

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Estudo do mecanismo vasorrelaxante do extrato etanólico e frações, das
folhas de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli, em leitos
mesentéricos isolados**

ENAILE SALVIANO DE CARVALHO

**Dourados - MS
2018**

ENAILE SALVIANO DE CARVALHO

Estudo do mecanismo vasorrelaxante do extrato etanólico e frações, das folhas de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli, em leitos mesentéricos isolados

Área do CNPq: Ciências da Saúde

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Marcio Eduardo de Barros

Dourados - MS
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

C331e Carvalho, Enaile Salviano De

Estudo do mecanismo vasorelaxante do extrato etanólico e frações, das folhas de *Echinodorus grandifolius* (Cham. & Schltdl.) Micheli, em leitos mesentéricos isolados / Enaile Salviano De Carvalho – Dourados: UFGD, 2018. 68f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Marcio Eduardo de Barros

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados.

Inclui bibliografia

1. Alismaceae. 2. tônus arteriolar. 3. óxido nítrico. 4. prostaglandinas. 5. vasodilatação. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR **ENAILE SALVIANO DE CARVALHO**, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "**FARMACOLOGIA**", REALIZADA NO DIA 24 DE ABRIL DE 2018.

Ao vigésimo quarto dia do mês de abril do ano de dois mil e dezoito (24/04/2018), às 14h, em sessão pública, realizou-se, no Auditório da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**Efeitos de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl) Micheli em endotélio dependente, mediado por receptores M3-muscarínicos e B2-bradicininérgicos, na resistência vascular periférica e seus efeitos moduladores nos canais de potássio ativados por cálcio, em leitos arteriais mesentéricos**" apresentada pela mestrande ENAILE SALVIANO DE CARVALHO, do Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos professores **Dr. Marcio Eduardo de Barros** (Presidente/orientador), **Dra. Cláudia Andrea Lima Cardoso** (membro titular/externo), **Dra. Cândida Aparecida Leite Kassuya** (membro titular/programa) e **Dra. Joyce Alencar dos Santos** (membro titular/UFGD). Iniciada sessão, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após a candidata ter apresentado a sua Dissertação, no tempo previsto de 30 até 40 minutos, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições, que foram intercaladas pela defesa do candidato, no tempo previsto de até 240 minutos. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou ao julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente Ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dourados, 24 de abril de 2018.

Dr. Marcio Eduardo de Barros

Dra. Cláudia Andrea Lima Cardoso

Dra. Joyce Alencar dos Santos Radai

Dra. Cândida Aparecida Leite Kassuya

ATA HOMOLOGADA EM: __/__/__, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Profa. Kely de Picoli Souza
Pró-Reitora de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais que me disseram que conseguiria, muito antes de eu saber que poderia.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** por me permitir realizar essa caminhada que tanto me ensinou.

Ao **Prof. Dr. Marcio Eduardo de Barros** que desde 2012 me incluiu em seus projetos e me direcionou à essa fase. Por ter me orientado desde a graduação, me apoiado nas escolhas e confiar ao me mandar para Unifesp aprender etapas que me trouxeram até aqui. Foram anos de trabalho, aprendizado e incentivo e, eu serei sempre grata por ter acreditado em mim. Não haveria mestrado sem você como orientador.

Ao “**team Arquimedes**”. À **Cleide** que me pegou pela mão e me ensinou cada etapa com a paciência de uma mãe; **Aline** que dividiu a carga de trabalho; **Rhanany** que contribuiu para que tudo desse certo; **Prof. Dr. Arquimedes Gasparotto Junior** que abraçou esse projeto, me apoiou e me “emprestou” sua equipe (Lucas, Maysa, Aniely), meus mais sinceros muito obrigada;

Ao **Prof. Dr. Jonas da Silva Mota**, que tornou cada processo mais simples e aceitou a correria de cada fase de preparação dos extratos e frações;

À **Josne, Ludimila, Débora e Carol** que me auxiliaram na primeira tentativa;

Às **Gazelas** (Carol, Laisa, Rafa e Cyntia) e **Fred** que tornaram o primeiro ano mais leve.

Às minhas amigas **Jessica, Emily e Mônica** que ouviram reclamações e amenizaram minhas dores;

Ao **Jorge** que chegou no meio da bagunça e abraçou a loucura sorrindo. Você tornou mais feliz cada dia desse último ano de mestrado;

À **minha família** que sempre esteve comigo: para limpar rato, tabular dados, formatar gráficos, dividir as felicidades e aguentar as inúmeras incertezas. Vocês me permitem ser o meu melhor e, aceitam o pior. Se o mestrado foi possível para mim, foi porque dividiram o peso comigo. **Pai, mãe, Ná e João**, obrigada por terem continuado acreditando e, por terem pensado em planos alternativos quando precisei. **Eu amo vocês!**

EPÍGRAFE

Se você encontrar um caminho sem obstáculos,
ele provavelmente não leva a lugar nenhum

(FRANK A. CLARK)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema preferencial de associação de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia.....	22
Figura 2 – <i>Echinodorus grandiflorus</i> em seu habitat natural.....	25
Figura 3 – Folha de <i>E. grandiflorus</i>	26
Figura 4 – Exsicata da folha de <i>E. grandiflorus</i>	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANOVA - Análise de Variância

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CV - Cardiovascular

DAC - Doença Arterial Coronariana

DAP - Doença Arterial Periférica

DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (Abordagens dietéticas para parar a hipertensão)

DCNT - Doença Crônica Não Transmissível

DCV - Doença Cardiovascular

EEEG - Extrato etanólico da *Echinodorus grandiflorus*

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HPLC - *High performance liquid chromatography* (cromatográfica líquida de alta eficiência)

IECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IC - Insuficiência Cardíaca

LOA – Lesões em Órgãos Alvo

NO – Óxido Nítrico

PA - Pressão Arterial

PAF – Fator Ativador de Plaquetas

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAM - Pressão Arterial Média

PAS - Pressão Arterial Sistólica

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

WHO - *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

Estudo do mecanismo vasorrelaxante de extrato etanólico e frações, das folhas de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli, em leitos mesentéricos isolados

RESUMO

Echinodorus grandiflorus (Cham. & Schltdl.) Micheli (Alismataceae) tem sido utilizada como agente anti-hipertensivo e diurético por diversas populações nativas brasileiras. No entanto, os metabólitos secundários responsáveis por essa atividade, bem como os mecanismos moleculares responsáveis por seus efeitos na resistência vascular periférica permanecem desconhecidos. O presente trabalho teve como objetivo avaliar efeitos vasodilatadores e antioxidantes do extrato etanólico das folhas de *E. grandiflorus* e frações hexânica (HexFr), clorofórmica (ChlFr) e n-butanólica (ButFr) em leitos mesentéricos isolados. Inicialmente, o extrato etanólico foi obtido a partir de folhas de *E. grandiflorus* (EEEG), em seguida realizou-se fracionamento líquido-líquido e análise por cromatografia líquida de alta eficiência das preparações obtidas. O EEG e ButFr mostraram uma concentração significativa de compostos fenólicos e flavonóides com valores significativamente superior aos encontrados nas frações HexFr e ChlFr. Estes compostos foram identificados como ácido cafeico, ácido p-cumárico, ácido ferrúlico e luteolina. Posteriormente, foram avaliados os efeitos vasodilatadores do EEG e frações hexânica, clorofórmica e n-butanólica nos leitos e a preparação com melhor efeito foi utilizada para análises de mecanismo *in vitro* nos leitos. A ButFr reduziu a pressão de perfusão em leitos mesentéricos isolados de forma concentração-dependente. A remoção ou inibição óxido nítrico endotelial e prostaglandina sintase por L-NAME associado à indometacina inibiu os efeitos vasodilatadores induzidos pelo EEG e ButFr. Além disso, a associação de atropina e HOE-140 inibiu totalmente o EEG e a vasodilatação induzida por ButFr. A perfusão com solução nutritiva contendo 40 mM de KCl inibiu o efeito vasodilatador de todas as doses de EEG e ButFr. Finalmente, o tratamento com tetraetilamônio bloqueou completamente a vasodilatação induzida pelo EEG ou pelo ButFr. Este estudo mostrou que o EEG e ButFr tem importantes efeitos vasodilatadores sobre os leitos arteriais mesentéricos. Aparentemente, esses efeitos são dependentes dos receptores muscarínicos M3 endoteliais e bradicininérgicos B2, induzindo a liberação óxido nítrico e prostaciclina, seguida da ativação dos canais sódio e potássio no músculo liso vascular. Este estudo abre perspectivas para o uso de EEG ou ButFr em situações onde a redução de pressão de perfusão é necessária.

Palavras-chave: Alismataceae; tônus arteriolar; óxido nítrico; prostaglandinas; vasodilatação

Study of the vasorelaxant mechanism of ethanolic extract and fractions of the leaves of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli in isolated mesenteric beds

ABSTRACT

Echinodorus grandiflorus (Cham. & Schltdl.) Micheli (Alismataceae) has been used as an antihypertensive and diuretic agent by several Brazilian native populations. However, the secondary metabolites responsible for this activity, as well as the molecular mechanisms responsible for its effects on peripheral vascular resistance remain unknown. The aim of this study was to evaluate the vasodilator and antioxidant effects of the ethanolic extract of the leaves of *E. grandiflorus* and hexane (HexFr), chloroform (ChlFr) and n-butanolic fractions (ButFr) in isolated perfused mesenteric beds. Initially, the ethanolic extract was obtained from *E. grandiflorus* leaves (EEEG), followed by liquid-liquid fractionation and high-performance liquid chromatography analysis of the obtained preparations. EEG and ButFr showed a significant concentration of phenolic compounds and flavonoids with values significantly higher than those found in HexFr and ChlFr fractions. These compounds were identified as caffeic acid, p-coumaric acid, ferrulic acid and luteolin. Subsequently, the vasodilating effects of EEG and hexane, chloroform and n-butanolic fractions were evaluated in the beds and the preparation with the best effect was used for analyzes of *in vitro* mechanism in the beds. ButFr reduced the perfusion pressure in concentration-dependent isolated mesenteric beds. The removal or inhibition of endothelial nitric oxide and prostaglandin synthase by L-NAME associated with indomethacin inhibited the vasodilatory effects induced by EEG and ButFr. In addition, the combination of atropine and HOE-140 completely inhibited EEG and ButFr-induced vasodilation. Infusion with nutrient solution containing 40 mM KCl inhibited the vasodilator effect of all EEG and ButFr doses. Finally, treatment with tetraethylammonium completely blocked EEG or ButFr induced vasodilation. This study showed that EEG and ButFr have important vasodilatory effects on the mesenteric arterial beds. Apparently, these effects are dependent on the endothelial and B2 bradykininergic M3 muscarinic receptors, inducing the release of nitric oxide and prostacyclin, followed by activation of the sodium and potassium channels in vascular smooth muscle. This study opens perspectives for the use of EEG or ButFr in situations where the reduction of perfusion pressure is necessary.

Keywords: Alismataceae; arteriolar tone; nitric oxide; prostaglandins; vasodilation

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Endotélio	16
2.2 Pressão Arterial	16
2.3 Tratamento medicamentoso	17
2.3.1 Efeitos adversos	18
2.4 Doença Cardiovascular	19
2.5 Hipertensão Arterial Sistêmica	20
2.5.1 Fatores de risco	20
2.5.1.1 Idade	20
2.5.1.2 Sexo e raça	21
2.5.1.3 Excesso de peso e obesidade	21
2.5.1.4 Excesso de sal	22
2.5.1.5 Ingestão de álcool	22
2.5.1.6 Sedentarismo	22
2.5.1.7 Cessação do tabagismo	23
2.5.2 Tratamento	23
2.6 Produtos naturais	23
2.7 <i>Echinodorus grandiflorus</i> (Cham & Schltdl.) Micheli	26
2.7.1 Composição química da espécie	28
2.7.2 Aspectos etnobotânicos e etnofarmacológicos	28
2.7.3 Aspectos Farmacológicos	29
3 OBJETIVOS	32
3.3.1 Objetivo geral	32
3.3.2 Objetivos específicos	32
4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
5 APÊNDICES	42
5.1 Artigo 1 Endothelium-dependent effects of <i>Echinodorus grandiflorus</i> (Cham. & Schltdl.) Micheli mediated by M ₃ -muscarinic and B ₂ -bradykininergic receptors on peripheral vascular resistance and its modulatory effects on calcium-activated potassium channels in mesenteric vascular beds	43

6 ANEXOS	66
6.1 Aprovação do Comissão de Ética no Uso de Animais	67

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam um dos maiores problemas de saúde pública não só nos países desenvolvidos, mas também nos países em desenvolvimento. De acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2011) o número de adultos hipertensos aumentou mais de 400 milhões em três décadas, sendo que 1 em cada 5 indivíduos no mundo tem pré-hipertensão e 25% dos adultos com idade superior a 25 anos é hipertenso, representando um problema global de saúde pública. Dados do Ministério da Saúde mostram que no Brasil, cerca de 30% dos óbitos estão relacionados às doenças cardiovasculares (BRASIL, 2011a). Segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) (BRASIL, 2017) o percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial na capital do Mato Grosso do Sul, foi 26,3%, sendo a maioria mulheres.

Embora existam fármacos anti-hipertensivos, como diuréticos, β -bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina, que são eficazes no controle da pressão arterial, eles têm seus efeitos colaterais. Fraqueza, câimbras, hipovolemia, disfunção erétil, tosse seca, hipopotassemia e intolerância à glicose são apenas alguns dos efeitos adversos possíveis. As plantas medicinais naturais podem ser fontes úteis para o desenvolvimento de agentes eficazes para hipertensão e distúrbios cardíacos hipertensivos (AISA, *et al*, 2017).

A utilização de plantas medicinais faz parte da cultura popular desde a antiguidade. Muitos dos medicamentos que hoje são utilizados para tratamento, são provenientes de extratos vegetais. O uso da medicina tradicional e das plantas medicinais, em países em desenvolvimento, tem sido amplamente indicado para a manutenção da saúde (SOFOWORA, *et al*, 2013). A Organização Mundial de Saúde estima que 3,5 bilhões de pessoas, façam uso de medicamentos derivados de plantas no tratamento de várias doenças.

Vários estudos farmacológicos pré-clínicos têm apresentado *Echinodorus grandiflorus* como uma espécie promissora para o tratamento de doenças cardiovasculares. Dados disponíveis mostraram que diferentes preparações obtidas da espécie poderiam apresentar efeito diurético (PRANDO, *et al.*, 2015; 2016), anti-edematoso (GARCIA, *et al.*, 2010), anti-hipertensivo (PRANDO, *et al.*, 2016; LESSA, *et al.*, 2008) e efeitos vasodilatadores (TIBIRIÇÁ, *et al.*, 2007).

Contudo os mecanismos moleculares envolvidos em suas atividades vasculares permanecem obscuros. Assim, o leito arterial mesentérico perfundido foi utilizado para avaliar

a hipótese de que o extrato etanólico e as frações obtidas das folhas de *E. grandiflorus* também reduzem a resistência vascular periférica, um efeito que pode contribuir para os efeitos cardiovasculares dessa espécie. Além disso, os mecanismos envolvidos nos efeitos vasculares da fração com maior atividade também foram investigados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Endotélio

O endotélio vascular até a década de 80 era considerado, uma barreira estrutural com papel de dividir a parede do vaso sanguíneo e a cavidade interna, todavia pesquisas demonstraram ser um órgão endócrino responsável por vários agentes vasoativos incluindo vasodilatadores, como óxido nítrico (NO), prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio, e vasoconstritores, como endotelina 1, angiotensina II e tromboxano A2 (VANE *et al*, 1990).

O interior dos vasos sanguíneos, artérias, veias e as câmaras do coração, é revestido por uma camada única de células endoteliais (LE BROCCQ *et al*, 2008) capazes de proteger os tecidos e o sangue circulante (VERM *et al*, 2003) atuando com função autócrina e/ou parácrina dependendo do estímulo ao qual é exposto (MARUHASHI *et al*, 2018). Além disso, o órgão realiza papel fundamental no controle da homeostasia da vasculatura, atuando na regulação de sinais intracelulares, (LE BROCCQ *et al*, 2008), cascata de coagulação e angiogênese (SHWEIKI *et al*, 1992), permeabilidade e tonicidade vascular (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980) entre outros.

Desse modo, pesquisas com metodologias que mimetizam a função endotelial em humanos tem sido têm sido realizada com o objetivo de avaliar a atuação endotelial na fisiopatologia dos problemas cardiovasculares e os riscos associados a eles (LUDMER *et al*, 1986; CELERMAJER *et al*, 1992; KUVIN *et al*, 2003; IDEI *et al*, 2013). Estas técnicas medem a capacidade da artéria se dilatar em resposta à infusão intra-arterial de vasodilatadores dependentes do endotélio ou hiperemia reativa através da liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio, que não demonstraram ser o mediador da vasodilatação (MARUHASHI *et al*, 2018).

2.2 Pressão Arterial

A pressão arterial (PA) é definida como a pressão que o sangue exerce contra a parede das artérias e é dada pelo resultado do débito cardíaco e resistência vascular periférica. Ou seja, são obtidas duas pressões, a máxima ou sistólica (PAS) que acontece com a contração do coração e, a mínima ou diastólica (PAD) que ocorre com o relaxamento. O valor de referência da pressão cardíaca é 120/80 mm Hg (SBC, 2016). As lesões de órgãos-alvo (LOA) e doenças

associadas devem ser investigadas. Os valores de referência de acordo com a classificação da pressão arterial estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com a aferição casual ou no consultório a partir dos 18 anos de idade

Classificação	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, deve-se classificar de acordo com a maior.		

Considera-se hipertensão sistólica isolada se $PAS \geq 140$ e $PAD < 90$, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2, e 3.

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016

O débito cardíaco é determinado pelo volume sistólico e frequência cardíaca e, é influenciado pelo volume sanguíneo e pelo sistema nervoso autônomo (MAYET; HUGHES, 2003). Enquanto a resistência vascular é dependente do diâmetro vascular, que por sua vez sofre influência da inervação simpática e fatores endócrinos, como vasoconstritores e vasodilatadores, com destaque para o óxido nítrico (NO), formado pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS). A ativação simpática proporciona o aumento da secreção de renina pelas células justa-glomerulares (KURTZ, 2011), aumento da frequência cardíaca e contratilidade através dos receptores β_1 e aumento da resistência vascular através dos receptores α_1 , enquanto a ativação parassimpática leva à diminuição da frequência cardíaca pelos receptores M2 (SEIDEL; SCHOLL, 2017).

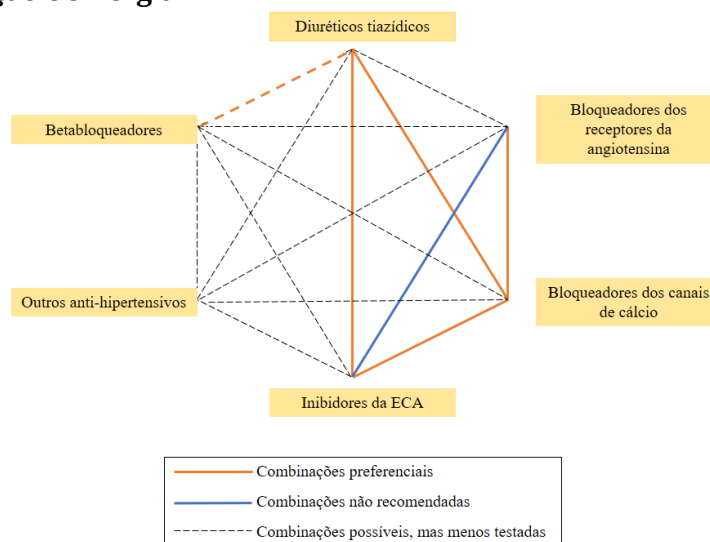
Uma rede de receptores monitora os níveis pressóricos, podendo ocasionar uma elevação da liberação de vasopressina (ADH) do hipotálamo, assim como alterações na atividade simpática e parassimpática. Gerando um controle da PA por mecanismos de curto ou longo prazo (GUYTON, 1972). O órgão mais importante no controle da pressão a longo prazo é o rim (GUYTON, 1991) através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), apoiado pelo fato de ser alvo de drogas anti-hipertensivas de primeira linha, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina 1 (JAMES *et al*, 2014).

2.3 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso para HAS pode se basear em monoterapia ou associação de diferentes medicamentos (Figura 1). Inicialmente, é preferível as classes de diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e bloqueadores dos receptores AT_1 da angiotensina II (CHENG, *et al*, 2017; DORRESTEIJN, *et al*, 2013).

De acordo com a SBC (2016) um medicamento para ser indicado deverá, preferencialmente quando tiver demonstrado a capacidade de reduzir a morbimortalidade CV, for eficaz por via oral e bem tolerado, quando puder ser utilizado no menor número de ingestão de comprimido por dia e iniciado com as menores doses efetivas, além de poder ser usado em associação. Deve também ser passível de ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, antes de modificações, salvo em situações especiais e com controle de qualidade em sua produção.

Figura 1 – Esquema preferencial de associação de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia



Fonte: Adaptado de Journal of Hypertension, 2007 *apud* Brasil, 2016

2.3.1 Efeitos adversos

Apesar dos benefícios estabelecidos com o tratamento anti-hipertensivo, os efeitos adversos também têm sido documentados, ainda que na maior parte dos casos a HAS possa ser tratada com segurança, os resultados indesejáveis são relativamente frequentes e são capazes de afetar de forma considerável a qualidade de vida dos indivíduos que fazem uso da medicação

(CURB, *et al*, 1985). Os principais efeitos adversos associados as classes dos medicamentos consistem em fraqueza, hipovolemia, câimbras, disfunção erétil, intolerância à glicose, broncoespasmo, hipopotassemia e hipomagnesemia, bradicardia, sonolência, sedação, boca seca, fadiga (SBC, 2016).

2.4 Doença Cardiovascular

De acordo com a World Health Organization (WHO, 2017) as doenças cardiovasculares (DCV) são caracterizadas por um grupo de distúrbios no coração e vasos sanguíneos, sendo eles:

- a) Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS);
- b) Doença Arterial Coronariana (DAC);
- c) Doença Cerebrovascular (DC);
- d) Doença Arterial Periférica (DAP);
- e) Insuficiência Cardíaca (IC);
- f) Doença Cardíaca Reumática (DCR);
- g) Doença Cardíaca Congênita (DCC);
- h) Cardiomiopatias.

As DCV são a principal causa de morte mundial. Em 2015 levou a óbito cerca de 17,7 milhões de pessoas, representando mais de 30% dos valores globais, sendo que a DAC foi responsável por mais de 40% e os acidentes vasculares cerebrais (AVC) por mais de 35%. No Brasil, o problema também é a maior causa de mortes, totalizando 20% dos casos, especialmente em indivíduos maiores de 30 anos, devido ao descontrole dos fatores de risco (MANSUR; FAVARATO, 2012; FORD, *et al*, 2007). Segundo Mansur et al (2016) a cada 100 mil habitantes, 372 pessoas morreram por DCV em 2012, sendo que no Mato Grosso do Sul, a cada 100 mil habitantes, 274,3 morrem dessa doença (BRANT, *et al*, 2017) e em Dourados, as doenças do sistema circulatório levaram a mortalidade de 28,3% em 2008 (BRASIL, 2011a).

Grande parte das DCV poderiam ser evitadas, se houvesse prevenção dos fatores de risco comportamentais, como dieta inadequada, excesso de peso, sedentarismo, uso de tabaco e consumo excessivo de álcool. Além disso, deve-se fazer o controle medicamentoso de doenças que representam risco de infartos e AVC, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia (WHO, 2017).

Existem outros fatores que induzem a riscos de desenvolvimento de DCV, que são reflexos do ambiente social, econômico e cultural, como pobreza, estresse, envelhecimento da população, urbanização e fatores hereditários (WHO, 2017).

2.5 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), usualmente conhecida como pressão alta, é um quadro clínico multifatorial definido pelo aumento dos níveis de pressão ≥ 140 e/ou 90 mm Hg. A elevação constante dos níveis pressóricos afeta não apenas o coração, mas também cérebro e rins. A doença integra o grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que caracterizam a síndrome metabólica, assim como a dislipidemia, obesidade, intolerância à glicose e diabetes mellitus, causando alterações funcionais e/ou estruturais nos órgãos-alvo (LEWINGTON, *et al*, 2003; WEBER, *et al*, 2014).

A HAS age de forma independente na morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), IC, DAP e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal (SBC, 2016). Somente na última década o número de pessoas diagnosticadas como hipertensão aumentou 14,2% (BRASIL, 2017), sendo que 32% de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos são hipertensos, contribuindo em mais da metade dos óbitos por DCV (SCALA; MAGALHÃES; MACHADO, 2015). De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016) os casos de óbito têm diminuído ao longo dos anos, exceto por doenças hipertensivas que aumentou entre 2002 e 2009.

2.5.1 Fatores de risco

Em todo o mundo, estima-se que a HAS a cause 7,5 milhões de mortes, correspondendo cerca de 12,8% do total de todas as mortes (WHO, 2018a), por isso o controle dos fatores de risco é necessário para prevenir esse desfecho. As situações que influenciam no desenvolvimento da doença acontecem isoladas ou em conjunto, que podem ser modificáveis como excesso de peso e obesidade, ingestão de sal, consumo de álcool, inatividade física, tabagismo, fatores socioeconômicos ou em causas que não se pode evitar como idade, sexo, etnia e genética.

2.5.1.1 Idade

Existe associação direta com o processo de envelhecimento e a prevalência de pressão alta, como consequência da rigidez arterial, porque com o passar dos anos naturalmente ocorrem mudanças estruturais e funcionais nos vasos (MEEKS, 2002). Com o aumento da expectativa de vida da população e, conseqüentemente do número de idosos nos últimos anos (IBGE, 2010) observa-se aumento dos casos de hipertensão, estudos demonstram que mais de 90% dos indivíduos que estão livres de hipertensão aos 55 anos de idade irão desenvolver a doença durante o restante da vida útil (LIONAKIS, *et al*, 2012). Uma revisão sistemática com meta-análise realizada por Picon, *et al* (2013) com mais de 13 mil indivíduos idosos no Brasil, demonstrou que 68% deles são hipertensos.

2.5.1.2 Sexo e raça

De acordo com a WHO (2018a) a prevalência de HAS em ambos os sexos foi mais maior na África (46%) e, a menor prevalência ocorreu na região das Américas (35%). Contudo, nessa região houve diferença significativa entre a prevalência da doença nos homens (39%), enquanto que nas mulheres (32%). Em todas as regiões da WHO, os homens têm uma prevalência ligeiramente maior de pressão arterial elevada do que as mulheres.

No entanto, dados mostram que a elevação da pressão arterial é mais frequente nas mulheres, após o período de menopausa, quando a produção de estrógenos, alteração dos níveis lipídicos, ganho de peso e sedentarismo começam a mudar o quadro cardioprotetor (GORGUI, *et al*, 2014). De acordo com pesquisa brasileira realizada no pelo Vigitel, a prevalência de HAS auto referida em indivíduos brasileiros com 18 aos ou mais, é maior entre o sexo feminino (27,5%) e entre os negros (49,3%), seguidos pelos pardos (38,2%) e brancos (30,3%) (PICON *et al*, 2013) (BRASIL, 2017).

2.5.1.3 Excesso de peso e obesidade

A prevalência mundial da obesidade quase triplicou entre 1975 e 2016, no geral, cerca de 13% da população adulta do mundo (11% dos homens e 15% das mulheres) eram obesos em 2016 (WHO, 2018b). O excesso de peso, especialmente quando associado ao aumento da adiposidade visceral, é uma das principais causas da HAS representando 65-75% das causas primárias. Estudos clínicos indicam que a manutenção de um índice de massa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ é efetiva na prevenção primária da hipertensão e que a perda de peso reduz a PA na maioria dos pacientes hipertensos (HALL, *et al*, 2015).

Os mediadores da função renal anormal e o aumento da pressão arterial durante o desenvolvimento da hipertensão na obesidade incluem 1) compressão física dos rins pela gordura e ao redor dos rins, 2) ativação do SRAA e 3) aumento atividade do sistema nervoso simpático (HALL, *et al*, 2014).

2.5.1.4 Excesso de sal

O consumo aumentado de sódio, comum entre os brasileiros, é responsável pela retenção hídrica e consequentemente o aumento do fluxo sanguíneo, associando-se diretamente a eventos cardiovasculares e renais (HE; MACGREGOR, 2010; ZHAO *et al*, 2011). O aumento da reabsorção de sódio tubular renal prejudica a pressão da natriurese e desempenha um papel importante no início da hipertensão da obesidade.

2.5.1.5 Ingestão de álcool

A ingestão crônica de bebidas alcoólicas eleva os níveis pressóricos de forma consistente (KLATSKY; FRIEDMAN; ARMSTRONG, 1986; BRIASOULIS; AGARWAL; MESSERLI, 2012). De acordo com Singh, *et al* (2017) embora o consumo de álcool não tenha sido significativamente associado ao estado da hipertensão, a taxa de hipertensão foi maior entre os usuários de álcool.

2.5.1.6 Sedentarismo

Existe atualmente no mundo uma pandemia de inatividade física que se associam a 5,3 milhões de mortes por ano (LEE, *et al*, 2012) e que representam um fator de risco para o desenvolvimento de DCNT's. Diretrizes atuais recomendam o aumento da atividade física como forma de prevenir e controlar a hipertensão. Com base nessas estimativas, a inatividade física contribuiu para 1 a 4% do total dos custos diretos com assistência médica (DING DING, *et al*, 2016).

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) apontam que indivíduos insuficientemente ativos (adultos que não atingiram pelo menos 150 minutos semanais de atividade física considerando o lazer, o trabalho e o deslocamento) representaram 46,0% dos adultos, sendo o percentual significativamente maior entre as mulheres (51,5%). Houve diferença nas frequências de insuficientemente ativos entre faixas etárias, com destaque para

idosos (62,7%) e para adultos sem instrução e com nível de escolaridade fundamental incompleto (50,6%) (MALTA, *et al*, 2015).

2.5.1.7 Cessação do tabagismo

De forma aguda, o tabagismo eleva os níveis pressóricos devido ao estímulo do sistema nervoso simpático, enquanto que de forma crônica a literatura ainda não estabelece de forma clara uma relação direta entre esses dois fatores (VIRDIS, *et al*, 2010). No entanto o hábito de fumar afeta o controle da doença (DE GIUSTI, *et al*, 2012), quando há desconhecimento do quadro (GUESSOUS, *et al*, 2012) e quando existe interrupção do tratamento medicamentoso (MION, *et al*, 2010).

2.5.2 Tratamento

A abordagem terapêutica da PA elevada inclui medidas não medicamentosas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, a fim de reduzir a PA, proteger órgãos-alvo, prevenir desfechos CV e renais (MANCIA, *et al*, 2013; JAMES, *et al* 2014). Medidas não medicamentosas têm se mostrado eficazes na redução da PA, apesar de limitadas pela perda de adesão a médio e longo prazo. A decisão terapêutica deve basear-se não apenas no nível da PA, mas considerar também a presença de fatores de risco, LOA e/ou DCV estabelecida.

De acordo com a SBC o tratamento não medicamentoso da pressão alta baseia-se em controle do peso corporal, atividades físicas regulares, medidas nutricionais, como a dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), abandono do tabagismo, controle do estresse (SBC, 2016). Porém alternativas baseadas em produtos naturais podem auxiliar no tratamento da HAS.

2.6 Produtos naturais

Os usos mais antigos relatados sobre medicina e plantas medicinais advém da China e Egito (ASSAD, 2005), mas a função terapêutica de produtos naturais é conhecida desde a mais remota antiguidade. Até o início do século XIX as plantas e seus extratos eram largamente utilizados como recurso para tratamento pela medicina convencional. De acordo com Atanasov e colaboradores (2015) o desenvolvimento da indústria farmacêutica proporcionou diversos medicamentos com funções semelhantes aos compostos de plantas medicinais.

A procura por novas alternativas aumentou a busca por plantas medicinais na última década como substituição de produtos sintéticos (FRISHMAN, *et al*, 2009; SUSALIT, *et al.*, 2011; TABASSUM; AHMAD, 2011). Nos países desenvolvidos 70% das pessoas procuram tratamento na Medicina Complementar e Alternativa (CAM) e esses números tem aumentado segundo a WHO (2008).

A justificativa para o uso desses produtos não é surpreendente, considerando que eles contêm diversos de componentes bioativos com aplicações terapêuticas (PAN, *et al*, 2013). Na verdade, produtos naturais realmente forneceram um ponto de partida para a síntese de mais de 50% dos medicamentos farmacêuticos atualmente utilizados (PAN, *et al*, 2013).

A efetividade desses produtos não pode ser negligenciada, uma vez que medicamentos utilizados atualmente tiveram como ponto de partida plantas, como por exemplo a efedrina (de *Ephedra sinica*), aspirina (de *Salix alba*), reserpina (de *Rauwolfia serpentina*) e taxol (de *Taxus brevifolia*) (FRISHMAN, *et al*, 2009). Vale lembrar que os fitoterápicos são fundamentais em práticas tradicionais como medicina chinesa, ayurvéda e unani tibb. No Brasil algumas espécies já são descritas no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, com referência sobre o modo de preparo, indicações e contraindicações e descritas na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Rennis). Os produtos naturais com indicação diurética e anti-hipertensiva estão descritos no quadro 2.

Quadro 2 - Anti-hipertensivos e diuréticos de acordo com o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira

Produto	Nome popular	Modo de usar	Indicações	Contraindicações
<i>Allium sativum</i> L.	Alho	Tintura	Coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia, hipertensão arterial leve, dos sintomas de gripes e resfriados e auxiliar na prevenção da aterosclerose	Não usar em pessoas com gastrite, úlceras gastroduodenais, hipotensão arterial e hipoglicemia. Não usar em casos de tratamento com anti-hipertensivos e warfarina. Não usar em casos de hemorragia e tratamento com anticoagulantes
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B. L. Burtt & Smith	Colônia	Tintura	Diurético e anti-hipertensivo nos casos de hipertensão arterial leve	Não usar em gestantes, lactantes, lactentes, crianças menores de dois anos, alcoolistas e diabéticos. No tratamento com o extrato hidro alcoólico foi observado o aumento de transaminases e HDL
<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunth) Micheli	Chapéu-de-couro	Infusão	Diurético leve e anti-inflamatório	Não usar em pessoas com Insuficiências renal e cardíaca. Não utilizar em caso de tratamento com anti-hipertensivos.
<i>Arctium lappa</i> L.	Bardana	Decocção	Antidispéptico, diurético e anti-inflamatório	Doses excessivas podem interferir na terapia com hipoglicemiantes. Deve ser evitado o uso durante a gravidez e lactação.
<i>Taraxacum officinale</i> F. H. Wigg	Dente-de-leão	Infusão	Antidispéptico, aperiente e diurético	Não usar em pessoas com gastrite, úlcera gastroduodenal, cálculos biliares, obstrução dos ductos biliares e do trato intestinal. O uso pode provocar hipotensão arterial.
<i>Cynara scolymus</i> L.	Alcachofra	Tintura	Antidispéptico, antiflatulento, antiemético, diurético e antiaterosclerótico. Coadjuvante no tratamento de hipercolesterolemia leve a moderada e da síndrome do intestino irritável	Não usar em gestantes, lactantes, crianças menores de dois anos, alcoolistas, diabéticos e pessoas com cálculos biliares e obstrução dos ductos biliares. Não usar em caso de tratamento com anticoagulantes. Evitar o uso em pessoas com hipersensibilidade à alcachofra ou plantas da família Asteraceae. Em casos raros podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, incluindo diarreia, náuseas e pirose
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Quebra-pedra	Tintura	Litíase urinaria e diurético	Não utilizar em gestantes. Concentrações acima das recomendadas podem causar diarreia e hipotensão arterial.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2011b

2.7 *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli

No Brasil várias espécies medicinais são usadas com função diurética, entre elas a *Echinodorus grandiflorus* (Chamisso & Schlechtendal) Micheli (Figura 2), pertencente à família Alismataceae, constituída de aproximadamente 14 gêneros e 80 espécies (SOUZA; LORENZI, 2005). Dentre as espécies mais conhecidas e utilizadas no país estão a *E. grandiflorus* e *E. macrophyllus*, as quais possuem características botânicas e propriedades medicinais semelhantes e são denominadas de “chapéu-de-couro” (VAZ, 2015).

Figura 2 – *Echinodorus grandiflorus* em seu habitat natural



Fonte: o autor (2018)

A *E. grandiflorus* é nativa do sul do México até o Brasil e, encontradas em regiões alagadas e de solo úmido (MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2016) com folhas simples, coriáceas, cordiformes, com base cordada e ápice agudo a arredondado submersas, flutuantes ou emergentes e inflorescências que duram aproximadamente 30 dias (Figura 3 e 4) (BRASIL, 2010).

Figura 3 – Folha de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli



Fonte: o autor (2018)

Figura 4 – Exsicata da folha de *E. grandiflorus*



Fonte: o autor (2018)

A espécie é identificada por vários sinônimos: *Alisma grandiflorum* Cham. et Schlecht., *Alisma floribundum* Seub., *E. argentinensis* Rataj, *E. sellowianus* Buchenau, *E. floribundus* (Seub.) Seub., *E. grandiflorus* var. *aureus* Fassett, *E. muricatus* Griseb., *E. grandiflorus* var. *longibracteatus* Rataj, *E. grandiflorus* var. *ovatus* Micheli, *E. longicapus* Arechav., *E. muricatus* Griseb., *E. muricatus* Wood. et Schery (MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2016). Popularmente é conhecida como: “chapéu-de-couro, aguapé, chá-de-campanha, chá-do-

brejo, chá-de-pobre, chá-mineiro, congonha-do-brejo, erva-do-brejo, erva-do-pântano” (LORENZI; MATOS, 2008).

2.7.1 Composição química da espécie

Tanaka *et al* (1997) em seu estudo isolaram o ácido equinóico, um metabólito cembranóide que se encontra nas frações não polares das folhas da planta. Um estudo brasileiro em uma análise fitoquímica da fração hexânica demonstrou presença de ácido equinoico, enquanto orientina, isoorientina, isovitexina e ácido ferúlico foram prevalentes nas frações polares da espécie (PIMENTA, *et al.*, 2002). A Farmacopeia Brasileira (2010) relata 2,8% de derivados do ácido o-hidroxicinâmico, expressos como verbascosídeo como conteúdo químico da *E. grandiflorus*, apesar da informação na literatura técnica que descreve o isolamento e a caracterização de uma ampla variedade de metabólitos secundários.

O espectro de metabólitos secundários encontrados em *E. grandiflorus* é bastante variado e influenciado principalmente pela área de coleta e técnicas de extração. Vários estudos fitoquímicos indicam a existência de múltiplas classes de metabólitos secundários em diferentes preparações obtidas desta espécie, especialmente compostos fenólicos, incluindo uma grande quantidade de flavonoides como isoorientina, isovitexina, swertia-japonina, swertisina e ácidos fenólicos chicóricos, caféicos e ferúlicos, foram descritos em folhas de *E. grandiflorus* (GARCIA *et al*, 2010; MARQUES *et al*, 2017; BRUGIOLO *et al*, 2009, GARCIA *et al*, 2010, PRANDO *et al*, 2015).

2.7.2 Aspectos etnobotânicos e etnofarmacológicos

A espécie *E. grandiflorus* é amplamente utilizada como medicina tradicional no Brasil para fins primariamente relacionados à hipertensão (TIBIRIÇÁ, *et al.*, 2007; LORENZI; SOUSA, 2008; PRANDO, *et al.*, 2015), condições anti-inflamatórias (BEVILAQUA; NEDEL, 2003; DUTRA, *et al.*, 2006; BRUGLIOLO, *et al.*, 2011; DIAS, *et al.*, 2013; GARCIA, *et al*, 2010, 2016b) e depuração corporal (CORREA, 1984; SILVA, *et al.*, 1994; ALVES, *et al.*, 2011). Além do efeito diurético moderado (BOTREL, *et al.*, 2006; PRANDO, *et al.*, 2015; PRANDO, *et al*, 2016) frequentemente relatado pelos usuários desta espécie vegetal, é empregada pela população, também para infecção urinária, anemia, ácido úrico e laxante (CAETANO, *et al*, 2014). Em estudo realizado por de Medeiros e colaboradores (2013) e Garlet e Irgang (2001) em uma revisão de estudos etnobotânicos, encontrou como outras aplicações para a espécie, como para afinar o sangue, cálculo renal, muco na bexiga, cistite, diabetes,

digestiva, doença de chagas, dor, perda de peso, inflamação, limpeza da pele, indigestão, problemas estomacais, problemas hepáticos, problemas na bexiga problemas e reumatismo. Além de efeitos antiaterosclerótico (LORENZI; SOUSA, 2008), contra doenças hepáticas, dores associadas a hérnia, problemas renais e atrite (LORENZI; MATOS, 2002) e, a infusão das raízes auxiliam em casos de inflamação da bexiga (LORENZI; MATOS, 2002).

2.7.3 Aspectos Farmacológicos

Devido ao aumento dos efeitos adversos de drogas sintéticas, a coadministração de outras drogas e os altos custos da farmacoterapia convencional, há um interesse crescente em usar plantas medicinais para serem usadas como medicina alternativa complementar no tratamento de diferentes doenças (MORADI *et al.*, 2016). Na literatura, extratos brutos e frações de folhas de *E. grandiflorus* mostraram propriedades potenciais úteis no tratamento de muitas condições. O material vegetal mais comum usado é composto pelas partes aéreas e folhas, que são geralmente usadas nas preparações medicinais (Quadro 3).

Quadro 3 – Estudos farmacológicos da *Echinodorus grandiflorus*

Preparação	Metodologia	Resultados	Referência
Extrato hidralcoólico das partes aéreas	Estudo sobre o efeito antinociceptivo e compostos marcadores selecionados em onze extratos de diferentes locais	O extrato demonstrou atividade antinociceptiva, presença de isovitexina e pode atuar em sinergia com os demais compostos ou não, como responsável pela atividade antinociceptiva.	STRADA, <i>et al.</i> , 2017
Extrato etanólico e hexânico das folhas	Os extratos foram utilizados em ensaios enzimáticos para avaliar seu potencial inibitório contra α -amilase, α -glicosidase e lipase, bem como seus antioxidantes e capacidades anti-glicação	O extrato etanólico inibiu a atividade da lipase e apresentou alta capacidade antioxidante e anti-glicação. Apresentam potencial para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 devido às suas atividades inibitórias mais altas contra a α -amilase, α -glicosidase e lipase, bem como pela capacidade antigênica e antioxidante.	FRANCO, <i>et al.</i> , 2017
Extrato etanólico das folhas	Os efeitos diuréticos do extrato etanólico por via oral foram comparados com hidroclorotiazida em um tratamento prolongado por 7 dias. O volume urinário, sódio, potássio, cloreto, conteúdo de bicarbonato, pH e densidade. Foram avaliados	O extrato etanólico causou um aumento na diurese comparável à droga hidroclorotiazida em ratos. A administração intraduodenal do extrato também foi capaz de induzir efeitos anti-hipertensivos hipotensivos e significativos em ratos.	PRANDO <i>et al.</i> , 2016

	em amostra coletada em 24 h por 7 dias.		
Extrato hidro alcoólico das folhas a 70%, fração enriquecida em flavonoides	Modelo de artrite induzida por antígeno em camundongos. Camundongos previamente imunizados foram tratados por os com solução salina (grupo controle) e amostras 40 min antes e 3 e 6 h após o desafio com antígeno na articulação do joelho	O extrato etanólico e a fração rica em flavonoides contribuem para a diminuição do processo inflamatório, reduzindo significativamente o recrutamento de neutrófilos	GARCIA <i>et al.</i> , 2016b
Extrato etanólico das folhas	A avaliação da atividade diurética aguda dos extratos através da relação entre o fluxo sanguíneo cortical renal e o efeito hipotensivo utilizando ratos Wistar machos normotensos foi realizada nos modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	A fração de etanol também foi capaz de aumentar o fluxo sanguíneo renal e reduzir a pressão arterial e o estresse oxidativo em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	PRANDO <i>et al.</i> , 2015
Extrato aquoso das folhas	A atividade antioxidante foi avaliada em tecido hepático tratado com azida de sódio na presença ou ausência de extrato aquoso por ensaios de peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e enzimas antioxidantes catalase e superóxido dismutase.	A infusão de folhas pode prevenir danos aos lipídios e às proteínas induzidas pelo oxidante de azida de sódio	LUNARDI <i>et al.</i> , 2014
Extrato aquoso das folhas	Camundongos foram sensibilizados intraperitonealmente e desafiados por via nasal com ovalbumina. O tratamento com extrato foi iniciado no dia 32 e concluído no dia 40. Oito horas após as avaliações do último desafio, de soro, lavado broncoalveolar e tecido pulmonar foram realizados.	O tratamento oral com o extrato reduziu o número de células totais e eosinófilos em lavado broncoalveolar. Os níveis de mediadores da inflamação foram diminuídos no tecido pulmonar após um tratamento oral	BRUGIOLO <i>et al.</i> , 2011
Extrato hidro alcoólico das folhas a 50%	O extrato hidroalcoólico foi avaliado pela análise da densidade capilar estrutural e funcional da pele, músculo esquelético e coração em animais SHR. Ratos SHR receberam doses diferentes de extrato por 28 dias por gavagem.	Potenciais propriedades anti-hipertensivas e micro circulatórias	CONCEIÇÃO <i>et al.</i> , 2011
Extrato hidro alcoólico das folhas a 50% e 70%; extrato aquoso das folhas, fração	Efeito anti-edematogênico foi avaliado no modelo de edema de pata induzido por carragenina em ratos	Inibição dos mediadores da biossíntese responsáveis pela inflamação. As frações enriquecidas em diterpenos e	GARCIA <i>et al.</i> , 2010

diclorometano, frações enriquecidas contendo diterpenos, flavonoides, ácido hidroxicinâmico e ácido tartárico		flavonoides foram as amostras mais potentes. Uma inibição significativa foi observada pelo extrato hidro alcoólico 50% e 70%	
Extrato etanólico das folhas	Estudo anti-hipertensivo por injeção intraperitoneal de extrato em doses crescentes em ratos hipertensos	Efeito anti-hipertensivo significativo através de alterações na liberação de óxido nítrico (NO), e pela estimulação de receptores muscarínicos e fator ativador de plaquetas (PAF)	LESSA <i>et al.</i> , 2008
Extrato aquoso das folhas	Estudo do vasodilatador <i>in vitro</i> em anéis isolados de aorta de coelho e em rim isolado de coelho	O efeito de vasodilatação observado é dependente do endotélio, e o efeito mediado pelo receptor de NO e PAF	TIRIBIÇÁ <i>et al.</i> , 2007
Extrato metanólico	A atividade analgésica periférica foi demonstrada pela observação dos efeitos inibitórios em um teste de formalina	Propriedades analgésicas no sistema nervoso central e periférico	DUTRA <i>et al.</i> , 2006
Extrato aquoso das folhas a 10%	Extrato aquoso de folhas 10% foi diluído para 5% e administrado oralmente em camundongos na dose de 5% do peso do animal. O volume urinário foi verificado após 60, 120, 180 e 240 min.	Diurese significativa	CARDOSO <i>et al.</i> , 2003
Extrato metanólico, n-hexânico e aquoso das folhas	Atividade hipotensiva em ratos Wistar anestesiados com pentobarbital sob ventilação mecânica controlada em modelo de hipertensão induzido pela L-NAME	Efeito hipotensivo reversível e dose-dependente	BARROS, <i>et al.</i> , 1999
Extrato hidro alcoólico das folhas a 50%	Os ratos receberam doses orais de 40ml/ kg de extrato por gavagem.	Diurese significativa	RIBEIRO <i>et al.</i> , 1998
Extrato n-hexânico, metanólico e fração aquosa	Atividade hipotensiva em ratos Wistar anestesiados com pentobarbital sobre ventilação mecânica controlada em modelo de hipertensão induzido pela L-NAME	Efeitos hipotensores reversíveis e dose-dependentes significativos	PIMENTA <i>et al.</i> , 1998

Fonte: o autor (2018)

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito do extrato etanólico e frações, obtidas a partir das folhas de *E. grandiflorus*, na redução da resistência vascular periférica em modelo *in vitro*.

3.2 Específicos

Preparar extrato etanólico e frações hexânica, clorofórmica e n-butanólica a partir de folhas de *E. grandiflorus*;

Realizar a caracterização fitoquímica do extrato etanólico e frações de *E. grandiflorus*;

Avaliar os mecanismos responsáveis pelos efeitos vasodilatadores em leito mesentérico perfundido isolado;

Avaliar possíveis efeitos vasodilatadores do extrato etanólico e frações hexânica, clorofórmica e n-butanólica nos leitos.

Investigar os mecanismos moleculares envolvidos nas respostas vasodilatadoras na melhor fração no tônus arteriolar mesentérico.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AISA, R.; YU, Z.; ZHANG, X.; MAIMAITIYIMING, D.; HUANG, L.; HASIM, A.; JIANG, T.; DUAN, M. The Effects of Aqueous Extract from *Nardostachys chinensis* Batalin on Blood Pressure and Cardiac Hypertrophy in Two-Kidney One-Clip Hypertensive Rats. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2017, p. 1-11, 2017.

ASSAD, A.L.D.; FERRO, A.F.P. Biodiversidade e sua utilização na Geração de Fitoterápicos. **Fármacos & Medicamentos**, v. 37, 2005.

ATANASOV, A.G.; WALTENBERGER, B., PFERSCHY-WENZIG, E.M; LINDER,, T.; WAWROSCHE, C.; UHRIN, P.; TEMML, V.; WANG, L.; SCHWAIGER, S.; HEISS, E.H.; ROLLINGER, J.M.; SCHUSTER, D.; BREUSS, J.M.; BOCHKOV, V.; MIHOVILOVIC, M. D.; KOPP, B.; BAUER, R.; DIRSCH, V.M.; STUPPNER, H. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnol Adv**, v. 33, n. 8, p. 1582–1614, 2015.

BARROS, W. M. de. Efeito do extrato hidroetanólico dos rizomas da *Simaba ferrugínea* ST. Hil. (SIMAROUBACEAE), sobre o comportamento e reprodução de ratas da Linhagem Wistar. Tese de Doutorado. São Paulo-SP: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2007.

BARROS, Z.A; PIMENTA, D.S; FIGUEIREDO, M.R; TIBIRIÇA, E. Efeitos hemodinâmicos do extrato bruto de *Echinodorus grandiflorus* em ratos normotensos e hipertensos. In: XVI Reunião Anual da FeSBE, 1999. Caxambú, MG. **Resumos da XVI Reunião Anual da FeSBE**, Caxambú, MG. p. 202.

BEVILAQUA, G. A. P; NEDEL, J. L. Caracterização morfofisiológica e padrões protéicos de genótipos de chapéu-de-couro. **Rev Bras Agrociência**, v. 9, n. 3, p. 215-220, 2003

BOTREL, R. T, RODRIGUES, L. A.; GOMES, L. J.; CARVALHO, D. A.; FONTES, M. A. L. Uso da vegetação nativa pela população local no município de Ingaí, MG, Brasil. **Acta Bot Bras.**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 143-156, Mar, 2006.

BRANT, L. C. C.; NASCIMENTO, B. R.; PASSOS, V. M. A.; DUNCAN, B. B.; BENSENÖR, I. J. M.; MALTA, D. C.; SOUZA, M. F. M.; ISHITANI, L. H.; FRANÇA, E.; OLIVEIRA, M. S.; MOONEY, M.; NAGHAVIL, M.; ROTH, G.; RIBEIRO, A. L. P. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. **Rev bras epidemiol.**, São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 116-128, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011b. 126p.
Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf Acesso em jan. 2018.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, v.2, 904p. 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf> Acesso em dez. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. 2017. 160 p.

BRASIL. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Consolidação da base de dados de 2011. Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica – CGIAE. 2011a. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Consolida_Sim_2011.pdf. Acesso em jan, 2018.

BRIASOULIS, A.; AGARWAL, V.; MESSERLI, F.H. Alcohol consumption and risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Hypertens**, v. 14, n. 11, p.792-796, 2012.

BRUGIOLO, A.S.; ALVES, C.C.; GOUVEIA, A.C.; DIAS, A.T.; RODRIGUES, M.F.; PACÍFICO, L.G.; AARESTRUP, B.J.; MACHADO, M.A.; DOMINGUES, R.; TEIXEIRA, H.C.; GAMEIRO, J.; FERREIRA A.P. Effects of aqueous extract of *Echinodorus grandiflorus* on the immune response in ovalbumin-induced pulmonary allergy. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v. 106, n. 6, p. 481-488, 2011.

BRUGIOLO, S.S.S. Avaliação da toxicidade do extrato aquoso liofilizado de chapéu-decouro (*Echinodorus grandiflorus*) em ratas prenhes. Tese de Doutorado. Juiz de Fora-MG: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2010.

CAETANO, R. S; SOUZA, A. C. R; FEITOZA, L. F. O uso de plantas medicinais utilizadas por frequentadores dos ambulatórios Santa Marcelina, Porto Velho - RO. **Saúde e Pesquisa**, v. 7, n. 1, p. 55-63, 2014.

CARDOSO, G.L.C.; PEREIRA, N.A.; LAINETTI, R. Avaliação das atividades antinociceptiva, antiinflamatória e diurética de chapéu-de-couro (*Echinodorus grandiflorus* [Cham. e Schl] Mitch., Alismataceae). **Rev. Bras. Farm.**, v.84, n.1, p.5-7, 2003.

CASTELO BRANCO, A.C.S. DINIZ, M.F.F.M., ALMEIDA, R.N.A., SANTOS, H.B.S., OLIVEIRA, K.M. RAMALHO, J.A., DANTAS, J.G. Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos de Ratos Wistar e Camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George. **R bras ci Saúde**, v. 15, n. 2, p. 209-214, 2011.

CELERMAJER, D. S.; SORENSEN, K. E.; GOOCH, V. M.; SPIEGELHALTER, D. J.; MILLER, O. I.; SULLIVAN, I. D.; LLOYD, J. K.; DEANFIELD, J. E.; Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v.340, p. 1111–1115, 1992.

CHENG, C.J.; RODAN, A.R.; HUANG, C.L. Emerging Targets of Diuretic Therapy. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 102, n. 3, p.420-435, 2017.

CONCEIÇÃO, F. G. Efeitos anti-hipertensivos e microcirculatórios do extrato hidroalcoólico de *Echinodorus grandiflorus* (chapéu de couro) em ratos espontaneamente hipertensos. Rio de Janeiro. 59p. **Msc in Sciences**. Trabalho de conclusão de curso de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro-RJ: Instituto Oswaldo Cruz. 2011.

CORREA, M. P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: IBDF, 1984.

CURB, J. D; BORHANI, N. O; BLASZKOWSKI, T. P; ZIMBALDI, N; FOTIU, S; WILLIAMS, W. Long-term Surveillance for Adverse Effects of Antihypertensive Drugs. **JAMA**, n.22, v. 253, p. 3263-3268, 1985.

DE GIUSTI, M; DITO, E; PAGLIARO, B; BUROCCHI, S; LAURINO, F. I; TOCCI, G. A survey on blood pressure levels and hypertension control in a sample of the Italian general population. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 10, n. 3, p. 129-135, 2012.

DE LUCA V.; SALIM, V.; ATSUMI, S.M.; YU, F. Mining the biodiversity of plants: a revolution in the making. **Science**, v. 336, n. 6089, p. 1658–1661, 2012.

DE MEDEIROS, P. M; LADIO, A. H; ALBUQUERQUE, U. P. Patterns of medicinal plant use by inhabitants of Brazilian urban and rural areas: a macroscale investigation based on available literature. **J Ethnopharmacol**, v. 150, n. 2, p. 720-746, 2013.

DING, D; LAWSON, K. D; KOLBE-ALEXANDER, T. L; FINKELSTEIN, E. A; KATZMARZYK, P. T; PRATT, W. V. M. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. **Lancet**, v. 388, v. 10051, p. 1311-1324, 2016.

DORRESTEIJN, J.A.; SCHROVER, I.M.; VISSEREN, F.L.; SCHEFFER, P.G.; OEY P.L.; DANSER, A.H.; SPIERING, W. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. **J Hypertens.**, v. 31, n. 2, p.393-403,2013.

DUTRA, R.C.; TAVARES, C.Z.; FERRAZ, S.O.; SOUSA, O.V.; PIMENTA, D.S. Investigação das atividades analgésica e anti-inflamatória do extrato metanólico dos rizomas de *Echinodorus grandiflorus*. **Rev bras Farmacogn**, v. 16, n. 4, p. 469-474, 2006.

FORD, E.S., AJANI, U.A.; CROFT, J.B.; CRITCHLEY, J.A.; LABARTHE, D.R.; KOTTKE T.E.; GILES, W.H.; CAPEWELL, S. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. **N Engl J Med**, v. 35, n. 23, p.2388–2398, 2007.

FRANCO, R. R; SILVA CARVALHO, D; DE MOURA, F. B. R; JUSTINO, A. B, SILVA, H. C. G; PEIXOTO, L. G; ESPINDOLA, F. S. Evaluation of α -amylase, α -glucosidase and lipase inhibitory activities of some medicinal plants used in type-2 Diabetes Mellitus and its anti-glycation and antioxidant roles. **J Ethnopharmacol**, v. 215, p. 140-146, 2017.

FRISHMAN, W.H.; BERAVAL, P.; CAROSELLA, C. Alternative and complementary medicine for preventing and treating cardiovascular disease. **Dis Mon**, v. 55, n.3, p. 121-199, 2009.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p.373-376, 1980.

GARCIA, E.D.E.F.; DE OLIVEIRA, M.A.; CANDIDO, L.C.; COELHO, F.M.; COSTA, V.V.; QUEIROZ-JUNIOR C.M.; BOFF, D.; AMARAL, F.A.; DE SOUZA, D.G.; TEIXEIRA, M.M.; BRAGA, F.C. Effect of the Hydroethanolic Extract from *Echinodorus grandiflorus* Leaves and a Fraction Enriched in Flavone-C-Glycosides on Antigen-Induced Arthritis in Mice. **Planta Med**, v. 82, n. 5, p.407-413, 2016a.

GARCIA, E.D.E.F.; DE OLIVEIRA, M.A.; DOURADO, L.P.; DE SOUZA, D.G.; TEIXEIRA, M.M. In Vitro TNF- α Inhibition Elicited by Extracts from *Echinodorus grandiflorus* Leaves and Correlation with Their Phytochemical Composition. **Planta Medica**, v. 82, n. 4, p.337-343, 2016b.

GARCIA, E.F. Antiedematogenic activity and phytochemical composition of preparations from *Echinodorus grandiflorus* leaves. **Phytomedicine**, v. 18, n. 1, p. 80-86, 2010.

GARLET, T. M. B; IRGANG, E. E. *Plantas medicinais utilizadas na medicina popular por mulheres trabalhadoras rurais de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, SP; v. 4, n.1, p. 9-18, 2001.

GORGUI J.; GORSHKOV, M.; KHAN, N.; DASKALOPOULOU, S.S. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women. **Can J Cardiol**, v. 30, n. 7, p.774-782, 2014.

GUESSOUS, I; BOCHUD, M; THELER, J. M; GASPOZ, J. M; PECHERE-BERTSCHI, A. 1999-2009. Trends in prevalence, unawareness, treatment and control of hypertension in Geneva, Switzerland. **PLoS One**, v. 7, n.6, e39877, 2012.

GUYTON, A. C. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. **Science**, v. 252, p. 1813-1816, 1991.

GUYTON, A. C.; COLEMAN, T. G.; COWLEY, A. V. JR.; SCHEEL, K. W.; MANNING, R. D. JR.; NORMAN, R. A. JR. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. **Am J Med**, v. 52, p. 584-594, 1972.

HALL, J.E.; CARMO, J.M.; SILVA, A.A.; JUNCOS, L.A.; WANG, Z.; HALL, M.E. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. **Int J Nephrol Renovasc Dis**, v. 18, n.7, p.75-88, 2014.

HALL, J.E.; CARMO, J.M.; SILVA, A.A.; WANG, Z.; HALL, M.E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. **Circ Res**, v. 116, n. 6, p. 991–1006, 2015.

HE, F.J.; MACGREGOR, G.A. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 52, n. 5, p. 363-82, 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (BGE). Sinopse do censo demográfico, 2010. Disponível em <<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/>>. Acesso em jan. 2018.

IDEI, N.; UKAWA, T.; KAJIKAWA, M.; IWAMOTO, Y.; FUJIMURA, N.; MARUHASHI, T.; MIKAMI, S.; MATSUMOTO, T.; KIHARA, Y.; CHAYAMA, K.; NOMA, K.; NAKASHIMA, A.; TAKAYANAGI, T.; MORIMOTO, H.; TSUJI, T.; HIGASHI, Y. A novel noninvasive and simple method for assessment of endothelial function: enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) using an oscillation amplitude measurement. **Atherosclerosis**, v. 229, p. 324–330, 2013.

JAMES, P. A.; OPARIL, S.; CARTER, B. L.; CUSHMAN, W. C.; DENNISON-HIMMELFARB, C.; HANDLER, J.; LACKLAND, D. T.; LEFEVRE, M. L.; MACKENZIE, T. D.; OGEDEGBE, O.; SMITH, S. C. JR.; SVETKEY, L. P.; TALER, S. J.; TOWNSEND, R. R.; WRIGHT, J. T. JR.; NARVA, A. S.; ORTIZ, E. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, p. 507-520, 2014.

JAMES, P.A.; OPARIL, S.; CARTER, B.L.; CUSHMAN, W.C.; DENNISON-HIMMELFARB, C.; HANDLER J.; LACKLAND, T.; LEFEVRE, M.L.; MACKENZIE, T.D.; OGEDEGBE, O.; SMITH, S.C.JR.; SVETKEY L.P.; TALER, S.J.; TOWNSEND, R.R.; WRIGHT, J.T. JR.; NARVA, A.S.; ORTIZ, E. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 5, p.507-520, 2014.

KLATSKY, A.L.; FRIEDMAN, G.D.; ARMSTRONG, M.A. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. **Circulation**. v. 73, n. 4, p.628-36, 1986.

KURTZ A. Renin release: sites, mechanisms, and control. **Annu Rev Physiol**, v. 73, p. 377-399, 2011.

KUVIN, J. T.; PATEL, A. R.; SLINEY, K. A.; PANDIAN, N. G.; SHEFFY, J.; SCHNALL, R. P.; KARAS, R. H.; UDELSON, J. E. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. **Am Heart J**, v. 146, p. 168–174, 2003.

LE BROcq, M.; LESLIE, S. J.; MILLIKEN, P.; MEGSON, I. L. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. **Antioxid Redox Signal**, v. 10, n. 9, p. 1631-74, 2008.

LEE, I. M. SHIROMA, E. J.; LOBELO, F.; PUSKA, P.; BLAIR, S. N.; KATZMARZYK, P. T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**, v. 380, p. 219–229, 2012.

LESSA, M.A., ARAÚJO, C.V., KAPLAN, M.A., PIMENTA, D., FIGUEIREDO, M.R., TIBIRIÇÁ, E. Antihypertensive effects of crude extracts from leaves of *Echinodorus grandiflorus*. **Fundam Clin Pharmacol**, v. 22, n. 2, p.161–168, 2008.

LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH N, P.R.; COLLINS, R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual bloodpressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p.1903-13, 2002; Erratum in: *Lancet*. v. 61, n. 936, p.1060, 2003.

LIONAKIS, N; MENDRINOS, D; SANIDAS, E; FAVATAS, G; GEORGOPOULOU, M. Hypertension in the elderly. **World J Cardiol**, v. 4, n. 5, p. 135-147, 2012.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas, 2ª ed. Instituto Plantarum. São Paulo: Editora Nova Odessa. 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LUDMER, P. L.; SELWYN, A. P.; SHOOK, T. L.; WAYNE, R. R.; MUDGE, G. H.; ALEXANDER, R. W.; GANZ, P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **N Engl J Med**, v. 315, p.1046–1051, 1986.

LUNARDI, R.F. In vitro antioxidant capacity of tea of *Echinodorus grandiflorus*, "leather hat," in Wistar rat liver. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 86, n. 3, p. 1451- 1462, 2014.

MALTA, D. C; ANDRADE, S. S; STOPA, S. R; PEREIRA, C. A; SZWARCOWALD, C. L, SILVA JR, J. B. Brazilian lifestyles: National Health Survey results, 2013]. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 24, n. 2, p. 217-226, 2015.

MANCIA, G.; FAGARD, R.; NARKIEWICZ, K.; REDÓN, J.; ZANCHETTI, A.; BÖHM, M.; CHRISTIAENS, T.; CIFKOVA, R.; DE BACKER, G.; DOMINICZAK, A.; GALDERISI, M.; GROBBEE D.E.; JAARSMA, T.; KIRCHHOF, P.; KJELDSSEN, S.E.; LAURENT, S.; MANOLIS, A.J.; NILSSON, P.M.; RUILOPE, L.M.; SCHMIEDER, R.E.; SIRMES, P.A.; SLEIGHT, P.; VIIGIMAA, M.; WAEBER, B.; ZANNAD, F.; TASK FORCE MEMBERS. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, v. 34, n. 28, p.2159-219, 2013.

MANSUR, A.P.; FARAVATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: an update. **Arq Bras Cardiol**, v.99, n. 2, p.755–761, 2012

MANSUR, A.P.; FAVARATO, A.P. Tendências da Taxa de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. **Arq Bras Cardiol**. 2016; [online].

MARQUES, A. M; PROVANCE, D. W; KAPLAN, M. A. C; FIGUEIREDO, M. R. *Echinodorus grandiflorus*: Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. **Food Chem Toxicol**, n. 109, pt 2, p. 1032-1047, 2017.

MARUHASHI, T.; KIHARA, Y.; HIGASHI, Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. **J Hypertens**, 2018.

MAYET, J.; HUGHES, A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. **Heart**, v. 89, p. 1104-1109, 2003.

MEEKS, W. M. Pathophysiology of hypertension in the elderly. **Semin Nephrol**, v. 22, n. 1, p. 65-70, 2002.

MION JR, D.; PIERIN, A. M. G.; BENSENOR, I. M.; MARIN, J. C. M.; COSTA, K. R. A; HENRIQUE, L. F. O.; ALENCAR, N. P.; COUTO, R. C.; LAURENTI, T. E.; MACHADO, T. A. O. Hipertensão arterial na cidade de São Paulo: prevalência referida por contato telefônico. **Arq Bras Cardiol.**, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 99-106, 2010.

MISSOURI BOTANICAL GARDEN. *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli. Disponível em: <<http://www.tropicos.org>>. Acesso em jan, 2018.

PAN, S.H.; ZHOU, S.F.; GAO, S.H.; YU, Z.L.; ZHANG, S.F.; TANG, M.K.; SUN, J.N.; MA, D.K.; HAN, Y.F.; FONG, W.F. KO, K.M. New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM's outstanding contribution to modern therapeutics. **Evid Based Complement Alternat. Med.** 2013

PICON, R.V.; FUCHS, F.D.; MOREIRA, L.B.; FUCHS, S.C. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. **Am J Hypertens**, v. 26, n. 4, p. 541-548, 2013.

PIMENTA, D.S. Contribuição a ecologia, cultivo e validação do uso de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli (Chapéu de Couro) /Contribution the ecology, culture and validation of the use of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli (Chapéu de Couro). Tese de Doutorado. Rio de Janeiro-RJ: Instituto Oswaldo Cruz, 2002.

PRANDO, T.B.L.; BARBOZA, L.N.; ARAÚJO, V.O.; GASPAROTTO, F.M.; SOUZA, L.M.; LOURENÇO, E.L.L.; GASPAROTTO JUNIOR, A. Involvement of bradykinin B2 and muscarinic receptors in the prolonged diuretic and antihypertensive properties of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli. **Phytomedicine**, v. 23, n. 11, p. 1249-1258, 2016.

PRANDO, T.B.L.; BARBOZA, L.N.; GASPAROTTO, F.M.; ARAÚJO, V.O.; TIRLONI, C.A.S.; DE SOUZA, L.M.; LOURENÇO, E.L.L.; GASPAROTTO JUNIOR, A. Ethnopharmacological investigation of the diuretic and hemodynamic properties of native species of the Brazilian biodiversity. **J Ethnopharmacol.** v. 174, n. 4, p. 369-378, 2015.

RIBEIRO, R. D. E. A.; DE BARROS, F.; DE MELO, M. M.; MUNIZ, C.; CHIEIA, S.; WANDERLEY, M. G.; GOMES, C.; TROLIN, G.. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo, Brasil. **J Ethnopharmacol**, v. 24, n.1, p. 19-29, 1988.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. VII Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Rev Bras Hipertens**, v. 107, n. 3, supl 3, 2016.

SCALA, L.C.; BRAGA, F.D.JR.; CASSANELLI, T.; BORGES, L.M.; WEISSHEIMER, F.L. Hipertensão arterial e atividade física em uma capital brasileira. **Arq Bras Cardiol**, v.88, n. 4, p. 452-457, 2015.

SCALA, L.C.; MAGALHÃES, L.B.; MACHADO, A. **Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica**. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole; 2015. 5p.

SEIDEL, E.; SCHOLL, U. I.; Genetic Mechanisms of Human Hypertension and their Implications for Blood Pressure Physiology. **Physiol Genomics**, v. 49, n. 11, p. 630-652, 2017.

SHWEIKI, D.; ITIN, A.; SOFFER, D.; KESHET, E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. **Nature**, v. 359, n. 6398, p. 843-845, 1992.

SICA, D.A. Diuretic-Related Side Effects: Development and Treatment. **J Clin Hypertens**, v. 6, n. 9, p. 532-544, 2004.

SINGH, S.; SHANKAR, R.; SINGH, G. P. Prevalence and Associated Risk Factors of Hypertension: A Cross-Sectional Study in Urban Varanasi. **Int J Hypertens**, v. 2017, 2017.

SOFOFORA, A.E.O.; ONAYADE, A. The Role and Place of Medicinal Plants in the Strategies for Disease Prevention. **Afr J Tradit Complement Altern Med**, v. 10, n. 5, p. 210-229, 2013.

SOUZA, V.C., LORENZI, H. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2005.

STRADA, C. L.; LIMA, K. C.; SILVA, V. C.; RIBEIRO, R. V.; DORES, E. F. G. C.; DALL'OGGIO, E. L.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; CARLOS A. CAROLLO, A. C.; MARTINS, D. T. O.; JÚNIOR, P. T. S. Isoviteixin as marker and bioactive compound in the antinociceptive activity of the Brazilian crude drug extracts of *Echinodorus scaber* and *E. grandiflorus*. **Rev bras farmacogn.**, Curitiba, v. 27, n. 5, p. 619-626, 2017.

SUSALIT, E.; AGUS, N.; EFFENDI, I.; TJANDRAWINATA, R.R.; NOFIARNY, D.; PERRINJAQUET-MOCSETTI T.; VERBRUGGEN, M. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. **Phytomedicine**, v. 18, n.4, p. 251-258, 2011.

TABASSUM, N.; AHMAD, F. Role of natural herbs in the treatment of hypertension. **Pharmacogn Rev**, v. 5, n. 9, p. 30-40, 2011.

TANAKA, C. M. A.; RADKE, V. S. C. O.; SILVA, C. C. NAKAMURA, V.; OLIVEIRA, P. L.; KATO, L.; OLIVEIRA, C. M. A. Abietatrienes diterpenoids from *Sagittaria montevidensis* SSP *Montevidensis*. **Quím. Nova**, v. 33, n. 1, p. 30-32, 2010.

TANAKA, C. M. A.; SARRAGIOTTO, M. H.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; MARSAIOLI, A. J. A cembrane from *Echinodorus grandiflorus*. **Phytochemistry**, v. 44, n. 8, p. 1547-1549, 1997.

TIBIRIÇÁ, E.; ALMEIDA, A.; CAILLEAUX, S.; PIMENTA, D.; KAPLAN, M.A.; LESSA, M.A.; FIGUEIREDO, M.R. Pharmacological mechanisms involved in the vasodilator effects of extracts from *Echinodorus grandiflorus*. **J Ethnopharmacol**, v. 111, n. 1, p. 50-55, 2007.

VANE, J. R.; ANGGARD, E. E.; BOTTING, R. M. Regulatory functions of the vascular endothelium. **N Engl J Med**, v. 323, p. 27-36, 1990.

VAZ, M.S.M. Efeito anti-hiperuricêmico do extrato etanólico das folhas de *Echinodorus macrophyllus* e avaliação do potencial genotóxico e mutagênico in vivo. Dissertação de Mestrado. Dourados-MS: Universidade Federal da Grande Dourados. 2015

VERMA, S.; BUCHANAN, M. R.; ANDERSON, T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. **Circulation**, v. 108, n. 17, p. 2054-2059, 2003.

VIRDIS, A; GIANNARELLI, C; NEVES, M. F; TADDEI, S; GHIADONI, L. Cigarette smoking and hypertension. **Curr Pharm Des**, v. 16, p.2518-2525, 2010.

WEBER, M.A.; SCHIFFRIN, E.L.; WHITE, A.; MANN, S.; LINDBOLM, L.H.; KENERSON J.G.; FLACK, J.M.; CARTER, B.L.; MATERSON, B.J.; RAM, C.V.; COHEN, D.L.; CADET, J.C.; JEAN-CHARLES R.R.; TALER, S.; KOUNTZ, D.; TOWNSEND, R.R.; CHALMERS, J.; RAMIREZ, A.J.; BAKRIS, G.L.; WANG, J.; SCHUTTE, A.E.; BISOGNANO, J.D.; TOUYZ, R.M.; SICA, D.; HARRAP, S.B. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **J Hypertens**, v. 32, n. 1, p.3-15, 2014.

WHO. World Health Organization. **Obesity and overweight**. 2018b. Disponível em: <<https://goo.gl/1bTpbL>>. Acesso em 01 de abril de 2018.

WHO. World Health Organization. **Global Healthy Observatory (data)**. Raised blood pressure, 2018a. Disponível em: <<https://goo.gl/3JhYpL>>. Acesso em 01 de abril de 2018.

WHO. World Health Organization. The World Traditional Medicines Situation, in Traditional medicines: Global Situation, Issues and Challenges. World Health Organization, Geneva. 3:1–14. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: dez. 2017.

ZHAO, D.; QI, Y.; ZHENG, Z.; WANG, Y.; ZHANG, X.Y.; LI, H.J.; LIU, H.H.; ZHANG, X.T.; DU, J.; LIU, J. Dietary factors associated with hypertension. **Nat Rev Cardiol**, v. 8, n. 8, p. 456-465, 2011.

5 APÊNDICE



A pedido da autora o Apêndice foi retirado do pdf.

6 ANEXOS

PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Dourados-MS, 30 de outubro de 2017.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada *"Investigação etnofarmacológica dos efeitos cardiovasculares e renais de Echinodorus grandiflorus"*, registrada sob o protocolo de nº 35/2017, sob a responsabilidade de *Marcio Eduardo de Barros e Enaile Salviano de Carvalho* – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 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 da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFGD) da Universidade Federal da Grande Dourados, *ad referendum*.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/11/2017 a 30/12/2017
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus</i>
Nº de animais	100
Peso/idade	90 dias
Sexo	100 fêmeas
Origem	Biotério Central da Universidade Federal da Grande Dourados- UFGD

Melissa Negrão Sepulveda
Coordenadora CEUA