



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
BIOMEDICINA



NATHALLY MITHIE IVAMOTO FERREIRA

**Respostas Cardiovasculares à Fração Acetato de Etila do Extrato de
Erythroxylum suberosum em Ratos Normotensos e Espontaneamente
Hipertensos**

Goiânia

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Nathally Mithie Ivamoto Ferreira

Título do trabalho: "Respostas cardiovasculares à fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Rodrigues Pedrino, Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2025, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nathally Mithie Ivamoto Ferreira, Discente**, em 31/01/2025, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5133706** e o código CRC **F1FDA502**.

NATHALLY MITHIE IVAMOTO FERREIRA

Respostas Cardiovasculares à Fração Acetato de Etila do Extrato de *Erythroxylum suberosum* em Ratos Normotensos e Espontaneamente Hipertensos

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina Bacharelado do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino.

Coorientadora: Dr. Stefanne Madalena Marques

Goiânia

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Ferreira, Nathally Mithie Ivamoto
Respostas Cardiovasculares à Fração Acetato de Etila do Extrato de
Erythroxylum suberosum em Ratos Normotensos e Espontaneamente
Hipertensos [manuscrito] / Nathally Mithie Ivamoto Ferreira. - 2025.
XLII, 42 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino; co-orientadora
Dra. Stefanne Madalena Marques.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina,
Goiânia, 2025.

Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, fotografias, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de
tabelas.

1. hipertensão arterial. 2. fitoterápicos. 3. resistência vascular. I.
Pedrino, Gustavo Rodrigues, orient. II. Título.

CDU 612.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos trinta e um dias do mês de janeiro de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "Respostas cardiovasculares à fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos" de autoria de Nathally Mithie Ivamoto Ferreira, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino - Instituto de Ciências Biológicas /UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dr. Carlos Henrique Xavier Custódio - Instituto de Ciências Biológicas /UFG e Dr. Lara Marques Naves - Instituto de Ciências Biológicas /UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0 (Dez), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Rodrigues Pedrino, Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2025, às 10:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Henrique Xavier Custodio, Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2025, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lara Marques Naves, Usuário Externo**, em 31/01/2025, às 13:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5113138** e o código CRC **8B94F6CC**.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo Da Vinci

Aos meus pais por serem meu maior exemplo de vida e acima de tudo, meus incentivadores; aos meus irmãos e família pela parceria e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha mais sincera gratidão à Deus, cuja proteção, inspiração, orientação e força foram de fundamental importância durante toda minha jornada. A Ele toda a honra, glória e gratidão, pois sem Ele nada seria possível.

Agradeço à minha mãe, Nelma Keiko Ivamoto Albuquerque Ferreira, e ao meu pai, José Augusto Albuquerque Ferreira, pelo incentivo e apoio em todos os parâmetros da minha vida, pelos diversos conselhos que me ajudaram a entender sobre diversos aspectos no decorrer da minha jornada acadêmica. Sou muito grata por estarem ao meu lado, me dando alicerce e forças para não desistir dos meus sonhos e por serem, sobretudo, exemplo de persistência, lealdade, dedicação e amor.

Aos meus irmãos, Naielly Thiemy Ivamoto Ferreira e Nayan Hideki Ivamoto Ferreira, agradeço pela paciência e companheirismo, por estarem em minha vida somando conhecimentos, conselhos, alegria e diversão. Agradeço também aos meus demais familiares, avós, tios e primas, que sempre colaboram significativamente para o meu bem estar, quer físico, mental ou espiritual. Venho expressar minha sincera gratidão por sempre me incentivarem e por me ensinarem os demasiados valores de uma pessoa de caráter.

Gostaria de agradecer em especial à minha prima, Kawanny Mitsue Iwamoto pelo companheirismo de todas as horas, por compartilhar momentos de divertimento e entretenimento e por estar sempre me acompanhando e incentivando, independente da ocasião; meu sincero carinho e admiração à você.

Gratidão singular ao meu orientador, Professor Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino, pela oportunidade única de ensino e pela dedicação de tempo a fim de que meu aprendizado se concretizasse. Agradeço pela paciência e pelo exemplo extraordinário de profissionalismo e comprometimento com tudo que lhe vem à mão para fazer. Sua expertise e dedicação foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Gostaria também de agradecer por ter somado grandemente em minha caminhada acadêmica rumo à jornada profissional.

Minha imensa gratidão à coorientadora, Dr. Stefanne Madalena Marques, que me acompanhou durante todo o processo de desenvolvimento e execução deste trabalho, sendo uma pessoa que demonstrou muito comprometimento e gentileza em todos os aspectos da orientação. Agradeço pelo exemplo de pessoa e biomédica, que exerce as funções de

pesquisadora e professora com maestria e excelência. Foi um grande prazer tê-la como coorientadora, cuja paciência, companheirismo e amizade foram essenciais nessa etapa final da graduação. Muito obrigada por todo conhecimento compartilhado, momentos de alegria, descontração e pela entrega sincera e doce que teve para comigo, sempre disposta a me auxiliar no que eu precisasse. Não tenho formas de agradecer por tamanho carinho, paciência, ajuda e persistência para com minha pessoa, em prol de que este trabalho fosse concluído com êxito.

Aos integrantes do laboratório e Centro de Pesquisa em Neurociência e Fisiologia Cardiovascular, meu muito obrigada, pelo companheirismo e disponibilidade de tempo para auxílio e enriquecimento do meu conhecimento frente a demasiados assuntos relacionados à minha pesquisa. Vocês foram cruciais nessa etapa final da minha graduação.

Agradeço em especial as minhas amigas de curso, Amanda de Souza Magalhães e Ana Paula Martins, por terem sido tão presentes e companheiras no decorrer de toda nossa graduação. Não tenho palavras para descrever minha gratidão por cada momento compartilhado, no qual dividimos situações de alegria e também de tristeza juntas, porém sempre apoiando umas as outras. A amizade de vocês foi de extrema importância para que a jornada acadêmica se tornasse imensa em aprendizado, entretanto, muito mais leve e divertida, vivenciando momentos singulares, que não de ficar para sempre em minha memória. Obrigada por me mostrarem o real significado de amizade para as horas boas e ruins, sendo dessa forma, um presente que o curso de Biomedicina me concedeu e que pretendo levar para outros âmbitos da vida.

Aos meus colegas e amigos de curso, pela troca de ideias e pelo incentivo constante. Suas companhias tornaram esta experiência muito mais rica.

A todos os demais amigos que não tiveram o nome citado, porém ainda sim são muito importantes e especiais para mim, meu mais sincero muito obrigada, por passarem tantos momentos de alegria e descontração comigo, como agregante em minha vida. Agradeço pelo apoio e carinho sempre presente.

Por fim, agradeço aos professores que de alguma forma contribuíram na construção de conhecimentos essenciais para a vida profissional e que deram sustentação teórica para aprimoramento em diversas áreas do conhecimento.

RESUMO

A hipertensão arterial é uma doença crônica não transmissível que ocorre devido ao aumento persistente da pressão do sangue nos vasos sanguíneos e sua ocorrência, pode gerar diversas complicações. Seu tratamento é centrado na intervenção medicamentosa, através do uso de diferentes classes de anti-hipertensivos, contudo a busca por terapias alternativas, como a utilização de fitoterápicos, tem crescido grandemente. O Brasil é um país que abrange uma extensa biodiversidade de flora e o cerrado representa grande parte dessa flora. Entre suas variadas espécies, a *Erythroxylum suberosum* se destaca pela presença de compostos como taninos e flavonóides em seu extrato vegetal, considerando-a assim, como um potencial fitoterápico associado ao tratamento de doenças cardiovasculares. Sendo assim, é relevante avaliar as respostas cardiovasculares como pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo renal (FSR), fluxo sanguíneo aórtico (FSA), resistência vascular renal (RVR) e resistência vascular aórtica (RVA) induzidas pela injeção da porção acetato de etila do extrato de *E. suberosum* em ratos normotensos (Wistar) e espontaneamente hipertensos (SHR). O protocolo experimental aplicado, utilizou-se de dois grupos: SHR e normotensos (250-350g), que foram anestesiados (indução anestésica com isoflurano 2% em O₂ 100% procedida de infusão intravenosa com uretano 1,2 g/kg) e em seguida, os animais foram submetidos a procedimentos cirúrgicos necessários para monitorar e avaliar os parâmetros cardiovasculares mencionados. Foi feita a administração do veículo (DMSO 5%) e de quatro doses do extrato (0,75; 1,5; 3 e 6 mg/kg), que foram aplicadas aleatoriamente. Como resultado, as três maiores doses do extrato apresentaram diferença significativa de redução na resposta da PAM entre os grupos. Em relação à FC, apenas as doses de 1,5mg/kg e 3mg/kg promoveram redução na resposta da FC nos ratos hipertensos em comparação com os normotensos. Observando-se os valores do FSR, não foram constatadas diferenças expressivas entre os grupos normotenso e hipertenso e apenas a dose de 3mg/kg foi capaz de promover aumento na resposta de FSA, quando feita a comparação entre os grupos. Houve redução nos valores da RVR nos animais hipertensos após dose de 1,5mg/kg, demonstrando efeito de vasorelaxamento no leito renal. Todas as doses do extrato promoveram diferenças significativas de redução nos índices da RVA nos ratos hipertensos e também quando comparamos os grupos. Em conjunto, os dados apresentados permitem concluir que a porção acetato de etila do extrato de *E.suberosum* tem capacidade de promover uma resposta anti-hipertensiva nos animais hipertensos por meio de atividade vasorelaxante principalmente no leito aórtico.

Palavras-chave: hipertensão arterial; fitoterápicos; resistência vascular

ABSTRACT

Arterial hypertension is a chronic non-communicable disease characterized by a persistent increase in blood pressure within blood vessels, which can lead to various complications. Its treatment primarily relies on pharmacological intervention using different classes of antihypertensive drugs. However, the pursuit of alternative therapies, such as the use of herbal medicines, has significantly increased. Brazil is home to extensive biodiversity, with the *cerrado* biome representing a large portion of its flora. Among its diverse species, *Erythroxylum suberosum* (*E.suberosum*) stands out due to the presence of compounds such as tannins and flavonoids in its plant extract, making it a potential herbal therapy for cardiovascular diseases. Therefore, it is relevant to evaluate cardiovascular responses, including mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), renal blood flow (RBF), aortic blood flow (ABF), renal vascular resistance (RVR), and aortic vascular resistance (AVR), induced by the infusion of the ethyl acetate fraction of *E.suberosum* extract in normotensive (Wistar) and spontaneously hypertensive rats (SHR). The experimental protocol involved two groups: SHR and normotensive rats (250-350g), which were anesthetized (inhalation induction with 2% isoflurane in 100% oxygen followed by intravenous infusion of urethane at 1.2 g/kg). The animals were then subjected to surgical procedures to monitor and evaluate the cardiovascular parameters. Administration of the vehicle (5% DMSO) and four extract doses (0.75, 1.5, 3, and 6 mg/kg) was performed randomly. As a result, the three highest doses of the extract showed a significant difference in the reduction of the MAP response between the groups. Regarding HR, only the doses of 1.5 mg/kg and 3 mg/kg promoted a reduction in the HR response in hypertensive rats compared to normotensive ones. Observing the RBF values, no significant differences were observed between the normotensive and hypertensive groups and only the dose of 3 mg/kg was able to promote an increase in the ABF response, when comparing the groups. There was a reduction in RVR values in hypertensive animals after a dose of 1.5 mg/kg, demonstrating a vasorelaxation effect in the renal bed. All doses of the extract promoted significant differences in reduction in RVA indices in hypertensive rats and also when comparing the groups. Taken together, the data presented allow us to conclude that the ethyl acetate portion of the *E.suberosum* extract has the capacity to promote an antihypertensive response in hypertensive animals through vasorelaxant activity mainly in the aortic bed.

Keywords: arterial hypertension; herbal medicines; vascular resistance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 -** *Erythroxylum suberosum* ou Mercúrio-do-campo em área do Cerrado na Trilha do Sol (Capitólio - MG)..... 6
- Figura 2 -** Variação em porcentagem da pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo renal (FSR), resistência vascular renal (RVR), fluxo sanguíneo aórtico (FSA) e resistência vascular aórtica (RVA) em animais normotensos (WISTAR) e hipertensos (SHR) que receberam a injeção em bolus de diferentes doses da fração acetato de etila de *E.suberosum*. $p < 0.05$ 14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Média \pm erro padrão da média (E.P.M) dos valores basais de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo renal (FSR), fluxo sanguíneo aórtico (FSA), resistência vascular renal (RVR) e resistência vascular aórtica (RVA) dos animais Wistar (normotenso) e SHR (hipertenso) que foram submetidos a injeção <i>in bolus</i> de diferentes dosagens do extrato acetato de etila de <i>E.suberosum</i> , n: número de animais; * diferente de Wistar, $p < 0,05$	10
-------------------	---	----

LISTA DE SIGLAS

- DC:** Débito Cardíaco
- DCV:** Doenças Cardiovasculares
- DMSO:** Dimetilsulfóxido
- EA:** Efeitos Adversos
- ECA:** Enzima Conversora de Angiotensina
- EPM:** Erro padrão da média
- E. suberosum:*** *Erythroxyllum suberosum*
- FC:** Frequência Cardíaca
- FSR:** Fluxo Sanguíneo Renal
- FSA:** Fluxo Sanguíneo Aórtico
- g:** gramas
- HA:** Hipertensão Arterial
- kg:** Quilograma
- L-NAME:** Nw-nitro-L-arginina metil éster
- mg:** Miligramas
- ml:** Mililitros
- mmHg:** Milímetros de Mercúrio
- NO:** Óxido Nítrico
- O₂:** Oxigênio
- PA:** Pressão Arterial
- PAS:** Pressão Arterial Sistólica
- PAD:** Pressão Arterial Diastólica
- PAM:** Pressão Arterial Média
- PAP:** Pressão Arterial Pulsátil
- ROS:** Espécies Reativas de Oxigênio
- RVS:** Resistência Vascular Sistêmica
- RVR:** Resistência Vascular Renal
- RVA:** Resistência Vascular Aórtica
- SH:** Espontaneamente Hipertensos
- SHR:** Ratos Espontaneamente Hipertensos
- UFG:** Universidade Federal de Goiás

LISTA DE FÓRMULAS

1. Variação do FSR (%FSR)	$\%FSR = \left[\frac{FSR_{final} - FSR_{basal}}{FSR_{basal}} \right] \times 100$
2. Variação do FSA (%FSA)	$\%FSA = \left[\frac{FSA_{final} - FSA_{basal}}{FSA_{basal}} \right] \times 100$
3. Resistência Vascular Renal (RVR)	$RVR = \frac{PAM}{FSR}$
4. Resistência Vascular Aórtica (RVA)	$RVA = \frac{PAM}{FSA}$
5. Variação da RVR (%RVR)	$\%RVR = \left[\frac{RVR_{final} - RVR_{basal}}{RVR_{basal}} \right] \times 100$
6. Variação da RVA (%RVA)	$\%RVA = \left[\frac{RVA_{final} - RVA_{basal}}{RVA_{basal}} \right] \times 100$

SUMÁRIO

RESUMO	xi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	xiv
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE SIGLAS	xvi
LISTA DE FÓRMULAS	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo geral	7
2.2 Objetivos específicos	7
3. MATERIAL E MÉTODO	8
3.1 Modelo Experimental	8
3.2 Obtenção da porção acetato de etila do extrato de Erythroxyllum suberosum	8
3.3 Procedimentos cirúrgicos gerais	8
3.4 Registro da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC)	9
3.5 Registro do fluxo sanguíneo renal (FSR) e o fluxo aórtico (FSA)	9
3.6 Análise estatística	9
4. RESULTADOS	10
4.1 Valores Basais dos Parâmetros Cardiovasculares	10
4.2 Análise do efeito da injeção in bolus de diferentes dosagens do extrato acetato de etila de E.suberosum, sobre as respostas cardiovasculares em ratos normotensos e hipertensos anestesiados	11
5. DISCUSSÃO	15
6. CONCLUSÃO	19
7. REFERÊNCIAS	20
ANEXO 1. Carta de aprovação CEUA	27

1. INTRODUÇÃO

O sistema circulatório é composto pelo coração, sangue e diversos componentes que se espalham por toda extensão corpórea, nomeados de veias, vênulas, artérias, arteríolas e capilares. É através destes vasos sanguíneos que o sangue é transportado visando levar nutrientes e outras substâncias, colaborar para o controle de temperatura corporal, eliminar metabólitos e participar ativamente como veículo no processo de transporte de gases. Contudo, a capacidade de bombeamento e transporte sanguíneo atribuída ao sistema circulatório, só é possível graças à força originada a partir da contração ou sístole do coração, que representa uma força maior e oposta ao atrito das paredes das artérias, nomeada de pressão arterial (PA) (Satish & Tadi, 2020, Oberman & Bhardwaj, 2019).

A PA segue uma fórmula básica, utilizando a Lei de Poiseuille, que consiste no produto da resistência vascular sistêmica (RVS) pelo débito cardíaco (DC), inferindo dessa forma, uma influência direta da RVS e DC sobre o valor da PA (Barroso et al, 2020; Oberman & Bhardwaj, 2019). Contudo, diversos fatores de risco podem interferir no estado pressórico de um indivíduo, podendo até mesmo conceber um cenário de hipertensão arterial (HA). A HA, por sua vez, acomete cerca de 27,9% dos brasileiros, com maior taxa de diagnóstico entre as mulheres, quando comparada aos homens, nas capitais do Brasil (Brasil, 2024); e se apresenta como uma das principais causas para doenças cardiovasculares (DCV) e morte prematura a nível global (Ettehad et al., 2016; Who, 2023).

A HA é uma doença de caráter crônico não transmissível que consiste em uma elevação persistente da pressão sanguínea exercida sobre a superfície interna das artérias; sendo que tal elevação deve ser constatada em mais de uma leitura, obtidas em momentos de aferição distintos. Representando um fator de risco significativo para a ocorrência de DCVs, a HA é responsável por uma série de complicações graves que provocam efeito deletério sobre diversos órgãos vitais, incluindo a suscetibilidade para ocorrência de doenças subjacentes como doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doença vascular periférica (Who, 2020).

Definida por níveis pressóricos iguais ou superiores a 140/90 mmHg, em contraste com a pressão arterial normal que varia entre 120-129 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e 80-84 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD) (Brasil, s.d), a HA é considerada uma

das principais patologias que acometem o sistema circulatório e apresenta etiologia multifatorial. Contudo, apesar das Diretrizes Brasileiras da hipertensão trazerem como PA normal, valores pressóricos entre 120 a 139 mmHg para PAS e 80 a 89 mmHg para PAD (Barroso et al., 2020), recentemente tem se mostrado que valores preferencialmente aceitáveis seriam de PAS 120 a 129 mmHg e PAD 80 a 84 mmHg (Feitosa et al., 2024). Os fatores de risco para sua incidência, incluem predisposição genética, sexo, etnia, idade, hábitos de fumo, consumo de bebidas alcoólicas, obesidade, estresse, ingestão elevada de sal, sedentarismo e altos níveis de colesterol na corrente sanguínea (Robles et al., 2014; Barroso et al., 2020). Sendo assim, a interação desses fatores contribui para a complexidade da patogênese da HA, refletindo a necessidade de abordagens multifacetadas para seu controle e tratamento.

A prevalência da HA varia amplamente entre diferentes populações, sendo influenciada por fatores demográficos, socioeconômicos e comportamentais. Considerada como principal fator de agravação às DCVs, a HA atinge cerca de 626 milhões de mulheres e 652 milhões de homens, entre 30 e 79 anos, sendo que a maior parte destes, vive em países considerados de baixa e média renda (Who, 2023; Zhou et al., 2021). No Brasil, a prevalência reflete a diversidade do país, com taxas mais elevadas observadas em populações de baixa renda e entre idosos, visto que há uma tendência de aumento da prevalência da HA associado ao avançar da idade, com alcance de 61,5% para homens e 68% para mulheres que apresentam idade superior a 65 anos (Filomeno, 2023).

O diagnóstico da HA requer uma avaliação abrangente do risco cardiovascular, incluindo exames físicos e laboratoriais, além da medição precisa e regular da PA. A detecção precoce da HA e o manejo adequado são essenciais para a prevenção de possíveis complicações e para a promoção da longevidade saudável. Dentre os sintomas característicos da elevação crônica da PA se destacam dores no peito, dores de cabeça associadas a episódios de tontura, fraqueza, zumbido na audição, alteração da visão e sangramentos nasais. (Brasil, s.d). É fundamental ressaltar que o processo de diagnóstico exige atenção e cuidado, uma vez que está sujeito a erros que podem, em casos de equívoco, agravar a condição do paciente. Dessa forma, ao confirmar o diagnóstico, torna-se crucial aplicar medidas de tratamento adequadas, de forma individualizada para cada paciente.

O tratamento da HA abrange uma combinação de intervenções que podem ser farmacológicas e não farmacológicas. Mudanças no estilo de vida, como redução da ingestão

de sódio, mudanças nutricionais com maior ingestão de frutas e verduras, prática regular de exercícios físicos, moderação no consumo de álcool e cessação do tabagismo, são atitudes fundamentais para promover o controle da PA e/ou redução da HA (Castro et al., 2005). Em contrapartida, como estudos já apontam, a manutenção de hábitos/estilos de vida inadequados e prejudiciais, pode propiciar não só o desenvolvimento da HA, como também o seu agravamento (Serafim et al., 2010). Adicionalmente, a terapia medicamentosa é crucial para o tratamento da HA, pois emprega algumas classes de medicamentos anti-hipertensivos como diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II e betabloqueadores (Who, 2021; Malachias, 2016), que incluem diversos mecanismos de ação diferentes, atingindo seus alvos específicos; mas em suma, abrangem o objetivo comum de reduzir a PA dos pacientes.

A adesão ao tratamento medicamentoso, no entanto, continua sendo um desafio significativo no manejo e controle da HA. Tal fato se evidencia, uma vez que cerca de 40% a 60% dos pacientes que se encontram em tratamento, não fazem uso de anti-hipertensivos. Dessa forma, vários fatores contribuem para o controle insuficiente da PA em todo o mundo, desde prescrições medicamentosas inadequadas somado ao uso incorreto destes pelos pacientes, custos dos medicamentos e muitas vezes, devido aos efeitos colaterais e à complexidade dos regimes terapêuticos (Barbosa, 2006; Burnier, 2017). As complicações provindas da HA não tratada, muitas vezes levam os portadores à hospitalização. Logo, a partir de pesquisas realizadas em um município da região Sul Brasileira, foi constatado que 12,08% dos pacientes participantes relataram hospitalização em decorrência de agravos da HA (Pinheiro et al., 2018; Barreto et al., 2013).

Mesmo que efetivos, os anti-hipertensivos ainda apresentam variados efeitos adversos (EA) ao seu uso. Sendo assim, dados obtidos em uma pesquisa realizada na Bahia, com 57 pacientes cardiológicos, indicaram que não houve diferenças significativas em relação ao sexo do paciente e relatos de EAs; além disso, evidenciou que quanto maior o uso de anti-hipertensivos, maior será a incidência de efeitos colaterais. Portanto, dentre os sintomas manifestados, destacou-se cefaléia, tontura, fraqueza e náuseas, variando de acordo com a ocorrência de algumas interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos (Santos et al., 2021).

A constante busca por alternativas terapêuticas que minimizem os efeitos colaterais, tem levado ao crescente interesse pelo uso e validação de fitoterápicos costumeiramente utilizados na medicina tradicional (Lorenzi et al., 2002). Plantas medicinais e fitoquímicos têm sido historicamente utilizados em diversas culturas como forma de tratamento para uma variedade de condições de saúde. No entanto, é fundamental considerar os potenciais riscos associados ao uso de plantas medicinais, incluindo possíveis interações medicamentosas e variações na composição química que podem afetar a eficácia e segurança dos tratamentos (Nicoletti et al., 2007). Levando em consideração tais riscos, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do Sistema Único de Saúde brasileiro estabelece diretrizes para a utilização segura de fitoterápicos, promovendo o acesso e a inclusão social na saúde (Pedroso et al., 2021; Ministério da Saúde, 2006).

O Brasil, com sua vasta diversidade vegetal, sendo o país com maior biodiversidade do mundo, serve como um ponto focal para pesquisas sobre plantas medicinais com potenciais terapêuticos. O território brasileiro abriga mais de 46 000 espécies vegetais que se distribuem pelos diversos biomas presentes em sua extensão: Cerrado, Amazônia, Mata Atlântica, Pantanal, Pampa e Caatinga (Ministério do Meio Ambiente, 2024). Particularmente, o Cerrado; segundo maior bioma da América do Sul que ocupa aproximadamente 22% do território brasileiro (Ministério do Meio Ambiente, s.d) e que por sua vez, é o bioma predominante no estado de Goiás com cerca de 11627 espécies nativas; se destaca pela riqueza de espécies vegetais que apresentam em sua composição, propriedades medicinais.

Dentre as numerosas famílias de plantas com potenciais medicinais, a família *Erythroxylaceae* se distribui predominantemente em regiões tropicais, sendo o gênero *Erythroxylum* um dos seus maiores e mais conhecidos (Zuanazzi, 2001). Esse gênero é amplamente utilizado pela população como fitoterápico de amplo espectro terapêutico, com diversas aplicações que incluem propriedades antibacterianas, estimulantes e anti-inflamatórias, além de ser empregado no tratamento de doenças venéreas, respiratórias, e na saúde hepática, renal e vesical (Plowman & Hensold, 2004). O gênero *Erythroxylum* ocorre amplamente em regiões tropicais e subtropicais, com cerca de 130 espécies descritas apenas no Brasil, sendo assim um dos gêneros mais comuns na vegetação do Cerrado (Souza & Lorenzi, 2012).

Estudos fitoquímicos revelam que espécies deste gênero apresentam em sua composição alcalóides tropânicos nas folhas e frutos (El-Imam et al., 1988; Christen et al., 1995; Brachet et al., 1997; Bringman et al., 2000; Griffin & Lin, 2000; Payol-Hill et al., 2000; Zuanazzi et al., 2001). Também foram identificados flavonoides e óleos voláteis contendo compostos triterpênicos (Bohm et al., 1988; Kolodziej et al., 1991; Chaves et al., 1996; Barreiros et al., 2002; Johnson et al., 2003; Catarino et al., 2007). Em investigações com diversas espécies do gênero *Erythroxylum*, foram isolados diversos metabólitos secundários, como flavonoides, alcaloides, taninos, terpenos e fenilpropanóides, que demonstraram atividades antioxidantes, anticancerígenas e anti-inflamatórias, entre outras propriedades (Ansel et al., 1993, 2003; Oliveira et al., 2010).

Como representante do gênero no bioma Cerrado, destaca-se *Erythroxylum suberosum* A. St.-Hilaire, popularmente conhecida como cabelo-de-negro, fruta-de-pomba, mercúrio-do-campo, galinha-choca, entre outros. Esse arbusto pode atingir até 6 metros de altura, com ramos cilíndricos e robustos, e ocorre em várias regiões do Brasil, distribuindo-se em vinte das vinte e sete unidades federativas brasileiras, especialmente em Goiás e Tocantins, além de países como Guiana Francesa, Venezuela, Bolívia e Paraguai (Barbosa et al., 2001; Amaral, 1980; Guarim, 2003; Plowman, Hensold, 2004; Barbosa, 2001). Por ser típica do Cerrado, apresenta regeneração vigorosa após queimadas, florescendo entre agosto e dezembro e frutificando entre setembro e janeiro (Mendonça et al., 1998).

Conforme relatado por Barbosa (2001), *E. suberosum* é um sub-arbusto a arvoreta, densamente ramificado, com casca suberosa e rígida, que limita seu uso em marcenaria (Figura 1). Sua casca adstringente possui utilidade em curtumes, fornecendo uma coloração castanho-avermelhada durável. Os frutos, utilizados como alimento para galinhas, são tradicionalmente oferecidos para evitar o choco nas aves (Mendonça et al., 1998).



FIGURA 1. *Erythroxylum suberosum* ou Mercurio-do-campo em área de Cerrado na Trilha do Sol (Capitólio - MG).

As análises fitoquímicas realizadas com a planta destacaram a presença de compostos fenólicos como flavonoides, taninos, cumarinas, saponinas e resinas, bem como diterpenos e alcalóides tropicânicos contidos nas folhas e frutos; que apontam a possível capacidade de promover efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Barros et al, 2017; Gomes, 2018). Já é conhecida sua indicação terapêutica como antidiarreico, anestésico e como mediador no tratamento de problemas digestivos (Maciel et al, 2018). Contudo, pesquisas ainda sugerem que esta planta pode ter efeitos hipotensores justamente por sua natureza anti-inflamatória e antioxidante garantida pela presença de taninos e flavonoides, colaborando respectivamente, para terapias visando controle da HA, bem como atuando na inibição da ECA e em outros mecanismos fisiológicos (Violante et al., 2012; Lucas Filho, 2009).

Portanto, diante do relatado, faz-se notório que a pesquisa contínua sobre o *E.suberosum* pode ser de grande relevância para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas no controle da HA. Este estudo visa contribuir para a literatura científica ao explorar os potenciais efeitos benéficos do extrato desta planta no âmbito pré-clínico, bem como destacar a necessidade de regulamentações e diretrizes que assegurem o posterior uso, de forma segura e eficaz, desse fitoterápico na prática clínica. Além disso, a pesquisa sobre o *E.suberosum* pode proporcionar conhecimentos essenciais acerca do aproveitamento sustentável e consciente da biodiversidade vegetal brasileira, promovendo a conservação dos recursos naturais e o desenvolvimento de novos medicamentos que contenham compostos naturais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar as respostas cardiovasculares, após a administração *in bolus* da fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* em ratos normotensos (Wistar) e espontaneamente hipertensos (SHR).

2.2 Objetivos específicos

Investigar as respostas cardiovasculares, incluindo pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo renal (FSR), fluxo sanguíneo aórtico (FSA), resistência vascular renal (RVR) e resistência vascular aórtica (RVA), após a administração *in bolus* da fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* em ratos normotensos (Wistar) e hipertensos espontâneos (SHR).

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Modelo Experimental

Foram utilizados ratos (250-350g) da linhagem Wistar (normotensos) e SHR (espontaneamente hipertensos). Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Goiás (UFG) e foram mantidos em salas climatizadas (com temperatura de 22-24°C) com acesso *ad libitum* à ração e água. Os protocolos utilizados foram aprovados pelo comitê de ética e uso de animais da Universidade Federal de Goiás (CEUA 12/2024; Anexo 1).

3.2 Obtenção da porção acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum*

A porção acetato de etila do extrato de *E. suberosum*, extraída a partir das folhas da espécie, foi obtida em colaboração com o Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese pertencente ao Instituto de Ciências da Saúde e Biológicas (ICB) da Universidade Estadual de Goiás, sob a coordenação da professora Giuliana Vila Verde.

A partir do recebimento do extrato, o mesmo foi armazenado refrigerado (4-8 °C). Para a utilização do extrato foram feitas diluições em série, nas doses de 0,75; 1,5; 3 e 6 mg/kg. O peso do animal foi considerado para a administração *in bolus* das diferentes doses. Além das doses mencionadas, foi feita a administração de veículo (solução de água destilada + DMSO 5%) o qual foi utilizado para diluição do extrato. As doses foram administradas de forma aleatória entre os animais, não seguindo um padrão de administração.

3.3 Procedimentos cirúrgicos gerais

Inicialmente os animais foram anestesiados com Isoflurano 2% (Cristalina, Itapira, SP, Brasil) em O₂ a 100 % e, após indução anestésica, foi realizado a canulação da artéria femoral e veia femoral, com cateteres produzidos a partir de tubos de PE-10 e PE-50 soldados, para o registro da pressão arterial e a infusão de drogas, respectivamente. Em seguida, foi realizado traqueostomia para redução das resistências das vias aéreas superiores dos animais e a aspiração de secreções que poderiam interferir nos registros. Logo após, foram isoladas a artéria renal esquerda e aorta na região abdominal para a implantação de sondas em miniaturas (Pobre 1RB e 2RB, na devida ordem) para o registro do fluxo

sanguíneo renal e o fluxo sanguíneo aórtico. Foi utilizado uma manta térmica para a manutenção da temperatura corporal do animal entre 36-37°C.

3.4 Registro da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC)

A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela integral da pressão arterial pulsátil (PAP) captada pela conexão do cateter inserido na artéria femoral à um transdutor de pressão (MLT 0699, ADInstruments, Bella Vista, Austrália) acoplado a um amplificador (Bridge Amp, FE221, ADInstruments, Bella Vista, Austrália) de sinal. Os dados foram digitalizados e construídos por um conversor analógico digital (PowerLab 4/25, ML 845, ADInstruments, Bella Vista, Austrália).

A frequência cardíaca foi calculada como uma frequência espontânea a partir do sinal da PAP também por um conversor analógico digital (PowerLab 4/25, ML845, ADInstruments, Bella Vista, Austrália).

3.5 Registro do fluxo sanguíneo renal (FSR) e o fluxo aórtico (FSA)

As sondas em miniatura (pobre 1RB, Transonic Systems, Inc, Ithaca, NY EUA) implantadas ao redor da artéria abdominal e artéria renal esquerda foram conectadas à um fluxômetro T206 (Transonic Systems, Inc, Ithaca, NY EUA) que permitiu a determinação dos fluxos em valores absolutos ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$). Os valores dos sinais obtidos foram enviados ao sistema de aquisição e análise de dados (PowerLab Systems; ADInstruments, Colorado Springs, CO, EUA). As variações do FSR e do FSA foram calculadas como razão percentual em relação ao valor basal (%FSR) e, os valores de RVR e RVA foram obtidos pela razão entre PAM e a FSR e entre a PAM e FSA, respectivamente. As variações da RVR e RVA foram calculadas como variação percentual em relação ao valor basal (%RVR e %RVA).

3.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas com auxílio do programa GraphPad Prism 6.0 Software Inc. (SanDiego, CA, EUA). Os valores basais foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) e analisados através de testes *t* não pareados. As variações dos parâmetros cardiovasculares foram expressas como média \pm EPM, foi utilizado o teste estatístico two-way ANOVA, seguido pelo pós teste de Fisher. A diferença foi considerada significativa quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Valores Basais dos Parâmetros Cardiovasculares

Após análise dos valores basais, foi observado que os grupo de animais hipertensos apresentaram valores elevados de PAM quando comparado com os animais normotensos, caracterizando que de fato esses animais estavam hipertensos. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os outros parâmetros basais analisados.

Grupo	n	PAM (mmHg)	FC (bpm)	FSR (ml/min)	FSA (ml/min)	RVR (mmHg/(ml/min))	RVA (mmHg/(ml/min))
WISTAR	6	106,4 ± 6,3	428,1 ± 11,8	3,2 ± 0,4	39,6 ± 8,5	36,49 ± 4,76	3,23 ± 0,57
SHR	6	142,7 ± 7,8*	392,5 ± 17,6	2,7 ± 0,4	48,9 ± 5,7	51,17 ± 7,10	3,19 ± 0,48

TABELA 1. Média ± erro padrão da média (E.P.M) dos valores basais de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo renal (FSR), fluxo sanguíneo aórtico (FSA), resistência vascular renal (RVR), resistência vascular aórtica (RVA) dos animais normotensos (WISTAR) e espontaneamente hipertensos (SHR) que foram submetidos a injeção *in bolus* de diferentes dosagens do extrato acetato de etila de *E. suberosum*, n: número de animais, * diferente de wistar, p<0,05.

4.2 Análise do efeito da injeção in bolus de diferentes dosagens do extrato acetato de etila de *E.suberosum*, sobre as respostas cardiovasculares em ratos normotensos e hipertensos anestesiados

Foi realizada a administração do veículo e de 4 doses diferentes do extrato de *E.suberosum*. Os nossos resultados mostram que a injeção das diferentes doses de extrato não foi capaz de promover alterações sobre a PAM dos animais normotensos quando comparado às respostas observadas no veículo (Δ veículo: $-1,4 \pm 1,0$; Δ 0,7 mg/kg: $0,0 \pm 1,2$; Δ 1,5 mg/kg: $-1,6 \pm 0,9$; Δ 3 mg/kg: $-1,9 \pm 1,2$; Δ 6 mg/kg: $-0,9 \pm 0,7$ % em relação aos valores basais; figura 2A). No entanto, ao observarmos as respostas evocadas pelo extrato de *E.suberosum* sobre a PAM dos animais hipertensos, as maiores doses do extrato (3 e 6 mg/kg) promoveram redução da PAM quando comparado ao veículo (Δ veículo: $-1,1 \pm 1,5$ vs. Δ 3 mg/kg: $-6,1 \pm 1,9$; Δ 6 mg/kg: $-9,3 \pm 3,0$ % em relação ao basal; $p < 0,05$; figura 2A). Ao comparar a resposta entre os animais hipertensos e normotensos, observamos que existe diferenças significativas, na resposta pressórica, entre os grupos, referente às doses de 1,5 mg/kg; 3,0 mg/kg e 6,0 mg/kg (Δ Wistar: Δ 1,5 mg/kg: $-1,6 \pm 1,0$; Δ 3 mg/kg: $-2,0 \pm 1,2$; Δ 6 mg/kg: $-1,0 \pm 0,8$ % vs Δ SHR: Δ 1,5 mg/kg: $-5,4 \pm 1,6$; Δ 3 mg/kg: $-6,1 \pm 1,9$; Δ 6 mg/kg: $-9,3 \pm 3,0$ % em relação ao basal; $p < 0,05$; figura 2A). Tais dados apontam que o extrato acetato de etila de *E. suberosum* promove redução da PAM nos animais hipertensos.

A administração do veículo e/ou das diferentes doses do extrato não demonstrou alterações significativas na FC dos animais normotensos (Δ veículo: $-0,8 \pm 0,5$; Δ 0,75 mg/kg: $0,0 \pm 0,2$; Δ 1,5 mg/kg: $0,6 \pm 0,3$; Δ 3 mg/kg: $0,6 \pm 0,3$; Δ 6 mg/kg: $0,4 \pm 0,3$ % em relação aos valores basais; figura 2B). Ao analisar a resposta proveniente do grupo hipertenso, também não foi possível verificar diferenças das doses administradas em relação ao veículo (Δ veículo: $-0,3 \pm 0,2$; Δ 0,75 mg/kg: $-1,1 \pm 0,8$; Δ 1,5 mg/kg: $-1,4 \pm 0,7$; Δ 3 mg/kg: $-1,5 \pm 1,3$; Δ 6 mg/kg: $-1,6 \pm 1,3$ % em relação ao basal; figura 2B). No entanto, a comparação entre os grupos, mostrou que as duas doses intermediárias do extrato promoveram redução dos valores do parâmetro nos animais hipertensos quando comparado com os animais normotensos (Δ Wistar: Δ 1,5 mg/kg: $0,6 \pm 0,3$; Δ 3 mg/kg: $0,6 \pm 0,3$ % vs Δ SHR: Δ 1,5 mg/kg: $-1,4 \pm 0,7$; Δ 3 mg/kg: $-1,5 \pm 1,3$ % em relação ao basal; $p < 0,05$; figura 2B)

Os resultados de FSR relacionados a injeção *in bolus* do extrato e do veículo, nos animais normotensos não revelaram alterações significativas (Δ veículo: $2,8 \pm 1,4$; Δ 0,75 mg/kg: $3,9 \pm 1,9$; Δ 1,5 mg/kg: $1,2 \pm 1,2$; Δ 3 mg/kg: $1,3 \pm 0,9$; Δ 6 mg/kg: $0,9 \pm 1,5$ % em

relação aos valores basais; figura 2C). Após analisar a resposta dos animais hipertensos, notou-se que semelhantemente aos normotensos, não houve diferença expressiva entre os valores obtidos comparados ao veículo (Δ veículo: $0,5 \pm 0,5$; Δ 0,75 mg/kg: $0,9 \pm 3,2$; Δ 1,5 mg/kg: $4,5 \pm 2,2$; Δ 3 mg/kg: $-3,6 \pm 3,0$; Δ 6 mg/kg: $-3,5 \pm 1,6$ % em relação aos valores basais; figura 2C). Não foram observadas diferenças entre os grupos.

A análise da RVR dos animais normotensos, indicou a não ocorrência de variação significativa frente a resposta das infusões *in bolus* do extrato (Δ veículo: $-4,0 \pm 1,4$; Δ 0,75 mg/kg: $-3,7 \pm 2,0$; Δ 1,5 mg/kg: $-2,7 \pm 1,0$; Δ 3 mg/kg: $-3,3 \pm 1,1$; Δ 6 mg/kg: $-1,8 \pm 1,4$ % em relação aos valores basais; figura 2D). Em relação às doses administradas de veículo e extrato nos animais hipertensos, apenas uma dose foi capaz de promover redução da resistência (Δ veículo: $-1,6 \pm 1,7$ vs. $-9,3 \pm 2,4$ % em relação aos valores basais, após a dose de 1,5 mg/kg; $p < 0,05$; figura 2D). A comparação entre os grupos, mostrou diferenças apenas na dose de 1,5 mg/kg em que foi observado um efeito vasorelaxante no leito renal.

Observamos que os resultados de FSA após a injeção *in bolus* do veículo e extrato do grupo normotenso não demonstraram diferenças (Δ veículo: $2,3 \pm 1,0$; Δ 0,75 mg/kg: $1,5 \pm 0,4$; Δ 1,5 mg/kg: $1,0 \pm 0,4$; Δ 3 mg/kg: $0,7 \pm 0,5$; Δ 6 mg/kg: $3,8 \pm 3,0$ % em relação aos valores basais; figura 2E). Foi possível concluir que no grupo hipertenso, após a administração do veículo e extrato, nenhuma das doses foi capaz de promover alterações (Δ veículo: $3,3 \pm 0,8$; Δ 0,75 mg/kg: $4,4 \pm 1,3$; Δ 1,5 mg/kg: $4,6 \pm 1,5$; Δ 3 mg/kg: $4,8 \pm 1,0$; Δ 6 mg/kg: $2,8 \pm 1,5$ % em relação aos valores basais; figura 2E) e apenas a resposta obtida na dose de 3mg/kg é diferente nos animais hipertensos em relação aos normotensos.

As respostas da infjeções *in bolus* do veículo ou extrato nos resultados de RVA nos ratos normotensos, mostraram-se semelhantes aos de FSA, uma vez que não apresentaram variações relevantes (Δ veículo: $-3,6 \pm 1,1$; Δ 0,75 mg/kg: $-1,5 \pm 1,4$; Δ 1,5 mg/kg: $-2,6 \pm 0,6$; Δ 3 mg/kg: $-2,8 \pm 1,2$; Δ 6 mg/kg: $-4,3 \pm 2,2$ % em relação aos valores basais; figura 2F). Contudo, ao analisarmos as respostas registradas após injeção do veículo e das doses do extrato nos SHR, concluímos que houve diferenças de todas as doses em relação ao veículo (Δ veículo: $-4,3 \pm 1,0$ vs. Δ 0,75 mg/kg: $-9,6 \pm 2,6$; Δ 1,5 mg/kg: $-9,4 \pm 2,3$; Δ 3 mg/kg: $-10,4 \pm 1,6$; Δ 6 mg/kg: $-11,8 \pm 2,7$ % em relação ao basal; $p < 0,05$; figura 2F). Ademais, observou-se diferenças em relação aos grupos normotenso e hipertenso em todas as doses administradas (Δ Wistar: Δ 0,75 mg/kg: $-1,5 \pm 1,4$; Δ 1,5 mg/kg: $-2,6 \pm 0,5$; Δ 3 mg/kg: $-2,8 \pm 1,2$; Δ 6 mg/kg: $-4,3 \pm 2,2$ % vs.

Δ SHR: Δ 0,75 mg/kg: $-9,6 \pm 2,6$; Δ 1,5 mg/kg: $-9,4 \pm 2,3$; Δ 3 mg/kg: $-10,4 \pm 1,6$; Δ 6 mg/kg: $-11,8 \pm 2,7$ %; em relação ao basal; $p < 0,05$; figura 2F). Tais dados, por sua vez, demonstraram que a fração acetato de etila do extrato foi capaz de reduzir a resistência vascular da região aórtica, sendo que tal efeito foi restrito aos animais hipertensos.

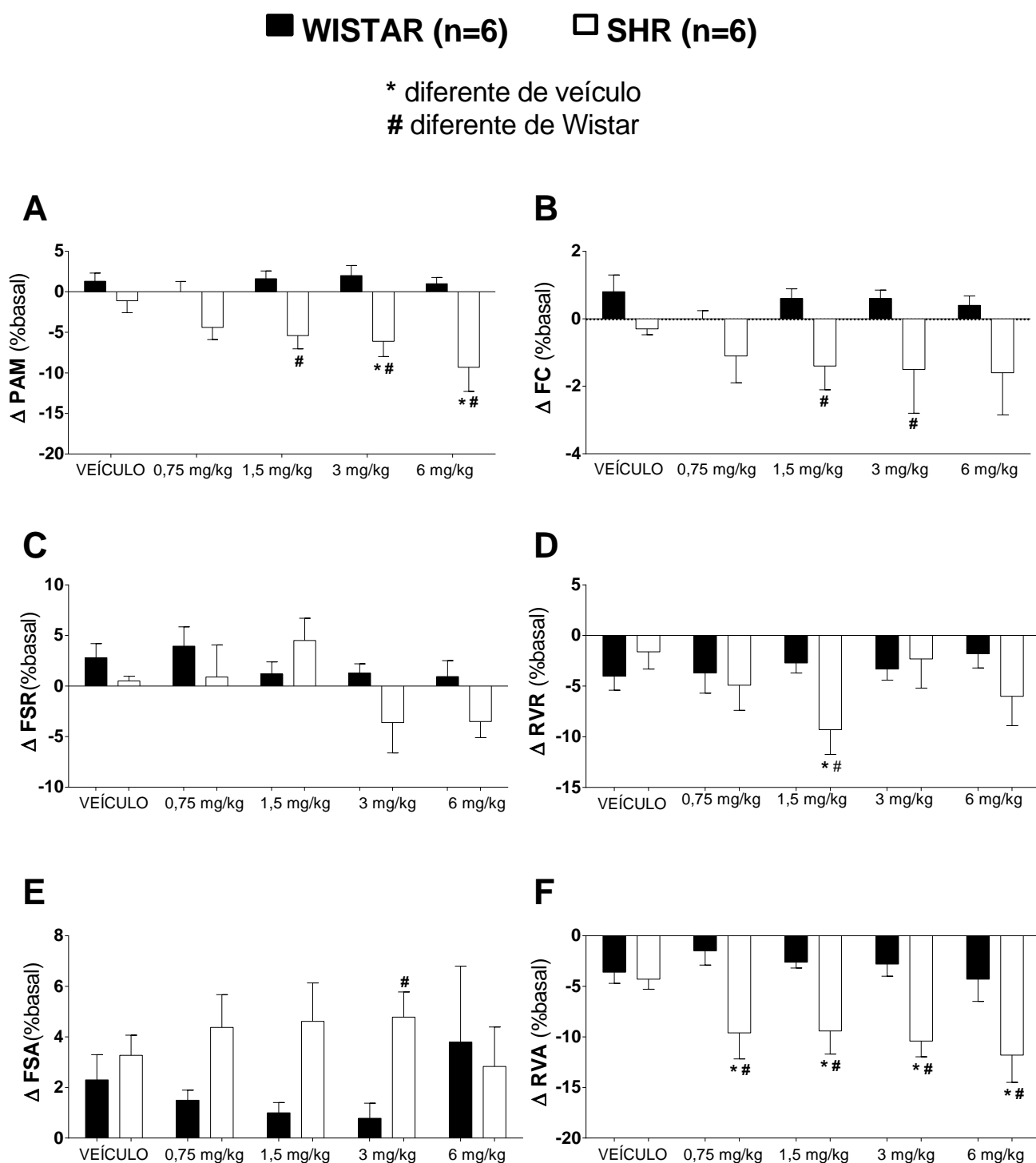


Figura 2. Variação em porcentagem da pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo renal (FSR), resistência vascular renal (RVR), fluxo sanguíneo aórtico (FSA) e resistência vascular aórtica (RVA) em animais normotensos (WISTAR) e hipertensos (SHR) que receberam a injeção *in bolus* de diferentes doses da fração acetato de etila de *E. suberosum*. $p < 0.05$.

5. DISCUSSÃO

Nosso trabalho avaliou as respostas cardiovasculares, após a administração *in bolus* da fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* em ratos normotensos e hipertensos, nossos resultados apontam para uma resposta anti-hipertensiva do extrato, uma vez que sua administração promoveu redução significativa da PAM apenas nos animais hipertensos. Mais especificamente mostramos que: i. a fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* não promove alterações nos parâmetros de PAM, FC, FSR, FSA, RVR e RVA de ratos normotensos; ii. pelo menos uma das doses da fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* promoveu redução nos parâmetros de PAM, RVR e RVA de ratos hipertensos; iii. após a administração da fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* existe diferença na resposta entre ratos normotensos e hipertensos para os parâmetros de PAM, FC, FSA, RVR e RVA;

Em nosso trabalho, não observamos alterações significativas induzidas pela injeção de veículo em nenhum dos grupos. Isso indica que as respostas que observamos foram induzidas unicamente pelas moléculas contidas no extrato e não por alguma propriedade do DMSO. De fato, outros trabalhos que utilizaram DMSO como diluente mostraram resultado semelhante (Lima, 2024; Fajemiroye et al., 2017).

Trabalhos já elucidados na literatura demonstram que o uso de extratos de origem vegetal, podem gerar efeitos sobre os parâmetros cardiovasculares quando analisados no âmbito pré-clínico, utilizando-se como modelo experimental ratos normotensos e hipertensos (Amthaghri et al., 2023; Azzane et al., 2022; Kazemi et al., 2023; Paredes et al., 2018). De fato, diversos trabalhos demonstram as respostas cardiovasculares de fitoterápicos em modelos de hipertensão, mas não em normotensos. Essas respostas são semelhantes às encontradas por nós, em que a injeção *in bolus* do extrato promoveu alteração das respostas cardiovasculares nos animais hipertensos, mas não em normotensos.

Recentemente, estudo de Amthaghri et al (2023) que utilizou ratos da linhagem wistar, no qual a hipertensão foi induzida através da administração oral repetida (uma vez por dia, durante três semanas) de Nw-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), mostrou que a infusão do extrato aquoso de *Euphorbia cheiradenia* foi capaz de promover redução da PAM por meio da atividade vasorelaxante em anéis aórticos. Outros estudos como o de Azzane *et al* (2022), demonstra que os resultados obtidos a partir da administração do extrato aquoso de *Sálvia*

aucheri em ratos hipertensos, apresentaram uma redução na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e PAM após realização de testes em endotélio previamente contraído; contudo, não indicou alterações significativas na FC destes animais. Em conjunto, esses resultados demonstram que fitoterápicos podem atuar com efeitos pronunciados em ratos hipertensos. Dessa forma, além de estarem em consonância com nossos achados utilizando o extrato de *E.suberosum*, ainda sugerem que fitoterápicos com capacidade anti-hipertensiva podem garantir redução da PAM ao induzirem vaso relaxamento do endotélio vascular, sem que simultaneamente ou conseqüentemente, haja variação da FC.

Vale ressaltar que a vasodilatação observada em nossos resultados, com efeito mais pronunciado no leito aórtico, após a administração do extrato de *E.suberosum*, parece ser responsável pela redução da PAM. Essa resposta seria plausível de ser considerada, uma vez que, uma interferência na RVS causaria resposta na PA de forma diretamente proporcional, esse efeito é explicado através da equação que diz que a PA é o produto entre o DC e a RVS, segundo a lei de Poiseuille. Logo, havendo uma redução na RVS, haverá uma redução conseqüente da PA destes animais.

Em SHR, é comprovado que há um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que resulta em maior estresse oxidativo no animal e contribui para a fisiopatologia da hipertensão. Diversos estudos mostram que os antioxidantes são eficazes na redução da PAM em diferentes modelos experimentais de hipertensão, uma vez que são capazes de promover alterações da resistência periférica total.

De fato, o processo de redução da pressão arterial pode ocorrer devido a vários fatores, dentre eles a vasodilatação, que promove relaxamento da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, pode estar acompanhada ou não de mecanismos de modulação hormonal e mediadores químicos, também capazes de regular os níveis pressóricos. O aumento da liberação de óxido nítrico (NO), por exemplo, promove inibição de agregação plaquetária; estímulo para adesão de leucócitos ao endotélio garantindo assim, propriedade anti-inflamatória; vasodilatação e redução da resistência vascular periférica; desse modo, está grandemente atrelado ao efeito hipotensor exercido por muitos extratos vegetais.

Pesquisas anteriores que de maneira semelhante ao nosso estudo, utilizaram a fração acetato de etila, demonstraram que tal porção pode promover alteração dos parâmetros cardiovasculares (Fajemiroye et al., 2017; Mohebbati et al., 2020). Dessa forma, estudo de

Mohebbati (2020) relata que essa fração é capaz de auxiliar na prevenção do desenvolvimento de hipertensão induzida por L-NAME ao atuarem sobre a biodisponibilidade de NO no organismo. Tais resultados evidenciam os efeitos positivos referentes à ação da fração acetato de etila podendo ser caracterizada como potencial agente anti-hipertensivo na modulação da resposta cardiovascular, de forma semelhante aos achados apresentados em nosso estudo.

Saber a caracterização fitoquímica de um extrato vegetal pode auxiliar no entendimento e associação de sua ação no âmbito pré-clínico baseado nos grupos de compostos presentes na planta em questão. Dessa forma, a capacidade de promover efeitos cardiovasculares e vasodilatadores pode ser atribuída a alguns compostos encontrados em diversas plantas, como polifenóis, flavonóides, taninos, saponinas e alcalóides tropânicos. Já é bem estabelecido pela literatura científica, através de estudos fitoquímicos realizados com a planta, que o extrato de *Erythroxylum suberosum* utilizado na nossa pesquisa, apresenta em sua composição taninos e flavonóides, contribuindo dessa forma, para seu caráter anti-hipertensivo e antioxidante.

Os flavonóides são derivados de polifenóis e possuem capacidade antioxidante ao inibirem a interação entre o NO e os radicais livres, fato este que impede a formação de radicais NO e conseqüentemente reduz o estresse oxidativo que se mostra danoso às células endoteliais e à função vascular. Além disso, tal composto melhora a função endotelial, aumentando o NO endógeno e reduzindo os níveis plasmáticos de endotelina-1, sendo que a soma desses fatores é capaz de promover vasorrelaxamento. Assim como os flavonóides, os taninos também são compostos fenólicos de origem vegetal, não sendo sintetizados por seres humanos. Devido suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias, é um componente bioativo amplamente estudado e utilizado, caracterizados pela presença de anéis benzênicos, grupamentos carboxílicos, hidroxila e/ou metoxila em sua estrutura.

Estudos prévios como o de Godos et al (2017), já descreveram o impacto terapêutico que os polifenóis possuem frente à hipertensão e a sua capacidade de inibir a enzima conversora de angiotensina. Dessa forma tais componentes podem atuar ativamente no processo de redução da PA ao afetarem a biodisponibilidade do NO e abrangem sua capacidade vasodilatadora ao interagir com o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso reduzem o estresse oxidativo por promover a diminuição da produção de superóxido dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, característica esta que permite descrevê-los como antioxidantes.

Sendo assim, diferentes estudos na literatura têm demonstrado a eficácia do uso de antioxidantes para promover a redução da PA (Perassa et al., 2016; Nishi et al., 2019).

De maneira semelhante, um estudo anterior realizado por nosso laboratório evidenciou que a fração metanólica de *Erythroxylum campestre*, apresentou efeitos consistentes com os aqui relatados. Tais dados demonstraram uma redução significativa da PAM nos ratos SHR após a infusão em bolus das duas maiores doses da fração metanólica (3 mg/kg e 6 mg/kg), sendo que a dose de 6 mg/kg foi mais significativa na análise comparativa entre os grupos (Lima, 2024). Além disso, embora não tenham sido observadas alterações relevantes na FC dos animais hipertensos, a redução da PAM foi acompanhada por diminuições na RVR e RVA, resultados também evidenciados em nosso estudo.

Portanto, nossos achados reforçam que a fração acetato de etila do extrato de *E.suberosum* exerce um efeito anti-hipertensivo ao promover alterações na PAM e nas resistências vasculares renal e aórtica. Esses resultados ampliam o conhecimento sobre o potencial terapêutico da espécie, especialmente no contexto da hipertensão, e indicam a necessidade de investigações futuras para explorar os mecanismos de ação envolvidos nessa resposta.

6. CONCLUSÃO

A fração acetato de etila do extrato de *Erythroxylum suberosum* demonstrou capacidade de reduzir a pressão arterial média em ratos espontaneamente hipertensos, esse efeito parece estar associado à sua ação vasodilatadora, com redução da resistência vascular aórtica. Esses resultados destacam o potencial da planta como uma promissora candidata para o desenvolvimento de estudos futuros que aprofundem a compreensão de seus mecanismos de ação e confirmem sua eficácia e segurança como fitoterápico no tratamento da hipertensão arterial.

7. REFERÊNCIAS

- AMARAL JR., A. Eritroxiláceas. In: REITZ, R.(Ed.). tajaí: Herbário “Barbosa Rodrigues”, 1980. 64 p.
- AMTHAGHRI, S. et al. Antihypertensive Effect of Euphorbia cheiradenia in Rats. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 213–222, 18 jan. 2023.
- ANSEL, S.M. et al. Diterpenes from the timber of 20 Erythroxyllum species. *Phytochemistry*, n. 32, p. 953- 959, 1993.
- AZZANE, A.; AMSSAYEF, A.; EDDOUKS, M. Salvia aucheri Exhibits Antihypertensive Activity in Hypertensive Rats. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 167–176, 22 dez. 2022.
- BARBOSA, A.V.G; AMARAL JUNIOR, A; RIZZO, J.A. Flora dos Estados de Goiás e Tocantins: Erythroxyllaceae. Coleção Rizzo, v. 29. Goiânia: Editora da UFG, 2001, p.
- BARBOSA, R.G.B; Lima, N.K.C. Índices de adesão ao tratamento anti-hipertensivo no Brasil e mundo. **Revista de Hipertensão**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 35-40, 2006.
- BARREIROS, M.L. et al. Fatty Acid Esters of Triterpenes from Erythroxyllum passerinum. **Jornal da Sociedade Brasileira de Química**, v. 13, n. 5, p. 669-673, 2002.
- BARRETO, M. DA S.; MARCON, S. S. Hospitalização por agravos da hipertensão arterial em pacientes da atenção primária. **Acta Paul Enferm.** - 2013.
- BARROS, I. M. de C. et al. 2017. Chemical composition and antioxidant activity of extracts from Erythroxyllum suberosum A.St. Hil.leaves. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 7(3), 88–94.
- BARROSO, W. K. S. et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
- BOHM, B.A. et al. Flavonoids and triterpenes from leaves of Erythroxyllum nummularia. *Phytochemistry*, n. 27, p.833-837, 1988.
- BRACHET, A. et al. Flavonoids and triterpenes from leaves of Erythroxyllum nummularia. *Phytochemistry*, n. 46, p.1439- 1442, 1997.

BRASIL. **Hipertensão arterial: Saúde alerta para a importância da prevenção e tratamento.** Ministério da Saúde. 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/hipertensao-arterial-saude-alerta-para-a-importancia-da-prevencao-e-tratamento>>. Acesso em: 24 out. 2024.

BRASIL. **Hipertensão (pressão alta).** Ministério da Saúde. s.d. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao>>. Acesso em: 05 nov. 2024.

BRINGMANM, G. et al. Biochemical Systematics and Ecology: Flavonoids and triterpenes. *Phytochemistry*, n. 53, 2000. 409p.

BURNIER, M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacological Research*, v. 125, p. 142–149, 1 nov. 2017.

CASTRO, M. E. DE; ROLIM, M. O.; MAURICIO, T. F. Prevenção da hipertensão e sua relação com o estilo de vida de trabalhadores. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 184–189, jun. 2005.

CATARINO, K.M. et al. Estudo farmacognóstico das folhas de *Erythroxylum campestre* A. St. -Hil. e *Erythroxylum deciduum* A. St. -Hil. (Erythroxylaceae). 2007. Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Farmácia, Centro Universitário de Anápolis – UniEvangélica. Anápolis, Goiás.

CHAVES, J.P. et al. Flavanoids and triterpene ester derivatives from *Erythroxylum leal costae*. *Phytochemistry*, v. 41, n. 3, p.941-943, 1996.

CHRISTEN, P. et al. Flavonoids and triterpenes from leaves of *Erythroxylum numularia*. *Phytochemistry*, n. 38, p.1053-1056, 1995.

EL-IMAM, Y.M.A. et al. Flavonoids and triterpenes from leaves of *Erythroxylum nummularia*. *Phytochemistry*, v. 27, n. 7, p. 2181-2184, 1988.

ETTEHAD, D. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 957–967, 5 mar. 2016.

FAJEMIROYE, J. O. et al. Preclinical Assessment of Cardiovascular Alterations Induced by Birch Polypore Mushroom, *Piptoporus betulinus* (Agaricomycetes). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, v. 19, n. 3, p. 257–265, 2017.

FEITOSA, A.D.M et al. Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório – 2023. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 121, n. 4, e20240113, abr. 2024.

FILOMENO, F. **Hipertensão arterial já acomete cerca de 30% da população adulta no Brasil.** Medscape - 2023. Disponível em: <<https://portugues.medscape.com/verartigo/6509503?form=fpf>>.

GODOS, J. et al. Association between dietary phenolic acids and hypertension in a mediterranean cohort. *Nutrients*, v. 9, n. 10, 27 set. 2017.

GOMES, M. W. F. Flavonoides O-Glicosilados de *Erythroxylum campestre*, A. St. Hil (Erythroxylaceae). 2018. 200 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Câmpus Central - Sede: Anápolis – CET, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis-GO.

GRIFFIN, W.J.; LIN, G.D. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. **Phytochemistry**, n. 53, p. 623-637, 2000.

GUARIM, N.G, Morais RG. Medicinal plants resources in the Cerrado of Mato Grosso State, Brazil: a review. **Acta Bot. Bras**, n. 17(4), p. 561-584, 2003.

JOHNSON, E.L. et al. kaempferol (rhamnosyl) glucoside, a new flavonol from *Erythroxylum coca*. var. *ipadu*. **Biochemical Systematics and Ecology**, n. 31, p. 59-67, 2003.

KAZEMI, F.; MOHEBBATI, R.; SHAFEI, M. N. Antihypertensive and Antioxidant Effects of an Aqueous Extract of *Asafetida* in Renovascular Hypertensive Rats. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 34, n. Suppl 1, p. S86–S95, 1 dez. 2023.

KOŁODZIEJ, H. et al. Flavonoids and triterpenes from leaves of *Erythroxylum nummularia*. **Phytochemistry**. n. 30, 1991. p.1255.

LIMA, L. H. D. G. et al. Cardiovascular Effects of a Glycosylated Flavonoids-Rich Leaf Extract from Brazilian *Erythroxylum campestre*: A Potential Health Bio-Input. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 11, 1 nov. 2024.

LOKE, W. M. et al. Pure dietary flavonoids quercetin and (–)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 4, p. 1018–1025, 1 out. 2008.

LORENZI, Hi; MATOS, F. J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odesa: Instituto Plantarum, 2002.

LUCAS FILHO, M. D. Estudo fitoquímico de espécies do gênero *Erythroxylum* com potencial atividade vasodilatadora e inibidora da enzima conversora de angiotensina. 2009. 139 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2009.

MACIEL, J. R. F.; PINTO, F. D. C. L.; PESSOA, O. D. L. Isolamento e caracterização dos constituintes micromoleculares de *Erythroxylum suberosum*. **Encontros Universitários da UFC**, v. 3, n. 1, p. 1562–1562, 2018.

MALACHIAS et al da Diretriz, A. (n.d.). 7a Diretriz Brasileira De Hipertensão arterial, 2016.

MEDEIROS, J. D. Guia de campo: vegetação do Cerrado 500 espécies. Brasília: MMA/SBF, 2011. 532 p.: il.(Série Biodiversidade, 43).

MENDONÇA, R. et al. 1998. Flora vascular do Cerrado. In: S. Sano & S. Almeida (eds.). Cerrado. Ambiente e flora. pp. 288-556. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Embrapa - Cerrados, Planaltina, Brasil.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria GM/MS no 971, de 3 de maio de 2006**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html>.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Biodiversidade e Biomas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade-e-biomas>>. 2024.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Cerrado**. Disponível em: <<https://antigo.mma.gov.br/biomas/cerrado.html>>. s.d.

MOHEBBATI, R.; KAMKAR-DEL, Y.; SHAFEI, M. N. Effect of aqueous and ethyl acetate fractions of *Ziziphus jujuba* mill extract on cardiovascular responses in hypertensive rats. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, v. 27, n. 3, p. 43–52, 2020.

MORAES, G. V.; JORGE, G. M.; GONZAGA, R. V.; SANTOS, D. A. dos. Antioxidant potential of flavonoids and therapeutic applications. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 14, p. e238111436225, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i14.36225. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36225>. Acesso em: 6 jan. 2025.

NASCIMENTO, M. N. G. Estudo Químico de *Erythroxylum suberosum* (Erythroxylaceae) frente as catepsinas K, L e V. 2014. 122 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Goiás, Catalão, 2014.

NICOLETTI, M. A. et al. Principais Interações no uso de Medicamentos Fitoterápicos. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 19, n. 1/2, p. 32–40, 2025b, 2007.

NISHI, E. E. et al. Melatonin attenuates renal sympathetic overactivity and reactive oxygen species in the brain in neurogenic hypertension. **Hypertension Research**, v. 42, n. 11, p. 1683–1691, 17 jul. 2019.

OBERMAN, R. and Bhardwaj, A. (2019) Physiology, Cardiac, StatPearls. StatPearls Publishing.

OCHIAI, R. et al. Coffee bean polyphenols ameliorate postprandial endothelial dysfunction in healthy male adults. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 66, n. 3, p. 350–354, 10 fev. 2015.

OLIVEIRA, L.R. **Constituintes da casca externa de plantas do cerrado e suas atividades biológicas**. 2023. Dissertação (Mestrado em Botânica) - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. doi:10.11606/D.41.2023.tde-23032023-182232.

OLIVEIRA, S. et al. Tropane Alkaloids from Erythroxyllum Genus: Distribution and Compilation of ¹³C-NMR Spectral Data. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, n. 2, p. 302–326, 1 fev. 2010.

PAREDES, M. D. et al. Beneficial effects of different flavonoids on vascular and renal function in L-NAME hypertensive rats. **Nutrients**, v. 10, n. 4, 13 abr. 2018.

PAYOL-HILL, A.L. et al. Flavonoids and triterpenes from leaves of Erythroxyllum nummularia. **Phytochemistry**, n. 54, p. 927-931, 2000.

PEDROSO, R. DOS S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 2, 2021.

PERASSA, L. A. et al. **Apocynin reduces blood pressure and restores the proper function of vascular endothelium in SHR**. **Vascular Pharmacology** Elsevier Inc.. 2016.

PINHEIRO, F. M. et al. Adesão Terapêutica em Idosos Hipertensos: Revisão Integrativa. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, 2018;8:e1938. Disponível em: <https://doi.org/10.19175/recom.v7i0.1938>

PLOWMAN, T.C.; BERRY, P.E. Erythroxyllaceae. Flora of the Venezuelan Guayana. St. Louis, Missouri Botanical Garden Press, n. 5, 1999. p. 59-71.

PLOWMAN, T. & HENSOLD, N. Names, types, and distribution of neotropical species of *Erythroxylum* (Erythroxylaceae). **Brittonia**, 56: 1-53, 2004.

POTJE, S. R. et al. Hypotensive and vasorelaxant effect of Diapocynin in normotensive rats. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 106, p. 148–157, 10 fev. 2017.

ROBLES, N. R. et al. Hypertension in the elderly. *Cardiovascular & Hematological Agents In Medical Chemistry*. Bentham Science Publishers, 12, pp. 136–145, 2014. doi: 1875-6182/14.

SANTOS, M. DO A. et al. Efeitos adversos decorrentes do uso de Anti-hipertensivos em pacientes de um ambulatório de atenção primária na cidade de Salvador-Bahia. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 88–104, 2021.

SATISH, M. and Tadi, P. (2020) *Physiology, Vascular*, StatPearls. StatPearls Publishing.

SERAFIM, T. DE S.; JESUS, E. DOS S.; PIERIN, A. M. G. Influência do conhecimento sobre o estilo de vida saudável no controle de pessoas hipertensas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, p. 658–664, 1 out. 2010.

SOUZA, V.C, LORENZI, H.. **Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III**. . Nova Odessa: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo. . Acesso em: 12 nov. 2024. , 2012

VIEIRA NETO, O. M. Níveis Pressóricos Normais. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 7(3), 2000.

VIOLANTE, I.M.P et al. Antimicrobial activity of some medicinal plants from the Cerrado of the central-western region of Brazil. *Braz. J. Microbiol.*, 1302-1308, 2012.

WORLD HEALTH ORGANISATION. **Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults**. [s.l: s.n.]. 2021. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hypertension**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1>. Acesso em: 15 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hypertension**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>>. Acesso em: 17 nov. 2024.

ZANOLARI, B.; et al. Methylpyrrole tropane alkaloids from the bark of *Erythroxylum vaccinii*-folium. **Journal of Natural Products**. v.68, p. 1153-1158, 2005.

ZHAO, Y. et al. Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. **Hypertension Research**, v. 35, n. 4, p. 370–374, 10 nov. 2011.

ZHOU, B. et al. **Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension**. **Nature Reviews Cardiology** Nature Research, , 1 nov. 2021.

ZIMMERMAN, M. C.; DAVISSON, R. L. Redox signaling in central neural regulation of cardiovascular function. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 84, n. 2-3, p. 125–149, fev. 2004.

ZIMMERMAN, M. C. et al. Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system. **Circulation Research**, v. 91, n. 11, p. 1038–1045, 29 nov. 2002.

ZUANAZZI, A. S. et al. Alkaloids of *Erythroxylum* (Erythroxylaceae) species from Southern Brazil. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29, n. 8, p. 819–825, 1 ago. 2001.

ANEXO 1. Carta de aprovação CEUA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Participação dos neurônios adrenérgicos C1 da região rostroventrolateral do bulbo na regulação cardiovasculares e autonômicas de ratos normotensos e hipertensos.", registrada com o protocolo nº 12/24 sob a responsabilidade de Gustavo Rodrigues Pedrino, Lara Marques Naves, Stéfanne Madalena Marques, Andréa Moreira dos Santos e Matheus Lobo Dias Perez que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal de Goiás (UFG), em reunião de 06/05/2024.

- Finalidade: () Ensino (X) Pesquisa Científica
- Vigência da autorização (início e fim): 06/05/2024 a 30/06/2028
- Espécie/linhagem/raça: *Rattus norvegicus* / Wistar e SHR.
- Nº de animais autorizados: 458
- Peso/Idade: 250-350 gramas / 8-12 semanas
- Sexo: masculino
- Instalação onde serão mantidos os animais: Os animais serão mantidos no biotério setorial DCiF/Dfar – Sala 112 do departamento de Ciências Fisiológicas e Farmacologia, localizado no Instituto de Ciências Biológicas II da Universidade Federal de Goiás.
- Enquadramento quanto ao tipo do projeto: Estudo de Biologia Fundamental
- Origem (fornecedor): Biotério central da UFG

Dra. Elizabeth Pereira Mendes
Coordenadora da CEUA/PRPI/UFG