



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

AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES
CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELO EXTRATO DE
ERYTHROXYLUM SUBEROSUM A. ST. HILAIRE

INGRID FRANÇA MATOS

GOIÂNIA-GO

2024



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): Ingrid França Matos

Título do trabalho: "Avaliação pré-clínica das alterações cardiovasculares induzidas pelo extrato de **Erythroxylum suberosum A. St. Hilaire**"

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 30/10/2024, às 15:51, 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 **Ingrid França Matos, Discente**, em 12/11/2024, às 16:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

INGRID FRANÇA MATOS

**AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES
CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELO EXTRATO DE
ERYTHROXYLUM SUBEROSUM A. ST. HILAIRE**

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.

Área de concentração: Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino

Co-orientadora: Dra. Stefanne Madalena Marques

GOIÂNIA-GO

2024

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

Matos, Ingrid França
AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES
CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELO EXTRATO DE
ERYTHROXYLUM SUBEROSUM A. ST. HILAIRE [manuscrito] /
Ingrid França Matos. - 2024.
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, 2024.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, fotografias, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de
figuras, lista de tabelas.

1. Hipertensão. 2. Doença cardiovascular. 3. Extrato vegetal. 4. E.
suberosum. I. Pedrino, Gustavo Rodrigues, orient. II. Título.

CDU 612



UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e dois dias do mês de outubro de dois mil e vinte e quatro iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "Avaliação pré-clínica das alterações cardiovasculares induzidas pelo extrato de **Erythroxylum suberosum A. St. Hilaire**", de autoria de Ingrid França Matos, 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. André Henrique Freiria de Oliveira- Instituto de Ciências Biológicas /UFG e Dr.^a Renata Mazaro e Costa - 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 aprovada.

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 22/10/2024, às 12:12, 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 **Andre Henrique Freiria De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 22/10/2024, às 12:13, 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 **Renata Mazaro E Costa, Professora do Magistério Superior**, em 22/10/2024, às 13:40, 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 **4899594** e o código CRC **CE8A8E94**.

“Besteiras, loucuras pequenas que sempre impedem o coração de descobrir, acreditar e se agarrar na imensidão... Que é viver...”

Mariana Nolasco

DEDICATÓRIA

*À minha amada e saudosa vovó Rosa,
que sonhou comigo todos os meus sonhos e foi, para mim, a personificação do amor
genuíno e incondicional, mesmo em seus últimos dias de vida...*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por todo o seu amor e cuidado com a minha vida e por ter me abençoado com pessoas que foram de extrema importância para a conclusão deste ciclo tão importante para mim.

Aos meus pais, Zélia França e Valdemir Matos, e ao meu irmão, Jean Carlos, por todo amor, amparo, compreensão, sustento e incentivo para que eu pudesse me dedicar aos estudos e seguir em busca da concretização de meus sonhos, mesmo diante de todas as dificuldades impostas no caminho. Sem vocês, eu não poderia ter nem mesmo a liberdade de sonhar, amo muito vocês e espero um dia poder retribuir tudo que fizeram por mim!

À minha saudosa vovó Rosa, que enquanto esteve em vida, sempre foi o meu refúgio para os momentos difíceis, que me cedeu seu colo e sua casa inúmeras vezes para que eu pudesse estudar ou até mesmo me tranquilizar em momentos difíceis da graduação. Jamais me esquecerei de sua alegria por cada mínima conquista minha e do quanto sonhamos em poder celebrar juntas este momento. Obrigada por ter sido a minha maior inspiração em seguir na área da saúde e por ter sido um pilar tão importante na construção de meu caráter.

Aos meus amigos, que sempre trouxeram leveza em diversas situações por meio da cumplicidade, empatia e bom humor. Tanto àqueles que compartilhamos vínculos desde a infância e que passamos juntos por todo o processo de entrar numa universidade, quanto aos que fiz durante a vivência da graduação, e que compartilhamos juntos vários sorrisos e o desespero antes de cada atividade avaliativa, sou muito grata por ter tido vocês para nos desesperarmos juntos pelos corredores dos ICBs e IPTSP.

É com muito carinho que também agradeço ao Whitney César, me faltam palavras para expressar a gratidão que sinto por você, que sempre esteve ao meu lado me apoiando, vibrando comigo em cada pequena conquista e me incentivando de todas as formas possíveis para que eu pudesse concluir esta etapa tão significativa da minha vida.

Agradeço em especial também à Maria Paula Soares, se não fosse por você, eu não estaria vivenciando esse momento. A mesma dor que um dia já foi sua, se tornou a minha, e se hoje posso celebrar o encerramento deste ciclo em minha vida, muito tem a ver com o fato de que um dia você foi capaz de encerrar o seu. Sou

extremamente grata por tudo que você fez por mim durante esses anos. Obrigada por me ensinar o valor de, como você mesma diz, “nós por nós”.

Agradeço também a Luisa Queiroz e a Andréa Moreira, que sempre acreditaram no meu potencial até quando eu mesma não acreditei, e que me forneceram todo o apoio emocional, carinho, companheirismo e conforto que só uma amizade verdadeira pode nos oferecer. Vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui, sou grata por todas as vezes em que se disporem a me ajudar, por ouvirem os meus desabafos, por todos os momentos de descontração, por me aconselharem e por se fazerem presentes sempre que precisei.

Ao meu orientador, por ter aberto às portas de seu laboratório para mim e me acolhido mais de uma vez. Agradeço também à minha co-orientadora, por todos os ensinamentos compartilhados e por toda a ajuda. Sou grata a vocês pela orientação e paciência. As experiências que vivi enquanto aluna de iniciação científica contribuíram muito para a minha formação profissional e pessoal. Obrigada por terem me auxiliado a trilhar os caminhos da vida científica, a qual possuo tanta admiração.

Por fim, agradeço a todos aqueles que me ajudaram de alguma forma ou que me incentivaram a nunca desistir, seja com conselhos, palavras de afirmação, gestos afetuosos e diversas outras demonstrações de carinho que recebi ao longo desses anos. Nada disso teria sido possível sem o apoio e colaboração de vocês. Muito obrigada!

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) representa um importante problema de saúde pública e é caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial (PA). A HA é frequentemente assintomática e constitui um fator de risco primário para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. O bioma do cerrado brasileiro abriga uma rica diversidade de espécies vegetais, entre as quais se destaca o gênero *Erythroxylum*. Este gênero engloba várias espécies com potencial farmacológico, exemplificado por plantas da espécie *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire (*E. suberosum*). No entanto, poucos estudos foram conduzidos para validar o potencial anti-hipertensivo dessas plantas. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o potencial anti-hipertensivo do extrato bruto de *E. suberosum*. Para tanto, foram utilizados ratos Wistar (n=6) e ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (n=6), pesando entre 250-300 gramas. Todos os procedimentos experimentais foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais da UFG (processo número: 061/17). Os animais foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para o registro não anestesiado da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC) após a administração *in bolus* de três doses do extrato de *E. suberosum* (0,08 mg/kg; 0,16 mg/kg; 0,25 mg/kg). Nossos resultados demonstram que o extrato não induziu alterações na PAM em ratos normotensos (Δ veículo: $4,04 \pm 2,4$ mmHg; Δ 0,25 mg/kg: $1,5 \pm 0,95$ mmHg). Nos SHRs, a dose mais alta reduziu significativamente a PAM (Δ veículo: $-2,14 \pm 2,85$ mmHg vs. Δ 0,25 mg/kg: $-13,62 \pm 3,80$ mmHg; $p < 0,05$). O extrato não induziu alterações na FC em normotensos (Δ veículo: $-11,07 \pm 5,49$ bpm vs. Δ 0,25 mg/kg: $7,15 \pm 7,28$ bpm) ou SHR (Δ veículo: $1,60 \pm 9,90$ bpm vs. Δ 0,25 mg/kg: $-16,32 \pm 22,29$ bpm). Coletivamente, nossos dados corroboram o potencial anti-hipertensivo do extrato de *E. suberosum*. No entanto, novos estudos devem ser realizados para definir possíveis mecanismos de ação.

Palavras-Chave: Hipertensão; Doença cardiovascular; Extrato vegetal; *E. suberosum*.

ABSTRACT

Hypertension (HA) represents a significant public health issue, characterized by persistent elevation of blood pressure (BP). HA is often asymptomatic and constitutes a primary risk factor for the development of cardiovascular, cerebrovascular, and renal diseases. The Brazilian cerrado biome harbors a rich diversity of plant species, among which the genus *Erythroxylum* stands out. This genus encompasses several species with pharmacological potential, exemplified by plants of the species *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire (*E. suberosum*). However, few studies have been conducted to validate the antihypertensive potential of these plants. Therefore, the objective of this study was to evaluate the antihypertensive potential of the crude extract of *E. suberosum*. To this end, Wistar rats (n=6) and spontaneously hypertensive rats (SHR) (n=6), weighing between 250-300 grams, were used. The animals were underwent to surgical procedures for the unanesthetized recording of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) following *bolus* administration of three doses of *E. suberosum* extract (0.08 mg/kg; 0.16 mg/kg; 0.25 mg/kg). Our results demonstrate that the extract did not induce alterations in MAP in normotensive rats (Δ vehicle: $4,04 \pm 2,4$ mmHg; Δ 0,25 mg/kg: $1,5 \pm 0,95$ mmHg). In SHRs, the highest dose significantly reduced MAP (Δ vehicle: $-2,14 \pm 2,85$ mmHg vs. Δ 0,25 mg/kg: $-13,62 \pm 3,80$ mmHg; $p < 0,05$). The extract did not induce changes in HR in normotensive (Δ vehicle: $-11,07 \pm 5,49$ bpm vs. Δ 0,25 mg/kg: $7,15 \pm 7,28$ bpm) or SHR (Δ vehicle: $1,60 \pm 9,90$ bpm vs. Δ 0,25 mg/kg: $-16,32 \pm 22,29$ bpm). Collectively, our data corroborate the antihypertensive potential of *E. suberosum* extract. However, new studies must be carried out to define possible mechanisms of action.

Keywords: Hypertension; Cardiovascular disease; Plant extract; *E. Suberosum*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Foto representativa da planta *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire (Silva, 2005)21
- Figura 2:** Média \pm EPM das variações da PAM e FC em resposta à administração intravenosa da solução veículo e do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire em animais normotensos (n=6).....27
- Figura 3:** Média \pm EPM das variações da PAM e FC em resposta à administração intravenosa da solução veículo e do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire em animais hipertensos (n=6); * diferente do veículo; p<0,05.....29
- Figura 4:** Média \pm EPM das variações da PAM e FC em resposta à administração intravenosa da solução veículo e do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire em animais normotensos (n=6) e hipertensos (n=6); # diferente do normotenso; * diferente do veículo; p<0,05.....31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentrações do extrato bruto das soluções administradas e da dose correspondente injetadas nos animais24

Tabela 2: Valores basais médios expressados pela Média \pm Erro Padrão da Média (EPM) ao analisar a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos normotensos (Wistar) e hipertensos (SHR) submetidos a injeção em *bolus* da solução veículo utilizada como controle.26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BPM:** Batimentos por minuto
- DC:** Débito cardíaco
- ECA:** Enzima conversora de angiotensina
- EPM:** Erro padrão da média
- E. suberosum:*** *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire
- FC:** Frequência cardíaca
- HA:** Hipertensão arterial
- IAM:** Infarto agudo do miocárdio
- PA:** Pressão arterial
- PAD:** Pressão arterial diastólica
- PAM:** Pressão arterial média
- PAP:** Pressão arterial pulsátil
- PAS:** Pressão arterial sistólica
- PE:** Polietileno
- RVP:** Resistência Vascular Periférica
- SHR:** Ratos espontaneamente hipertensos
- SNC:** Sistema Nervoso Central
- UFG:** Universidade Federal de Goiás
- VS:** Volume sistólico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo Geral	23
2.2 Objetivos específicos	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1 Modelo animal utilizado.....	24
3.2 Obtenção do extrato bruto de <i>Erythroxylum suberosum</i> A. St. Hilaire	24
3.3 Procedimentos cirúrgicos gerais	25
3.4 Registro da pressão arterial e frequência cardíaca.....	25
3.5 Análise de dados e estatística	25
4. RESULTADOS	26
4.1 Análise dos valores basais dos parâmetros cardiovasculares	26
4.2 Análise das variáveis cardiovasculares dos animais normotensos (Wistar) submetidos a injeção em <i>bolus</i> do extrato bruto de <i>E. suberosum</i> A. St. Hilaire ...	26
4.3 Análise das variáveis cardiovasculares dos animais hipertensos (SHR) submetidos a injeção em <i>bolus</i> do extrato bruto de <i>E. suberosum</i> A. St. Hilaire ...	28
4.4 Comparação da resposta obtida em normotensos e hipertensos após a administração das diferentes doses do extrato de <i>E. suberosum</i> A. St. Hilaire	30
5. DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXO 1. Parecer de aprovação do comitê de ética no uso de animais.....	42

1. INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular é uma rede vascular complexa que permite com que o sangue transite aos tecidos periféricos por meio da circulação arterial e que retorne ao coração pela circulação venosa, conforme descrito por William Harvey (1628) e citado por Thomas (1928). Em humanos, a função primária deste sistema é o transporte de oxigênio, hormônios, nutrientes e dos produtos metabólitos dos mesmos ao longo dos tecidos. Harvey (1628), como mencionado por Thomas (1928), destaca que esta ação é realizada por meio do impulsionamento do sangue no interior dos vasos sanguíneos devido a contração do coração, este que funciona como uma bomba.

Durante o período de contração dos ventrículos, denominado de sístole ventricular, o sangue é ejetado para as artérias, o que gera uma pressão sobre a parede desses vasos, definida como pressão arterial sistólica (PAS). A diástole ventricular por sua vez, se refere ao período de relaxamento do músculo cardíaco ventricular, neste momento a pressão exercida contra a parede arterial é mais baixa e definida como pressão arterial diastólica (PAD). Em um adulto saudável, a PAS é em torno de 120 mmHg, enquanto que a PAD se mantém em torno de 80 mmHg (Barroso, 2020).

A pressão arterial (PA) é o produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP). O DC é definido como a quantidade de sangue que o coração ejeta em um minuto e calculado como o produto entre a frequência cardíaca (FC) e o volume sistólico (VS), enquanto que a RVP trata-se da somatória de todas as resistências oferecidas ao fluxo sanguíneo devido ao atrito do endotélio dos diferentes leitos vasculares pelos quais o sangue percorre (Douma & Gumz, 2018). Ao ser impulsionado pelo coração, o sangue é transportado por um caminho de baixa resistência promovido por artérias de grande calibre. Todavia, conforme o sangue adentra os diferentes leitos vasculares, a resistência ao fluxo sanguíneo é aumentada ao nível de artérias de médio e pequeno calibre, o que dificulta a passagem do sangue pelos vasos, e em conjunto com outros fatores, corrobora para a redução da PA até que o sangue retorne ao coração (Douma & Gumz, 2018).

Desta forma, o controle da pressão arterial está diretamente relacionado com as alterações no DC e na RVP. Fatores como a regulação do volume plasmático pelos rins, viscosidade do sangue, o tônus vasomotor simpático e ajustes precisos do

diâmetro dos vasos sanguíneos são determinantes para o controle da PA (Douma & Gumz, 2018; Márquez et al., 2023). Convém salientar que a regulação do tônus vasomotor e da função renal são processos intrinsecamente inter-relacionados, uma vez que variações na pressão arterial (PA) desencadeiam respostas renais moduladas pela liberação de substâncias vasoativas, culminando na ativação do sistema renina-angiotensina. Dessa forma, é legítimo afirmar que a PA é controlada por múltiplos mecanismos, envolvendo interações complexas entre o sistema nervoso central, endócrino, cardiovascular e renal. Esses mecanismos integrados podem ser interpretados como uma estratégia homeostática do organismo, que visa amenizar potenciais disfunções, caso um desses sistemas não consiga desempenhar plenamente a sua função (Douma & Gumz, 2018; Márquez et al., 2023).

A manutenção da PA é importante para manter a perfusão dos tecidos, a relação espacial das artérias com os tecidos irrigados permite uma regulação oportuna da distribuição do sangue de acordo com a demanda metabólica de cada célula por meio da contração ou do relaxamento dos vasos sanguíneos em leitos específicos (Márquez et al., 2023). Desregulações da pressão arterial estão associadas a patologias cardiovasculares, sendo que a principal delas é a hipertensão arterial (HA) (Lopes, 2019).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial publicada em 2020, a HA é uma doença crônica não transmissível que age de forma silenciosa, uma vez que ela é frequentemente assintomática, porém em alguns casos ela apresenta sintomas como dor de cabeça, falta de ar, tontura, dor torácica e outros. A HA se caracteriza pela elevação persistente da PA em níveis mais elevados que os valores ideais para a homeostase dinâmica, onde a PAS se mantém maior ou igual a 140 mmHg e/ou PAD maior ou igual a 90 mmHg, quando aferidas em no mínimo duas ocasiões diferentes de forma adequada e na ausência de medicação anti-hipertensiva. Trata-se de uma condição multifatorial, sendo que a sua predisposição possui influência direta de fatores como genética, idade, sexo, sobrepeso/obesidade, dieta (principalmente as que são ricas em açúcares, sódio e lipídeos), sedentarismo, consumo de álcool e tabaco, exposições persistentes ao estresse e desordens fisiológicas do organismo (Barroso, 2020).

A HA é usualmente classificada como hipertensão primária/idiopática ou ainda em hipertensão secundária. O primeiro caso é caracterizado quando não se conhece as causas que originaram o aumento crônico da PA e está presente na maioria dos

casos diagnosticados. Em contrapartida, a HA secundária se refere aos casos em que o aumento da PA é decorrente de outras condições de saúde. Sendo que dentre as principais causas estão o hiperaldosteronismo primário, a hipertensão renovascular, síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono, hipertensão gestacional e doença renal crônica (Barroso, 2020; Gomes et al., 2004).

HA possui grande impacto no desenvolvimento de complicações do sistema cardiovascular e renal, visto que ela é o principal fator de risco. Por ser frequentemente assintomática, a HA costuma evoluir e quando não tratada adequadamente pode causar alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo. O aumento da PA pode ocasionar o enrijecimento das artérias, comprometendo o fluxo de sangue e oxigênio para o coração, cérebro, rins e vasos, resultando em distúrbios como a angina, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e falência renal (Barroso, 2020).

HA é uma das principais causas de morte prematura no mundo (WHO, 2023). As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte e hospitalizações no Brasil e no mundo. Dados demonstram que em 2017 estas patologias foram responsáveis por 27,3% do total de óbitos, sendo que a HA estava associada a 45% destas mortes. Estima-se que 1,28 bilhões de pessoas entre 30 e 79 anos tenham hipertensão e menos que a metade destes casos são diagnosticados e tratados. A prevalência da HA vem aumentando em países em desenvolvimento, e por se tratar de uma condição silenciosa, crônica e multifatorial ocorre uma baixa adesão ao tratamento. (WHO, 2023; Barroso, 2020).

O controle desta patologia geralmente ocorre por meio do uso de terapias farmacológicas associadas a mudança de hábitos, como a prática diária de atividade física, dieta hipolipídica e hipossódica, evitar o consumo de álcool e tabaco, além de outros hábitos saudáveis. A prática destas medidas possui como objetivo promover a redução dos níveis tensionais dos vasos sanguíneos e também a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (Gomes et al., 2004).

Os fármacos comumente utilizados na terapêutica têm como objetivo prevenir complicações do sistema cardiovascular visto que a quase totalidade dos pacientes são assintomáticos. Atualmente, existem diversos grupos de fármacos anti-hipertensivos que são preferencialmente administrados na terapia inicial e que podem ser classificados de acordo com o mecanismo de ação, sendo eles: diuréticos, betabloqueadores, inibidores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de

angiotensina, inibidores da renina e bloqueadores do receptor de angiotensina II (Gomes et al., 2004; Katzung & Trevor, 2017)

Apesar da grande variedade farmacológica de anti-hipertensivos disponíveis no mercado atualmente, menos de um terço dos hipertensos adultos possuem a pressão controlada, muitos pacientes possuem uma baixa adesão ao uso de medicamentos por diversas questões. Uma delas é a necessidade de usar mais de um fármaco de diferentes classes em alguns casos, como o uso associado entre Losartana Potássica e Hidroclorotiazida, por exemplo. Os pacientes também apontam como empecilho para manter o tratamento os baixos recursos financeiros que possuem, a necessidade do uso prolongado dos fármacos, por se tratar de uma condição crônica, e o fato de já usarem muitos medicamentos principalmente por aqueles que possuem outras comorbidades além da hipertensão, como diabetes por exemplo. (Andrade et. al., 2002).

Outra terapêutica também utilizada para o controle dos níveis pressóricos é a fitoterapia. As atividades medicinais das plantas estão intimamente relacionadas as substâncias bioativas que elas mesmas produzem no interior de suas células para garantirem sua sobrevivência (Braga; Rates; Simões, 2017). Estas substâncias são adquiridas por meio de contínuas reações químicas para a biossíntese de compostos com grande diversidade estrutural e funções biológicas e farmacológicas relevantes, uma vez que os vegetais possuem uma maquinaria biossintética sofisticada e com alta capacidade de interações entre proteínas e biomoléculas produzidas por outros seres vivos. E por conta disso, podem ser extraídos e utilizados como corantes, inseticidas, perfumes, remédios ou ainda constituir um modelo para a sintetização laboratorial de substâncias com diversas propriedades (Braga; Rates; Simões, 2017). Os metabólitos secundários de algumas plantas, também conhecidos como princípios ativos, produzidos por plantas medicinais, possuem propriedades anti-hipertensivas que atuam sobre diferentes mecanismos e promovem a redução da PA (Alonso, 2008).

Uma grande parcela da população se sente mais segura com o uso de plantas medicinais e o seu uso vem crescendo nas últimas décadas (Matos, 1999). O alto custo dos medicamentos industrializados, o fácil acesso às plantas por meio da comercialização em feiras livres e mercados, ou ainda devido ao seu cultivo em casas e hortas localizadas em regiões próximas e os baixos efeitos colaterais

proporcionados são fatores que contribuem para o aumento de seu consumo (Tresvenzol et al., 2006). Além disso, o uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças possui grande valor cultural por usufruir do conhecimento que é difundido por gerações entre a população e abranger parte do conceito biopsicossocial do que se entende sobre o processo saúde-doença (Lima, 2006).

O Brasil possui uma enorme biodiversidade vegetal e, entre seus vários biomas, o Cerrado tem se destacado por abrigar cerca de 30% de toda a flora nacional, sendo que muitas destas são usadas no tratamento de enfermidades pela população. Este bioma possui uma grande heterogeneidade vegetal, devido a sua localização na região central do país, que possibilita compartilhar espécimes com a maioria dos biomas brasileiros, como a Mata Atlântica, Floresta Amazônica e a Caatinga (Moraes; Karsten & Casali, 2016). Dentre as várias espécies encontradas no Cerrado, o gênero *Erythroxylum* recebe grande destaque (Nakamura, 2005).

Poucos gêneros vegetais são tão ricos quanto o *Erythroxylum*. Sua ampla distribuição contribuiu para que suas espécies enfrentassem diversos desafios ambientais e nutricionais, corroborando para a evolução de múltiplos metabólitos com potencial farmacológico (Restrepo et al., 2019). Diversas espécies de plantas deste gênero já são utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de diferentes complicações, como desarranjo estomacal, hemorragia, sinusite, distúrbios nos rins, ou ainda como antitérmicos, diuréticos, vermífugos e até mesmo como inalantes contra a asma (Hegnauer, 1981; Rahman, 1998).

O gênero *Erythroxylum* pertence à família Erythroxylaceae e possui cerca de 230 espécies, sendo uma delas a *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire, conhecida popularmente como “muxiba do cerrado”, e representada na fotografia a seguir:



Figura 1: Foto representativa da planta *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire (Silva, 2005)

Estudos anteriores demonstraram que o extrato desta planta possui compostos fenólicos que apresentam alto efeito antioxidante e anti-inflamatório (Barros et al., 2017). Alguns destes compostos fenólicos são os taninos e os flavonoides. Os taninos são metabólitos empregados no tratamento de distúrbios como a hipertensão arterial. Enquanto que os flavonoides, por sua vez, possuem ação alelopática, antioxidante e são capazes de inibir a enzima conversora de angiotensina (ECA) (Barros et al., 2017; Lauar, 2017).

Os efeitos hipotensores dos ácidos fenólicos são dependentes de mecanismos, como a vasodilatação mediada por óxido nítrico, e atenuação do estresse oxidativo (Godos et al., 2017). Os compostos fenólicos também podem eliminar ou neutralizar espécies reativas de oxigênio e construir defesas antioxidantes endógenas por meio da regulação negativa de genes inflamatórios em células endoteliais e macrófagos (Godos et al., 2017). Portanto, extratos de *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire podem ser úteis no tratamento de doenças relacionadas com o estresse oxidativo, como as doenças cardiovasculares (Barros et al., 2017; Rodrigues et al., 2015).

Diversos estudos sugerem que o uso indiscriminado de fármacos em emergências hipertensivas e pseudo-emergências podem levar a efeitos colaterais graves, como isquemia cerebrovascular, hipotensão grave, infarto agudo do miocárdio (IAM), distúrbios da condução, sofrimento fetal e aumento da mortalidade (Cheng & Behar, 1997; Opie, 1997; Opie & Schall, 2002; Lubsen et al., 2005; Lubsen et al.,

2007). No intuito de encontrar um anti-hipertensivo que não cause efeitos colaterais, ou que esses sejam minimizados, tem-se instaurado uma crescente busca por recursos alternativos, como formas de tratamento para as doenças cardiovasculares, e as plantas medicinais têm sido alvo de vários pesquisadores.

Entretanto, sabe-se que o uso indiscriminado desta terapêutica também oferece riscos à saúde, devido ao desconhecimento a respeito da toxicidade de tais plantas, trazendo a necessidade de estudos que possam comprovar a eficácia e a segurança quanto ao uso das mesmas. Além disso, existem poucos estudos na literatura atual que abordem o efeito dos componentes extraídos de *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire em relação à PA.

Desta forma, torna-se importante a realização de estudos que possibilitem a compreensão do potencial anti-hipertensivo e de baixos efeitos colaterais deste espécime vegetal, para que assim seja possível entender tanto a ação deste extrato sobre a manutenção da PA quanto a segurança de seu uso como possível fitoterápico ou ainda no desenvolvimento de novos fármacos anti-hipertensivos pela indústria farmacêutica, contribuindo assim para a ampliação da pesquisa de base a nível estadual e nacional.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos hipotensores do extrato de *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire sobre as respostas cardiovasculares de ratos normotensos (Wistar) e espontaneamente hipertensos (SHR).

2.2 Objetivos específicos

- Determinar o efeito da infusão em *bolus* do extrato bruto de diferentes doses de *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire sobre as variáveis hemodinâmicas da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em animais normotensos não anestesiados;
- Determinar o efeito da infusão em *bolus* do extrato bruto de diferentes doses de *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire sobre as variáveis hemodinâmicas da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em animais hipertensos não anestesiados.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Modelo animal utilizado

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 061/17).

3.2 Obtenção do extrato bruto de *Erythroxylum suberosum* A. St. Hilaire

O extrato bruto das folhas de *E. suberosum* foi obtido em colaboração com o Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese, pertencente ao Instituto de Ciências da Saúde e Biológicas 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, as doses utilizadas estão na TABELA 1. 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 a diluição do extrato. As doses foram administradas de forma alternada entre os animais, não seguindo um padrão de administração.

Tabela 1. Concentrações do extrato bruto das soluções administradas e da dose correspondente injetada nos animais

CONCENTRAÇÃO DO EXTRATO	DOSE CORRESPONDENTE AO PESO
0,25 mg/mL	0,08 mg/kg
0,5 mg/mL	0,16 mg/kg
0,75 mg/mL	0,25 mg/kg

3.3 Procedimentos cirúrgicos gerais

Os animais foram anestesiados com (cetamina 10%; 1 mL · kg⁻¹ e xilazina 2%; 0.7 mL · kg⁻¹; Syntec, Santana de Parnaíba, SP, Brasil) e cateteres constituídos por tubos de polietileno PE-10 e PE-50 soldados, foram inseridos na artéria e veia femoral para registro da pressão arterial e a infusão de drogas, respectivamente. Ambos os cateteres foram exteriorizados entre as escápulas do rato. Após um período de recuperação de 24 horas, foram feitos o registro de PAM e FC durante a infusão em *bolus* das diferentes doses de *E. suberosum*, estas que foram administradas de forma aleatória.

3.4 Registro da pressão arterial e frequência cardíaca

Para a obtenção do registro de PAP, o cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão, o qual, por sua vez, estava acoplado a um amplificador. Os sinais de PAP foram adquiridos por meio de um sistema de aquisição de dados (PowerLab System 8/25, ADInstruments, Colorado Springs, CO, EUA) em uma taxa de 2.000 amostras por segundo e registrados em computador utilizando um software apropriado (Chart Pro, versão 7.3.1., ADInstruments, Colorado Springs, CO, EUA). Os valores de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram determinados a partir do sinal de PAP.

3.5 Análise de dados e estatística

As análises estatísticas foram feitas com auxílio do programa GraphPad Prism 6.0 Software Inc. (SanDiego, CA, EUA). Os dados foram expressos como média ± erro padrão de média (EPM). Os valores basais foram analisados através de testes t não pareados. A análise da variação da resposta máxima (Δ) das infusões in *bolus* em cada grupo foi feita utilizando o teste estatístico one-way ANOVA. A análise da variação da resposta máxima em porcentagem ao basal (Δ %) entre os grupos foi feita utilizando o teste estatístico two-way ANOVA, seguido pelo pós-teste de Tukey. A diferença foi considerada significativa quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Análise dos valores basais dos parâmetros cardiovasculares

O protocolo experimental consistiu na administração de uma solução veículo, utilizada como controle, e logo em seguida na injeção intravenosa *in bolus* de 3 doses em diferentes concentrações do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire. A análise dos parâmetros cardiovasculares basais (antes da injeção intravenosa *in bolus*) mostra que a PAM dos SHR é aumentada quando comparada com os animais Wistar (normotensos). Esses dados estão expressos a seguir na TABELA 2.

Tabela 2. Valores basais médios expressados pela Média \pm Erro Padrão da Média (EPM) ao analisar a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos normotensos (Wistar) e hipertensos (SHR) submetidos a injeção em *bolus* da solução veículo utilizada como controle.

GRUPO	N	PAM (mmHg)	FC (bpm)
Wistar	6	104,01 \pm 5,61	381,42 \pm 18,00
SHR	6	176,71 \pm 7,06*	361,77 \pm 8,57

Valores são expressos como média \pm erro padrão da média (EPM); N: número de animais; * diferente de Wistar; $p < 0,05$

4.2 Análise das variáveis cardiovasculares dos animais normotensos (Wistar) submetidos a injeção em *bolus* do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire

Ao comparar a injeção da dose de 0,08 mg/kg do extrato com a infusão do veículo, observamos que não houve alterações nos valores de PAM (Δ veículo: 4,04 \pm 2,4 mmHg; Δ 0,08 mg/kg: 4,01 \pm 3,36 mmHg; FIGURA 2A). A infusão do extrato na dose de 0,16 mg/kg também não promoveu alteração em comparação aos valores obtidos após a injeção do veículo (Δ veículo: 4,04 \pm 2,4 mmHg; Δ 0,16 mg/kg: 1,73 \pm 0,90 mmHg; FIGURA 2A) e foi semelhante à resposta encontrada após a administração da maior dose do extrato utilizada (Δ veículo: 4,04 \pm 2,4 mmHg; Δ 0,25 mg/kg: 1,5 \pm 0,95 mmHg; FIGURA 2A). A infusão do veículo e das diferentes doses do extrato também não foram capazes de promover alterações significativas na FC (Δ veículo: -11,07 \pm 5,49 bpm; Δ 0,08 mg/kg: -12,34 \pm 11,21 bpm; Δ 0,16 mg/kg: -1,15 \pm

17,82 bpm; Δ 0,25 mg/kg: $7,15 \pm 7,28$ bpm; FIGURA 2B).

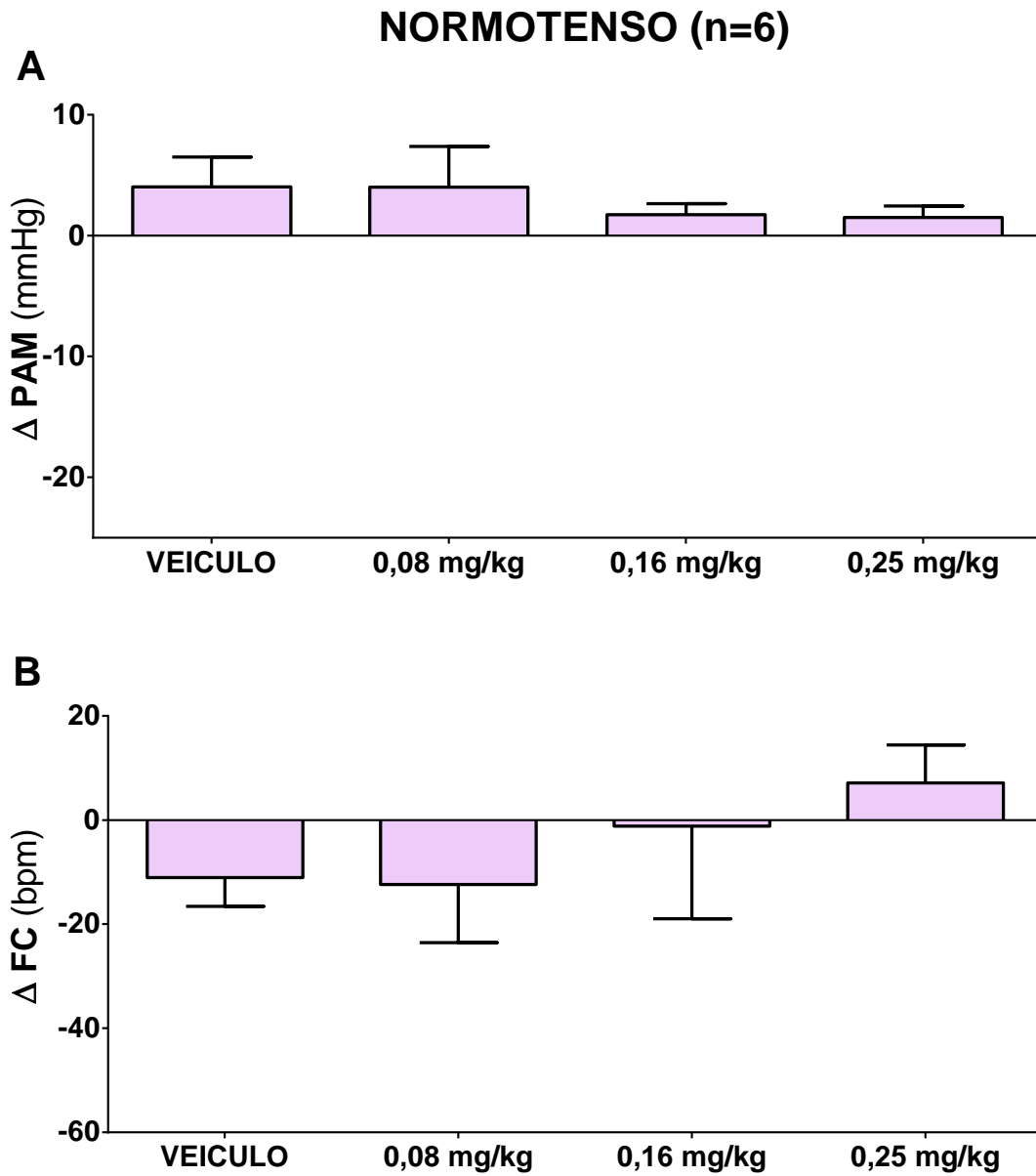


Figura 2. Média \pm EPM das variações da PAM e FC em resposta à administração intravenosa da solução veículo e do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire em animais normotensos (n=6).

4.3 Análise das variáveis cardiovasculares dos animais hipertensos (SHR) submetidos a injeção em *bolus* do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire

Ao analisar a resposta obtida nos animais hipertensos, observamos que tanto a infusão da dose de 0,8 mg/kg quanto a de 0,16 mg/kg não foram capazes de promover alterações significativas na PAM em comparação com a resposta do veículo (Δ veículo: $-2,14 \pm 2,85$ mmHg; Δ 0,08 mg/kg: $-2,76 \pm 4,21$ mmHg; Δ 0,16 mg/kg: $-8,29 \pm 3,40$ mmHg; FIGURA 3A). No entanto, apesar de as menores doses do extrato não promoverem mudanças na PAM, a maior dose (0,25 mg/kg) promoveu redução significativa na PAM dos hipertensos em relação à infusão da solução veículo (Δ veículo: $-2,14 \pm 2,85$ mmHg vs. Δ 0,25 mg/kg: $-13,62 \pm 3,80$ mmHg; $p < 0,05$; FIGURA 3B). Em relação à FC, nenhuma das doses foi capaz de promover alterações significativas nesse parâmetro (Δ veículo: $1,60 \pm 9,90$ bpm; Δ 0,08 mg/kg: $-5,18 \pm 6,99$ bpm; Δ 0,16 mg/kg: $-17,15 \pm 20,81$ bpm; Δ 0,25 mg/kg: $-16,32 \pm 22,29$ bpm; FIGURA 3B).

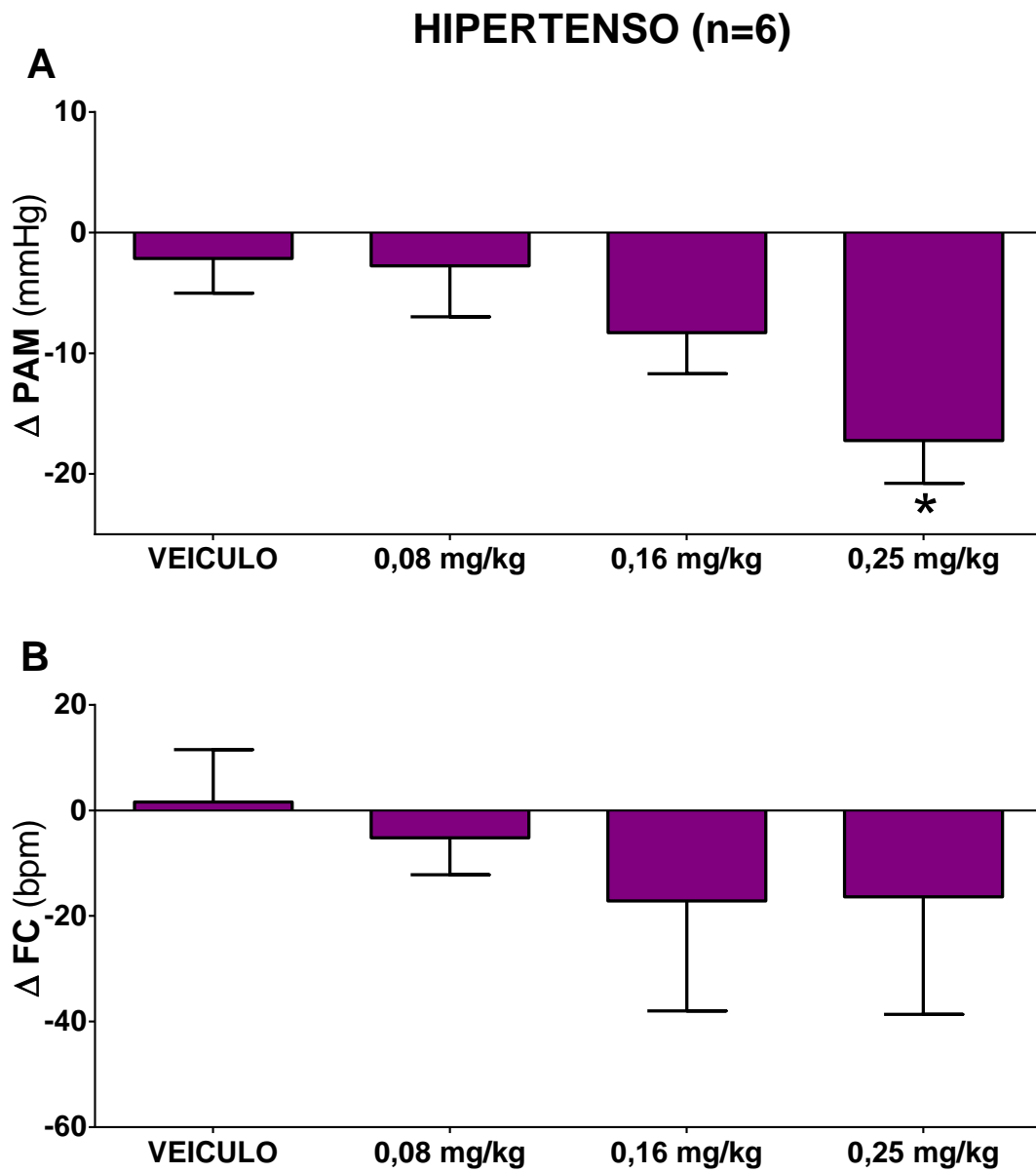


Figura 3. Média \pm EPM das variações da PAM e FC em resposta à administração intravenosa da solução veículo e do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire em animais hipertensos (n=6); *diferente do veículo; p<0,05.

4.4 Comparação da resposta obtida em normotensos e hipertensos após a administração das diferentes doses do extrato de *E. suberosum* A. St. Hilaire

Ao comparar as alterações promovidas pelas diferentes doses do extrato nos grupos de animais normotensos e hipertensos, observamos que, em todas as doses do extrato, os hipertensos apresentaram uma resposta pressórica diferente dos normotensos (Δ Wistar: $3,75 \pm 2,77\%$ vs Δ SHR: $-2,32 \pm 2,36\%$, após a dose de 0,08 mg/kg; Δ Wistar: $1,51 \pm 0,77\%$ vs Δ SHR: $-4,82 \pm 1,89\%$, após a dose de 0,16 mg/kg; Δ Wistar: $1,40 \pm 0,87\%$ vs Δ SHR: $-8,6 \pm 2,79\%$, após a dose de 0,25 mg/kg; $p < 0,05$; FIGURA 4A). Ambos os grupos não demonstraram alterações significativas na FC com a administração das doses (Δ Wistar: $-2,9 \pm 2,65\%$ vs Δ SHR: $-2,3 \pm 1,92$, após a dose de 0,08 mg/kg; Wistar: $0,44 \pm 4,072$ vs Δ SHR: $-3,87 \pm 4,88$, após a dose de 0,16 mg/kg; Wistar: $2,05 \pm 1,82$ vs Δ SHR: $3,44 \pm 5,64$, após a dose de 0,25 mg/kg, FIGURA 4B).

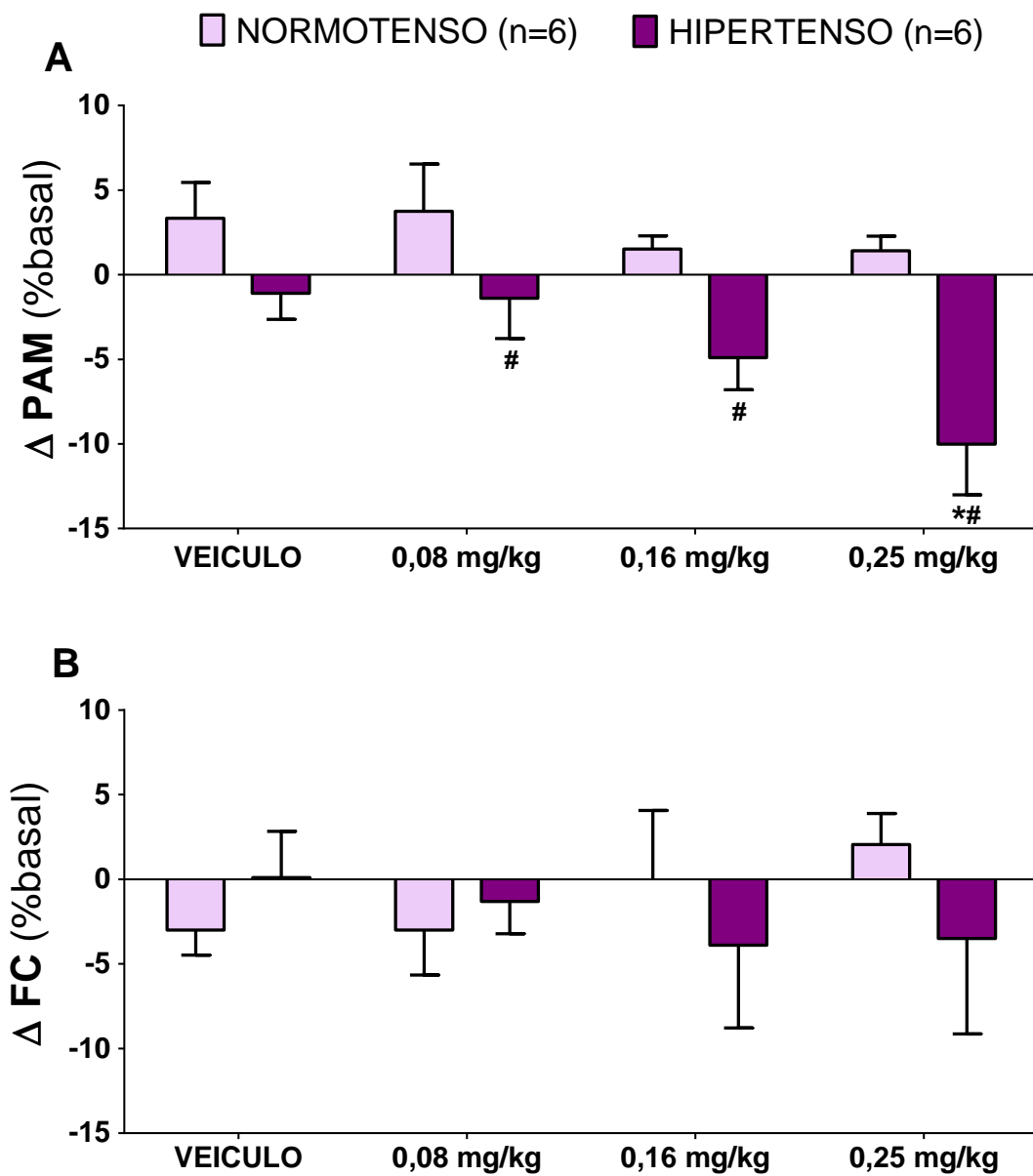


Figura 4. Média \pm EPM das variações da PAM e FC em resposta à administração intravenosa da solução veículo e do extrato bruto de *E. suberosum* A. St. Hilaire em animais normotensos (n=6) e hipertensos (n=6); # diferente do normotenso; * diferente do veículo; $p < 0,05$.

5. DISCUSSÃO

No presente trabalho, avaliamos os efeitos da administração *in bolus* do extrato bruto de *E. suberosum* sobre as variáveis cardiovasculares PAM e FC de animais normotensos e hipertensos. Nossos dados mostraram que a maior dose do extrato foi capaz de reduzir a PAM em animais hipertensos e que esse fator pode ter relação com o efeito dose-resposta do fármaco. Em nossa pesquisa, observamos que não houve alterações significativas no grupo de animais normotensos.

Estudos presentes na literatura demonstram a resposta cardiovascular em animais normotensos e hipertensos após a administração de extratos orgânicos. Um desses estudos foi realizado por Fajemiroye et al. (2017), no qual avaliou-se que o extrato bruto de *Piptoporus betulinus* não foi capaz de promover alterações significativas na PAM e FC em animais normotensos. Em outro estudo, Mohebbati et al. (2021) utilizaram o extrato hidroalcoólico de pétalas de açafrão e observaram que ele também não promoveu alterações significativas na PAM de animais normotensos. Os dados apresentados nesses trabalhos corroboram com os resultados obtidos em nossa pesquisa, visto que também não observamos alterações significativas no grupo de animais normotensos.

Já no estudo realizado por Ibarrola e colaboradores (2011), foram avaliadas as propriedades anti-hipertensivas da administração crônica do extrato bruto hidroetanólico de *Solanum sisymbriifolium* Lam. em animais hipertensos e comprovado o seu efeito hipotensor. Em outro trabalho, realizado por Guerrero e colaboradores (2002), constatou-se que a administração intravenosa *in bolus* dos extratos de *C. schiedeanus*, *C. americana* e *L. amandus* foi capaz de promover reduções da PAM, sendo que a atividade anti-hipertensiva provocada pelo extrato de *C. schiedeanus* apresentou um padrão dose-dependente. Esses achados são semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa, uma vez que o extrato de *E. suberosum* também gerou uma redução da PAM no grupo de animais hipertensos, e essa resposta provavelmente segue um padrão dose-dependente.

De fato, o uso de plantas medicinais no auxílio de doenças cardiovasculares já é bem descrito na literatura, uma vez que algumas apresentam não somente potencial hipotensor, mas também cardioprotetor e anti-inflamatório. Como demonstrado por Alcaide - Hidalgo e colaboradores, constatou-se que o extrato de azeite virgem não filtrado contém peptídeos capazes de inibir a atividade da ECA e, desta forma, reduzir

a PAM (Alcaide - Hidalgo et al., 2020). Bem como também observado na pesquisa realizada por Ibarrola e colaboradores, que comprovou que o extrato de *Solanum sisymbriifolium* Lam. possui propriedades anti-hipertensivas e diuréticas ao ser utilizado como pré-tratamento em animais submetidos à indução da hipertensão arterial. Os pesquisadores avaliaram que tal extrato foi responsável pelo efeito protetor nos valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média, além de aumentar o volume de excreção urinária (Ibarrola et al., 2022). Além disso, a literatura também apresenta pesquisas que demonstram que algumas plantas possuem ação direta no sistema imunológico, como é o caso do extrato de *Hydrocotyle umbellata* Linn., que possui propriedades antinociceptivas, anti-inflamatórias e ansiolíticas (Oliveira et al., 2017).

Sabemos que a hipertensão arterial é uma patologia relacionada ao aumento crônico da pressão arterial, desse modo, a regulação deste parâmetro determina a regulação da HA. A regulação da PA geralmente ocorre por meio da modificação do diâmetro do vaso, liberação de hormônios, alteração da função cardíaca, ou ainda, pela reabsorção de sal e água (Douma & Gumz, 2018; Márquez et al., 2023). Uma das formas mais rápidas que o organismo possui de controlar a PA, advém da contração ou dilatação de vasos específicos. Trata-se de uma regulação local mediada pelo sistema nervoso simpático, capaz de alterar a RVP. Essa ação redistribui o suprimento de sangue para determinados leitos vasculares, culminando assim no controle da perfusão tecidual (Lopes, 2019). Outra forma de manter a PA é por meio da regulação humoral, na qual ocorre a liberação de mediadores autócrinos e parácrinos, sendo eles vasodilatadores, como a bradicinina, adrenalina e peptídeo natriurético atrial, ou vasoconstritores, como a angiotensina II e a vasopressina, por exemplo. A função cardíaca, por sua vez, atua na manutenção da PA por meio do aumento ou da redução da frequência cardíaca ou do volume sistólico, influenciando diretamente no DC (Lopes, 2019).

A regulação efetiva da pressão é decorrente da ação de sistemas que operam a curto e longo prazo. O principal mecanismo de controle a curto prazo é desempenhado pelo barorreflexo. Trata-se de mecanorreceptores localizados no arco aórtico e seio carotídeo que detectam a alteração da pressão por meio do estiramento da região onde se encontram, em decorrência da turbulência do sangue, causando excitação nos aferentes sensoriais e enviando tal informação para o SNC, que irá ativar os neurônios simpáticos ou parassimpáticos em resposta, a fim de adequar os

valores pressóricos ao normal (Santos & Haibara, 2001). A regulação a longo prazo, pode ocorrer tanto pelo sistema de diurese/natriurese pressórica quanto pela atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Lopes, 2019). Desse modo, nossos dados mostram regulação a curto prazo, uma vez que a infusão *in bolus* do extrato de *E. suberosum* ocasionou uma rápida redução da PA, indicando um mecanismo dependente de alteração vascular.

A partir da caracterização fitoquímica do extrato bruto de *E. suberosum*, foi possível identificar a presença de vários metabólitos, dentre os quais se destacam os compostos fenólicos, que se caracterizam por possuir alto efeito antioxidante, anti-inflamatório e antitumoral (Barros et al., 2017; Rodrigues et al., 2015). Trata-se de um grupo diversificado de compostos orgânicos encontrados naturalmente em plantas e caracterizados pela presença de um ou mais anéis fenólicos (um tipo específico de anel aromático), que consiste em um anel benzênico ligado a um ou mais grupos hidroxil. A classificação dos compostos fenólicos ocorre de acordo com a estrutura do anel fenólico, número e posição dos grupos funcionais que se ligam a ele (Rossa, 2013; Rodrigues et al., 2015).

Os testes fitoquímicos executados indicaram que, no extrato de *E. suberosum*, há quantidades significativas de flavonoides, taninos e cumarinas, os quais são metabólitos pertencentes ao grupo dos compostos fenólicos e que podem atuar como agentes redutores e sequestrantes de radicais livres (Oliveira et al., 2010). Além disso, é atribuído aos flavonóides a capacidade de inibir a ECA. O extrato também possui outros componentes, como os alcaloides, que, como pontuado por Oliveira e colaboradores (2010), promovem efeito analgésico, anticolinérgico e anti-hipertensivo. Portanto, já está bem demonstrado que extratos fenólicos atuam como antioxidantes, sendo capazes de promover vasodilatação dependente de endotélio, tornando assim evidente o interesse dos pesquisadores no uso medicinal das plantas que os contém. (Rossa, 2013; Rodrigues et al., 2015).

A fisiopatologia da hipertensão é complexa e multifatorial. A HA promove o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e da inflamação tecidual, contribuindo assim para o desenvolvimento de lesões nos vasos sanguíneos e em órgãos-alvo. Conforme já apresentado anteriormente, o uso de antioxidantes é eficaz na redução da PAM em diferentes modelos experimentais de hipertensão, o que se assemelha aos nossos achados (Nishi et al., 2019; Potje et al., 2017). Em nossos resultados, observamos também que a administração do extrato de *E. suberosum*

gerou uma resposta hipotensora no grupo de animais hipertensos do que nos normotensos. Podemos sugerir que essa sensibilização é justificada pelo fato de que os animais hipertensos produzem espécies reativas de oxigênio em maior quantidade, contribuindo assim para um aumento no estresse oxidativo e, conseqüentemente, na atividade inflamatória, tornando-os provavelmente mais suscetíveis às ações do extrato (Zimmerman et al., 2002; Zimmerman & Davisson, 2004). Desse modo, podemos sugerir que a administração do extrato bruto de *E. suberosum* é capaz de inibir esses fatores, uma vez que ele é rico em componentes antioxidantes e anti-inflamatórios, promovendo a redução do estresse oxidativo vascular, o relaxamento dos vasos sanguíneos e a redução da PAM observada.

Do até aqui exposto, os dados encontrados neste trabalho comprovam o potencial efeito anti-hipertensivo do extrato de *E. suberosum* e tal ação pode estar relacionada com a atividade anti-inflamatória e antioxidante dos compostos fenólicos frente à inflamação tecidual causada pela HA e ao efeito dose-resposta do fármaco. Todavia, ainda se faz necessária a realização de mais estudos a fim de testar parâmetros inerentes à comercialização e utilização segura deste fitoterápico, como testes de citotoxicidade, e também para comprovar se realmente ocorre o relaxamento do vaso por meio de outros testes experimentais, como o uso da técnica de banho de órgão isolado, por exemplo. Ademais, torna-se necessário também o estudo das demais frações do extrato de *E. suberosum*, para que, dessa forma, seja possível compreender mais a fundo o potencial terapêutico das plantas pertencentes a esta espécie e assim contribuir com o desenvolvimento de dados para a pesquisa científica de base e com o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos para o tratamento da hipertensão arterial.

6. CONCLUSÃO

Em conjunto, os resultados do presente trabalho demonstraram que o extrato bruto de *Erythroxylum suberosum* A. St.- Hilaire é capaz de promover a redução da PAM de ratos hipertensos. Esse efeito possivelmente está relacionado à atividade antioxidante e anti-inflamatória de seus componentes fitoquímicos, especialmente dos compostos fenólicos, que podem atenuar o estresse oxidativo e a inflamação tecidual observados em diversos modelos de hipertensão arterial. Desta forma, torna-se importante a realização de mais estudos e testes experimentais que comprovem a sua eficácia como um fitoterápico anti-hipertensivo de baixos efeitos colaterais, contribuindo assim para a ampliação da pesquisa de base a nível estadual e nacional.

REFERÊNCIAS

- ALCAIDE-HIDALGO, J. M. et al. Virgin olive oil (unfiltered) extract contains peptides and possesses ACE inhibitory and antihypertensive activity. **Clinical nutrition, Edinburgh-Scotland**, vol. 39, n. 4, p. 1242-1249, 2020. doi:10.1016/j.clnu.2019.05.016
- ALONSO, J. R. **Aparelho cardiovascular**. In: Fitomedicina: curso para profissionais da área da saúde. ALONSO, J. R. São Paulo: Pharmabooks, 1ª edição, 2008, p. 81-99
- ANDRADE, J. P. et al. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 4, p. 380–384, out. 2002
- BARROS, I. M. D. C. et al. Chemical composition and antioxidant activity of extracts from *Erythroxylum suberosum* A.St. Hil. leaves. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 3, p. 88–94, 2017
- BARROSO, W. K. S. et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, vol. 116, n. 3, p. 516-658, 2021. doi:10.36660/abc.20201238
- BRAGA, F. C.; RATES, S. M. K.; SIMÕES, C. M. O. Avaliação da eficácia e segurança de produtos naturais candidatos a fármacos e medicamentos. In: SIMÕES, C. M. O. *et al* (Org.). **Farmacognosia: Do produto natural ao Medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. Cap. 6. p. 53-68
- CAMPAGNOLE-SANTOS M. J., HAIBARA A. S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, p. 30-40, 2001
- CHENG, J.W.M; BEHAR, L. Calcium Channel Blockers: Association with Myocardial Infarction, Mortality, and Cancer. **Clinical Therapeutics**. v 19, n 6, 1997
- DOUMA, L G. & GUMZ, M. L. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. **Free radical biology & medicine**, vol. 119, p. 108-114, 2018 doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024
- FAJEMIROYE, J. O. et al. Preclinical Assessment of Cardiovascular Alterations Induced by Birch Polypore Mushroom, *Piptoporus betulinus* (Agaricomycetes).

International journal of medicinal mushrooms, vol. 19, n. 3, p. 257-265, 2017
doi:10.1615/IntJMedMushrooms.v19.i3.80

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

GOMES, M. A. M. et al. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, p. 7–14, mar. 2004

GUERRERO, M. F., et al. Assessment of the Antihypertensive and Vasodilatador Effects of Ethanolic Extracts of Some Colombian Medicinal Plants. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 80, no 1, p. 37–42; 2002
doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00420-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00420-2).

HEGNAUER, R., Chemotaxonomy of Erythroxyloaceae (including some ethnobotanical notes on old world species). **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 3, n. 2-3, p.279-292,1981

IBARROLA, D. A. et al. The antihypertensive and diuretic effect of crude root extract and saponins from *Solanum sisymbriifolium* Lam., in L-NAME-induced hypertension in rats. **Journal of ethnopharmacology**, vol. 298, 115605, 2022
doi:10.1016/j.jep.2022.115605

IBARROLA, D.A. et al. Antihypertensive effect of nuatigenin-3-O-β-chacotriose from *Solanum sisymbriifolium* Lam. (*Solanaceae*) (ñuatî pytâ) in experimentally hypertensive (ARH+DOCA) rats under chronic administration. **Phytomedicine**, v 18, n. 8-9, p. 634-640; 2011. doi:10.1016/j.phymed.2011.01.012

KATZUNG, B. G. & TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2017

LAUAR, M. R. **Envolvimento das espécies reativas de oxigênio e das citocinas na hipertensão**. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2017. Disponível em:
<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/9103>

LIMA, L. Fitoterápicos e usos de plantas medicinais. **Jornal da Unesp**, a. 16, n. 166, 2006. Disponível em: <<http://www.unesp.br/aci/jornal/166/farmacologia.htm>.> Acesso em: 26 de mar. de 2024

LOPES, P. R. **Efeitos cardiovasculares do tratamento com acetato de diminazeno sobre a insuficiência cardíaca induzida por infarto do miocárdio em ratos normotensos e hipertensos.** Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2020

LUBSEN, J.; VOKO'Č, Z.; POOLE-WILSON, P.A.; KIRWANA, B.A.; BROUWER, S. Blood pressure reduction in stable angina by nifedipine was related to stroke and heart failure reduction but not to coronary interventions. **J. of Clin. Epidemiology.** v 60, p 720-6, 2007

LUBSEN, J.; WAGENER, G.; KIRWAN, B.A.; BROUWER, S.; POOLE-WILSON, P.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. **J of Hypertension.** v 23, p 641–8, 2005

MÁRQUEZ, M. et al. Connexin 40-mediated regulation of systemic circulation and arterial blood pressure. **Journal of Vascular Research**, vol. 60, no. 2, p. 87-100, 2023. <https://doi.org/10.1159/000531035>

MATOS, F. J. A. **Plantas da medicina popular do Nordeste: propriedades atribuídas e confirmadas.** Fortaleza: EDUFC, 1999

MOHEBBATI, R. et al. Effects of hydroalcoholic extract of saffron petal on blood pressure and heart rate in hypertension induced by angiotensin II and L-NAME in anesthetized rats. **Veterinary research forum : an international quarterly journal**, vol. 12, n. 2, p. 185-190; 2021. doi:10.30466/vrf.2019.103224.2456

MORAES, I. B.; KARSTEN, J.; CASALI, M. P. M. Uso de Plantas medicinais em regiões de cerrado. **Revista das Ciências da Saúde do Oeste Baiano**, v. 2, n. 1, p.34-57, maio 2016

NAKAMURA, A. T. Morfologia e anatomia dos frutos e sementes de três espécies de *Erythroxylum* P. Browne (Erythroxylaceae). **Biota Neotropica**, v. 5, n. 1, p. 205–206, 2005

NISHI, E. E. et al. Melatonin attenuates renal sympathetic overactivity and reactive oxygen species in the brain in neurogenic hypertension. **Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension**, vol. 42,11, p. 1683-1691, 2019. doi:10.1038/s41440-019-0301-z

OLIVEIRA, T. L. S. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and anxiolytic-like effects of the ethanolic extract, fractions and Hibalactone isolated from *Hydrocotyle umbellata* L. (Acaricóba) - *Araliaceae*. **Biomedicine & pharmacotherapy**, vol. 95, p. 837-846, 2017. doi:10.1016/j.biopha.2017.08.140

OLIVEIRA, S. L et al. Tropane alkaloids from *Erythroxylum* genus: distribution and compilation of ¹³C-NMR spectral data. **Chemistry & biodiversity**, vol. 7,2, p. 302-26, 2010. doi:10.1002/cbdv.200800290

OPIE, L.H. Calcium Channel Blockers for Hypertension: Dissecting the Evidence for Adverse Effects. **Am J Hypertens**. v 10, p 565– 577; 1997

OPIE & SCHALL. Evidence-Based Evaluation of Calcium Channel Blockers for Hypertension. **J Am Coll Cardiol**. v 39, p 315–22, 2002

POTJE, Simone R et al. Hypotensive and vasorelaxant effect of Diapocynin in normotensive rats. **Free radical biology & medicine**, vol. 106, p. 148-157, 2017. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.026

RAHMAN, Atta Ur *et al.* Dimeric tropane alkaloids from *Erythroxylum moonii*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.377-383, maio 1998

RESTREPO, D. A. et al. *Erythroxylum* in focus: An interdisciplinary review of an overlooked genus. **Molecules**, v. 24, n. 20, p. 1–27, 2019

RODRIGUES, G. A. et al. Determinação de parâmetros Farmacognósticos para as folhas de *Erythroxylum suberosum* A. St.-Hilaire (Erythroxylaceae) coletadas no município de Goiânia, GO. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 1169–1176, 2015

ROSSA, U. B. **Produtividade e compostos foliares de erva-mate sob efeitos de luminosidade e fertilização**. Tese (Doutorado em Engenharia Florestal) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013

SILVA, J. M.C. **100 Árvores do Cerrado**. Brasília: Rede de Sementes do cerrado, 2012.

THOMAS, Charles C. **Anatomical studies on the motion of the heart and blood**. 1st ed. United States: Charles C. Thomas, 1928.

TRESVENZOL, L. M et al. Estudo sobre o comércio informal de plantas medicinais em Goiânia e cidades vizinhas. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiânia, v. 3, n. 1, p. 23-28, 2006

WHO. Hypertension. **World Health Organization**, 16 de mar. de 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>>. Acesso em: 14 de mar. de 2024

ZIMMERMAN, M. C. et al. Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system. **Circulation research**, vol. 91,11, p. 1038-45, 2002. doi:10.1161/01.res.0000043501.47934.fa

ZIMMERMAN, M. C. & Davisson, R.L. Redox signaling in central neural regulation of cardiovascular function. **Prog Biophys Mol Biol.**, v. 84(2-3), p. 125-149, 2004. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2003.11.009

ANEXO 1. Parecer de aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais



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



Goiânia, 16 de março de 2020.

PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PEDIDO DE EMENDA DO PROTOCOLO Nº. 061/17

I. IDENTIFICAÇÃO:

1. **Título do projeto:** Contribuição da resposta inflamatória periférica e central no agravamento da insuficiência cardíaca
2. **Pesquisador Responsável:** Gustavo Rodrigues Pedrino
3. **Unidade/Órgão do pesquisador:** ICB
4. **Pesquisadores Participantes:** Daniel Alves Rosa, André Henrique Ferreira Oliveria, Nathalia Oda Amaral, Marina Conceição dos Santos Moreira, Aline Andrade Mourão, Paulo Ricardo Lopes, Stefanne Madalena Marques, Lara Marques Naves, Izabella Silva de Jesus Pinto, Karla Lima Rodrigues, Keilah Valéria Naves Cavalcante
5. **Unidade onde será realizado:** ICB-II
6. **Data de apresentação do protocolo a CEUA:** 01/06/2017
7. **Data da apresentação do Pedido de Emenda:** 27/02/2020
8. **Solicitações:**
 - ✓ Prorrogação de prazo

II - Parecer da CEUA:

Informamos que a *Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA* da Universidade Federal de Goiás, após análise das adequações solicitadas, **APROVOU** o pedido de emenda da proposta acima referida, e a mesma foi considerada em acordo com os princípios éticos vigentes.

Reiteramos a importância deste Parecer Substantiado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar à CEUA-PRPI-UFPG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de 08/10/2008, e Resolução Normativa nº. 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, prevista para conclusão em **31/12/2022**.

III - Data da reunião: 16/03/2020

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA

Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação/PRPI-UFPG, Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2, 1º andar, Prédio da Agência de Inovação, Parque Tecnológico, sala da CEUA, Campus Samambaia – Goiânia-GO, Fone: (55-62) 3521-1876.

Email: ceua.ufg@gmail.com