapitação. A artéria aorta torácica foi isolada e removidos os tecidos conjuntivos e gordura. Anéis de 4 mm de comprimento foram montados entre dois ganchos de metal, sendo um deles conectado a um transdutor de força para registro da tensão isométrica e o outro fixo à cuba. Em alguns anéis, o endotélio foi retirado por remoção mecânica.

As respostas foram registradas em um sistema de aquisição (AVS). Os anéis foram incubados em câmaras para órgãos isolados (AS Projetos) contendo 10mL de solução de Krebs modificado com a seguinte composição (em mM): NaCl 130,0; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,2; CaCl_2 1,6; MgSO_4 1,2; NaHCO_3 14,9; glicose 5,5; em pH 7,4 sob gaseificação com mistura carbogênica (95% O_2 e 5% CO_2), a 37°C. As aortas permaneceram numa tensão basal (1,5g) durante uma hora, sendo lavadas a cada 15 minutos, para estabilização.

5.4 Avaliação da integridade e viabilidade do endotélio

Após a estabilização, os anéis foram submetidas ao teste de viabilidade, adicionando uma concentração de 10^{-4} mol/L de fenilefrina (resultando numa concentração da cuba de 10^{-7} mol/L, a EC_{50} da fenilefrina), levando ao processo de contração de, no mínimo, 1g. Após a estabilização, foi realizado o teste da integridade do endotélio da seguinte maneira: foi administrado fenilefrina (EC_{50}) e quando esta contração se apresentou mantida e estável, foi adicionado à cuba acetilcolina (10^{-3} mol/L, resultando numa concentração na cuba de 10^{-6} mol/L).

Considerou-se que o endotélio estava funcionalmente íntegro quando a acetilcolina produziu relaxamento maior que 80%. O relaxamento foi calculado como porcentagem da contração máxima induzida pela fenilefrina. Foi considerado que o anel estava sem endotélio quando o relaxamento induzido pela acetilcolina foi, no máximo, 10%.

Foram construídas curvas concentração-efeito para o extrato. A partir destas curvas, calculamos dois parâmetros farmacológicos: Efeito máximo (E_{max}) e pD_2 . O E_{max} representa o máximo efeito produzido por uma droga em determinado tecido. O pD_2 corresponde ao logaritmo negativo da concentração que induz 50% do efeito máximo (EC_{50}).

5.5 Avaliação do efeito vasodilatador do extrato

Para verificar possível efeito vasodilatador do extrato aquoso da casca do caule de *C. Leptophloeos*, foram construídas curvas concentração-efeito de relaxamento para o extrato em anéis pré-contraídos com a fenilefrina (EC_{50}) da fenilefrina.

5.6 Avaliação da participação do endotélio no relaxamento induzido pelo extrato

Para tal, foram construídas curvas curvas concentração-efeito de relaxamento para o extrato (10^{-7} a 10^{-3} g/L, resultando em concentrações 10^{-10} a 10^{-5} g/L na cuba) em anéis de aorta com e sem endotélio.

5.7 Avaliação de efeitos deletérios sobre o vaso

Após a aplicação do extrato, os anéis de artéria aorta foram lavados por 40 minutos e submetidos à mesma concentração de fenilefrina (EC_{50}) inicial para avaliar se a célula mantinha a sua capacidade intacta.

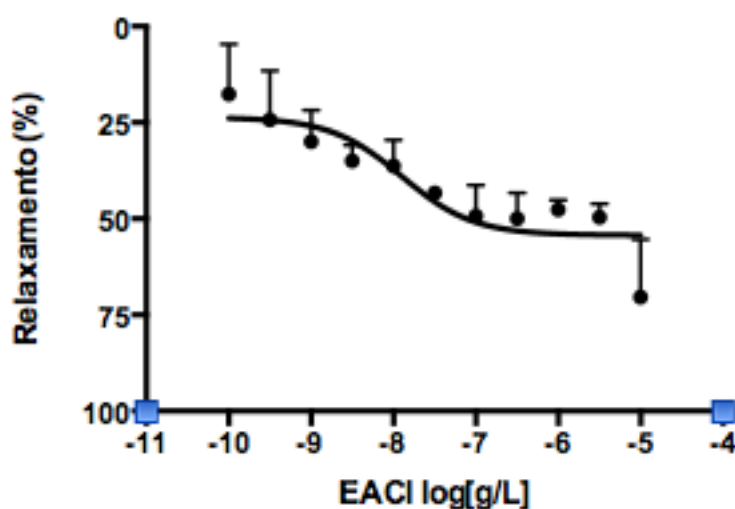
5.8 Análise Estatística

Os valores foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M). A comparação entre a contração antes e depois do EACI foram feitas pelo teste t para amostras pareadas, utilizando-se o programa Prisma (GraphPad Software, versão 6.0).

6 RESULTADOS

O extrato aquoso da casca do caule de *Commiphora leptophloeos* foi capaz de promover relaxamento em anéis de aorta com endotélio, de forma dependente da concentração ($E_{max} = 70,33 \pm 14,85\%$ e $pD_2 = 7,90 \pm 0,42$, $n=3$).

Gráfico 1- Efeito de relaxamento induzido pelo EACI em anéis de aorta com endotélio pré-contraídos com fenilefrina.

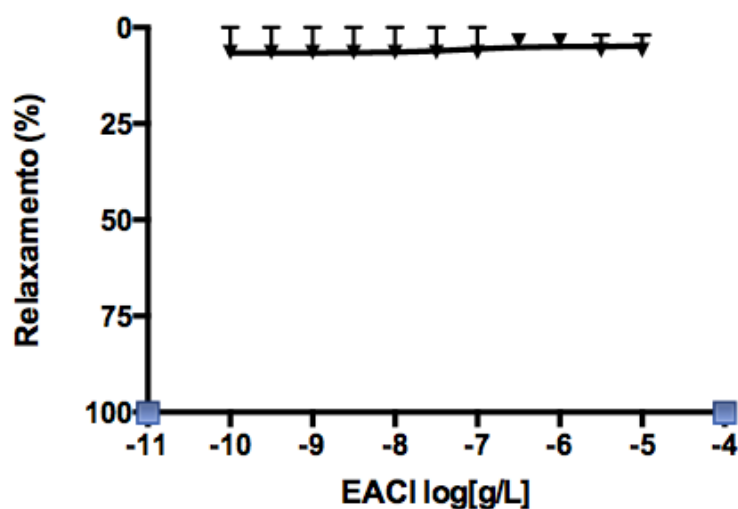


Os pontos representam a média+e.p.m de anéis de 3 animais.

Fonte: JORDÃO, T. R., 2018.

Em anéis de aorta sem endotélio, o extrato não induziu relaxamento ($E_{max} = 6,00 \pm 4,0\%$, $n=3$), conforme pode ser observado no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Efeito de relaxamento induzido pelo EACI em anéis de aorta sem endotélio pré-contraídos com fenilefrina.

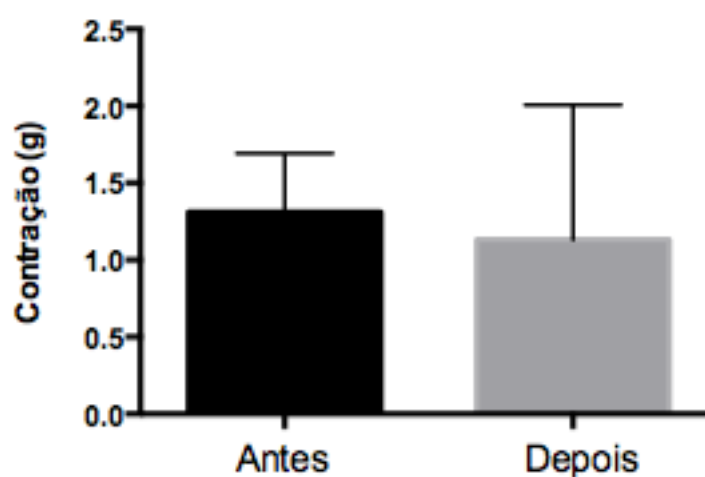


Os pontos representam a média±e.p.m de anéis de 3 animais.

Fonte: JORDÃO, T. R., 2018.

O teste da função contrátil não mostrou diferença entre a contração induzida pela fenilefrina antes e após a adição do extrato, como pode ser observado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Contração induzida pela fenilefrina antes e após a adição do EACI em anéis de aorta com endotélio.



Os pontos representam a média±e.p.m de anéis de 3 animais.

Fonte: JORDÃO, T. R., 2018.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou, pela primeira vez, que o extrato aquoso de *Commiphora leptophloeos* (EACI) foi capaz de produzir relaxamento de anéis de artéria aorta isolada em ratos, de forma dependente do endotélio, sugerindo que a casca de *Commiphora leptophloeos* compõe-se de compostos bioativos capazes de influenciar a função de vasos sanguíneos.

Como citado anteriormente, *C. leptophloeos*, através de suas propriedades medicinais, apresenta eficácia antibacteriana, nas inflamações (FERREIRA JÚNIOR; SIQUEIRA; ALBUQUERQUE, 2012; AGRA *et al.*, 2007; SALIN *et al.*, 2012) e ferimentos (ROQUE; ROCHA; LOIOLA, 2010) contra gripe, tosses, bronquite e ferimentos. Entretanto, até o presente momento, os efeitos vasculares descritos no presente trabalho não foram mencionados anteriormente.

Os resultados obtidos sugerem que o relaxamento dos anéis de aorta induzido pelo EACI é dependente da dose e da presença do endotélio (Gráfico 1), pois após a remoção deste último, o efeito vasodilatador induzido pelo extrato não foi expresso, indicando sua importância para a ação (Gráfico 2). Além disto, apesar de se tratar de um extrato bruto que pode conter diversos compostos, o efeito observado deu-se em concentrações muito baixas (na faixa de nanograma). Deste modo, sugere-se que o composto bioativo responsável por este efeito seja o mais abundante ou extremamente potente.

Um estudo realizado por ALVES *et al.* (2015) com o extrato da casca de *Combretum leprosum*, que também apresentaram substâncias bioativas em sua composição, indicou que as células que constituem o endotélio podem contribuir como principal sítio de ação para os compostos bioativos presentes no extrato. Esta observação ratifica que é necessário um endotélio intacto para causar relaxamento em artéria aorta.

Condições em que endotélio encontra-se intacto favorecem a indução da vasodilatação por meio do NO (BATLOUNI, 2001). O endotélio é capaz de exercer o controle basal cardiovascular através da atividade regulatória de mediadores vasodilatadores e vasoconstritores sobre ele mesmo. Quando ocorre um desequilíbrio nestes mecanismos regulatórios de mediadores vasodilatadores ou os mesmos são afetados, pode gerar um quadro de disfunção endotelial, que é caracterizada pela diminuição da vasodilatação dependente do endotélio

(SCHACHINGER *et al.*, 2000; WIDLANSKY *et al.*, 2003 *apud* VIZCAINO; DUARTE, 2010). Em condições basais, o metabolismo produz radicais livres ligados aos processos fisiológicos envolvidos na produção de energia, regulação do crescimento celular, fagocitose, sinalização intracelular e síntese de substâncias importantes, tais como hormônios e enzimas. Porém, para equilibrar essa produção e seus potenciais efeitos negativos, o organismo dispõe de um sistema antioxidante (VASCONCELOS, 2014). Quando ocorre deficiência no sistema de defesa antioxidante, ocorre a produção exacerbada de radicais livres levando ao estresse oxidativo.

O estresse oxidativo endotelial resulta principalmente da superprodução do ânion radical superóxido (O^{2-}), que quando reage com o NO, inibe sua atividade em razão, principalmente, da reação direta entre os dois, para formar peroxinitrito ($ONOO^-$) (VASCONCELOS *et al.*, 2007). Assim, quando ocorre o estresse oxidativo pelo aumento de espécie reativa de oxigênio, verifica-se a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, causando o processo chamado de disfunção endotelial.

Nas investigações de DORNAS *et al.*, 2008, foi demonstrado que alguns flavonoides apresentam efeito hipolipidêmico, tendo ação importante sobre os lipídeos, uma vez que o LDL aumenta os riscos de doenças cardiovasculares, além de possuírem ação antioxidante. Sugere-se ainda que os polifenóis pudessem inibir a agregação plaquetária (LAUGHTON *et al.*, 1991) e aumentariam a produção de NO (ANDRIAMBELOSON *et al.*, 1997), inibindo a adesão e agregação plaquetária.

C. leptophloeos possui ação antioxidante sendo capaz de diminuir o estresse oxidativo. Alguns trabalhos evidenciam que este efeito pode estar relacionado à presença de polifenóis e de flavonoides (SANTANA *et al.*, 2016; CORDEIRO, 2018; CLEMENTINO, 2014). Já foi descrito que os extratos de *Scutia buxifolia* rico em polifenol apresentou efeito vasorrelaxante dependente do endotélio, em artéria aorta de ratos (SILVA, 2011), que polifenóis como o resveratrol, encontrado no vinho, promove relaxamento vascular dependente da produção do NO e do EDHF (NDIAYE *et al.*, 2004). Os compostos bioativos presentes nesses extratos podem agir sobre o tônus dos vasos sanguíneos, através do aumento da biodisponibilidade do NO. As propriedades antioxidantes atribuídas aos compostos polifenólicos, que neutralizam os ânions superóxido e outras espécies reativas de oxigênio, prolongam o efeito vasorrelaxante atribuído ao NO, promovendo assim um efeito cardioprotetor (STOCLET *et al.*, 2004; QUEEN; TOLLEFSBOL, 2010 *apud* SILVA, 2011)

Por *C. leptophloeos* ainda não ter sido relatada na literatura em relação aos seus efeitos em artéria aorta, faz-nos sugerir que possivelmente esses efeitos possam estar relacionados à presença dos compostos polifenólicos, principalmente os flavonóides em sua composição, como já vistos em avaliações fitoquímicas do EACI (PEREIRA *et al.*, 2017). Desta forma, nossos resultados sugerem que os compostos bioativos apresentados pelo EACI devam apresentar ligação por alvos presentes nas células endoteliais, uma vez que o efeito vasorrelaxante só foi observando quando a artéria aorta apresentava endotélio. Além disto, ratifica também que o EACI possui compostos que seriam responsáveis pela diminuição da produção de radicais livres e estresse oxidativo, trazendo como efeito o aumento da biodisponibilidade de NO, que por sua vez atuaria na vasodilatação.

A contração induzida pela fenilefrina foi utilizada como parâmetro de viabilidade celular. Ela é um potente vasoconstritor que atua como agonista em receptores α 1-adrenérgico presentes na membrana de células do músculo liso vascular. Ao se ligar nesses receptores ativa a fosfolipase C (PLC) e através da produção de IP3 promove aumento na concentração intracelular de cálcio (WEBB, 2003) induzindo a contração da musculatura lisa vascular.

Para verificar se o relaxamento não seria, na verdade, um prejuízo a constituintes celulares responsáveis pela contração, ao final dos experimentos, administramos fenilefrina novamente para comparar a contração induzida pela mesma e observamos que ela se manteve semelhante. Isso sugere uma baixa toxicidade aos tecidos dos vasos, mas mais estudos são necessários para confirmar esta baixa toxicidade.

Estudos mostram que o extrato das flores de *Platonia insignis* (Mart.) (OSORIO *et al.*, 2015), extratos etanólicos das folhas e raízes da *Memora nodosa* (Silva Manso) e *Miers* (Bignoniaceae) (TRESVENZOL *et al.*, 2013), plantas da mesma família de *C. leptophloeos*, foram avaliadas em relação a seu efeito tóxico em artéria de ratos, e demonstraram-se atóxicos aos vasos. Freitas (2013) analisou o extrato da casca de *Scutia buxifolia*, também de ação antioxidante, e percebeu que quando administrados em ratos Wistar a uma concentração de 100, 200 e 400 mg /Kg, o extrato de *S. buxifolia* não foi capaz de causar mortalidade e nem alterações comportamentais aos animais.

Por fim, as análises do efeito vasorrelaxante causado pelo EACI pode ser clinicamente relevante, posto que encontra-se envolvido ao mecanismo terapêutico

para o tratamento da hipertensão arterial. Mais experimentos são necessários para estabelecer o possível efeito terapêutico do EACL, sendo a nossa sugestão para as próximas pesquisas descobrir, por exemplo, quais seriam os mecanismos usados pelo extrato para promover o vasorrelaxamento dos vasos.

8 CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa mostraram que o extrato aquoso de *C. leptophloeos* causa relaxamento em anéis de artéria aorta em ratos pela existência de substâncias bioativas encontradas na planta. Acredita-se que a ação do extrato foi capaz de diminuir a produção de radicais livres, aumentando a biodisponibilidade do NO, causando efeito vasodilatador que sugere efeitos protetores aos vasos sanguíneos. O extrato revelou também baixa toxicidade às células endoteliais, contudo mais estudos necessitam ser realizados para confirmação da baixa toxicidade. Assim, é de grande relevância o seguimento desta pesquisa para novas investigações com o EACI, como por exemplo, quais seriam os mecanismos de ação de seu efeito sobre a musculatura lisa vascular e sua eficácia.

REFERÊNCIAS

- Abraão, M. L; SIMAS, J. M. M; MIGUEL, T. L. B. **Incidência da automedicação e uso indiscriminado de medicamentos entre jovens universitários**. São Paulo: Lins, 2009.
- AGRA, M. F. *et al.* Medicinal and poisonous diversity of the flora of “Cariri Paraibano”, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 111, n. 2, p. 383-395, 2007
- ALBUQUERQUE, U. *et al.* Medicinal plants of the *caatinga* (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 114, p. 325–354, 2007.
- ALBUQUERQUE, U. P. *et al.* Comparisons between the use of medicinal plants in indigenous and rural *caatinga* (dryland) communities in NE Brazil. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, Santiago, v. 7, n. 3, p. 156-170, 2008.
- ALVES, F. C. F. *et al.* Extrato das cascas de *Combretum leprosum* causa relaxamento dependente de endotélio de longa duração em artérias isoladas. **Einstein**, São Paulo, v. 3, n. 13, p. 395-403, 2015.
- ANDRIAMBELOSON, E. *et al.* Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. **Journal of Pharmacology**. London, v. 120, p. 1053 – 1058. 1997
- BADINELLE, I. F. **Saúde e Doença no Brasil Colonial: Práticas de cura e uso de plantas medicinais no Tratado Erário Mineral de Luís Gomes Ferreira (1735)**. 2014. 82 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado e Licenciatura em História) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Filosofia e Ciências Humanas, Departamento de História, Florianópolis, 2014
- BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 328-338. 2001
- BRANT, L. *et al.* Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. **Rev. Bras. Epidemiol**, São Paulo, v. 20, n. 1, p 116-128, 2017.
- BRUNING, M. C. R; MOSEGUI, G. B. G; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.
- CALAINHO, D. B. Jesuítas e Medicina no Brasil Colonial. **Tempo**, Rio de Janeiro, n. 19, p. 61-75, 2005

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological**, São Paulo, v. 33, n. 2000, p. 179-189, 1999.

CARVALHO, N. T. **O olhar estrangeiro para as doenças, os remédios e as práticas de cura indígenas**: uma análise da obra *natureza, doenças, medicina e remédios dos índios brasileiros* (1844) de karl friedrich phillip von martius. 2017. 157 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Belo Horizonte, 2017.

CARVALHO, P. E. R. **Espécies arbóreas brasileiras**. Brasília, DF: Embrapa, 2008.

CLEMENTINO, E. L. C. Avaliação de atividades biológicas dos extratos de *Commiphora leptophloeos* (Imburana) (Mart.) J. B. Gillet. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, Havana, v. 21, n. 4, p. 1-10, 2016.

CORDEIRO, M. S. **Caracterização fitoquímica e avaliação do efeito antioxidante e citotóxico de extratos das folhas de imburana de espinho (*commiphora leptophloeos*) (mart.) j.b. gillett (burseraceae)**. 2018. 84 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Natal, 2018.

CUNHA, A. P. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia. In: SIGRIST, S. R. **Portal Plantas Medicinais**. [São Paulo]: PPMAC, 2005. Repositório. p. 1-7. Disponível em: <http://www.ppmac.org/sites/default/files/aspectos_historicos.pdf> Acesso em: 05 jun. 2018.

DUARTE, R. *et al.* Vasodilatory Effects Of Flavonoids In Rat Aortic Smooth Muscle. **General Pharmacology: The Vascular System**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 857-862, 1993.

DORNAS, W. C. *et al.* Flavonóides: Potencial Terapêutico No Estresse Oxidativo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica.**, Araraquara-SP, v. 28, p. 241- 249, 2008.

EGAN, B. Prediction of incident hypertension. Health implications of data mining in the 'Big Data'era. **Journal of Hypertension**, London, v. 31, n. 11. p. 2123-2124, nov. 2013.

FERMO, W. C. A. *et al.* Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cad. Pesq.**, São Luís, v. 18, n. esp., dez. 2011.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Brasil**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 61-68, mar. 1997.

FOGLIO, M. A. *et al.* Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Multiciência**, Campinas, n. 7, out. 2006.

FURLAN, A. S; RODRIGUES, L. Consumo de polifenóis e sua associação com conhecimento nutricional e atividade física. **Rev. Bras. Med. Esporte**, São Paulo, v. 22, n. 6, p. 461-464, nov./dez. 2016.

GELEIJNSE, M. J; HOLLMAN, P. C. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, wha mechanisms? **Am. J. Clin Nutr.**, Bethesda, v. 88, n. 1, p. 12-13, 2008.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, Oxford, v. 27, n. 1, p. 1–93, 2006.

KATAN, M. Flavonoids and heart disease. **American Society for Clinical Nutrition**. Rockville, v. 65, p. 1542-1543, 1997.

KRUGE, R. L. *et al.* Estresse oxidativo e a função endotelial: efeitos do exercício físico associado à lipemia pós-prandial. **J. Vasc. Bras.**, Porto Alegre, v. 4, n. 14, p. 328-340. out./dez. 2015

LAUGHTON, M. J. *et al.* Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and Cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. **Biochemical Pharmacology.**, Oxford, v. 42, p. 1673-1681, 1991.

LOPES, G. *et al.* Plantas medicinais: indicação popular de uso no tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS). **Rev. Ciênc. Ext.**, São Paulo, v.6, n.2, p.143, 2010.

LOPES, J.; LINK, D. Implantação de um horto didático de plantas bioativas no município de Tupanciretã. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, Santa Maria, v. 2, n. 2, p. 225-250, 2011

LUKHOB, C.; SIMMONDS, M.; PATON, A. Plectranthus: A review of ethnobotanical uses. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 103, n. 1, p. 1-24, set. 2006.

MELENDEZ, P.; CAPRILES, V. Antibacterial properties of tropical plants from Puerto Rico. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 13, n 4, p. 272-276, 2006.

MESQUITA, C. Relação entre fatores sociais e doenças cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2 p. 87-89, 2018

MINETTO, C. N. Flavonóides na doença cardiovascular. **Revista da SPCNA**, Porto-POR, v. 15, n. 3, p.61-65, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: MS, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf> Acesso em: 19 dez. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: MS, 2016. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**

RENAME 2017. Brasília: MS, 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2018.

MOREIRA, J. N. *et al.* Caracterização da vegetação de Caatinga e da dieta de novilhos no Sertão de Pernambuco. **Pesq. agropec. bras.**, Brasília, v.41, n.11, p.1643-1651, nov. 2006.

NAKACHI, K. *et al.* Antioxidant Supplements Dangers. **Biofactors**, [s. l.], v.13, p. 49–54, 2000.

NDIAYE, M. *et al.* Red wine polyphenols induce EDHF-mediated relaxations in porcine coronary arteries through the redox-sensitive activation of the PI3-kinase/Akt pathway. **British Journal of Pharmacology**, London, v.142, n. 7, p. 1131-1136, 2004.

NELSON, S.A.E. *et al.* Barriers to Blood Pressure Control: A STITCH Substudy. **J Clin Hypert**, Hoboken, v.13, n. 2, p.73-80, 2011.

NIMER, E. Climatologia do Brasil. **Departamento de Recursos Naturais e Estudos Ambientais**, Rio de Janeiro, p. 1- 422, 1989.

OLIVEIRA, G. *et al.* 2017: Diretrizes em Hipertensão Arterial para Cuidados Primários nos Países de Língua Portuguesa. **Arq Bras Cardiol.**, São Paulo, v. 109, n. 5, p. 389-396, 2017.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Doenças Cardiovasculares. In: _____. OPAS Brasil. Brasília: OPAS/OMS, 2017. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839>. Acesso em: 05 abr. 2018.

PASSOS, V.; ASSIS, T.; BARRETO, S. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Belo Horizonte, v. 15, n 1, p. 35-45, 2006

PAULINO, W. R. Biologia. 8º Edição. São Paulo: Ática 2002. 456 p.

PEREIRA, B. A. S. *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J.B. Gillet. In: _____. **Árvores do Bioma Cerrado**. Uberlândia: Netuai, [201-]. Disponível em <<http://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/03/30/commiphora-leptophloeos-mart-j-b-gillet/>>. Acesso em: 5 dez. 2018.

PEREIRA, J. *et al.* *Commiphora leptophloeos*: Phytochemical and Antimicrobial Characterization. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 8, p. 1-10, jan. 2017.

RIBEIRO, D. A. *et al.* Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med**, Campinas, v.16, n.4, p.912-930, 2014.

ROQUE, A. A.; ROCHA, R. M.; LOIOLA, M. I. B. Uso e diversidade de plantas medicinais da caatinga na comunidade rural de Laginhas, município de Caicó, Rio

Grande do Norte (nordeste do Brasil). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v. 12, n. 1, p. 31-42, 2010.

ROCHA, R; MARTINS, W. **Manual de prevenção cardiovascular**. São Paulo: Planmark, 2017. Disponível em: <https://socerj.org.br/wp-content/uploads/2017/05/Manual_de_Prevencao_Cardiovascular_SOCERJ.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2018.

SCALA, L. C.; MAGALHÃES, L.; B.; MACHADO, A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: MOREIRA, S. M.; PAOLA, A. V. **Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2015 p. 780-785.

SALIN, T. C. *et al.* Caracterização de sistemas agrícolas produtivos no semiárido brasileiro como bases para um planejamento agroflorestal. **Revista Caatinga**, Mossoró, v. 25, n. 2, p. 109-118, 2012.

SANTANA, A. N. *et al.* Teor de fenólicos e flavonoides em duas plantas da caatinga: *Mimosa tenuiflora* e *Commiphora leptophloeos*. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 24., 2006, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica: Hipertensão Arterial**. Brasília: MS, 2013. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_37.pdf> Acesso em: 28 nov. 2018.

SILVA, R. C. M. V. A. F. **Efeito vasorrelaxante e hipotensivo de extratos e frações obtidos da planta *Scutia buxifolia*: participação do óxido nítrico e de canais de potássio**. 2011. 94 F. Dissertação (Pós- Graduação em Farmacologia) - Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

SIMÕES, C. M. O; SCHENKEL, E. P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Maringá, v. 12, n. 1, p. 35-40, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 107, n.3, supl. 3, p. 1-103, 2016.

STOCLET, J. C. *et al.* Vascular protection by dietary polyphenols. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 500, n. 1-3, p. 299-313, 2004.

TRENTIN, D. S. *et al.* Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 137, n. 1, p. 327-335, 2011.

TRESVENZOL, L. M. F. *et al.* Avaliação da toxicidade aguda e da atividade cicatrizante dos extratos etanólicos das folhas e raízes da *Memora nodosa* (Silva

Manso) *Miers* (Bignoniaceae). **Rev. Bras. Pl. Med.** Campinas, v.15, n.3, p.423-430, 2013.

VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. **Rev Bras Hipertens.**, São Paulo, v.14, n. 4, p. 269-274, 2007.

VASCONCELOS, T. B. *et al.* Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?. **Journal of Health Science**, Londrina, v. 16, n. 3, p. 213-219. 2014.

VEIGA, J. V. F; PINTO, A. C. O Gênero *copaifera* L. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002.

WEBER, M. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, Hoboken, v 16, n.1, p 14-26, jan. 2014.

WEBB, R. C. Smooth muscle contraction and relaxation. **Adv. Physiol. Educ.**, Bethesda, v. 27, n. 1-4, p. 201-206, 2003.