

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

**Avaliação do efeito cardioprotetor exercido por nanoformulações produzidas a partir de
dois extratos vegetais em ratos espontaneamente hipertensos**

MARIA MEDINA DE AZEVEDO

**Dourados – MS
2025**

MARIA MEDINA DE AZEVEDO

Avaliação do efeito cardiovascular exercido por nanoformulações produzidas a partir de dois extratos vegetais em ratos espontaneamente hipertensos

Área do CNPq: Farmacologia

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. Arquimedes Gasparotto Junior

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Monique Assis de Vasconcelos Barros

Dourados – MS
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

A994a Azevedo, Maria Medina De

Avaliação do efeito cardioprotetor exercido por nanoformulações produzidas a partir de dois extratos vegetais em ratos espontaneamente hipertensos [recurso eletrônico] / Maria Medina De Azevedo. -- 2025.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Arquimedes Gasparotto Junior.

Coorientadora: Monique Assis de Vasconcelos Barros.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2025.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Hipertensão arterial. 2. Gestação. 3. *Atthalea phalerata*. 4. *Pfaffia paniculata*. I. Gasparotto Junior, Arquimedes . II. Barros, Monique Assis De Vasconcelos. III. 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.



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR MARIA MEDINA DE AZEVEDO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "FARMACOLOGIA".

Aos vinte e seis dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e cinco, às oito horas, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada **"Avaliação do Efeito Cardiovascular Exercido por Nanoformulações Produzidas a Partir de Dois Extratos Vegetais em Ratos Espontaneamente Hipertensos"**, apresentada pela mestranda Maria Medina de Azevedo, do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Arquimedes Gasparotto Junior/UFGD (presidente/orientador), Prof. Dr. Marcio Eduardo de Barros/UFGD (membro titular interno), Prof.^a Dr.^a Ariany Carvalho dos Santos/UFGD (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após a candidata ter apresentado a sua Dissertação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 26 de fevereiro de 2025.

Documento assinado digitalmente
gov.br ARQUIMEDES GASPAROTTO JUNIOR
Data: 26/02/2025 09:51:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Arquimedes Gasparotto Junior
Presidente/orientador

Documento assinado digitalmente
gov.br MARCIO EDUARDO DE BARROS
Data: 26/02/2025 13:31:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marcio Eduardo de Barros
Membro Titular Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br ARIANY CARVALHO DOS SANTOS
Data: 26/02/2025 14:42:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Ariany Carvalho dos Santos
Membro Titular Externo

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais,
de todos os ensinamentos que me
deram, o mais valioso foi o de
sempre acreditar que os sonhos são
possíveis!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre me acalmar em momentos de crise e me mostrar qual caminho seguir;

Aos meus pais, Carlos e Miriam, que ao longo da vida abdicaram de seus próprios sonhos para que eu pudesse viver os meus, sem o amor, carinho e apoio de vocês eu nada seria;

Ao meu parceiro de vida, melhor amigo e esposo, Maickon, que me ajudou, ouviu e apoiou, obrigada por ter sido minha fortaleza durante o processo;

Ao meu orientador, professor Arquimedes, por me acolher, me aconselhar nessa jornada e me auxiliar quando tudo parecia perdido;

Aos meus amigos, Larissa, Matheus e Thaelen, por sempre estarem ao meu lado e nunca soltarem minha mão;

A todos os membros do grupo de pesquisa LEFaC, obrigada por me ajudarem de corpo e alma e fazerem esse projeto acontecer, em especial Maria Luiza, Aline, Gabriela, Katiana, Annye e Joyner, Thaylla, Bianca e João, a ajuda de vocês foram a base para que no final as coisas dessem certo, mais uma vez, muito obrigada!

EPÍGRAFE

Não é sobre chegar no topo
do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que
o caminho te fortaleceu
Trem Bala – Ana Vilela

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa de ocorrência no Brasil de *A. phalerata*

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drugs Administration)

HAC – Hipertensão Arterial Crônica

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HELLP – Hemólise; Elevação; Enzimas Hepáticas; Plaquetas baixas (Hemolyses, Elevated, Liever enzymes, Low platelets)

NO – Óxido Nítrico

NOS – Óxido Nítrico Sintase

OMS – Organização Mundial da Saúde

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PNPIC - Política Nacional de Políticas Integradas

SIEHG – Sociedade Internacional Para o Estudo da Hipertensão na Gestação

SHG – Síndromes Hipertensivas Gestacionais

SUS – Sistema Único de Saúde

Avaliação do efeito cardiovascular exercido por nanoformulações produzidas a partir de dois extratos vegetais em ratos espontaneamente hipertensos

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) consiste em uma doença crônica caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. É uma condição multifatorial que atinge 30% da população mundial, tornando-se um desafio significativo para a saúde pública. Com base nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a ação de duas nano formulações produzidas a partir de espécies vegetais na abordagem de patologias envolvendo hipertensão arterial. No estudo inicial, o óleo de *Athalea phalerata*, conhecido popularmente como acuri, foi extraído e analisado. As nanocápsulas foram preparadas pelo método de nanoprecipitação, depois caracterizadas. Para a experimentação animal, três protocolos foram realizados usando ratos machos espontaneamente hipertensos (SHR). No primeiro protocolo, ratos SHR anestesiados tiveram a artéria carótida canulada para mensuração da pressão arterial. Na sequência, receberam doses distintas de nanocápsulas de acuri (1, 3 e 10 mg/kg), enalapril (5 mg/kg) ou veículo (solução salina 0,9%; 100 μ l por 100 g de peso corporal), permitindo assim a avaliação aguda da pressão arterial. No segundo protocolo experimental, grupos distintos de ratos SHR receberam terapia oral prolongada (sete dias); nanocápsulas de acuri (1, 3 e 10 mg/kg), enalapril (5 mg/kg) ou veículo (água filtrada; 100 μ l por 100 g de peso corporal) foi administrado. No oitavo dia de experimento, os animais foram anestesiados e operados para permitir a mensuração da pressão arterial via artéria carótida por 35 minutos. No terceiro protocolo, grupos de ratos SHR tiveram a artéria femoral esquerda canulada e ligada a uma bomba de infusão. L-NAME (7 mg/kg/min) e azul de metileno (150 nmol/kg/min) foram infundidos; por via intraperitonal, uma dose única de DDA (0,1 mg/kg); TEA 400 (μ mol/kg); ou nanocápsulas de acuri (3 mg/kg) foram administradas. Cada rato recebeu uma substância e, após a administração, a pressão arterial foi registrada por 35 minutos. Os resultados obtidos demonstraram uma atividade anti-hipertensiva significativa tanto nas avaliações agudas, quanto no manejo prolongado. Além disso, os dados obtidos sugerem o envolvimento da liberação do óxido nítrico e da abertura dos canais de potássio dependentes de cálcio. Para a segunda avaliação referente ao uso de nano formulações para a terapia da hipertensão arterial, foi avaliada a capacidade de nanopartículas de ouro estabilizadas no extrato aquoso de *Pfaffia paniculata* (AuNPs-PP), popularmente conhecidas

como ginseng brasileiro, em promover ação anti-hipertensiva e garantir segurança reprodutiva de ratas fêmeas SHR. Os animais foram colocados para acasalamento e a presença de espermatozoides no lavado vaginal indicou o primeiro dia de gestação. Logo após, os animais foram randomicamente distribuídos e receberam terapêutica oral, por 18 dias, com o AuNPs-PP (0,03, 0,1 e 0,3 mg/kg), anlodipino (5 mg/kg) e veículo (água filtrada; 100 µl por 100 g de peso corporal). Durante todo o período experimental foram monitorados os possíveis sinais de toxicidade. No final do período experimental e antes da eutanásia, os animais foram submetidos à coleta de urina, eletrocardiograma, medida direta da pressão arterial, retirada do leito vascular mesentérico e coleta de sangue para as análises bioquímicas. Após a eutanásia, o útero gravídico e os ovários foram retirados para a avaliação de diferentes parâmetros reprodutivos. Além disso, o coração foi retirado para as análises morfométricas e histopatológicas. A intervenção com as AuNPs-PP não exerceu atividade diurética ou anti-hipertensiva, bem como não impactou os resultados do eletrocardiograma e a reatividade em leito vascular mesentérico. Os parâmetros bioquímicos séricos e a histopatologia cardíaca não foram alterados por nenhum dos procedimentos realizados. Nenhuma alteração significativa foi também observada nos diferentes índices e parâmetros reprodutivos, demonstrando uma possível ação protetora exercida pelas AuNPs-PP em ratas SHR prenhas. Os dados obtidos demonstram que o tratamento prolongado com AuNPs-PP não promoveu ação cardioprotetora, e não apresentaram impacto no desenvolvimento gestacional. Apesar dos dados demonstrarem uma possível segurança gestacional ao longo do tratamento, estudos adicionais são recomendados para investigação dos mecanismos envolvidos.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial, Óleo de Acurí, Gestação, Ginseng brasileiro, *Atthalea phalerata*, *Pfaffia paniculata*.

Evaluation of the cardiovascular effect of nanoformulations produced from two plant extracts in spontaneously hypertensive rats

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension is a chronic disease characterized by elevated systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg. It is a multifactorial condition that affects around 30% of the world's population, making it an important public health problem. Based on this context, the aim of this study was to evaluate the effects of two nanoformulations produced from plant species in the treatment of situations involving hypertension. In the first study, the oil of *Athalea phalerata*, popularly known as acurí, was extracted and characterized. Nanocapsules were prepared using the nanoprecipitation method and subsequently analyzed and characterized. In regard to animal experimentation, three experimental protocols were carried out using male spontaneously hypertensive rats (SHR). In the first protocol, anesthetized SHR rats had their carotid arteries cannulated to measure blood pressure. Subsequently, animals received different doses of acurí nanocapsules (1, 3 and 10 mg/kg), enalapril (5 mg/kg) or vehicle (0.9% saline solution; 100 μ l per 100 g of body weight), thus allowing acute assessment of blood pressure. For the second experimental set, different groups of SHR rats received prolonged oral treatment (seven days), with the acurí nanocapsules (1, 3 and 10 mg/kg), enalapril (5 mg/kg) or vehicle (filtered water; 100 μ l per 100 g body weight). On the eighth day of the experiment, animals were anesthetized and operated on, to allow blood pressure measurements via carotid artery for 35 minutes. For the third protocol, different groups of SHR rats had the left femoral artery cannulated and connected to an infusion pump, followed by the administration of L-NAME (7 mg/kg/min); methylene blue (150 nmol/kg/min) was continuously infused; a single dose of DDA (0.1 mg/kg); TEA 400 (μ mol/kg); or acuri nanocapsules (3 mg/kg) were administered intraperitoneally; each animal received only one substance and after administration, blood pressure was recorded for 35 minutes. The results obtained showed significant antihypertensive activity both in acute evaluations and in prolonged treatment. Furthermore, data obtained suggests the involvement of nitric oxide release and the opening of calcium-dependent potassium channels. The second study evaluated the ability of gold nanoparticles stabilized in the extract of *Pfaffia paniculata* (AuNPs-PP), popularly known as Brazilian ginseng, to promote antihypertensive effect and ensure reproductive safety in female SHR rats. The animals were mated and the presence of sperm in the vaginal lavage indicated the first day of pregnancy. Animals were then randomly

assigned to receive oral treatment, for 18 days, with AuNPs-PP (0.03, 0.1 and 0.3 mg/kg), anlodipine (5 mg/kg) and vehicle (filtered water; 100 µl per 100 g body weight). Possible signs of toxicity were monitored throughout the experimental period. At the end of the experimental period and before euthanasia, the animals underwent urine collection, electrocardiogram, direct measurement of blood pressure, removal of the mesenteric vascular bed and blood collection for biochemical analysis. After euthanasia, the gravid uterus and ovaries were removed to assess different reproductive parameters. Heart was also removed for morphometric and histopathological analysis. Treatment with AuNPs-PP did not exert diuretic or antihypertensive activity, nor did it impact the results of the electrocardiogram and the reactivity in the mesenteric vascular bed. Serum biochemical parameters and cardiac histopathology were not altered by any of the treatments. No significant changes were also observed in the different reproductive indices and parameters, demonstrating the absence of gestational toxicity. The data obtained allows us to conclude that treatment with AuNPs-PP does not induce cardioprotective effects or reproductive toxicity in pregnant SHR rats.

Keywords: Systemic hypertension, Acurí oil, Pregnancy, Brazilian ginseng, *Atthalea phalerata*, *Pfaffia paniculata*.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	14
2.REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica	15
2.2. Síndromes Hipertensivas Gestacionais.....	17
2.2.1.Hipertensão crônica durante a gestação.....	18
2.2.2.Hipertensão gestacional.....	19
2.2.3.Pré-eclâmpsia.....	20
2.2.4.Hipertensão crônica/ gestacional sobreposta por pré-eclâmpsia	21
2.3.Nanoformulações	22
2.4.1 <i>Atthallea phalerata</i>	26
2.4.2 <i>Pfaffia paniculata</i>	27
3.OBJETIVOS	30
3.1.Objetivo geral.....	30
3.4. Objetivos Específicos.....	30
4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
5.ANEXOS	40
5.1.Artigo 1	41
5.2.Artigo 2	52
6.CONCLUSÃO.....	73
7.APÊNDICES	74
6.1 Aprovação da comissão de ética no uso de animais, artigo 1	75
6.2 Aprovação da comissão de ética no uso de animais, artigo 2	76

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) corresponde à condição clínica em que os níveis pressóricos são constantemente elevados, com a pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e a pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (Mitchell, 1971; James *et al.*, 2014). Quando há a presença crônica da HAS no organismo ocorrem danos exclusivos que facilitam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, doença renal e acidente vascular cerebral (AVC) (Bidani; Griffin, 2004; MacMahon *et al.*, 2008; Unger *et al.*, 2020). Para o desenvolvimento da patologia no organismo é necessário a combinação de fatores genéticos e epigenéticos; devido ao aumento constante de casos, passou a ser considerado como um problema de saúde pública (Furberg *et al.* 2017).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 33% da população global coexista com a pressão arterial elevada e, nos últimos 30 anos, o número de indivíduos afetados dobrou, passando de 650 milhões para 1,3 bilhão (Organização Mundial da Saúde, 2023). O Brasil segue a tendência global, considerando que 27,9% da população brasileira está diagnosticada com hipertensão arterial, sendo as mulheres as mais afetadas (Ministério da Saúde, 2025). Uma das manifestações da elevação da pressão arterial no organismo pode ocorrer durante a gravidez, a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (SIEHG) estabelece que a ocorrência da hipertensão arterial durante a gravidez pode ocorrer de quatro maneiras distintas (hipertensão crônica pré-existente à gravidez, hipertensão gestacional, hipertensão sobreposta por pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia), formando o grupo classificado como Síndromes Hipertensivas Gestacionais (SHG) (Tranquilli *et al.*, 2014).

As SHG correspondem a segunda causa de morte materna no Brasil e a sua ocorrência no organismo além de estabelecer um quadro de risco, pode provocar agravos clínicos tanto para a mãe como para o bebê. Assim como ocorre com a HAS, as SHG apresentam predomínio nas populações mais pobres, fato que pode interferir diretamente no tratamento, uma vez que impacta nas condições de aquisição de medicamentos (Magee *et al.*, 2016; Barroso *et al.*, 2021). Nesse contexto, destacam-se as plantas medicinais, tradicionalmente usadas pela humanidade para fins farmacológicos e que, ainda hoje correspondem à principal fonte de tratamento para uma parcela da população (Patrício *et al.*, 2022; Coals *et al.*, 2024). Este fato levou a OMS a estabelecer o uso de ervas terapêuticas como um dos pilares para a promoção dos cuidados primários em saúde, manifestação reconhecida pelo governo brasileiro através da criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) que autoriza o uso de

plantas medicinais no Sistema Único de Saúde (SUS) e incentiva pesquisas a respeito do uso, eficácia e segurança das principais espécies usadas no país (Antonio *et al.*, 2014; Kluge *et al.*, 2018; Habimorad *et al.*, 2020).

Plantas no geral possuem mecanismos bioquímicos complexos que promovem a formação de metabólitos secundários, moléculas que podem exercer efeito farmacológico no organismo humano (Piasecka *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2023), estudos relacionados a esses compostos representaram um grande avanço na farmacologia, com a morfina sendo um exemplo notável, pois simboliza o primeiro alcaloide isolado de um vegetal e atualmente se iguala a um dos principais analgésicos utilizados globalmente (Wicks *et al.*, 2021; Yeshi *et al.*, 2022). Novas tecnologias são desenvolvidas para ampliar a eficácia de medicamentos no corpo, como as nano formulações (Anand *et al.*, 2022). Preparadas com partículas nanométricas (1-1000 nm), as nano formulações vêm ganhando destaque devido à possibilidade de intensificar a ação do medicamento no sistema, controlar a liberação na corrente sanguínea e facilitar a entrada de compostos no interior das células, representando uma das principais formas de potencialização farmacológica no corpo humano, em especial de substâncias extraídas de plantas (Medina *et al.*, 2007; Noruzi, 2015).

Este trabalho avaliou o efeito cardiovascular de nano formulações feitas a partir de dois extratos vegetais. O estudo se baseia na importância do uso de plantas medicinais e na relevância da hipertensão arterial e síndromes hipertensivas gestacionais. A primeira pesquisa determinou o mecanismo de ação de nanocápsulas produzidas com o óleo de *Athalea phalerata*, o acurí, em relação ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica, enquanto a segunda análise avaliou o potencial cardioprotetor e a segurança gestacional exercida por nanopartículas de ouro estabilizadas no extrato de *Pfaffia paniculata*, o ginseng brasileiro, em ratas SHR prenhas. Ambos os estudos focaram na avaliação de nano formulações vegetais em relação ao sistema cardiovascular, com a hipertensão arterial sistêmica como doença subjacente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica

Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representa um importante e crescente problema de saúde pública, tendo sido responsáveis por 74% dos óbitos registrados ao nível global no ano de 2019. No Brasil os dados são igualmente alarmantes, uma vez que durante o mesmo período, foram registrados 730 mil óbitos devido às DCNT (Castellano-Tejedor, 2022;

Ministério da Saúde, 2025). A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é classificada como uma doença crônica não transmissível. Corresponde a uma condição sistêmica e multifatorial, caracterizada pelos valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (Barroso *et al.*, 2021). O estabelecimento da HAS proporciona maior risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças renais e diabetes mellitus. A HAS desenvolve-se a partir de fatores genéticos, epigenéticos e socioeconômicos, tornando o seu diagnóstico e prevenção complexos e individuais (Oparil *et al.*, 2018).

Em relação à prevalência, estima-se que ao redor do mundo, 33% dos adultos entre 30 e 79 anos convivam com a HAS. No entanto, quatro a cada cinco pessoas diagnosticadas com hipertensão não realizam o tratamento de forma adequada. Entre 1990 e 2019, o número de pessoas diagnosticadas com HAS dobrou, passando de 650 milhões para 1,3 bilhões. Estima-se que 78% se encontram nos países de baixa e média renda, sendo as regiões mais populosas as mais acometidas (Organização Mundial da Saúde, 2025). No Brasil, entre os anos de 2006 e 2023, houve um aumento de 5,3% dos casos referidos, passando de 22,6% para 27,9%, sendo a região sudeste e, em especial, a cidade do Rio de Janeiro as localizações de maiores índices da enfermidade (Stopa *et al.*, 2022; Ministério Da Saúde, 2025).

O organismo humano é dotado de mecanismos que visam buscar a regulação fisiológica da pressão arterial. Dentre eles, um dos mais notáveis, é o sistema renina- angiotensina- aldosterona. A queda da pressão de perfusão sanguínea renal, mudanças na concentração tubular de cloreto de sódio e a estimulação nervosa simpática são meios de ativação da cascata de reações que liberam a renina na circulação, catalisando a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, que por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), produzirá a angiotensina II. A angiotensina II produz vasoconstrição sistêmica, liberação de aldosterona e estimulação simpática reflexa, tendo como resultado o aumento da pressão arterial (Guyton, 1990; Bernal *et al.*, 2023). O consumo excessivo de sal leva à expansão do volume do fluido extracelular, aumentando o débito cardíaco e a concentração tubular de sódio, o que ativa o sistema- renina- aldosterona e contribui para o aumento da pressão arterial (Nishimoto *et al.*, 2024).

Em consonância com esse processo é possível citar o papel do óxido nítrico (NO) na regulação da pressão arterial. O ON é um mediador biológico que exerce ação no endotélio vascular. É produzido pela família de enzimas chamada óxido nítrico sintase (NOS), sendo o cálcio endotelial o maior estímulo para a produção dessas moléculas, que podem acontecer por interação receptor-agonista e pelo estresse de cisalhamento (Moncada *et al.*, 1989; Modun; Giustarini *et al.*, 2014)). As isoformas responsáveis pela atuação na regulação da PA são a eNOS

ou NOS III, tendo como atuação fisiológica a produção contínua de óxido nítrico no organismo, promovendo a vasodilatação, regulação da agregação plaquetária na parede vascular e efeitos antioxidantes (Alderton; Cooper *et al.*, 2001; Sobrevia *et al.*, 2016; Tenopoulou; Doulias, 2020). No entanto, doenças como a obesidade e o diabetes influenciam na produção e biodisponibilidade do ON, acarretando a inativação da eNOS e exercendo impactos significativos no organismo, em especial na regulação da pressão arterial (Choromańska *et al.*, 2020; Panda *et al.*, 2022).

O tratamento da HAS é composto tanto por meios farmacológicos, quanto por meios não farmacológicos. Dentre as medidas que não requerem medicações, a principal recomendação consiste em mudanças no estilo de vida, adoção de uma dieta equilibrada e práticas regulares de atividades físicas. Dessa forma, há uma regulação na ingestão de sódio, redução da obesidade e consequente diminuição da ocorrência dos mecanismos envolvidos na desregulação da pressão arterial, melhorando os valores basais da PA e reduzindo os riscos cardiovasculares associados (Verma *et al.*, 2021). Entretanto, quando as medidas não farmacológicas não surtem efeitos, ou quando há evidências de lesões em órgãos alvos é necessário o uso de fármacos para a regulação da pressão arterial. Nesse contexto, é possível citar as seguintes classes farmacológicas: betabloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da renina e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (Zisaki; Miskovic; *et al.*, 2015; Unda Villafuerte *et al.*, 2020; Barroso *et al.*, 2021).

2.2. Síndromes Hipertensivas Gestacionais

A hipertensão gestacional representa um relevante problema de saúde pública, considerando que equivale a um quarto das mortes maternas na América Latina (OMS, 2011). As síndromes hipertensivas gestacionais (SHG) correspondem a um sistema de classificação das condições clínicas em que a mulher gestante apresenta níveis de PA sistólica ≥ 140 mm Hg e PA diastólica ≥ 90 mm Hg. A presença da HAS durante a gestação estabelece a categorização de alto risco, tanto para a mãe, quanto para o bebê, devido à possibilidade de complicações clínicas (Ministério Da Saúde, 2022). A análise de cada estado clínico ocorre de acordo com seu mecanismo fisiopatológico. Atualmente, a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gestação (SIEHG) estabelece quatro condições que fazem parte dessa classificação, sendo eles: hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (com

proteinúria ou sem proteinúria associada) e hipertensão crônica/ gestacional sobreposta por pré-eclâmpsia (Brown; De Swiet, 1999; Tranquilli *et al.*, 2014)

Durante o processo gestacional, o organismo feminino passa por uma série de adaptações anatômicas e fisiológicas para promover a nutrição fetal e consequentemente garantir uma gestação saudável (Tan; Tan, 2013). Já nas primeiras semanas, ocorre a elevação do volume sanguíneo, devido ao crescimento da demanda exercida pelo útero. A hipervolemia progressiva causa impacto direto no débito cardíaco, que se eleva para assegurar a perfusão de órgãos como útero, rins e placenta (Pritchard, 1965; Ueland *et al.*, 1969). Em uma gestação saudável, os valores de pressão arterial permanecem normais, e em alguns casos, podem apresentar leve queda. Isso acontece devido ao processo de angiogênese das artérias uterinas, em especial nas artérias espiraladas, onde se verifica a perda das camadas musculares presentes na parede do vaso sanguíneo, promovendo a diminuição da resistência vascular periférica, garantindo redução de pressão ao mesmo tempo que se tem aumento do fluxo sanguíneo (PERAÇOLI *et al.*, 2019) (Melchiorre *et al.*, 2012; Melchiorre *et al.*, 2016).

Diagnosticar de forma rápida e correta qual a síndrome hipertensiva que acomete a gestação é essencial para a prescrição do tratamento, uma vez que as condições clínicas possuem fisiopatologias distintas (Peraçoli *et al.*, 2019). Em casos em que a gestante apresenta PA sistólica ≥ 160 mm Hg, deve ser considerado um caso de urgência, optando pelo uso de nifedipino e/ou hidralazina. Em relação as gestantes com valores de PA abaixo do valor de corte para urgência, não existe um consenso a respeito do tratamento farmacológico, ficando a critério do médico a escolha da terapia medicamentosa. No entanto, vem crescendo na literatura evidências que reforçam o uso de medicação a partir do momento em que a gestante apresenta PAS ≥ 140 mm Hg, evitando complicações futuras. No mais, em casos em que há lesões dos órgãos alvo ou a possibilidade iminente de pré-eclâmpsia, recomenda-se o início da terapia medicamentosa e suplementação com sulfato de magnésio (Barroso *et al.*, 2021; Magee *et al.*, 2016; Sinkey *et al.*, 2020).

2.2.1 Hipertensão crônica durante a gestação

Hoje em dia, são considerados casos de hipertensão arterial crônica (HAC) quando a paciente possui os seguintes níveis pressóricos: PAS ≥ 140 mm Hg e PAD ≥ 90 mm Hg, identificados antes da 20ª semana de gravidez, ou condição clínica diagnosticada antes do período de prenhez (Battarbee *et al.*, 2020). A HAC corresponde a uma das principais causas

de acometimento materno e de complicações gestacionais, aumentando de 1,7% para 3,7% dos casos, nos anos de 2008 a 2021 nos Estados Unidos. A HAC é um dos fatores primordiais de problemas na gravidez no Brasil, acometendo de 1 a 1,5% das gestações. Entre as mulheres que fazem parte deste grupo, de 13 a 40% enfrentarão problemas como pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (Leonard *et al.*, 2024). HELLP é um acrônimo que recolhe as primeiras letras das alterações envolvidas: hemólise/ hemolyses (H), elevação/ elevated (EL), enzimas hepáticas/ liver enzymes (L) e baixas plaquetas/ low platelets (LP). Esta condição equivale a uma das principais complicações causadas pela SHG, representando o comprometimento sistêmico do organismo materno e podendo resultar na morte tanto da mãe quanto do bebê (Rath *et al.*, 2000).

Ao contrário dos outros distúrbios que compõem as SHG, são os danos provocados pela condição pré-existente da situação de HAC (no organismo materno) que impactarão nos mecanismos fisiológicos de adaptação à gestação, uma vez que a fisiopatologia da doença já provoca um processo inflamatório crônico, aumento da resistência vascular periférica e débito cardíaco elevado. Essas alterações em conjunto tornam o sistema vascular (artérias uterinas e artérias espiraladas) resistentes aos estímulos bioquímicos e fisiológicos para o relaxamento, influenciando diretamente os níveis de pressão arterial. Essas alterações impactam a correta adaptação do organismo à gestação, fator que associado à ocorrência do processo inflamatório crônico pode contribuir para o agravamento do quadro, favorecendo a ocorrência da pré-eclâmpsia (Sass *et al.*, 1990; Tihonen *et al.*, 2007).

2.2.2 Hipertensão gestacional

A hipertensão gestacional corresponde à condição clínica em que a gestante apresenta elevação da pressão arterial após a 20ª semana de gestação, sem proteinúria ou alterações metabólicas associadas, bem como ausência de diagnóstico prévio de HAC (Kattah; Garovic, 2013). Em linhas gerais, mulheres que possuem esse estado são categorizadas como gestação de risco, é importante enfatizar que elementos como idade, etnia, presença de comorbidades e circunstâncias socioeconômicas são decisivos para o progresso do quadro clínico. Nesse contexto, é essencial a realização de um pré-natal eficiente e direcionado, a fim de evitar complicações, sendo a pré-eclâmpsia a principal delas (Kintiraki *et al.*, 2015; Ministério Da Saúde, 2022).

A fisiopatologia da hipertensão gestacional não é definida por completo, mas a diferença entre o mecanismo da hipertensão crônica e a hipertensão induzida pela gestação é reconhecida,

tornando-as duas condições clínicas distintas (Brown *et al.*, 2018). Na gestação acometida pela hipertensão crônica são os danos fisiológicos previamente provocados os responsáveis pelo risco gestacional. Por outro lado, alguns estudos apontam que a hipertensão causada pela gestação pode estar ligada a fatores genéticos, assim como pode estar relacionado a falhas no processo de adaptação fisiológica, principalmente durante a placentação (Furuya *et al.*, 2008; Wei *et al.*, 2022).

2.2.3. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é uma síndrome multifatorial, caracterizada pela elevação da PA, associada a proteinúria e/ou alterações hematológicas e bioquímicas. Dentre as síndromes hipertensivas gestacionais é a mais prevalente, acometendo aproximadamente 16,5% das gestações ao nível mundial, sendo responsável por aproximadamente 60.000 mortes maternas todos os anos (ACOG, 2019). Ao redor do território brasileiro, complicações devido à pré-eclâmpsia sempre foram uma questão de saúde pública, tendo em média 5,2 casos a cada 1.000 nascidos vivos, sendo as regiões menos desenvolvidas as mais acometidas pela condição (Giordano *et al.*, 2014). Guida *et al.* (2022) evidenciou que há um crescimento de ocorrências de pré-eclâmpsia no Brasil, com 6,7 instâncias a cada 1.000 nascidos vivos. Por outro lado, os autores relatam que há maiores esforços em diagnosticar e tratar a condição em todo o território nacional.

O mecanismo fisiopatológico da pré-eclâmpsia, embora não totalmente elucidado, é reconhecido como uma doença que impacta a placenta e se relaciona com o processo de angiogênese (especialmente das artérias espiraladas) e com os mecanismos imunológicos envolvidos na placentação (Stegers *et al.*, 2010). A placentação normalmente ocorre através da adaptação fisiológica do organismo materno, e envolve a remodelação dos vasos sanguíneos. As artérias uterinas passam por divisões que podem terminar tanto no miométrio, onde estão localizadas as artérias basais, quanto no espaço intervilo, onde se formam as artérias espirais. Essas adaptações fazem parte do mecanismo fisiológico que garante o fluxo sanguíneo para o feto, mantendo a irrigação sanguínea necessária para um bom desenvolvimento gestacional (Osol; Mandala, 2009)

Um dos mecanismos de adaptação fisiológica consiste em converter as artérias espirais, destinadas a pequenos suportes teciduais, em grandes vasos de fluxo sanguíneo. Acredita-se que em pacientes pré-eclâmplicas ocorram falhas que impactam no processo de remodelação

arterial, fazendo com que o remodelamento vascular gere vasos de calibres menores do que o ideal (Staff *et al.*, 2022). A avaliação e comparação de artérias espiraladas provenientes tanto de placentas acometidas pela pré-eclâmpsia, quanto de placentas saudáveis, corrobora esse argumento, uma vez que as amostras pré-eclâmpicas apresentam em média 200 μm de diâmetro, contra 500 μm das artérias provenientes de placentas saudáveis (Robertson *et al.*, 1967).

Ganha destaque a possibilidade de a isquemia placentária estar presente desde o início da gestação. Isso ocorre porque os citotrofoblastos de gestações pré-eclâmpicas parecem apresentar anormalidades na diferenciação dos fenótipos epitelial e endotelial. O subtipo endotelial é o responsável por promover a invasão arterial, dando início ao remodelamento. Nessa etapa, naturalmente, são expressos diversos marcadores, destacando-se a caderina endotelial vascular e as integrinas $\alpha 1\beta 1$ e $\alpha \nu\beta 3$, compostos ausentes em mulheres acometidas pela doença (Zhou *et al.*, 1997). De forma adicional, é válido citar a provável desregulação dos mecanismos antioxidantes e pró-oxidantes, fazendo com que o organismo não tenha total controle sobre o processo de apoptose e estresse oxidativo, facilitando a ocorrência do processo inflamatório de modo exacerbado (Burton *et al.*, 2009; Kurlak *et al.*, 2023).

Dentre as complicações que podem ocorrer a partir da presença da pré-eclâmpsia, a eclâmpsia corresponde a um dos acometimentos de maior importância. Apesar de ser uma síndrome relativamente rara, trata-se de uma condição de urgência médica, tendo em vista que a gestante apresenta cefaleia intensa, distúrbios visuais e convulsões (Karumanchi; Lindheimer, 2008; Liu *et al.*, 2011). Além disso, a intercorrência mais comum relacionada a pré-eclâmpsia está no estabelecimento da síndrome HELLP. Quando a paciente evolui para essas condições, significa que há o acometimento sistêmico provocado por reações autoimunes, representando riscos de sofrimento fetal, ruptura hepática, distúrbios de coagulação, hemorragias e morte (AloizoS *et al.*, 2013; Rath; Faridi *et al.*, 2000).

2.2.4. Hipertensão crônica/ gestacional sobreposta por pré-eclâmpsia

Corresponde à condição clínica em que a gestante possui hipertensão crônica ou apresentou hipertensão induzida pela gestação, e evoluiu para o estabelecimento da pré-eclâmpsia. O diagnóstico pode ser realizado a partir da detecção da elevação da proteinúria ou alterações dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. A evolução da doença representa

agravamento do quadro clínico da paciente, e em alguns casos, envolvendo a antecipação do parto como medida de emergência (Tranquilli *et al.*, 2014; Ministério da Saúde, 2022).

2.3. Nanoformulações

Durante a década de 1960, o médico alemão Paul Erlich propôs a pesquisa de modelos farmacêuticos que facilitassem a liberação controlada de fármacos na circulação sanguínea, sendo essa a ideia precursora do que seria o uso da nanotecnologia na produção de medicamentos (Bayda *et al.*, 2019). A principal característica das nano formulações é a composição por partículas de tamanho entre 1 e 1000 nm. Isso permite melhor manipulação da formulação e projeção de propriedades físico-químicas. Aumenta também a superfície de contato, potencializando a ação farmacológica. Baseado nessas possibilidades, pesquisas envolvendo nano formulações correspondem a uma das principais áreas dentro da tecnologia farmacêutica, uma vez que permitem a liberação prolongada e controlada do fármaco, e também possibilita melhores condições de absorção (Devalapally *et al.*, 2007; Blanco *et al.*, 2015).

As nano formulações correspondem a uma alternativa para carreadores farmacológicos no organismo. A criação de um nanossistema ideal, ocorre a partir do equilíbrio entre farmacologia, farmacocinética e química, tanto do fármaco, quanto da nanopartícula. Nesse contexto, é necessário atentar-se a fatores como tamanho da partícula, formato e material de composição, sendo essas características essenciais para o estabelecimento do tempo na circulação sanguínea, ativação do sistema imunológico e processos de endocitose celular (Zhang *et al.*, 2015; Shen *et al.*, 2019). Atualmente, existem diversos protocolos disponíveis para a produção de nanocarreadores. No que diz respeito aos materiais de composição, ganham destaque: polímeros, dendrímeros, lipídios, metais (ouro e prata) e ácidos nucleicos. No que diz respeito à estrutura, os principais são: esferas, cápsulas, micelas, lipossomas e polimerossomas. A escolha do material e o formato para a composição da formulação dependem do objetivo farmacológico que se busca alcançar (Letchford; Burt, 2007; Verma *et al.*, 2021).

Dentre os protocolos existentes, os lipossomas são estudados por seu sucesso como carreadores farmacológicos. Além disso, os lipossomas foram os primeiros nanocompostos aprovados pela Food and Drugs Administration (FDA) (Almeida *et al.*, 2020). Trata-se de uma vesícula em formato esférico composta de camadas lipofílicas que são intercaladas entre duas camadas hidrofílicas. A escolha para nano formulações compostas por lipossomas geralmente ocorre devido às propriedades de bio distribuição e regulação de dosagem, bem como o

direcionamento até o local desejado (Shah *et al.*, 2020). As nanoesferas são partículas de 1 a 1000 nm, cujo tamanho varia conforme o polímero usado em sua composição. Elas podem exibir duas fases, hidrofílica e hidrofóbica, o que facilita a distribuição do composto no organismo (Allen *et al.*, 2019). Normalmente, a superfície das nanoesferas é hidrofóbica, intensificando a interação com o sangue. Os meios de acoplamento do fármaco à partícula podem ser realizados através da aplicação das seguintes técnicas: dissolução, aprisionamento, encapsulamento, adsorção ou ligação química (Mahjoubin-Tehran *et al.*, 2024).

Por outro lado, as nanocápsulas correspondem a sistemas vesiculares, usados principalmente para o transporte de óleos e compostos hidrofóbicos. Essa característica ocorre devido à formação estrutural das nanocápsulas, tendo em vista que o fármaco é confinado a um reservatório ou cavidade, que poderá ser revestida tanto de polímeros quanto por membranas, inviabilizando o contato do núcleo com a água, característica responsável por tornar as nanocápsulas as principais escolhas para o transporte de óleos no organismo (Yurgel *et al.*, 2013; Nasr; Abdel-Hamid, 2015). O mecanismo de montagem das nanocápsulas pode ser realizado de duas formas: automontagem: ocorre quando os blocos de lipídios ou polímeros se encontram (em meio aquoso) e formam os blocos vesiculares; ou método de casca: ocorre quando se utiliza um molde para formar a vesícula de polímero. (Johnston *et al.*, 2006).

Nanopartículas são caracterizadas por possuírem diâmetro ente 1 – 1000 nm, o tamanho reduzido confere as partículas maior superfície de contato, fator que potencializa a ação do composto, favorecendo o uso desse composto para fins farmacêuticos (Zuhrotun *et al.* 2023). Dentre os materiais que podem ser utilizados para a elaboração de nanopartículas, os metais, em especial o ouro, se destacam pela facilidade de produção e apresentar um bom desempenho como carreador de medicamentos, facilitando o processo de endocitose celular, em especial células cancerígenas (Blanco *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2023). Apesar do promissor avanço com nanopartículas de ouro, ainda há a possibilidade de intoxicação no organismo, uma vez que pode ocorrer o acúmulo de nanopartículas em órgãos como fígado e baço (Missaoui *et al.*, 2018). Atualmente, a síntese verde representa o procedimento de estabilização de nanopartículas de ouro em extratos vegetais, uma operação que diminui a toxicidade e auxilia na amplificação de compostos presentes em plantas medicinais para o tratamento de enfermidades, podendo ser essa uma alternativa a formulações contendo metabolitos secundários (Hathout, 2022; Muddapur *et al.*, 2022; Shen *et al.*, 2019).

2.4. Plantas Medicinais

O uso de espécies vegetais para fins medicinais é tão antigo quanto as civilizações. Acredita-se que os primeiros humanos tenham aprendido a usar as plantas como medicamentos através da observação, desenvolvendo o conhecimento de forma empírica (Lipp, 1996). Ao longo da história, foram registrados diversos exemplos da importância botânica para o desenvolvimento farmacológico, tal como o papiro de Ébers, datado aproximadamente de 1500 a.C. Consiste na coletânea médica mais antiga do mundo, reunindo mais de 700 espécies e detalhando de forma minuciosa as principais preparações usadas naquele período (“Papyrus Ebers”, 1912; Šantić *et al.*, 2017).

A evolução do conhecimento popular produziu informações e categorização das plantas de acordo com suas propriedades terapêuticas. Nesse contexto, resalta-se o salgueiro *Salix* spp., popularmente utilizado devido às propriedades antipiréticas e anti-inflamatórias. Corresponde à primeira espécie vegetal estudada e catalogada com rigor científico, fato que permitiu o isolamento da salicina, precursor do ácido acetilsalicílico, princípio ativo da Aspirina® (Desborough; Keeling, 2017; Montinari *et al.*, 2019). Após a revolução industrial e a consolidação da indústria farmacêutica, a produção de medicamentos quimicamente sintetizados tornou-se comum, fazendo com que o uso de plantas para fins medicinais caísse em desuso, passando a ser considerado uma prática cultural (Jones, 2011).

Entretanto, os estudos envolvendo as plantas medicinais ainda correspondem a uma das principais fontes de descobertas de novas moléculas com potencial farmacológico (Ali *et al.*, 2021; Romano *et al.*, 2021). Nesse contexto, destacam-se alguns importantes exemplos, tais como a digoxina, extraída de *Digitalis* spp. o manejo da insuficiência cardíaca, e a quinina, extraída de *Chinchona* spp., o primeiro composto químico a ser utilizado no tratamento da malária (Achan *et al.*, 2011; Khandelwal *et al.*, 2024).

A evolução do conhecimento científico permitiu elucidar que as propriedades farmacológicas das plantas remetem à sua capacidade de produção dos metabólitos secundários. Trata-se de moléculas produzidas em diferentes estruturas das plantas, podendo apresentar diferenças de concentração e propriedades biológicas, dependendo do estágio de desenvolvimento (Erb; Kliebenstein, 2020). Na literatura, é possível encontrar referências a diversos metabólitos secundários, porém, os terpenoides, flavonoides e alcaloides são as moléculas que comumente apresentam resultados mais favoráveis para o desenvolvimento de novos fármacos (García-Lafuente *et al.*, 2009; Bergman *et al.*, 2019; Bhambhani *et al.*, 2021). Nesse contexto, é possível citar a morfina, alcaloide isolado da papoula (*Papaver somniferum*) em 1806, o mais notável representante desse grupo, uma vez que corresponde ao principal

analgésico de alta eficácia, disponível até a contemporaneidade (Christrup, 1997; Laux-Biehlmann *et al.*, 2013).

Desde a declaração de Alma-Ata, a OMS reconhece o uso de plantas como medida terapêutica e a classifica como Medicina Tradicional, estabelecendo a fitoterapia como um dos pilares da promoção dos cuidados primários de saúde (Almeida *et al.*, 2018; Hone *et al.*, 2018). Apesar da fitoterapia, na maioria dos casos, ser uma opção complementar à medicina convencional, o emprego de espécies vegetais para fins farmacológicos ainda representa a principal fonte de tratamento das populações mais pobres, sendo uma prática comum em todo o mundo (Sen; Samanta, 2014). Levando em consideração essa realidade, a OMS ressalta a importância do desenvolvimento de pesquisas a respeito do uso seguro de plantas como medicamentos, principalmente em países em desenvolvimento (World Health Organization, 2013).

Atualmente, estipula-se que existam pelo menos 400 mil espécies vegetais em todo o mundo, no entanto, estima-se que nem 10% tenham sido investigadas a respeito das suas propriedades farmacológicas (Ali *et al.*, 2021). A América Latina, apresenta uma elevada biodiversidade, sendo o Brasil o principal representante, sobretudo pela presença da Floresta Amazônica (Elisabetsky; Shanley, 1994; Pedrollo *et al.*, 2016). Estudos etnobotânicos mostram que a diversidade biológica e cultural do território nacional afeta o consumo de plantas pela população. Assim, é possível observar regiões no Norte do país em que o baixo índice de desenvolvimento humano faz com que a população, especialmente as ribeirinhas, utilizem as plantas como a única fonte de tratamento. Por outro lado, nas regiões mais desenvolvidas como o Sul e Sudeste, a população utiliza as plantas medicinais principalmente como complemento à medicina convencional (Pedrollo *et al.*, 2016; Pio *et al.*, 2018; Coals *et al.*, 2024; Higa *et al.*, 2024).

Independente do motivo que leve a população a recorrer ao uso de espécies vegetais para fins medicinais, é inegável a aptidão dos brasileiros ao tratamento com os produtos naturais (Elisabetsky; Wannmacher, 1993; De Souza *et al.*, 2021; Antonio Pereira *et al.*, 2023). Visando o reconhecimento da tradição popular, bem como proporcionar um uso seguro e alinhado as diretrizes da OMS, o Ministério da Saúde promulgou em 2006 a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), na qual reconhece tanto as plantas medicinais quanto os fitoterápicos como medida terapêutica. Aliado a esse pensamento, em 2008 foi estabelecida a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, cujas principais diretrizes correspondem a fomentação de pesquisas e desenvolvimento tecnológico a respeito das plantas

O fruto da espécie possui um grande valor econômico e cultural para as regiões de produção, pois além de ser usado para a extração do óleo da semente, também representa fonte de alimentos para as famílias que moram nessas regiões. Em relação à composição química, foi possível observar no extrato aquoso preparado a partir de folhas maceradas, a alta presença de esteroides, em especial o colesterol, compostos fenólicos, saponinas, taninos, flavonoides, cumarinas e glicosídeos cardiotônicos. Todos esses compostos podem estar diretamente relacionados aos efeitos medicinais relatados pela população (Cardoso Coimbra *et al.*, 2020).

Levando em consideração o costume ancestral de utilizar o uso do óleo de acuri para propósitos medicinais, é possível encontrar na literatura estudos referentes à toxicidade exercida pela espécie. Freitas de Lima *et al.* (2016) demonstraram por um ensaio de toxicidade realizado com ratos Wistar (machos e fêmeas) ausência de citotoxicidade e genotoxicidade durante tratamento prolongado, apesar dos autores reforçarem a necessidade da realização de estudos adicionais. Em consonância, Freitas de Lima *et al.* (2017) demonstraram em um ensaio de toxicidade aguda e subaguda com ratos Wistar (machos e fêmeas) a ausência de alterações nos padrões de alimentação, consumo de água e ganho de peso. Além disso, nenhuma morte foi registrada durante todo o período experimental.

Em relação a atividade biológica, Freitas de Lima *et al.* (2018) evidenciaram que ratas Wistar tratadas com 700 mg/kg de óleo de *A. phalerata* apresentaram redução significativa do edema de pata induzido pela carragenina. De fato, foi demonstrado que o edema teve redução favorável em todas as fases de desenvolvimento, sendo que o tratamento atuou diretamente nos mediadores químicos da inflamação, dentre eles a histamina e prostaglandinas. Em consonância aos resultados *in vivo*, Freitas de Lima *et al.* (2018) demonstraram a capacidade de diferentes concentrações do óleo de acuri induzir a produção de óxido nítrico e inibir a ação das enzimas Ciclooxigenases 1 (COX1) e COX2.

2.4.2 *Pfaffia paniculata*

A espécie *P. paniculata* (Mart.) Kuntze, popularmente conhecida como suma, fáfia e ginseng brasileiro, pertence ao gênero *Pfaffia* Mart., família Amaranthaceae. É considerada um semi arbusto, podendo chegar até 2 metros de altura. Apresenta raízes com tubérculos grossos, geralmente associados a traços humanoides, sendo essa uma característica da espécie (Oliveira, 1986). Normalmente, apresenta flores esbranquiçadas e folhas lanceadas em tons esverdeados

com até 12 cm de comprimento, sendo o período de florescimento entre os meses de fevereiro, em relação à disponibilidade, a *P. paniculata* ocorre em regiões abertas e próximas a rios, sendo possível encontrar a espécie na bacia amazônica e nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso e Santa Catarina (Marchioretto *et al.*, 2010).

No início do século XXI, a *P. paniculata* representava um dos maiores volumes de vendas relacionadas a plantas medicinais no Brasil. Tal fato, deve-se a alguns fatores, incluindo a semelhança física e farmacológica com o Ginseng coreano (*Panax ginseng*), e principalmente a crença popular decorrente dos povos originários que habitavam a bacia amazônica, pois atribuíam à *P. paniculata* o nome de ‘para tudo’, uma vez que a espécie é utilizada popularmente no tratamento de diversas patologias. Apesar do uso de todas as partes da *P. paniculata* para fins terapêuticos, a raiz é a principal escolha da população. A estrutura possui de 3 a 4 cm de comprimento, tendo coloração intermediária entre marrom e amarelo. Sendo subterrânea, possui como principal característica o crescimento irregular em espessura, decorrente do desenvolvimento de anéis provenientes do tecido meristemático, que por sua vez dão origem a 18 sucessivas faixas vasculares colaterais, sendo responsáveis pela aparência com traços humanóides (Gosmann *et al.*, 2003). Foi a partir do extrato metanólico, produzido a partir do pó da raiz de *P. paniculata*, que foi isolado em 1983 o ácido páfico, pertencente à classe dos noriterpenóides, que corresponde ao principal metabolito da espécie. Estudos posteriores demonstraram a presença de 3 saponinas que receberam o nome de pfaffosídeos A, B e C, e pfaffine A e B, pertencentes à classe dos noriterpenóides, todos esses compostos são encontrados apenas na *P. paniculata*, podendo ser usados para a caracterização da espécie. No mais, também é possível encontrar esteroides e triterpenóides, que podem auxiliar no desempenho biológico apresentado pela planta (Takemoto *et al.*, 1983; Nishimoto *et al.*, 1984; Li *et al.*, 2010). (Ratés; Gosmann, 2002). A possibilidade de aplicação da *P. paniculata* para o tratamento de diversos sintomas a categoriza como um adaptógeno, termo usado para representar a capacidade de uma planta atuar como reguladora metabólica natural, elevando a proteção do organismo diante estímulos estressantes (Mendes; Carlini, 2007).

Apesar do uso de todas as partes da *P. paniculata* para fins terapêuticos, a raiz é a principal escolha da população. A estrutura possui de 3 a 4 cm de comprimento, tendo coloração intermediária entre marrom e amarelo. Sendo subterrânea, possui como principal característica o crescimento irregular em espessura, decorrente do desenvolvimento de anéis provenientes do tecido meristemático, que por sua vez dão origem a 18 sucessivas faixas vasculares colaterais, sendo responsáveis pela aparência com traços humanóides (Gosmann *et al.*, 2003). Foi a partir do extrato metanólico, produzido a partir do pó da raiz de *P. paniculata*, que foi isolado em

1983 o ácido páfico, pertencente a classe dos noriterpenóides, que corresponde ao principal metabolito da espécie. Estudos posteriores demonstraram a presença de 3 saponinas que receberam o nome de pfaffosideos A, B e C, e pfaffine A e B, pertencentes a classe dos noriterpenóides, todos esses compostos são encontrados apenas na *P. paniculata*, podendo ser usados para a caracterização da espécie. No mais, também é possível encontrar esteroides e triterpenóides, que podem auxiliar no desempenho biológico apresentado pela planta (Takemoto *et al.*, 1983; Nishimoto *et al.*, 1984; Li *et al.*, 2010).

Levando em consideração o costume popular em aplicar a raiz de *P. paniculata* para o tratamento de diversas patologias, é possível encontrar na literatura diversos estudos referentes a ação biológica da espécie. Em relação a atividade antimicrobiana, pouco se sabe, entretanto, estudos demonstraram resultados satisfatórios do extrato glicólico produzido a partir do pó da raiz de ginseng brasileiro em reduzir o crescimento de bactérias com elevada importância clínica, dentre elas *Klebsiella pneumonia* e *Pseudomonas aeruginosa* (Paula-Ramos *et al.*, 2016), bem como apresentou atividade antifúngica frente espécies do gênero *Cândida*, em especial *Candida albicans*, reduzindo o seu crescimento e diminuindo a produção do biofilme (Miranda *et al.*, 2024).

Desde o isolamento do ácido páfico e a identificação das saponinas presentes na raiz de *P. paniculata*, sabe-se do potencial anticancerígeno da espécie. Estudos *in vitro* foram realizados com células de carcinoma mamário metastático humano (MCF-7) tratadas com o extrato butanólico produzido a partir da raiz da espécie, evidenciou a diminuição do crescimento celular, sendo possível observar o aumento no número de morte celular e alterações nas organelas citoplasmáticas, provocando inviabilidade celular (Nagamine *et al.*, 2009). Já em relação aos estudos *in vivo* com camundongos é possível encontrar relatos sobre a capacidade do extrato butanólico obtido do pó da raiz de *P. paniculata* em reduzir a incidência de lesões hepáticas (pré-neoplásicas), bem como aumentar a presença de infiltrado inflamatório no tecido hepático, demonstrando uma possível ação inflamatória desencadeada pelo tratamento (Da Silva *et al.*, 2005). De modo geral, a presença de saponinas na composição química da espécie pode ser uma possível explicação para os resultados apontados, uma vez que a literatura reconhece o efeito inflamatório e imunogênico exercido por essa classe de compostos (Da Silva *et al.*, 2010; Vieira *et al.*, 2010).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos cardioprotetores exercidos por nanocápsulas produzidas a partir de óleo de *Athalea phalerata* em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e avaliar a segurança gestacional exercida por nanopartículas de ouro estabilizadas em extrato aquoso de *Pfaffia paniculata* em ratas SHR prenhas.

3.4. Objetivos Específicos

- Avaliar o potencial antihipertensivo agudo exercido por nanocápsulas produzidas a partir do óleo do fruto de *A. phalerata* em ratos SHR;
- Investigar o potencial antihipertensivo exercido por nanocápsulas produzidas a partir do óleo do fruto de *A. phalerata* após tratamento prolongado em ratos SHR;
- Avaliar o mecanismo de ação antihipertensivo das nanocápsulas produzidas a partir do óleo de *Atthalea phalerata* em ratos SHR;
- Investigar o potencial cardioprotetor exercido por nanopartículas de ouro estabilizadas no extrato aquoso de *P. paniculata* após tratamento prolongado em ratas prenhas SHR;
- Avaliar parâmetros gestacionais de ratas prenhas SHR após o tratamento com nanopartículas de ouro estabilizadas no extrato aquoso de *P. paniculata*;

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHAN, J. *et al.* Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. **Malaria Journal**, v. 10, p. 144, 24 maio 2011.

ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 133, n. 1, p. 1, jan. 2019.

AGARWAL, G. S. *et al.* Pregnancy-Induced Hypertension Pathophysiology and Contemporary Management Strategies: A Narrative Review. **Cureus**, v. 16, n. 7, p. e63961, [s.d.].

ALDERTON, W. K. *et al.* Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **Biochemical Journal**, v. 357, n. Pt 3, p. 593–615, 1 ago. 2001.

ALI, S. I. *et al.* Medicinal plants: Treasure for antiviral drug discovery. **Phytotherapy research: PTR**, v. 35, n. 7, p. 3447–3483, jul. 2021.

ALLEN, S. D. *et al.* On the advancement of polymeric bicontinuous nanospheres toward biomedical applications. **Nanoscale Horizons**, v. 4, n. 2, p. 258–272, 1 mar. 2019.

ALMEIDA, B. *et al.* Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 23, p. 5672, 1 dez. 2020.

ALMEIDA, G. *et al.* [Primary health care in the Region of the Americas 40 years after the Alma-Ata Declaration Atenção primária à saúde na Região das Américas 40 anos após a Declaração de Alma-Ata]. **Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, v. 42, p. e104, 2018.

ALOIZOS, S. *et al.* HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. **Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 33, n. 4, p. 331–337, maio 2013.

ANTONIO, G. D. *et al.* Phytotherapy in primary health care. **Revista De Saude Publica**, v. 48, n. 3, p. 541–553, jun. 2014.

ANTONIO PEREIRA, I. *et al.* Traditional Plants Used in Southern Brazil as a Source to Wound Healing Therapies. **Chemistry & Biodiversity**, v. 20, n. 2, p. e202201021, fev. 2023.

ARRUDA, J. C. DE *et al.* Conhecimento ecológico tradicional da ictiofauna pelos quilombolas no Alto Guaporé, Mato Grosso, Amazônia meridional, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 13, p. 315–329, ago. 2018.

BARROS, M. A. V. *et al.* Low-protein diet does not alter reproductive, biochemical, and hematological parameters in pregnant Wistar rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 6, p. e6602, 2018.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.

BATTARBEE, A. N. *et al.* Chronic hypertension in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 222, n. 6, p. 532–541, jun. 2020.

BAYDA, S. *et al.* The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 112, 27 dez. 2019.

BERGMAN, M. E. *et al.* Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. **Molecules**, v. 24, n. 21, p. 3961, 1 nov. 2019.

BHAMBHANI, S. *et al.* Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3374, 3 jun. 2021.

BLANCO, E. *et al.* Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 941–951, set. 2015.

- BROWN, M. A. *et al.* Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. **Hypertension**, v. 72, n. 1, p. 24–43, jul. 2018.
- BROWN, M. A.; DE SWIET, M. Classification of hypertension in pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 13, n. 1, p. 27–39, 1999.
- BURTON, G. J. *et al.* Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. **Placenta**, v. 30, n. 6, p. 473–482, jun. 2009.
- CARDOSO COIMBRA, M. *et al.* Physicochemical characterization of the pulp oil of bacuri *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. (Arecaceae). **Ciencia y Tecnología Agropecuaria**, v. 21, n. 3, dez. 2020.
- CARNEIRO, C. S. *et al.* *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) methanolic extract reduces angiogenesis in mice. **Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie**, v. 58, n. 6, p. 427–431, ago. 2007.
- CHOROMAN'SKA, B. *et al.* The Impact of Hypertension and Metabolic Syndrome on Nitrosative Stress and Glutathione Metabolism in Patients with Morbid Obesity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1057570, 9 set. 2020.
- CHRISTRUP, L. L. Morphine metabolites. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 41, n. 1 Pt 2, p. 116–122, jan. 1997.
- COALS, P. G. R. *et al.* Ethnopharmacology, ethnomedicine, and wildlife conservation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 333, p. 118399, 28 out. 2024.
- COOKE, I. D. The corpus luteum. **Human Reproduction**, v. 3, n. 2, p. 153–156, fev. 1988.
- DA SILVA, T. C. *et al.* Inhibitory effects of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) on preneoplastic and neoplastic lesions in a mouse hepatocarcinogenesis model. **Cancer Letters**, v. 226, n. 2, p. 107–113, 26 ago. 2005.
- DA SILVA, T. C. *et al.* *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) roots decrease proliferation and increase apoptosis but do not affect cell communication in murine hepatocarcinogenesis. **Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie**, v. 62, n. 2, p. 145–155, mar. 2010.
- DE MELLO, J. F. Plants in traditional medicine in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 2, n. 1, p. 49–55, mar. 1980.
- DE SOUZA, P. *et al.* Promising Medicinal Plants with Diuretic Potential Used in Brazil: State of the Art, Challenges, and Prospects. **Planta Medica**, v. 87, n. 1–02, p. 24–37, fev. 2021.
- DESBOROUGH, M. J. R.; KEELING, D. M. The aspirin story - from willow to wonder drug. **British Journal of Haematology**, v. 177, n. 5, p. 674–683, jun. 2017.
- DEVALAPALLY, H.; CHAKILAM, A.; AMIJI, M. M. Role of Nanotechnology in Pharmaceutical Product Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 10, p. 2547–2565, out. 2007.

DREADEN, E. C. *et al.* The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 7, p. 2740–2779, 7 abr. 2012.

ELISABETSKY, E.; SHANLEY, P. Ethnopharmacology in the Brazilian Amazon. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 64, n. 2, p. 201–214, 1994.

ELISABETSKY, E.; WANNMACHER, L. The status of ethnopharmacology in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 38, n. 2–3, p. 137–143, mar. 1993.

ERB, M.; KLIEBENSTEIN, D. J. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. **Plant Physiology**, v. 184, n. 1, p. 39–52, set. 2020.

FERREIRA, L. B. *et al.* Dietary Patterns during Pregnancy and Gestational Weight Gain: A Systematic Review. **RBGO Gynecology & Obstetrics**, v. 44, n. 5, p. 540–547, 28 abr. 2022.

FREITAS DE LIMA, F. *et al.* Study on the Cytotoxic, Genotoxic and Clastogenic Potential of *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. Oil Pulp In Vitro and In Vivo Experimental Models. **PloS One**, v. 11, n. 10, p. e0165258, 2016.

FREITAS DE LIMA, F. *et al.* Anti-inflammatory, antiproliferative and cytoprotective potential of the *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. pulp oil. **PloS One**, v. 13, n. 4, p. e0195678, 2018.

FURUYA, M. *et al.* Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension. **Vascular Health and Risk Management**, v. 4, n. 6, p. 1301–1313, dez. 2008.

GARCÍA-LAFUENTE, A. *et al.* Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. **Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society**, v. 58, n. 9, p. 537–552, set. 2009.

GASPAROTTO, A. *et al.* Efeitos natriuréticos e diuréticos de *Tropaeolum majus* (Tropaeolaceae) em ratos. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, n. 3, p. 517–522, 21 abr. 2009.

GIORDANO, J. C. *et al.* The Burden of Eclampsia: Results from a Multicenter Study on Surveillance of Severe Maternal Morbidity in Brazil. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e97401, 13 maio 2014.

GOSMANN, G. *et al.* Botanical (morphological, micrographic), chemical and pharmacological characteristics of *Pfaffia* species (Amaranthaceae) native to South Brazil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, p. 141–147, jun. 2003a.

GOSMANN, G. *et al.* Botanical (morphological, micrographic), chemical and pharmacological characteristics of *Pfaffia* species (Amaranthaceae) native to South Brazil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, p. 141–147, jun. 2003b.

GUIDA, J. P. DE S. *et al.* Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. **RBGO Gynecology & Obstetrics**, v. 44, n. 7, p. 686–691, 9 fev. 2022.

HABIMORAD, P. H. L. *et al.* Implementation of Brazil's National Policy on Complementary and Integrative Practices: strengths and weaknesses. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 395–405, fev. 2020.

HATHOUT, R. M. Green synthesis of gold nanoparticles using plant products and plants extracts aiming for cancer therapy: helping the beauty to beat “cure” the beast. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 50, n. 1, p. 275–277, dez. 2022.

HIGA, K. M. *et al.* Medicinal plants with popular names associated with manufactured drugs in Rio Grande do Sul state, Brazil. **Rodriguésia**, v. 75, p. e00572023, 20 maio 2024.

HONE, T.; MACINKO, J.; MILLETT, C. Revisiting Alma-Ata: what is the role of primary health care in achieving the Sustainable Development Goals? **Lancet**, v. 392, n. 10156, p. 1461–1472, 20 out. 2018.

JOHNSTON, A. P. R. *et al.* Layer-by-layer engineered capsules and their applications. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 11, n. 4, p. 203–209, 1 out. 2006.

JONES, A. W. Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. **Drug Testing and Analysis**, v. 3, n. 6, p. 337–344, jun. 2011.

KARUMANCHI, S. A.; LINDHEIMER, M. D. Advances in the understanding of eclampsia. **Current Hypertension Reports**, v. 10, n. 4, p. 305–312, ago. 2008.

KATTAH, A. G.; GAROVIC, V. D. The Management of Hypertension in Pregnancy. **Advances in chronic kidney disease**, v. 20, n. 3, p. 229–239, maio 2013.

KHANDELWAL, R. *et al.* A Comprehensive Review on Unveiling the Journey of Digoxin: Past, Present, and Future Perspectives. **Cureus**, v. 16, n. 3, p. e56755, mar. 2024.

KINTIRAKI, E. *et al.* Pregnancy-Induced hypertension. **Hormones**, v. 14, n. 2, p. 211–223, 2015.

KONG, F.-Y. *et al.* Unique Roles of Gold Nanoparticles in Drug Delivery, Targeting and Imaging Applications. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, v. 22, n. 9, p. 1445, 31 ago. 2017.

KURLAK, L. O. *et al.* Alterations in Antioxidant Micronutrient Concentrations in Placental Tissue, Maternal Blood and Urine and the Fetal Circulation in Pre-eclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3579, 10 fev. 2023.

LAUX-BIEHLMANN, A. *et al.* Endogenous morphine and its metabolites in mammals: history, synthesis, localization and perspectives. **Neuroscience**, v. 233, p. 95–117, 13 mar. 2013.

LEONARD, S. A. *et al.* Chronic Hypertension During Pregnancy: Prevalence and Treatment in the United States, 2008–2021. **Hypertension**, v. 81, n. 8, p. 1716–1723, ago. 2024.

LETCHFORD, K.; BURT, H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official**

Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V., v. 65, n. 3, p. 259–269, mar. 2007.

LI, J. *et al.* Triterpenoids from Brazilian ginseng, *Pfaffia paniculata*. **Planta Medica**, v. 76, n. 6, p. 635–639, abr. 2010.

LIPP, F. J. The efficacy, history, and politics of medicinal plants. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 2, n. 4, p. 36–41, jul. 1996.

LIU, S. *et al.* Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, v. 118, n. 5, p. 987–994, nov. 2011.

MAGEE, L. A. *et al.* The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? **Hypertension**, v. 68, n. 5, p. 1153–1159, nov. 2016.

MAHJOUBIN-TEHRAN, M. *et al.* Nanospheres for curcumin delivery as a precision nanomedicine in cancer therapy. **Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition**, v. 35, n. 14, p. 2250–2274, out. 2024.

MARCHIORETTO, M. S. *et al.* O gênero *Pfaffia* Mart. (Amaranthaceae) no Brasil. **Hoehnea**, v. 37, p. 461–511, set. 2010.

MEDINA, C. *et al.* Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. **British Journal of Pharmacology**, v. 150, n. 5, p. 552–558, mar. 2007.

MENDES, F. R.; CARLINI, E. A. Brazilian plants as possible adaptogens: an ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 109, n. 3, p. 493–500, 1 fev. 2007.

Ministério da Saúde. Manual de gestação de alto risco. **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: 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 2023. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

MIRANDA, D. G. *et al.* *Pfaffia paniculata* Extract, a Potential Antimicrobial Agent against *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Streptococcus mutans* Biofilms. **Microorganisms**, v. 12, n. 6, p. 1165, jun. 2024.

MISSAOUI, W. N.; ARNOLD, R. D.; CUMMINGS, B. S. Toxicological status of nanoparticles: What we know and what we don't know. **Chemico-biological interactions**, v. 295, p. 1–12, 1 nov. 2018.

MODUN, D. *et al.* Nitric Oxide-Related Oxidative Stress and Redox Status in Health and Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 129651, 2014.

- MONTINARI, M. R. *et al.* The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. **Vascular Pharmacology**, v. 113, p. 1–8, fev. 2019.
- MUDDAPUR, U. M. *et al.* Plant-Based Synthesis of Gold Nanoparticles and Theranostic Applications: A Review. **Molecules**, v. 27, n. 4, p. 1391, 18 fev. 2022.
- NAGAMINE, M. K. *et al.* Efeitos citotóxicos do extrato butanólico de *Pfaffia paniculata* (Ginseng brasileiro) em linhagem celular de câncer de mama humano cultivada MCF-7. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 61, n. 1, p. 75–82, 1 jan. 2009.
- NASR, M.; ABDEL-HAMID, S. Lipid based nanocapsules: a multitude of biomedical applications. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 16, n. 4, p. 322–332, 2015.
- NEGRELLE, R. R. B. *Attalea phalerata* MART. EX SPRENG.: Aspectos Botânicos, Ecológicos, Etnobotânicos E Agronômicos. **Ciência Florestal**, v. 25, p. 1061–1066, dez. 2015.
- NEPOMUCENO, F. *et al.* Desenvolvimento embrionário em ratas tratadas com *Hypericum perforatum* durante o período de implantação. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 224–228, set. 2005.
- NISHIMOTO, N. *et al.* Pfaffosídeos e saponinas nortriterpenóides de *Pfaffia paniculata*. **Phytochemistry**, v. 23, n. 1, p. 139–142, 1 jan. 1984.
- OLIVEIRA, F. DE. *Pfaffia paniculata* (Martius) Kuntze: o ginseng-brasileiro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, p. 86–92, 1986.
- Organização Mundial da Saúde. Global report on hypertension: the race against a silent killer. **Geneva: OMS**. 2023.
- OSOL, G.; MANDALA, M. Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. **Physiology**, v. 24, p. 58–71, fev. 2009.
- PAGLIARO, P.; PENNA, C. Hypertension, hypertrophy, and reperfusion injury. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 18, n. 3, p. 131–135, mar. 2017.
- PANDA, P. *et al.* Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 9154295, 24 jun. 2022.
- PAPYRUS EBERS. **Bulletin of the Medical Library Association**, v. 2, n. 1, p. 12, jul. 1912.
- PAULA-RAMOS, L. *et al.* *Klebsiella pneumoniae* Planktonic and Biofilm Reduction by Different Plant Extracts: In Vitro Study. **TheScientificWorldJournal**, v. 2016, p. 3521413, 2016.
- PEDROLLO, C. T. *et al.* Medicinal plants at Rio Jauaperi, Brazilian Amazon: Ethnobotanical survey and environmental conservation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 186, p. 111–124, 20 jun. 2016.
- PERAÇOLI, J. C. *et al.* Pre-eclampsia/Eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 41, n. 05, p. 318–332, maio 2019.

PICON, R. V. *et al.* Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. **PloS One**, v. 7, n. 10, p. e48255, 2012.

PIO, I. D. S. L. *et al.* Traditional knowledge and uses of medicinal plants by the inhabitants of the islands of the São Francisco river, Brazil and preliminary analysis of *Rhaphiodon echinus* (Lamiaceae). **Brazilian Journal of Biology**, v. 79, p. 87–99, 19 abr. 2018.

Prevalence of hypertension among adults aged 30-79 years. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hypertension-among-adults-aged-30-79-years>>. Acesso em: 2 fev. 2025.

PRITCHARD, J. A. Changes in the Blood Volume During Pregnancy and Delivery. **Anesthesiology**, v. 26, n. 4, p. 393–399, 1 jul. 1965.

RATES, S. M. K.; GOSMANN, G. Gênero *Pfaffia*: aspectos químicos, farmacológicos e implicações para o seu emprego terapêutico. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 85–93, dez. 2002b.

RATH, W. *et al.* HELLP syndrome. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 28, n. 4, p. 249–260, 2000.

ROBERTSON, W. B. *et al.* The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 93, n. 2, p. 581–592, abr. 1967.

ROMANO, B. *et al.* Topical Collection “Pharmacology of Medicinal Plants”. **Biomolecules**, v. 11, n. 1, p. 101, jan. 2021.

RUELA, L. DE O. *et al.* Implementation, access and use of integrative and complementary practices in the unified health system: a literature review. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 24, n. 11, p. 4239–4250, 2019.

ŠANTIĆ, Ž. *et al.* The historical use of medicinal plants in traditional and scientific medicine. **Psychiatria Danubina**, v. 29 Suppl 4, n. Suppl 4, p. 787–792, dez. 2017.

SASS, N. *et al.* Study of pregnancy with chronic hypertension. **Revista Paulista De Medicina**, v. 108, n. 6, p. 261–266, 1990.

SEN, T.; SAMANTA, S. K. Medicinal Plants, Human Health and Biodiversity: A Broad Review. Em: MUKHERJEE, J. (Ed.). **Biotechnological Applications of Biodiversity**. v. 147p. 59–110.

SHAH, S. *et al.* Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Advanced Liposome Research. v. 154–155, p. 102–122, 1 jan. 2020.

SHEN, Z. *et al.* Membrane Wrapping Efficiency of Elastic Nanoparticles during Endocytosis: Size and Shape Matter. **ACS nano**, v. 13, n. 1, p. 215–228, 22 jan. 2019.

SHENASA, M.; SHENASA, H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. **International Journal of Cardiology**, v. 237, p. 60–63, 15 jun. 2017.

SINKEY, R. G. *et al.* Prevention, Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Comparison of International Guidelines. **Current hypertension reports**, v. 22, n. 9, p. 66, 27 ago. 2020.

SOBREVIA, L. *et al.* Nitric Oxide: A Regulator of Cellular Function in Health and Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 9782346, 2016.

STAFF, A. C. *et al.* Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2S, p. S895–S906, fev. 2022.

STEEGERS, E. A. P. *et al.* Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 376, n. 9741, p. 631–644, 21 ago. 2010.

TAKEMOTO, T. *et al.* Ácido Pfaffic, um novo nortriterpeno de *Pfaffia paniculata* Kuntze. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 10, p. 1057–1060, 1 jan. 1983.

TAN, E. K.; TAN, E. L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 27, n. 6, p. 791–802, dez. 2013.

TENOPOULOU, M.; DOULIAS, P. T. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. **F1000Research**, v. 9, p. F1000 Faculty Rev-1190, 1 out. 2020.

TIHTONEN, K. *et al.* Hemodynamic Adaptation during Pregnancy in Chronic Hypertension. **Hypertension in Pregnancy**, v. 26, n. 3, p. 315–328, jan. 2007.

TRANQUILLI, A. L. *et al.* The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 4, n. 2, p. 97–104, 1 abr. 2014.

UELAND, K. *et al.* Maternal cardiovascular dynamics: IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Transactions of the Thirty-sixth Annual Meeting of the Central Association of Obstetricians and Gynecologists. v. 104, n. 6, p. 856–864, 15 jul. 1969.

UNDA VILLAFUERTE, F. *et al.* Effectiveness of a multifactorial intervention, consisting of self-management of antihypertensive medication, self-measurement of blood pressure, hypocaloric and low sodium diet, and physical exercise, in patients with uncontrolled hypertension taking 2 or more antihypertensive drugs. **Medicine**, v. 99, n. 17, p. e19769, 24 abr. 2020.

VERMA, V. *et al.* Production and isolation of pharmaceutical drug nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 603, p. 120708, 15 jun. 2021.

VIEIRA, J. *et al.* Inhibition of ascitic ehrlich tumor cell growth by intraperitoneal injection of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) butanolic residue. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 53, p. 609–613, jun. 2010.

WEI, W. *et al.* The genetic risk factors for pregnancy-induced hypertension: Evidence from genetic polymorphisms. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 36, n. 7, p. e22413, jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO traditional medicine strategy: 2014-2023**. Geneva: World Health Organization, 2013.

YURGEL, V. *et al.* Developments in the use of nanocapsules in oncology. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 46, n. 6, p. 486–501, 28 maio 2013.

ZELNER, I. *et al.* Acute Poisoning During Pregnancy: Observations from the Toxicology Investigators Consortium. **Journal of Medical Toxicology**, v. 11, n. 3, p. 301–308, set. 2015.

ZHANG, R. *et al.* Clinical translation of gold nanoparticles. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 13, n. 2, p. 378–385, 2023.

ZHANG, S. *et al.* Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. **ACS nano**, v. 9, n. 9, p. 8655–8671, 22 set. 2015.

ZHOU, X. *et al.* The potential role of plant secondary metabolites on antifungal and immunomodulatory effect. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 107, n. 14, p. 4471–4492, jul. 2023.

ZHOU, Y. *et al.* Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 9, p. 2139–2151, 1 maio 1997.

ZIPURSKY, J. S. *et al.* Acute poisoning in pregnancy: a province-wide perspective from a poison center. **Clinical Toxicology**, v. 58, n. 7, p. 736–741, jul. 2020.

ZISAKI, A. *et al.* Antihypertensive Drugs Metabolism: An Update to Pharmacokinetic Profiles and Computational Approaches. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 6, p. 806–822, fev. 2015.

ZUHROTUN, A. *et al.* Biosynthesis of Gold and Silver Nanoparticles Using Phytochemical Compounds. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 3240, 5 abr. 2023.

5. ANEXOS

5.1. Artigo 1

Artigo publicado na revista **Pharmaceutics** (Qualis A1).

<https://www.mdpi.com/1999-4923/16/7/842>



Article

NO-cGMP-K⁺ Channels Pathways Participate in the Antihypertensive Effects of *Attalea phalerata* Martius ex Spreng Oil-Loaded Nanocapsules

Maria Medina de Azevedo ¹, Francislaine Aparecida dos Reis Lívero ², Sílvia Beatriz Bürger Tinelli ³, Jacenir Vieira da Silva ¹ , Danielle Ayr Tavares de Almeida ¹ , Marco Antonio Utrera Martines ⁴ , Ariadna Lafourcade Prada ⁵, Jesús Rafael Rodríguez Amado ¹ and Arquimedes Gasparotto Junior ^{1,*}

- ¹ Laboratory of Cardiovascular Pharmacology (LaFaC), Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados (UFGD), Dourados 79804-970, MS, Brazil; mariamedinaazevedo@outlook.com (M.M.d.A.); jacenirsilva@ufgd.edu.br (J.V.d.S.); danielleyr@gmail.com (D.A.T.d.A.); jesusamado@ufgd.edu.br (J.R.R.A.)
- ² Laboratory of Cardiometaabolic Pharmacology, Department of Pharmacology, Federal University of Parana (UFPR), Curitiba 80060-000, PR, Brazil; francislaine@ufpr.br
- ³ Postgraduate Program in Biotechnology Applied to Agriculture, Paranaense University, Umuarama 87502-210, PR, Brazil; silvia.burger@edu.unipar.br
- ⁴ Laboratory of Nanostructured Materials, Metallodrugs and Medicines, Institute of Chemistry, Federal de University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande 79070-900, MS, Brazil; marco.martines@ufms.br
- ⁵ Postgraduate Program in Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Food, and Nutrition, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande 79070-900, MS, Brazil; lafourcade.ariadna@ufms.br
- * Correspondence: arquimedesgasparotto@gmail.com or arquimedesjunior@ufgd.edu.br



Citation: de Azevedo, M.M.; Lívero, F.A.d.R.; Tinelli, S.B.B.; da Silva, J.V.; de Almeida, D.A.T.; Martines, M.A.U.; Prada, A.L.; Rodríguez Amado, J.R.; Gasparotto Junior, A. NO-cGMP-K⁺ Channels Pathways Participate in the Antihypertensive Effects of *Attalea phalerata* Martius ex Spreng Oil-Loaded Nanocapsules. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, 842. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070842>

Academic Editor: Yasumasa Ikeda

Received: 10 May 2024

Revised: 14 June 2024

Accepted: 18 June 2024

Published: 21 June 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Attalea phalerata* Martius ex Spreng is a palm tree that is widely distributed in the Central-West region of Brazil. In this study, we investigated whether the oil-loaded nanocapsules of *A. phalerata* (APON) have acute and long-lasting antihypertensive effects in male spontaneously hypertensive rats (SHR), as well as explored the underlying molecular mechanisms. APON was prepared using the interfacial polymer deposition method. The particle size, polydispersity index, and zeta potential were investigated using dynamic and electrophoretic light scattering. The antihypertensive effects of APON (administered at doses of 1, 3, and 10 mg/kg) were evaluated after acute intraduodenal administration and after 7 days of oral treatment. To investigate the molecular pathways involved, we used pharmacological antagonists and inhibitors that target prostaglandin/cyclic adenosine monophosphate, nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate, and potassium channels. Both acute and prolonged administration of APON (at doses of 3 and 10 mg/kg) resulted in a significant reduction in systolic, diastolic, and mean arterial pressure. Prior treatment with a non-selective nitric oxide synthase inhibitor (N^ω-nitro-L-arginine methyl ester), guanylyl cyclase inhibitor (methylene blue), or non-selective calcium-sensitive K⁺ channel blocker (tetraethylammonium) abolished the antihypertensive effects of APON. Our study showed that *A. phalerata* oil-loaded nanocapsules have a significant antihypertensive effect in SHR after both short-term and long-term (7-day) use. This effect seems to rely on the vascular endothelium function and involves the NO-cGMP-K⁺ channel pathway. This research suggests a new direction for future studies to definitively prove the therapeutic benefits of APON in treating cardiovascular disease.

Keywords: Arecaceae; acuri; cardiovascular; drug carrier; hypertension; nanoformulation

1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) remains a global health challenge, significantly contributing to mortality and morbidity rates worldwide. Hypertension, a prevalent CVD, significantly increases the risk of heart failure, coronary artery disease, and chronic kidney disease [1,2]. Traditional populations have a longstanding practice of using medicinal plants and herbs in the management of cardiovascular ailments, particularly hypertension.

These natural products contain a rich source of biologically active compounds, favoring the development of new herbal medicines [3,4]. Despite the rich phytochemical spectrum, many plant-based preparations have low solubility and gastrointestinal absorption [5]. Therefore, the use of nanocarriers can promote the development of innovative formulations from natural products, becoming effective pharmaceutical forms for the treatment of cardiovascular diseases [6].

Palm tree oils are commonly used as food and remedies by traditional communities [6]. The palm tree oil (dendé oil) obtained from the *Elaeis guineensis* and Coconut oil (from *Cocos nucifera*) are the palm tree oils most known and commercialized around the world. However, there is a diversity of oils produced by different species of the Arecaceae family which are little known but widely used by native populations both as food and as remedy. *Attalea phalerata* Martius ex Spreng, commonly known as acurí, is a palm tree native to Central-West Brazil, and particularly, to the Cerrado biome [7,8]. Traditionally, indigenous populations have used the kernel oil of *A. phalerata* as a substitute for palm and coconut oil in cooking [6,7]. Additionally, acurí oil has been used in traditional medicine to treat fever, skin lesions, respiratory problems, and inflammation [7,9].

Recent research suggests potential health benefits beyond its traditional uses. Acácio et al. [8] reported that APO contains 79.60% saturated fatty acids ($C_{8:0}$, 8.73%; $C_{10:0}$, 7.91%; $C_{12:0}$, 43.33%; $C_{14:0}$, 10.80%; $C_{16:0}$, 6.69%; $C_{18:0}$, 2.20%) and 20.35% unsaturated fatty acids ($C_{18:1n9c}$, 18.01% and $C_{18:2n6c}$, 2.35%). Dodecanoic acid ($C_{12:0}$), also known as lauric acid is the prevalent saturated fatty acid present in APO. It has diverse beneficial effects, including cholesterol reduction [8]. The prevalent unsaturated fatty acid contained in APO is 9-octadecenoic acid ($C_{18:1n9c}$, also known as oleic acid). Oleic acid reduces total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol and contributes to regulating the blood pressure. However, APO was never evaluated in order to validate its utility in those health conditions.

Our research group has developed a formulation called acurí oil-loaded nanocapsules (APON) that demonstrates anti-inflammatory and cytotoxic effects against cancer cells [8]. APON reduces serum triglycerides and total cholesterol in rats, suggesting potential applications in preventing and treating cardiovascular diseases [8]. Additionally, the study found APON to be non-toxic at high doses in rats, with an LD_{50} exceeding 2000 mg/kg [8].

This study investigated the effects of *Attalea phalerata* Martius ex Spreng oil-loaded nanocapsules (APON) on blood pressure in male spontaneously hypertensive rats (SHR). We specifically assessed whether APON administration resulted in acute and/or long-term antihypertensive effects. Additionally, we explored the underlying molecular mechanisms responsible for the observed hemodynamic changes.

2. Materials and Methods

2.1. Chemicals

Heparin was obtained from Hipolabor (Belo Horizonte, MG, Brazil). Xylazine and ketamine hydrochloride were sourced from Syntec in São Paulo, SP, Brazil. Methylene blue, 2',5'-dideoxyadenosine (DDA), indomethacin, tetraethylammonium (TEA), and $N\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Kollicoat® MAE 100P was kindly supplied by BASF, São Paulo, Brazil. Tween 80 was purchased from Crodapharma, São Paulo, (Brazil).

2.2. Plant Material

Ripe fruits of *A. phalerata* were harvested in the municipality of Jaraguari, Mato Grosso do Sul, Brazil (20°6'58" S 54°25'44" W). The Department of Botany at the Federal University of Mato Grosso do Sul confirmed the botanical identification of the species.

2.3. Oil Extraction

Ripe fruits were air-dried at room temperature for 7 days. Subsequently, the kernels were separated from the fruit and ground using an electric grinder. The extraction was performed using 200 g of the grinding fruit kernel in 1000 mL of n-hexane. The mixture

was placed in the dark for 7 days and stirred thrice a day. The n-hexane liquid holding the oil was filtered through filter paper to remove physical impurities and transferred to a rotary evaporator under vacuum at a temperature of 50 °C until complete solvent removal. The oil was stored in an amber bottle at room temperature until further use [8].

2.4. Physicochemical Characterization

The organoleptic properties, such as color, aroma, and appearance of the APO, were documented. The physicochemical properties, including refractive index, relative density, acidity index, iodine value, and saponification value, were evaluated in accordance with the Brazilian Pharmacopeia [8–10].

2.5. Gas Chromatography/Mass Spectroscopic Analysis

The fatty acid profile of the APO was evaluated following the methodology developed by Acácio et al. [8]. Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (Shimadzu, model GC-2010, Kyoto, Japan) was used with a Flame Ionization Detector (FID) and a split/splitless injector. The separation was carried out on a 30 m fused silica capillary column with a diameter of 0.25 mm, BPX-70 (70% Cyanopropyl polysilphenylenesiloxane) from Sigma Aldrich, USA. The operating parameters were as follows: detector temperature of 250 °C, injector temperature of 250 °C. The initial column temperature was set at 80 °C (3 min), gradually increased to 140 °C at a rate of 10 °C/min, further increased to 240 °C at a rate of 5 °C/min, and held at that temperature for 11 min. Helium (from White Martins, Brazil) was used as the carrier gas with a flow rate of 1.0 mL/min, synthetic air and hydrogen as the detector gas, and nitrogen as the auxiliary gas (make-up gas). The injection volume was 1 µL. Identification and quantification of fatty acids were performed by comparing the retention time of fatty acid methyl esters in the sample with that of the standard (FAME mix, 100 mg—37 components). The quantitation was expressed as a percentage of the total found fatty acids.

The analytical methodology was developed and validated for this purpose. The method's recovery (accuracy) was $100 \pm 2.11\%$, the precision was $\pm 1.12\%$, the limit of detection (LOD) was 2.50 ppm, and the limit of quantification (LOQ) was 8 ppm. The mean and the standard deviation of three replicates were reported.

2.6. Nanocapsules Preparation

The Acurí oil-loaded nanocapsules were synthesized using the nanoprecipitation method [11] with some modifications [8]. For the preparation of the organic phase, 1 g of Kollicoat® MAE 100P was dissolved in 20 mL of a mixture of absolute ethanol and acetone (3:1). The mixture was stirred at 400 rpm for 7 min. Then, 0.5 g of Span80 and 0.5 g of Acurí oil were added, with the stirring kept at 400 rpm for 10 more min. The aqueous phase consisted of 100 mL of Milli-Q water and 0.5 g of the non-ionic surfactant Tween 80. The organic phase was added dropwise to the aqueous phase with agitation (650 rpm) and stirred for 15 min. The mixture was sonicated using an ultrasonic probe (Sonics Vibra-Cell VCX 750, Sao Paulo, Brazil) with a power of 8.0 W for 7 min. Then, the solvent mixture was evaporated on a heating plate at 50 °C with magnetic stirring at 650 rpm for 24 h. The nanocapsule suspension was transferred to an amber vial; the volume was adjusted to 100 mL with Milli-Q water, and it was stored at 25 ± 2 °C for 24 h prior to characterization [8].

2.7. Nanocapsules Characterization

2.7.1. Particle Size and Polydispersity Index

The particle size and homogeneity (polydispersity index) were assessed using Photon Correlation Spectroscopy with a Zetasizer Nano ZS instrument (Malvern, UK). The measurements were conducted at a laser wavelength of 633 nm, scattering angle of 173°, and temperature of 25 °C. Three measurements were taken for each sample, and the mean $\pm$ standard deviation was reported [8,11].

2.7.2. ζ -Potential

The ζ -potential was measured using Electrophoretic Light Scattering in a Zetasizer Nano ZS (Malvern, UK) with gold electrode polycarbonate cuvettes (DTS1060, UK). The measurements were conducted at 25 °C with a voltage of 150 V. Three replicates were carried out, and the results were reported as mean $\pm$ standard deviation [8,11].

2.7.3. pH Evaluation

The pH of the suspension of nanocapsules was measured using a pH meter (Gehaka PG2000). The equipment was calibrated using buffer solutions of pH 4, 7, and 10 before taking the measurements. The measurements were carried out in triplicate.

2.8. Animals

Three-month-old male SHR rats, weighing 310–340 g, were obtained from the animal facility at the Federal University of Grande Dourados (UFGD). The rats were housed in a controlled vivarium with a 12-h light/dark cycle, maintained at a temperature of 22 ± 3 °C and a humidity level of 50–60%. They were provided with *ad libitum* access to filtered water and standard food pellets. All animal handling procedures were conducted in accordance with the guidelines approved by the Ethics Committee in Animal Experimentation of UFGD (protocol no. 07/2020).

2.9. Investigation of APON Effects on Arterial Pressure and Heart Rate

To evaluate the acute effects of APON, male spontaneously hypertensive rats (SHR) were subjected to continuous anesthesia via inhalation of isoflurane (2 to 3%). Additionally, each rat received a single subcutaneous injection of heparin (50 IU). Subsequently, the left carotid artery was cannulated and connected to a pressure transducer, which was interfaced with the PowerLab data acquisition system utilizing LabChart 8.1.28 software for Windows (ADI Instruments, Castle Hill, Australia) to recording SBP, DBP, MAP, and HR levels. After this procedure, different groups of rats ($n = 6$) received varying doses of APON (1, 3, or 10 mg/kg) or enalapril (5 mg/kg) via intraduodenal administration. The control group was given intraduodenal administration of a vehicle (0.9% saline) at a consistent volume of 100 μ L per 100 g body weight. Changes in arterial pressure and heart rate (HR) were monitored for 35 min following the treatments.

To evaluate the blood pressure-lowering effects after extended treatment, distinct groups of rats ($n = 6$ per group) were given oral doses of APON (1, 3, or 10 mg/kg), enalapril (5 mg/kg), or a control (filtered water; 100 μ L/100 g body weight) once a day for 7 days. On the 8th day, the rats were anesthetized with continuous inhalation of isoflurane (2–3%) and underwent the same surgical procedure as previously described. Changes in blood pressure and heart rate were monitored for 35 min. Each rat received only one substance being studied during both acute and prolonged treatment stages. At the end of the experiments, euthanasia was carried out by administering an overdose of isoflurane inhalation (30–40%).

2.10. Involvement of the Prostaglandin/Cyclic Adenosine Monophosphate, Nitric Oxide/Cyclic Guanosine Monophosphate Pathways, as well as K^+ Channels, in the APON Antihypertensive Effects

After isoflurane anesthesia (2–3%), the left femoral vein was cannulated in different groups of spontaneously hypertensive rats ($n = 6$ /group) and connected to an infusion pump (EFF 311, Insight, Ribeirão Preto, Brazil). Subsequently, L-NAME (a non-selective nitric oxide synthase inhibitor; 7 mg/kg/min) or methylene blue (a guanylyl cyclase inhibitor; 150 nmol/kg/min) was continuously infused, or a single injection of DDA (selective adenylyl cyclase inhibitor; 0.1 mg/kg), indomethacin (a nonselective cyclooxygenase inhibitor; 3 mg/kg), or TEA (non-selective K^+ channel blocker; 400 μ mol/kg) was administered intraperitoneally. Afterward, APON (3 mg/kg) was administered via the intraduodenal route, and arterial pressure levels were recorded for 35 min. Each rat received only one of

the substances being investigated. The total volume injected into the animals during the infusion period was 1000 μ L. At the end of the experiments, all animals were euthanized using an overdose of isoflurane (30–40% by inhalation).

2.11. Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Bonferroni post hoc test. Results are expressed as mean $\pm$ standard error of the mean of 6 animals per group. Statistical significance was set at $p < 0.05$. GraphPad Prism 10 for macOS (San Diego, CA, USA) was used for constructing the graphs and for all statistical analyses.

3. Results

3.1. Oil Extraction and Characterization

The *Athalea phalerata* oil (APO) is non-viscous and translucent liquid, yellowish, with the aroma of the ripe fruit. The extraction yielded 35.25% ($w:w$) of APO. APO exhibited a refractive index (at 30 $^{\circ}$ C) of 1.4590 ± 0.0105 , a density (30 $^{\circ}$ C) of 0.925 ± 0.040 , an acidity value of $0.12 \pm 0.02\%$, an iodine value of 21.50 ± 3.15 , and a saponification value of 237.80 ± 10.25 .

3.2. Fatty Acid Profile

The fatty acid composition of the APO is shown in Table 1. It is important to note that the lipid composition of Acurí oil includes just eight fatty acids, with saturated fatty acids making up 79.60% and the predominant compound being dodecanoic acid. Unsaturated fatty acids make up 20.35%, with the prevalent one being octadecenoic acid.

Table 1. Fatty acid profile of the Acurí kernel oil.

Chain Length	Fatty Acid	Relative Quantity (%)
C _{8:0}	Octanoic acid	8.91 ± 0.31
C _{10:0}	Decanoic acid	7.67 ± 0.74
C _{12:0}	Dodecanoic acid	42.97 ± 1.55
C _{14:0}	Tetradecanoic acid	10.09 ± 0.37
C _{16:0}	Hexadecanoic acid	6.02 ± 0.49
C _{18:0}	Octadecanoic acid	2.42 ± 0.08
C _{18:1n9c}	9-octadecenoid acid	19.22 ± 0.85
C _{18:2n6c}	9,12-octadecadienoid acid	2.88 ± 0.14
Total		99.18 ± 0.49

The analysis was made in triplicate. Saturated fatty acids: $77.08 \pm 0.59\%$, Unsaturated fatty acids $22.10 \pm 0.26\%$.

3.3. Nanocapsules Properties

The particle size distribution and ζ -potential of APON are shown in Figure 1. Nanocapsules showed a particle size of 196.90 nm (Figure 1A). The particle size distribution graph exhibits a narrow peak base, typical of a system with a low polydispersity index (0.159). Nanocapsules showed a ζ -potential of -59.10 mV (Figure 1B), and a pH of 5.14.

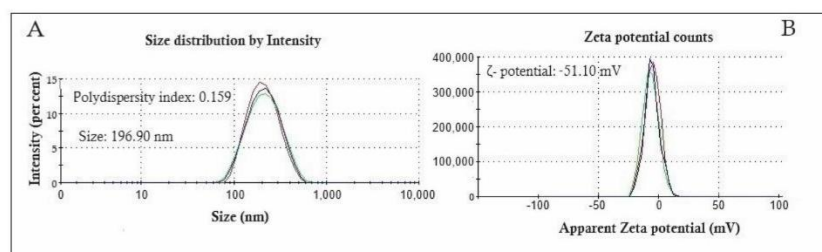


Figure 1. Particle size distribution (A) and ζ -potential (B) of *A. phalerata* kernel oil-loaded nanocapsules (APON).

Patent

This product was patented as: Jesus Rafael Rodríguez Amado, Ariadna Lafourcade Prada; Bianca Rodrigues Acácio; Marco Antônio Utrera Martines; Renata Trentin Perdomo. Compositions containing oil from acurí fruits (*Scheelea phalerata* (Mart. ex Spreng.) Burret: Pharmacologic, cosmetic, and nutraceutical utilities (in Portuguese). Under deposit number: BR 102022015777-4 A2. Nacional Institute of Industrial Property (INPI), Brazil. Deposit date: 09/08/2022. Publication date: 20/02/2024. Revista da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Brazil. <https://revistas.inpi.gov.br/rpi/> (accessed on 9 May 2024). Section VI, Patents: p. 224.

3.4. Antihypertensive Effects of APON in SHR2

After a 15 min stabilization period and before administering any substances, the baseline systolic blood pressure (SBP), the diastolic blood pressure (DBP), and the mean arterial pressure (MAP) of the animals (SHR) were recorded as 161.4 ± 4.2 , 99.3 ± 3.9 , and 122.5 ± 4.6 mmHg, respectively, while the heart rate (HR) was at 345 ± 39 beats per minute (bpm). Administering intraduodenal APON at doses of 3 and 10 mg/kg resulted in a decrease of approximately 20 mmHg in SBP, DBP, and MAP (Figure 2A–C). There was no noticeable effect on HR with any of the substances given (Figure 2D). Further analysis showed no statistically significant differences in the recorded data following the administration of enalapril (5 mg/kg) compared to receiving APON at doses of 3 and 10 mg/kg.

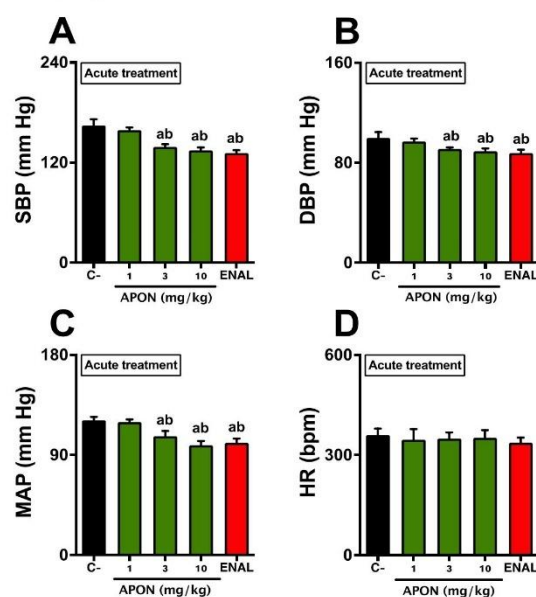


Figure 2. Acute antihypertensive effects of *Attalea phalerata* oil-loaded nanocapsules (APON). APON was administered intraduodenally in anesthetized rats. The systolic blood pressure (SBP; **A**), diastolic blood pressure (DBP; **B**), mean arterial pressure (MAP; **C**), and heart rate (HR; **D**) are displayed. C-, effect of vehicle control (0.9% saline, 200 μ L). The results are expressed as mean $\pm$ SEM ($n = 6$ /group). ^a $p < 0.05$ when compared with respective control group; ^b $p < 0.05$ when compared with 1 mg/kg APON (ANOVA followed by Bonferroni post hoc test).

Seven days of oral administration of APON at doses of 3 and 10 mg/kg resulted in a significant decrease in blood pressure in all hypertensive rats. Basal measurements in control animals showed SBP, DBP, and MAP levels at 166.3 ± 4.7 , 97.9 ± 4.2 , and 120.3 ± 4.0 mmHg,

respectively. However, in animals treated with 3 and 10 mg/kg of APON, the SBP, DBP, and MAP levels decreased to 144.1 ± 4.3 , 75.9 ± 4.8 , and 100.4 ± 4.4 mmHg, respectively (Figure 3A–C). It is important to note that heart rate did not show any significant changes with any of the treatments (Figure 3D). Additionally, SHR treated with enalapril also showed a significant decrease in blood pressure levels, comparable to the values seen in rats given 3 or 10 mg/kg of APON.

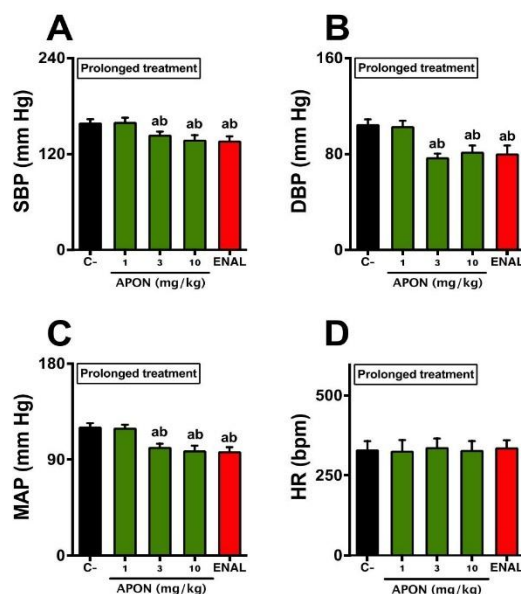


Figure 3. Sustained antihypertensive effects of *Attalea phalerata* oil-loaded nanocapsules (APON). APON was administered orally daily for 7 days. The systolic blood pressure (SBP; **A**), diastolic blood pressure (DBP; **B**), mean arterial pressure (MAP; **C**), and heart rate (HR; **D**) are displayed. C-, effect of vehicle (filtered water, 300 μ L). The results are expressed as mean $\pm$ SEM ($n = 6$ /group). ^a $p < 0.05$ when compared with respective control group; ^b $p < 0.05$ when compared with 1 mg/kg APON (ANOVA followed by Bonferroni post hoc test).

3.5. Effects of the Prostaglandin/Cyclic Adenosine Monophosphate Pathway on the Antihypertensive Effects of the APON

The decrease in blood pressure caused by APON was not affected when combined with indomethacin (Figure 4A–C) or adenylylate cyclase inhibitor 2',5'-dideoxyadenosine (DDA; Figure 4D–F). Furthermore, the use of indomethacin and DDA did not result in any changes in heart rate in any of the experimental groups.

3.6. Effects of the NO-cGMP- K^+ Channel Pathways on the Antihypertensive Effects of the APON

The continuous administration of L-NAME resulted in a significant increase in systolic blood pressure (SBP) from 171.1 ± 5.1 mmHg to 205.6 ± 8.7 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) from 98.5 ± 4.6 mmHg to 125.4 ± 5.2 mmHg, and mean arterial pressure (MAP) from 119.8 ± 4.7 mmHg to 154.7 ± 7.4 mmHg. L-NAME infusion impaired the ability of 3 mg/kg of APON to reduce SBP, DBP, and MAP, while only slightly affecting the effectiveness of enalapril (Figure 5A–C). Moreover, the administration of methylene blue (Figure 5D–F) or nonselective calcium-sensitive potassium channel blocker tetraethylammonium (TEA) (Figure 5G–I) abolished the antihypertensive effects of APON without changing the efficacy of enalapril.

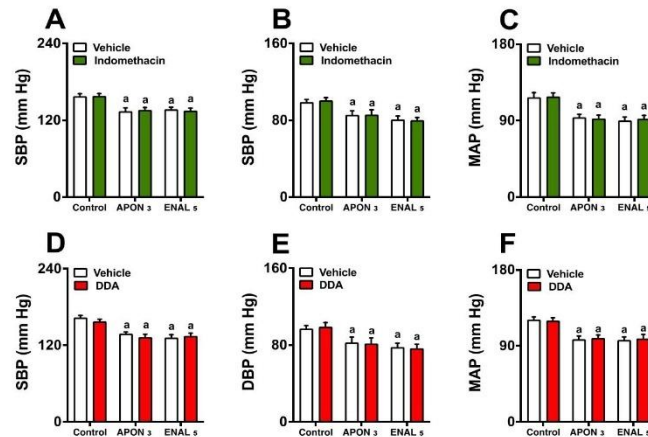


Figure 4. Absence of the involvement of the prostaglandin/cAMP pathway in the antihypertensive effect of *Attalea phalerata* oil-loaded nanocapsules (APON). The animals received APON (3 mg/kg, intraduodenally) in the presence and absence of an intraperitoneal injection of indomethacin (3 mg/kg) or DDA (0.1 mg/kg). The systolic blood pressure (SBP; A,D), diastolic blood pressure (DBP; B,E), mean arterial pressure (MAP; C,F) are displayed. ^a $p < 0.05$ when compared with respective control group (ANOVA followed by Bonferroni post hoc test). DDA, 2',5'-dideoxyadenosine.

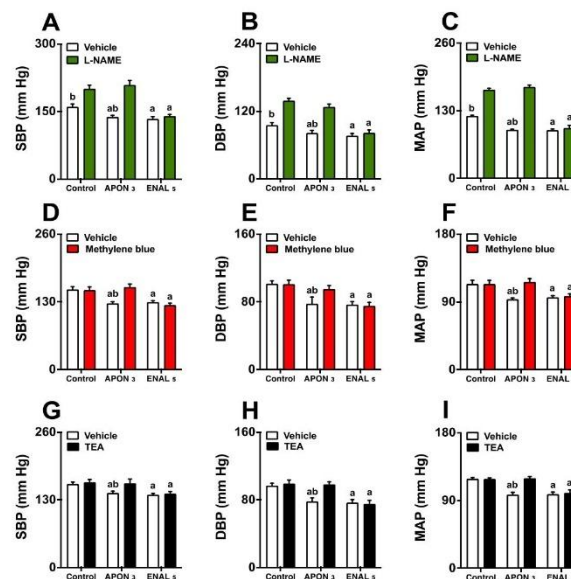


Figure 5. Involvement of the nitric oxide/cGMP pathway and K^+ channels in the antihypertensive effect of *Attalea phalerata* oil-loaded nanocapsules (APON). The animals received APON (3 mg/kg, intraduodenally) in the presence and absence of a continuous infusion of L-NAME (7 mg/kg/min), a continuous infusion of methylene blue (150 nmol/kg/min), or an intraperitoneal injection of tetraethylammonium (400 μ mol/kg). The systolic blood pressure (SBP; A,D,G), diastolic blood pressure (DBP; B,E,H), mean arterial pressure (MAP; C,F,I) are displayed. The results are expressed as mean $\pm$ SEM ($n = 6$ /group). ^a $p < 0.05$ when compared with respective control group; ^b $p < 0.05$ when compared with respective inhibitor (ANOVA followed by Bonferroni post hoc test). L-NAME, N ω -Nitro-L-arginine methyl ester; TEA, tetraethylammonium.

4. Discussion

The oil extracted for this study is a non-viscous and translucent liquid with a yellowish hue, with the smell of ripe fruit. The extraction process revealed a yielding of 35.25% (*w:w*). The APO refractive index, relative density, acidity value, iodine value, and saponification value agree with those reported by Acácio et al. [8]. APO exhibited a fatty acid profile with dodecanoic acid (C_{12:0}) as the most abundant (42.97%) saturated acid and oleic acid (C_{18:1n9c}) as the prevalent unsaturated fatty acid (19.22%). APO shares physicochemical characteristics consistent with the results described in the literature [8,10]. This fact occurs because we use the same raw material, methodology, and characterization methods. These properties play a crucial role as they can be used as quality control parameters to facilitate scalability for possible industrial production of the APO. Notably, beyond the research conducted by Acácio et al. [8] and our research, there are no existing studies focused on the use of APO. This lack of reference points underscores the need for further investigation, especially for potential commercial applications of this extractivist oil in cosmetics and pharmaceuticals.

The development of nanoencapsulated drugs based on ethnopharmacological knowledge provides a promising alternative for innovation in medicine [12]. This approach combines efficiency and cost-effectiveness [11,12]. Nanophytopharmaceuticals have the capability to address challenges associated with herbal products, including low solubility, limited bioavailability, and shelf-life concerns. The APON exhibited a pH of 5.14, which is typical of nanocapsules prepared using Kollicoat MAE 100P [13,14]. On the other hand, APON presented a particle size of 196.90 nm with excellent homogeneity in size, represented by the narrow peak base and a low polydispersity index (0.159). The APON exhibited a ζ -potential of -59.10 mV. The high modular value of ζ -potential allows the occurrence of strong particle–particle interaction, keeping nanoparticles in suspension, preventing aggregation, precipitation, and agglomeration processes, thus enhancing the APON kinetic stability [13,15].

The effect of *A. phalerata* fruit kernel oil on blood pressure has not been investigated until today. In our investigation, we explored the antihypertensive effects of APON in SHR, uncovering the molecular mechanisms involved in the cardiovascular effects. As a first step, we perform a screening of the antihypertensive activity after a single administration via the duodenum. This procedure avoids interaction with stomach food and allows for better standardization of absorption time and pharmacological response. Additionally, we also evaluated the effect after 7 days of oral administration, aiming to determine if the antihypertensive effect would be sustained. In both cases, we observed that doses of 3 and 10 mg of APON were able to induce a similar antihypertensive effect; therefore, we chose to use the lower dose (3 mg/kg) for investigative studies on the mechanism of molecular action.

In recent decades, there has been a focus on the role of endothelium-derived vasoactive mediators in the cardiovascular field [16]. The endothelium regulates vascular homeostasis by synthesizing and releasing substances that either constrict or relax blood vessels in response to chemical (internal or external) or physical stimuli, such as shear stress and pulsatile stretch. While the nitric oxide and prostacyclin produced by endothelial cells have a significant impact on controlling the tone of large arteries, endothelium-derived hyperpolarizing factors play a crucial role in smaller resistance arteries [17]. Our study demonstrated that the antihypertensive effects of APON were not affected neither by inhibiting cyclooxygenase with indomethacin, nor by the use of DDA, a selective adenylate cyclase inhibitor. On the other hand, the use of L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, as well as methylene blue (a guanylyl cyclase inhibitor), abolished the antihypertensive response to APON. Therefore, it is reasonable to suggest that APON-induced blood pressure reduction is directly influenced by the release of endothelial nitric oxide.

To investigate the role of downstream pathways in the nitric oxide-dependent activity of APON, we used a traditional K⁺ channel blocker, tetraethylammonium, which completely reversed the antihypertensive effects of APON. These results suggest that the

activation of potassium channels is an important step for APON-induced antihypertensive effects. Given that the downstream targets of the nitric oxide pathway in blood vessels involve the opening of K^+ channels [18], it is reasonable to propose that the NO-cGMP- K^+ channel pathway contributes to the endothelium-dependent effects of APON in the SHR.

Despite the valuable insights gained from our study, there are certain limitations that need to be considered. We recognize that our investigation did not delve into the specific mechanisms that may be responsible for modulating NO production or inactivation by APON. Due to the known interaction between antioxidants and NO availability, additional research is needed to clarify the exact mechanisms by which APON affects NO signaling and the implications it has on vascular function.

5. Conclusion

Our study demonstrated a significant antihypertensive effect of *Attalea phalerata* oil-loaded nanocapsules in spontaneously hypertensive rats (SHR) following both acute and prolonged (7-day) administration. This effect appears to be dependent on the function of the vascular endothelium and involves the NO-cGMP- K^+ channel pathway. By elucidating this pathway's involvement, our findings contribute to a deeper mechanistic understanding of APON's pharmacological effect. This work reports, for the first time, the potential therapeutic value of APON for hypertension management, along with the mechanistic insights into its cardiovascular effects. This research opens a new avenue for future investigations aimed at definitively establishing APON's therapeutic utility in managing cardiovascular disease.

Author Contributions: M.M.d.A., S.B.B.T., J.V.d.S., D.A.T.d.A., M.A.U.M., A.L.P., J.R.R.A., F.A.d.R.L. and A.G.J., methodology, formal analysis, investigation, and data curation. A.G.J., F.A.d.R.L. and J.R.R.A., writing—original draft preparation. A.G.J., project administration, conceptualization, supervision, writing—review and editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by CAPES Higher Education Improvement Coordination., grant number 88887.910272/2023-00.

Institutional Review Board Statement: The animal study protocol was approved by the Ethics Committee in Animal Experimentation of UFGD (protocol code 07/2020) at 01/07/2020. All animal handling procedures were conducted in accordance with the guidelines approved by the Ethics Committee in Animal Experimentation of UFGD (protocol no. 07/2020).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors on request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Timmis, A.; Vardas, P.; Townsend, N.; Torbica, A.; Katus, H.; De Smedt, D.; Gale, C.P.; Maggioni, A.P.; Petersen, S.E.; Huculeci, R.; et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 716–799. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Townsend, N.; Kazakiewicz, D.; Wright, F.L.; Timmis, A.; Huculeci, R.; Torbica, A.; Gale, C.P.; Achenbach, S.; Weidinger, F.; Vardas, P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat. Rev. Cardiol.* **2022**, *19*, 133–143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Butnariu, M.; Fratantonio, D.; Herrera-Bravo, J.; Sukreet, S.; Martorell, M.; Robertovna, G.E.; Les, F.; López, V.; Kumar, M.; Pentea, M.; et al. Plant-food-derived bioactives in managing hypertension: From current findings to upcoming effective pharmacotherapies. *Curr. Top. Med. Chem.* **2023**, *23*, 589–617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Singhai, H.; Rathee, S.; Jain, S.K.; Patil, U.K. The potential of natural products in the management of cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* **2024**, *30*, 624–638. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Dewanjee, S.; Chakraborty, P.; Mukherjee, B.; De Feo, V. Plant-Based Antidiabetic Nanoformulations: The Emerging Paradigm for Effective Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Shahid, N.; Erum, A.; Hanif, S.; Malik, N.S.; Tulain, U.R.; Syed, M.A. Nanocomposite hydrogels- a promising approach towards enhanced bioavailability and controlled drug delivery. *Curr. Pharm. Des.* **2024**, *30*, 48–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

7. de Lima, F.F.; Lescano, C.H.; Arrigo, J.d.S.; Cardoso, C.A.L.; Coutinho, J.P.; Moslaves, I.S.B.; Ximenes, T.V.D.N.; Kadri, M.C.T.; Weber, S.S.; Perdomo, R.T.; et al. Sanjinez, Anti-inflammatory, antiproliferative and cytoprotective potential of the *Attalea phalerata* Mart. ex Spreng. pulp oil. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0195678. [\[CrossRef\]](#)
8. Acácio, B.R.; Prada, A.L.; Neto, S.F.; Gomes, G.B.; Perdomo, R.T.; Nazario, C.E.D.; Neto, E.S.; Martines, M.A.U.; de Almeida, D.A.T.; Junior, A.G.; et al. Cytotoxicity, anti-inflammatory effect, and acute oral toxicity of a novel *Attalea phalerata* kernel oil-loaded nanocapsules. *Biomed. Pharmacother.* **2024**, *174*, 116308. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. ANVISA. Farmacopeia Brasileira. Vol 1. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ed.). 2019.
10. de Lima, F.F.; Traesel, G.K.; Menegati, S.E.L.T.; dos Santos, A.C.; Souza, R.I.C.; de Oliveira, V.S.; Sanjinez-Argandoña, E.J.; Cardoso, C.A.L.; Oesterreich, S.A.; Vieira, M.D.C. Acute and subacute oral toxicity assessment of the oil extracted from *Attalea phalerata* Mart ex Spreng. pulp fruit in rats. *Food Res. Int.* **2017**, *91*, 11–17. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Fessi, H.; Puisieux, F.; Devissaguet, J.P.; Ammoury, N.; Benita, S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *Int. J. Pharm.* **1989**, *55*, R1–R4. [\[CrossRef\]](#)
12. Sharma, N.; Vasisht, K.; Kaur, J.; Sandhu, S.K.; Dey, K.; Hameed, B.A.; Bajaj, R.; Kaur, I.P.; Karan, M. Blending Ethnomedicine with Modern Technology-From Conventional to Tailored Products: Modulating Biopharmaceutical Properties of *Berberis* Extract by Solid Lipid Nanoparticles for Wound Healing. *J. Funct. Biomater.* **2023**, *14*, 418. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. McClements, D.J. Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities. *Soft Matter.* **2012**, *8*, 1719–1729. [\[CrossRef\]](#)
14. Acacio, B.R.; Robles, V.; Prada, A.; Assis, J.; Souza, T.; Keita, H.; Neto, S.; Gamero, E.J.P.; Amado, J.R.R. Kollicoat MAE® 100P as a film former polymer for nanoparticles preparation. *Rev. Colomb. De Cienc. Químico-Farm.* **2023**, *51*, 1–10. [\[CrossRef\]](#)
15. Neto, S.F.; Prada, A.L.; Achod, L.D.R.; Torquato, H.F.V.; Lima, C.S.; Paredes-Gamero, E.J.; de Moraes, M.O.S.; Lima, E.S.; Sosa, E.H.; de Souza, T.P.; et al. α -amyrin-loaded nanocapsules produce selective cytotoxic activity in leukemic cells. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *139*, 111656. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Bkaily, G.; Jacques, D. Morphological and Functional Remodeling of Vascular Endothelium in Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1998. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Lim, X.R.; Harraz, O.F. Mechanosensing by Vascular Endothelium. *Annu. Rev. Physiol.* **2024**, *86*, 71–97. [\[CrossRef\]](#)
18. Li, C.; Yang, Y. Advancements in the study of inward rectifying potassium channels on vascular cells. *Channels* **2023**, *17*, 2237303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5.2. Artigo 2

Será submetido à revista *Planta Médica* (Qualis A1)

<https://www.thieme.de/de/planta-medica/140866.htm>

Avaliação de segurança reprodutiva e investigação dos efeitos cardioprotetores de nanopartículas de ouro estabilizadas no extrato aquoso de *Pfaffia paniculata* em ratas hipertensas durante o período gestacional

Maria Medina de Azevedo¹, Maria Luiza Fidelis¹, Gabriela Pereira da Silva¹, Joyner David Anaya¹, Annye Vitória Moraes¹, Luana Alle Bertoncello¹, Bianca Viana Silva¹, Thaylla Bianca de Almeida Vilela¹, João Pedro Vilella Neto¹, Monique Assis de Vasconcelos Barros¹, Arquimedes Gasparotto Junior¹

Afiliação

1 Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil

Correspondência

Prof. Arquimedes Gasparotto Junior

Departamento de Farmacologia Cardiovascular

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde.

Rodovia Dourados - Itahum, km 12 Dourados – MS, Brasil

Telefone: (67) 34102333 Fax: (67) 34102321

arquimedesjunior@ufgd.edu.br

Resumo

As síndromes hipertensivas gestacionais (SHG) representam um significativo problema de saúde pública, pois correspondem à causa preponderante de morte materna no Brasil.

Questões socioeconômicas são um dos fatores fundamentais de agravo clínico. Isso se deve à dificuldade em adquirir medicamentos e seguir a terapêutica adequada. No mesmo cenário, as plantas medicinais são destacadas. Elas são bases da promoção do bem-estar básico e a fonte predominante de assistência para populações mais pobres. Pesquisas farmacológicas envolvendo plantas medicinais são uma das bases para o desenvolvimento de novos fármacos, dessa forma, frequentemente busca-se novas tecnologias a fim de aprimorar o desempenho de compostos orgânicos. Ganhando destaque as nanopartículas, compostos em escala nanométrica que potencializam a ação farmacológica e facilitam a circulação do fármaco no organismo humano. O presente estudo buscou avaliar o efeito de nanopartículas de ouro estabilizadas no extrato aquoso de *Pfaffia paniculata* (AuNPs-PP), popularmente conhecida como ginseng brasileiro, em ratas espontaneamente hipertensas (SHR) prenhas. Para isso, ratas SHR com 3 meses de idade foram colocadas durante um período de 12 horas para acasalar com ratos machos SHR. Quando a gestação foi detectada, os animais receberam cuidado oral diário por 18 dias, com diversas doses de AuNPs-PP (0,01 mg/kg; 0,1 mg/kg e 0,3 mg/kg). Durante todo o período experimental, foram monitorados possíveis sinais de toxicidade. No final do período experimental e antes da eutanásia, os animais foram submetidos a coleta de urina, medida direta da pressão arterial, retirada do leito vascular mesentérico e coleta de sangue para análises bioquímicas, os dados obtidos a partir desses procedimentos demonstraram ausência de ação cardioprotetora. Após a eutanásia, o útero gravídico e os ovários foram retirados para avaliação de diferentes parâmetros reprodutivos, assim como o coração foi coletado para avaliação morfométrica e histopatológica. Os dados referentes aos pesos das placentas, órgãos reprodutivos e demais parâmetros reprodutivos não

apresentaram diferenças quando comparados ao grupo normotenso, evidenciando o possível efeito protetor promovido pela terapêutica e reforçam a possibilidade do tratamento em promover a segurança gestacional, no entanto, estudos adicionais são necessários para comprovar essa hipótese. Hipertensão arterial na gestação é um sério problema de saúde pública. É essencial buscar alternativas confiáveis de tratamento para melhorar a adesão desta população.

Palavras-chave: Síndromes hipertensivas gestacionais, hipertensão arterial, gestação, Ginseng brasileiro, Amaranthacea

Introdução

As Síndromes Hipertensivas Gestacionais (SHG), correspondem a um conjunto de distúrbios que induzem a elevação da pressão sistólica para níveis acima de 140 mmHg (1). Desde 2014 a Sociedade Internacional para Estudos da Hipertensão na Gestação estabelece a classificação das SHG da seguinte forma: hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (com ou sem proteinúria associada) e hipertensão crônica sobreposta por pré-eclâmpsia (2). Mulheres acometidas por uma SHG apresentam gestação de alto risco e podem evoluir para complicações clínicas, tanto para a mãe, quanto para o bebê (1,3).

A ocorrência das SHG tem aumentado, particularmente a hipertensão crônica durante a gestação, um fato que se relaciona ao aumento de diagnósticos de hipertensão arterial, no Brasil e no mundo (4–7). Os mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios hipertensivos gestacionais não são totalmente elucidados, mas sabe-se que diferem entre si. É sabido que existem fatores de risco para a síndrome, como idade acima de 40 anos, obesidade e distúrbios imunológicos. Fatores socioeconômicos influenciam no desenvolvimento da doença, pois impactam na

possibilidade de aquisição de medicamentos e acesso a estabelecimentos de saúde especializados. A falta de acesso a cuidados médicos pode atrasar o diagnóstico e tratamento (8–10)

Nesse sentido, é válido mencionar as plantas medicinais, trata-se de um conhecimento ancestral baseado em empregar espécies vegetais para o tratamento de diversas patologias (11,12). A OMS reconhece, desde a década de 1970 que o uso de plantas medicinais corresponde a um dos pilares para a promoção da atenção em saúde primária, especialmente em países em desenvolvimento e em populações mais pobres (11,13). Baseada nessa realidade, promover pesquisas que envolvem plantas medicinais é essencial tanto para o desenvolvimento de novos fármacos, quanto para o estabelecimento de uso seguro (14)

A partir desse contexto, destaca-se a *P. paniculata* (Mart.) Kuntze Kuntze popularmente conhecida como ‘ginseng brasileiro’ ou ‘para-tudo’. Trata-se de uma espécie da família Amaranthacea, e devido às características adaptógenas, é tradicionalmente utilizada para o tratamento de diversas patologias, incluindo as cardiovasculares (15,16). Apesar de haver evidências do uso de todas as partes de *Pfaffia paniculata* para fins medicinais, a raiz é a principal escolha da população (17).

É possível encontrar diversos estudos realizados com diferentes preparações obtidas de *Pfaffia paniculata*, que relatam a atividade farmacológica exercida pela espécie, com destaque para os efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, antifúngicos, antiangiogênicos e antineoplásicos (17–19). Quimicamente, a espécie tem muitos metabólitos secundários. Destacam-se os flavonoides, triterpenóides e saponinas chamadas pfaffosídeos. Estas últimas, que são noriterpenóides, são responsáveis pelo mecanismo antineoplásico (20–23).

Apesar do uso das plantas medicinais 'in natura' ser disseminado no mundo, as formulações farmacêuticas especializadas são empregadas para concentrar os princípios ativos e aprimorar aspectos farmacocinéticos das formulações (24). Nesse contexto, destacam-se as

nano formulações, são compostos cuja principal característica é o emprego de partículas em escalas nanométricas (1 – 1000 nm), o tamanho reduzido auxilia na potencialização da ação farmacológica da formulação (25). O material e o processo de produção das nanopartículas definem o seu comportamento; nesse caso, as nanopartículas de ouro ganham destaque, pois apresentam propriedades físico-químicas bem definidas, fator que as torna uma excelente escolha para carreadores de medicamentos, pois é possível determinar o local de ação, tamanho e distribuição fisiológica (26–28).

O estudo de plantas medicinais para obtenção de compostos isolados tem sido uma promissora área dentro das pesquisas farmacológicas (29). As nanopartículas de ouro apresentam atualmente, um promissor avanço no desenvolvimento de agentes carreadores de fármacos no organismo, proporcionando ao fármaco todas as vantagens referentes as nanopartículas, principalmente a facilidade de penetração no meio intracelular e potencialização do mecanismo de ação (30–32). No entanto, os processos clássicos de produção de nanopartículas de ouro, podem se tornarem complexos devido a possibilidade de exercerem toxicidade no organismo humano (33–35). A fim de solucionar essa questão, surgiram as sínteses verdes, processo em que o processo de produção das nanopartículas de ouro é realizado com auxílio de material vegetal. Dessa forma, elimina-se a toxicidade proporcionada pelo método tradicional, assim como permite potencializar o efeito presente em plantas tradicionalmente utilizadas pela população (24,36).

Devido a ampla utilização das plantas medicinais no Brasil, bem como a importância clínica das SHG, e a ausência de evidências sobre o uso do ginseng brasileiro nessas condições, o presente estudo tem por finalidade avaliar o efeito de nanopartículas de ouro estabilizados no extrato aquoso de *Pfaffia paniculata* (Au-NPPs) em ratas espontaneamente hipertensas (SHR) prenhas.

Resultados e Discussões

O uso de plantas medicinais, correspondem a uma prática ancestral passada entre gerações (12). No Brasil, o Ministério da Saúde promulgou em 2006 o Programa de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a fim de incentivar pesquisas sobre as principais plantas utilizadas no país, incluindo, a espécie *Pfaffia paniculata* popularmente conhecida como ‘para-tudo’, ‘ginseng brasileiro’ e ‘suma’ (15,37,38).

O período gestacional, corresponde a uma série de mecanismos fisiológicos de adaptação do organismo materno para garantir a correta nutrição e desenvolvimento do feto (8). O sistema cardiovascular é um dos mais afetados, pois é necessário alterações no débito cardíaco para suportar o aumento do fluxo sanguíneo promovido pela gravidez (39). No entanto, mulheres que sofrem com alguma (SHG) não conseguem realizar a correta adaptação, em especial mulheres com diagnóstico prévio de hipertensão arterial, uma vez que a fisiopatologia da doença impacta na correta adaptação fisiológica do organismo (40,41). Até o presente momento, não há estudos referentes a ação cardioprotetora exercida pela *Pfaffia paniculata* e a segurança gestacional exercida pela espécie, bem como, não encontramos estudos a respeito do uso de *Pfaffia paniculata* para a produção de nanopartículas de ouro.

Dada a importância clínica das SHG, encontrar possíveis mecanismos farmacológicos que auxiliem no tratamento da patologia torna-se essencial. Após o tratamento oral prolongado, avaliamos os níveis de pressão arterial sistólica, diastólica e pressão arterial média, conforme demonstrado na **Tabela 1**, dois grupos que receberam a AuNPs-PP (0,01 e 0,1 mg/kg) apresentaram valores de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) inferiores, quando comparados aos grupos controle negativo e controle positivo (anlodipino), no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas.

Uma das consequências provocadas pela hipertensão arterial crônica no organismo é o aumento sustentado da resistência vascular periférica, sendo esse, um dos principais empecilhos para adaptação gestacional. Durante a angiogênese das artérias uterinas e espiraladas há a perda do tecido muscular que compõem a parede dos vasos, tendo como consequência alterações da reatividade vascular, contribuindo com a manutenção dos níveis pressóricos elevados (42,40). A **Tabela 2** apresenta os dados referentes a avaliação da reatividade vascular em leito mesentérico de todos os grupos experimentais. É possível observar que não houve alterações estatisticamente significativas, evidenciando a ausência de atividade cardioprotetora.

A **Tabela 3** mostra que todos os grupos experimentais hipertensos (controle negativo, anlodipino e AuNPs-PP nas doses de 0,03, 0,01 e 0,1 mg/Kg) apresentaram aumento significativo da massa cardíaca quando comparados ao grupo normotenso (NAIVE). Esses dados revelam a hipertrofia característica que a hipertensão arterial provoca sobre o miocárdio, confirmando a pré-existência da hipertensão arterial antes da gestação (43,44).

O comprometimento renal é uma clássica alteração nos pacientes portadores de complicações hipertensivas, no entanto, em gestantes, a presença de alterações nos parâmetros urinários, em especial a presença de proteinúria, corresponde ao agravamento do quadro clínico, com o estabelecimento da pré-eclâmpsia (45). A **Tabela 4** apresenta os parâmetros urinários mensurados no primeiro e no 15º dia de gestação, permitindo analisar as alterações decorrentes ao longo da gestação. Em relação ao volume, foi possível observar, no primeiro dia de experimento, uma maior eliminação de urina dos animais do grupo controle negativo em comparação ao grupo normotenso (NAIVE), podendo pressupor uma tentativa de compensação renal em reduzir os níveis pressóricos. Nos grupos tratados com o AuNPs-PP ou com a anlodipino não houve alterações significativas nesse período. Por outro lado, no 15º dia de tratamento, o grupo tratado com a anlodipino apresentou eliminação urinária superior ao grupo normotenso. Além disso, assim como ocorreu com os valores de pressão arterial, os grupos

tratados com a AuNPs-PP apresentaram eliminação de urina ligeiramente superior ao grupo normotenso, mas também não houve alterações estatísticas significativas. Não houve alterações relacionadas ao pH, no entanto, em relação à densidade, no primeiro dia de coleta, os animais dos grupos controle negativo e os animais tratados com a maior dose do AuNPs-PP (0,3 mg/kg) apresentaram redução significativa da densidade urinária, provavelmente devido as alterações da função renal induzida pela hipertensão. As concentrações urinárias de sódio, potássio e cloreto não foram alteradas por nenhum dos tratamentos realizados (dados não apresentados).

Ao longo do desenvolvimento da gestação é normal o ganho de massa, já que o feto em desenvolvimento também vai ganhando peso. Vale salientar que o ganho de peso ocorre conforme a nutrição adequada. Tanto ganhos excessivos quanto perdas expressivas podem ser indicativos de desnutrição ou outras condições patológicas associadas (46). A **Tabela 5** apresenta os diferentes parâmetros gestacionais avaliados. Os dados apresentados indicaram que não houve diferenças significativas entre os grupos que receberam a AuNPs-PP e os animais dos grupos controles. O período organogênico corresponde ao período de desenvolvimento dos órgãos dos ratos (7-15 dias de gestação), e não foram observadas alterações entre os grupos tratados com a AuNPs-PP e os grupos controles. Esses dados associados ao fato de não ter ocorrido alterações clínicas significativas, incluindo sangramentos vaginais e mudança nos padrões alimentares, evidenciam uma provável ausência de toxicidade do composto durante o desenvolvimento gestacional, tanto na fase de implantação, quanto na fase de desenvolvimento dos órgãos. Ao avaliarmos as massas dos fetos, assim como a relação prole e progenitora, também observamos ausência de alterações.

A **Tabela 5** também demonstra os valores referentes aos órgãos reprodutivos, o peso do útero, os ovários e os números dos corpos lúteos. Todos os grupos tratados com a AuNPs-PP não apresentaram diferenças significativas quando comparados com os animais dos grupos controle. Essas informações evidenciam que o tratamento com a AuNPs-PP, além de não afetar

a implantação do citotrofoblasto, possivelmente não impacta na produção de progesterona e estradiol, hormônios produzidos pelos corpos lúteos e responsáveis pelo desenvolvimento saudável da gestação (47,48).

Em relação ao peso das placentas, a **Tabela 5** demonstra que os grupos hipertensos tratado com o veículo ou com a anlodipino apresentaram placentas menores em comparação ao grupo normotenso (NAIVE). Possivelmente, essa alteração ocorreu devido a presença da hipertensão crônica, uma vez que o aumento da resistência vascular periférica pré-existente impacta na reatividade vascular aos fatores bioquímicos de angiogênese das artérias responsáveis pela irrigação das placentas, impactando diretamente na perfusão placentária (42). O fato de não ter ocorrido alterações significativas nas placentas dos grupos que receberam as AuNPs-PP, demonstra novamente a possibilidade de o tratamento continuado com AuNPs-PP não promover toxicidade durante o período gestacional.

Os índices reprodutivos, mostrados na **Tabela 5**, avaliaram o comportamento fisiológico do organismo materno durante a gestação. A taxa de perda pré-implantação, assim como o índice de reabsorção, avalia o período de implantação (1-6 dias de gestação), fase responsável pela implantação do blastocisto. Caso esse processo não ocorra adequadamente, o útero reabsorve o blastocisto e dá origem a uma 'reabsorção'. Já o índice de implantação, e a taxa de perda pós-implantação, avaliam a capacidade do animal em implantar o blastocisto, porém, sem desenvolvimento viável dos filhotes (filhotes mortos ou com más formações incompatíveis com a vida). Nesses parâmetros, também não houve alterações significativas entre todos os grupos avaliados, reforçando a provável ausência de toxicidade da AuNPs-PP em todas as fases gestacionais.

De modo geral, o tratamento com AuNPs-PP, apresentou resultados satisfatórios referente a segurança gestacional, tendo em vista que, relacionado aos parâmetros gestacionais, os dados referentes aos grupos de tratamento com AuNPs-PP não apresentaram alterações

significativas quando comparado ao grupo normotenso (NAIVE) fato que demonstrou a possibilidade de ausência de toxicidade evidenciando a segurança gestacional exercida pelo composto. No mais, os dados referentes a pressão arterial e reatividade vascular mesentérica não demonstraram ação cardioprotetora promovida pelo tratamento. Ao analisar os dados obtidos com os grupos tratados com as doses de 0,03 mg/kg e 0,1 mg/kg é possível notar que tanto a pressão arterial sistólica, quanto a pressão arterial média apresentaram valores inferiores ao grupo de controle negativo (animais prenhas hipertensas que não receberam tratamento farmacológico, apenas veículo), esses dados não são o suficiente para evidenciar um efeito hipotensor, no entanto, é possível sugerir a possibilidade de um efeito atenuador da hipertensão no organismo materno. São necessários estudos adicionais para melhor investigação dessa hipótese.

Materiais e métodos

*Obtenção dos extratos de *P. paniculata* e produção das AuNPs-PP*

Raízes de *P. paniculata* foram coletadas, limpas e secas em estufa de ar circulante. A partir do material seco, o extrato aquoso foi preparado através da infusão. Neste procedimento, as raízes de *P. paniculata* foram trituradas, e o pó resultante submetido a infusão com água em ebulição em uma proporção de 50 gramas/litro. A infusão foi mantida em repouso até atingir a temperatura ambiente, e posteriormente filtrada. Para a síntese das nanopartículas metálicas de ouro (AuNPs) foi empregado o extrato aquoso descrito anteriormente. O extrato foi misturado a uma solução aquosa do sal metálico HAuCl₄ para que ocorresse a biorredução. A mudança visível de coloração da solução reacional é a principal indicação de formação das nanopartículas. A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foi

empregada para a caracterização dos grupos funcionais presente na superfície das nanopartículas.

Animais e planejamento da prenhes

Foram utilizados ratos da variedade SHR (60 fêmeas e 60 machos), com 3 meses de idade, pesando entre 180-250 g, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). Os animais foram mantidos no biotério de pesquisa da FCS/UFGD, em ambiente controlado, com uma temperatura de 20-24 °C, e um ciclo claro/escuro de 12 h cada. Para manutenção, os animais foram agrupados em grupos de 3 a 4 indivíduos em uma caixa retangular para ratos (49 x 34 x 16 cm – comprimento x largura x altura), utilizando maravalha como cama e com disponibilidade de comida e água à vontade. Para os diferentes protocolos experimentais o número de animais por grupo foi de 10 indivíduos. Para o acasalamento, ratas SHR virgens foram acasaladas com ratos férteis no modelo de harém em proporção de 3:1. A observação da presença de espermatozoides no esfregaço vaginal foi usada para definir o 1º dia de prenhez. Além disso, as taxas de mortalidade foram monitoradas diariamente. Após a confirmação da prenhes, os tratamentos foram iniciados e conduzidos por 18 dias.

Desenho experimental

As ratas SHR prenhes foram divididas em diferentes grupos experimentais (n = 10) e tratadas diariamente da seguinte maneira: 1) Naïve (n = 10): ratas prenhes normotensas tratadas com o veículo (água filtrada; 1 mL/kg), por via oral, por 18 dias; 2) Controle negativo (n = 10): ratas prenhes hipertensas tratadas com veículo (água filtrada; 1 mL/kg), por via oral, por 18 dias; 3) AuNPs-PP (n = 10 por grupo): ratas prenhes hipertensas tratadas com três diferentes

doses (0,03, 0,1 e 0,3 mg/kg) da AuNPs-PP, pela via oral, por 18 dias; 4) Controle positivo: ratas prenhes hipertensas tratadas com anlodipino (5 mg/kg), por via oral, por 18 dias.

Investigação da segurança reprodutiva e efeito cardioprotetor

Pressão arterial sistêmica

Os animais foram anestesiados com isoflurano gasoso e em sequência receberam uma injeção subcutânea de heparina (20 UI). Na sequência, a artéria carótida esquerda foi isolada e canulada a um transdutor de pressão, e conectado a um sistema de gravação PowerLab (ADInstruments, Inc. Colorado Springs, CO, USA). Os valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foi registrada por 20 minutos.

Reatividade do leito vascular mesentérico

Antes da eutanásia, os leitos vasculares mesentéricos foram rapidamente isolados e preparados para a perfusão. A artéria mesentérica superior foi canulada e lavada delicadamente uma solução de PSS (119 mM de NaCl; 4,7 mM de KCl; 2,4 mM de CaCl₂; 1,2 mM de MgSO₄; 25,0 mM de NaHCO₃; 1,2 mM de KH₂PO₄; 11,1 mM de dextrose e 0,03 mM EDTA) para eliminar o sangue de seu interior. Após a remoção do intestino inteiro e do leito vascular associado, o leito mesentérico foi delicadamente separado. Somente quatro filiais arteriais principais do tronco mesentérico superior colocalizada próximo ao íleo terminal foram utilizadas. Os leitos mesentéricos isolados foram acondicionados em cubas de vidro, mantidos a 37 °C, aerados com carbogênio (O₂ 95% e CO₂ 5%) e perfundidos a um fluxo constante de 4

mL/min com uma solução de PSS com auxílio de uma bomba peristáltica. O registro da pressão de perfusão foi feito através de um transdutor de pressão acoplado ao sistema de perfusão, interligado a um polígrafo computadorizado (Chart v7.00 ADI Instruments, Austrália). Após um período de 30 minutos para estabilização, a integridade da preparação foi verificada por uma administração em bolus de 120 mmol de KCl. Em seguida, uma curva dose-resposta de fenilefrina (Phe; 1; 3; 10; 30 e 100 nmol); acetilcolina (Ach 10; 30; 100 e 300 pmol e 1 nmol). Após um novo período de estabilização (30 minutos), as preparações foram continuamente profundidas com PSS associado com 3 μ M de Phe para induzir um aumento prolongado na pressão de perfusão. Nestas condições, foram investigadas as alterações da reatividade vascular induzidas pela administração de nitroprussiato de sódio (NPS; 300 pmol; 1; 3; 10 e 30 nmol)

Diurese

Para a avaliação da função renal a metodologia utilizada foi a de Gasparotto *et al.* (2009) (49), com algumas modificações. Para isso, a urina foi coletada no primeiro e no décimo quinto dia de gestação. Os animais foram divididos em 6 grupos experimentais (n=10), sendo: NAIVE (animais prenhes e normotensos tratados com água filtrada 0,2 mg/kg); Controle negativo (animais prenhes e hipertensos tratados com água filtrada 0.2 mL/100 g); Controle positivo (animais prenhes e hipertensos tratados com anlodipino 5 mg/kg); AuNPs-PP (animais prenhes e hipertensos tratados com 3 doses de AuNPs-PP (0,01, 0,1 e 0,3 mg/kg). Visando a equalização dos eletrólitos corporais e a randomização dos grupos pelo volume urinário, previamente ao início dos tratamentos, os animais receberam 5 mL/100g de peso corporal de cloreto de sódio 0,9 %. Os animais foram alocados em gaiolas metabólicas com água e ração *ad libitum*, durante um período de oito horas após o balanço de eletrólitos, após esse período foi mensurado o

volume urinário, densidade urinária e pH urinário, amostras de urina foram encaminhadas para dosagem de sódio, cloreto e potássio.

Coleta de sangue e análises bioquímicas séricas

Após a retirada dos leitos vasculares mesentéricos e antes eutanásia, amostras de sangue (4-5 mL) foram obtidas da artéria carótida previamente canulada. As amostras foram centrifugadas a 1000 rpm durante 10 minutos para obtenção de soro. Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ureia, creatinina, albumina, creatinofosfoquinase MB, sódio e potássio serão mensurados através de um analisador bioquímico automatizado (Roche Cobas Integra 400 Plus). Os níveis de nitrotirosina (NT) foram determinados através de ensaio imunoenzimático (MyBioSource, San Diego, CA, EUA). Ao final deste procedimento, todos os animais foram submetidos a eutanásia por overdose de isoflurano em câmara com saturação obedecendo as Diretrizes da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Peso relativo do coração e análises histopatológicas e morfométricas do ventrículo esquerdo, arco aórtico e placenta

Após a eutanásia, o coração foi retirado, seccionado longitudinalmente e limpo. Em seguida, o peso relativo do coração foi determinado ($\% \text{ em peso} = \text{peso absoluto do órgão} \times 100 / \text{peso corporal do animal}$). Parte do tecido cardíaco, o arco aórtico e a placenta foram colocados em formalina tamponada a 10%. Posteriormente, as amostras foram desidratadas em álcool, limpas com xileno e embebidas em parafina. As amostras foram então seccionadas (5

μm), coradas com hematoxilina e eosina, e examinadas sob microscopia ótica. A aquisição e as análises dos dados serão realizadas com auxílio do software Motic Images Plus 2.0.

Análise dos parâmetros reprodutivos

Ao final dos experimentos, as ratas foram laparatomizadas para a retirada dos cornos uterinos. Em seguida, foram determinados o número de fetos vivos e mortos, relação feto/mãe, massa dos fetos, massa da placenta e dos ovários, número de implantações e reabsorções, taxa de implantação (número de implantações/número de corpos lúteos $\times 100$), número de corpos lúteos, perdas de pré-implantação (número de corpos lúteos - número de implantações viáveis/número de corpos lúteos $\times 100$) e perdas de pós-implantação (número de implantações - número de fetos vivos/número de implantações $\times 100$). Aspectos macroscópicos externos também foram avaliados a fim de detectar possíveis malformações fetais(50).

Análises estatísticas

Os dados foram analisados quanto à homogeneidade de variância e normalidade. As diferenças entre as médias foram determinadas usando análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias seguida pelo teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos como a média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os gráficos e as análises estatísticas foram realizados com auxílio do software GraphPad Prism versão 9.3.1. para macOS (GraphPad® Software, San Diego, CA, USA).

Conflito de interesses

Os autores negam a existência de conflitos de interesse.

Referências Bibliográficas

1. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* janeiro de 2019;133(1):1.
2. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 1º de abril de 2014;4(2):97–104.
3. Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Horm Athens Greece.* 2015;14(2):211–23.
4. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(10):e48255.
5. Guida JP de S, Andrade BG de, Pissinatti LGF, Rodrigues BF, Hartman CA, Costa ML. Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. *RBGO Gynecol Obstet.* 9 de fevereiro de 2022;44(7):686–91.
6. Prevalence of hypertension among adults aged 30-79 years [Internet]. [citado 2 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-ofhypertension-among-adults-aged-30-79-years>
7. Leonard SA, Siadat S, Main EK, Huybrechts KF, El-Sayed YY, Hlatky MA, et al. Chronic Hypertension During Pregnancy: Prevalence and Treatment in the United States, 2008-2021. *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 2024;81(8):1716–23.
8. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* dezembro de 2013;27(6):791–802.
9. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADDM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 3 de março de 2021;116(3):516–658.
10. Agarwal GS, Agrawal AK, Singhal D, Bawiskar D, Shedge SS. Pregnancy-Induced Hypertension Pathophysiology and Contemporary Management Strategies: A Narrative Review. *Cureus.* 16(7):e63961.
11. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 2 de fevereiro de 2025]. 76 p. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/92455>
12. Lipp FJ. The efficacy, history, and politics of medicinal plants. *Altern Ther Health Med.* julho de 1996;2(4):36–41.

13. Hone T, Macinko J, Millett C. Revisiting Alma-Ata: what is the role of primary health care in achieving the Sustainable Development Goals? *Lancet Lond Engl*. 20 de outubro de 2018;392(10156):1461–72.
14. Dutra RC, Campos MM, Santos ARS, Calixto JB. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 1º de outubro de 2016;112:4–29.
15. Gosmann G, Gattuso S, Gattuso M, Fenner R, Pacheco EF, Ferraz A, et al. Botanical (morphological, micrographic), chemical and pharmacological characteristics of *Pfaffia* species (Amaranthaceae) native to South Brazil. *Rev Bras Ciênc Farm*. junho de 2003;39:141–7.
16. Mendes FR, Carlini EA. Brazilian plants as possible adaptogens: an ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. *J Ethnopharmacol*. 1º de fevereiro de 2007;109(3):493–500.
17. da Silva TC, Cogliati B, da Silva AP, Fukumasu H, Akisue G, Nagamine MK, et al. *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) roots decrease proliferation and increase apoptosis but do not affect cell communication in murine hepatocarcinogenesis. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol*. março de 2010;62(2):145–55.
18. Miranda DG, Ramos L de P, Attik N, Pereira TC, Oliveira LD de, Marcucci MC, et al. *Pfaffia paniculata* Extract, a Potential Antimicrobial Agent against *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Streptococcus mutans* Biofilms. *Microorganisms*. junho de 2024;12(6):1165.
19. Carneiro CS, Costa-Pinto FA, da Silva AP, Pinello KC, da Silva TC, Matsuzaki P, et al. *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) methanolic extract reduces angiogenesis in mice. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol*. agosto de 2007;58(6):427–31.
20. Nishimoto N, Nakai S, Takagi N, Hayashi S, Takemoto T, Odashima S, et al. Pfaffosídeos e saponinas nortriterpenóides de *Pfaffia paniculata*. *Phytochemistry*. 1º de janeiro de 1984;23(1):139–42.
21. Rates SMK, Gosmann G. Gênero *Pfaffia*: aspectos químicos, farmacológicos e implicações para o seu emprego terapêutico. *Rev Bras Farmacogn*. dezembro de 2002;12:85–93.
22. Oliveira F de. *Pfaffia paniculata* (Martius) Kuntze: o ginseng-brasileiro. *Rev Bras Farmacogn*. 1986;1:86–92.
23. Takemoto T, Nishimoto N, Nakai S, Takagi N, Hayashi S, Odashima S, et al. Ácido Pfaffic, um novo nortriterpeno de *Pfaffia paniculata* Kuntze. *Tetrahedron Lett*. 1º de janeiro de 1983;24(10):1057–60.
24. Zuhrotun A, Oktaviani DJ, Hasanah AN. Biosynthesis of Gold and Silver Nanoparticles Using Phytochemical Compounds. *Mol Basel Switz*. 5 de abril de 2023;28(7):3240.

25. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*. 27 de dezembro de 2019;25(1):112.
26. Johnston APR, Cortez C, Angelatos AS, Caruso F. Layer-by-layer engineered capsules and their applications. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 1º de outubro de 2006;11(4):203–9.
27. Devalapally H, Chakilam A, Amiji MM. Role of Nanotechnology in Pharmaceutical Product Development. *J Pharm Sci*. outubro de 2007;96(10):2547–65.
28. Kong FY, Zhang JW, Li RF, Wang ZX, Wang WJ, Wang W. Unique Roles of Gold Nanoparticles in Drug Delivery, Targeting and Imaging Applications. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem*. 31 de agosto de 2017;22(9):1445.
29. Zhou X, Zeng M, Huang F, Qin G, Song Z, Liu F. The potential role of plant secondary metabolites on antifungal and immunomodulatory effect. *Appl Microbiol Biotechnol*. julho de 2023;107(14):4471–92.
30. Medina C, Santos-Martinez MJ, Radomski A, Corrigan OI, Radomski MW. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br J Pharmacol*. março de 2007;150(5):552–8.
31. Shen Z, Ye H, Yi X, Li Y. Membrane Wrapping Efficiency of Elastic Nanoparticles during Endocytosis: Size and Shape Matter. *ACS Nano*. 22 de janeiro de 2019;13(1):215–28.
32. Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol*. setembro de 2015;33(9):941–51.
33. Missaoui WN, Arnold RD, Cummings BS. Toxicological status of nanoparticles: What we know and what we don’t know. *Chem Biol Interact*. 1º de novembro de 2018;295:1–12.
34. Zhang R, Kiessling F, Lammers T, Pallares RM. Clinical translation of gold nanoparticles. *Drug Deliv Transl Res*. 2023;13(2):378–85.
35. Verma V, Ryan KM, Padrela L. Production and isolation of pharmaceutical drug nanoparticles. *Int J Pharm*. 15 de junho de 2021;603:120708.
36. Hathout RM. Green synthesis of gold nanoparticles using plant products and plants extracts aiming for cancer therapy: helping the beauty to beat “cure” the beast. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol*. dezembro de 2022;50(1):275–7.
37. De Mello JF. Plants in traditional medicine in Brazil. *J Ethnopharmacol*. março de 1980;2(1):49–55.
38. Habimorad PHL, Catarucci FM, Bruno VHT, Silva IB da, Fernandes VC, Demarzo MMP, et al. Implementation of Brazil’s National Policy on Complementary and Integrative Practices: strengths and weaknesses. *Cienc Saude Coletiva*. fevereiro de 2020;25(2):395–405.

39. Ueland K, Novy MJ, Peterson EN, Metcalfe J. Maternal cardiovascular dynamics: IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. *Am J Obstet Gynecol*. 15 de julho de 1969;104(6):856–64.
40. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita ATN. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. junho de 2020;222(6):532–41.
41. Tihtonen K, Kööbi T, Huhtala H, Uotila J. Hemodynamic Adaptation during Pregnancy in Chronic Hypertension. *Hypertens Pregnancy*. janeiro de 2007;26(3):315–28.
42. Osol G, Mandala M. Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Physiol Bethesda Md*. fevereiro de 2009;24:58–71.
43. Pagliaro P, Penna C. Hypertension, hypertrophy, and reperfusion injury. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. março de 2017;18(3):131–5.
44. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 15 de junho de 2017;237:60–3.
45. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl*. 21 de agosto de 2010;376(9741):631–44.
46. Ferreira LB, Lobo CV, Miranda AE da S, Carvalho B da C, Santos LC dos. Dietary Patterns during Pregnancy and Gestational Weight Gain: A Systematic Review. *RBGO Gynecol Obstet*. 28 de abril de 2022;44(5):540–7.
47. Cooke ID. The corpus luteum. *Hum Reprod Oxf Engl*. fevereiro de 1988;3(2):153–6.
48. Nepomuceno F, Las Casas L, Peters VM, Guerra MO. Desenvolvimento embrionário em ratas tratadas com *Hypericum perforatum* durante o período de implantação. *Rev Bras Farmacogn*. setembro de 2005;15:224–8.
49. Gasparotto A, Boffo MA, Lourenço ELB, Stefanello MEA, Kassuya CAL, Marques MCA. Efeitos natriuréticos e diuréticos de *Tropaeolum majus* (Tropaeolaceae) em ratos. *J Ethnopharmacol*. 21 de abril de 2009;122(3):517–22.
50. Barros M a. V, Andrade EB, Barros RGN, Costa IKM, Costa ICL, Vitorino GFA, et al. Low-protein diet does not alter reproductive, biochemical, and hematological parameters in pregnant Wistar rats. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. 2018;51(6):e6602.

Tabela 1. Valores de pressão arterial e frequência cardíaca em ratas prenhes hipertensas tratadas por 18 dias com o AuNPs-PP ou com o anlodipino

Parâmetros	Naïve	Controle Negativo	Anlodipino	AuNPs-PP 0,03 mg	AuNPs-PP 0,1 mg	AuNPs-PP 0,3 mg
PAS (mmHg)	107.0 ± 7.84	166.2 ± 11.77	159.3 ± 18.52	133.1 ± 17.39	156.2 ± 11.71	182.0 ± 8.33
PAD (mmHg)	53.55 ± 12.06	95.62 ± 7.33	90.46 ± 16.77	86.61 ± 16.32	69.87 ± 8.00	102.4 ± 5.84
PAM (mmHg)	83.78 ± 7.81	128.4 ± 9.35	122.1 ± 19.08	108.6 ± 14.99	108.4 ± 10.30	140.6 ± 6.41
FC (bpm)	317.8 ± 19.93	330.4 ± 13.59	301.3 ± 36.28	313.3 ± 17.21	300.7 ± 11.61	325.8 ± 8.14

As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA de uma via seguida do teste de Bonferroni. Os dados estão expressos como média ± erro padrão da média. ^a $p \leq 0.05$ quando comparado ao grupo naïve; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

Tabela 2. Valores de reatividade vascular mesentérica em ratas prenhes hipertensas tratadas por 18 dias com AuNPs-PP ou com a anlodipino.

Parâmetros	Naïve	Controle Negativo	Anlodipino	AuNPs-PP 0,03 mg	AuNPs-PP 0,1 mg	AuNPs-PP 0,3 mg
Phe (nmol)						
1	0.61 ± 0.19	0.99 ± 0.31	0.63 ± 0.31	0.67 ± 0.27	1.00 ± 0.67	1.48 ± 0.41
3	2.56 ± 0.76	1.61 ± 1.15	0.76 ± 0.40	1.98 ± 0.85	1.34 ± 0.84	0.98 ± 0.55
10	4.77 ± 0.48	2.99 ± 1.22	2.29 ± 1.17	4.28 ± 1.48	7.63 ± 4.55	5.12 ± 2.44
30	10.76 ± 3.77	10.62 ± 3.13	3.80 ± 1.09	9.17 ± 2.50	8.49 ± 3.09	9.76 ± 2.99
100	28.87 ± 9.92	54.66 ± 12.25	12.50 ± 3.58	33.89 ± 5.06	26.33 ± 5.63	31.38 ± 3.64
ACh (nmol)						
0.01	-0.87 ± 0.21	-1.18 ± 0.27	-0.77 ± 0.33	-2.66 ± 1.11	-1.00 ± 0.21	-0.69 ± 0.46
0.03	-3.20 ± 1.51	-1.43 ± 0.73	-1.14 ± 0.19	-1.36 ± 1.81	-3.05 ± 1.46	-0.63 ± 0.41
0.1	-2.69 ± 1.47	-1.76 ± 0.83	-1.00 ± 0.33	-2.52 ± 0.93	-1.69 ± 0.90	-1.21 ± 0.41
0.3	-5.50 ± 1.87	-4.74 ± 2.14	-1.38 ± 0.90	-4.13 ± 1.66	-5.05 ± 1.56	-2.87 ± 1.15
1	-7.18 ± 2.73	-4.16 ± 2.54	-2.29 ± 0.81	-6.07 ± 1.39	-5.11 ± 1.99	-4.92 ± 0.97
NPS (nmol)						
0.3	-6.16 ± 3.96	-2.93 ± 1.05	-1.68 ± 0.45	-3.28 ± 1.61	-3.16 ± 1.74	-2.10 ± 0.59
1	-7.30 ± 3.68	-3.02 ± 1.05	-1.96 ± 0.55	-5.42 ± 2.06	-6.59 ± 1.49	-3.84 ± 1.17
3	-5.32 ± 2.24	-3.00 ± 1.29	-1.56 ± 0.57	-3.54 ± 1.07	-7.74 ± 1.74	-4.03 ± 0.94
10	-4.73 ± 2.28	-3.45 ± 1.35	-1.88 ± 0.97	-5.26 ± 1.56	-8.09 ± 2.06	-5.06 ± 1.27
30	-5.00 ± 2.61	-1.98 ± 0.74	-1.98 ± 0.60	-2.62 ± 0.89	-8.07 ± 1.40	-3.02 ± 0.99

As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA de uma via seguida do teste de Bonferroni. Os dados estão expressos como média ± erro padrão da média. ^a $p \leq 0.05$ quando comparado ao grupo naïve; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

Table 3. Valores do peso relativo do coração de ratas prenhes hipertensas tratadas por 18 dias com o AuNPs-PP ou com o anlodipino

Parâmetros	Naïve	Controle negative	Anlodipino	AuNPs-PP 0,03 mg	AuNPs-PP 0,1 mg	AuNPs-PP 0,3 mg
Coração	0.29 ± 0.01	0.45 ± 0.01 ^a	0.47 ± 0.0 ^a	0.44 ± 0.01 ^a	0.44 ± 0.01 ^a	0.47 ± 0.03 ^a

As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA de uma via seguida do teste de Bonferroni. Os dados estão expressos como média ± erro padrão da média. ^a $p \leq 0.05$ quando comparado ao grupo naïve; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

Tabela 4. Volume urinário de 8-horas (mL/100g por peso), pH e densidade urinária de ratas prenhes hipertensas tratadas por 18 dias com o AuNPs-PP ou com a anlodipino

Parâmetros	Naïve	Controle Negativo	Anlodipino	AuNPs-PP 0,03 mg	AuNPs-PP 0,1 mg	AuNPs-PP 0,3 mg
<i>Dia 1</i>						
Urina 24-horas/100g	3.26 ± 0.43	6.06 ± 0.49	3.36 ± 0.62	3.47 ± 0.21	5.40 ± 1.71	3.61 ± 0.68
pH	7.76 ± 0.10	7.39 ± 0.16	7.31 ± 0.16	7.35 ± 0.12	7.77 ± 0.08	7.15 ± 0.22
Densidade	1027 ± 3.94	1014 ± 0.66	1020 ± 4.09	1016 ± 1.65	1015 ± 1.35	1013 ± 1.51
<i>Dia 15</i>						
Urina 24-horas/100g	2.76 ± 0.49	4.34 ± 0.71	9.41 ± 2.82	5.29 ± 0.26	4.76 ± 0.39	5.28 ± 2.02
pH	7.64 ± 0.15	7.08 ± 0.15	7.23 ± 0.18	7.42 ± 0.17	7.54 ± 0.26	7.19 ± 0.25
Densidade	1020 ± 2.15	1016 ± 1.15	1012 ± 2.13	1017 ± 2.04	1014 ± 0.97	1017 ± 3.19

6. CONCLUSÃO

A hipertensão arterial é relevante na saúde pública mundial, e sua elevação na gestação pode ser um problema clínico. Este estudo investiga através de dois estudos, alternativas para tratar a hipertensão e avaliar a segurança gestacional e o efeito cardioprotetor.

Athallea phalerata, popularmente conhecida como ‘acuri’, é usado pela população para o tratamento de diversas enfermidades, dentre elas a hipertensão arterial. No primeiro estudo, avaliamos os efeitos anti-hipertensivos promovidos por nanocápsulas produzidas com óleo de acuri (APON). Os resultados foram mais expressivos na dose de 1 mg/ kg e 3 mg/kg, apresentando atenuação significativa nos níveis pressóricos dos animais. Na pesquisa sobre o mecanismo, os animais que foram tratados com L-NAME, Azul de Metileno e TEA mostraram uma diminuição significativa nos impactos anti-hipertensivos proporcionados pelas nanocápsulas de acuri. Esse resultado demonstra que o efeito anti-hipertensivo exercido pela APON é através da via do óxido nítrico e canais de potássio endotelial.

Pfaffia paniculata, reconhecida como ‘para- tudo’ ou ‘ginseng brasileiro’, é um adaptógeno amplamente utilizado no Brasil. No segundo estudo, avaliamos a capacidade cardioprotetora e segurança gestacional exercida por nanopartículas de ouro estabilizadas em extrato aquoso de *P. paniculata* em ratas prenhas SHR. Os valores de pressão, reatividade de leito mesentérico e análise da diurese não demonstraram efeitos cardioprotetores. Em relação aos parâmetros gestacionais, os grupos que receberam o tratamento com nanopartículas de ouro de *P. paniculata* (AuNPs-PP) não apresentaram alterações significativas quando comparado ao grupo naïve (normotenso), esses dados evidenciam a possível ação protetora exercida pelas AuNPs-PP durante o processo gestacional dos animais. No entanto, estudos adicionais são recomendados para promover uma investigação mais profunda dos mecanismos de ação das AuNPs-PP.

A hipertensão arterial é crucial para a saúde pública global. Sua elevação na gravidez pode ser um problema clínico. Este estudo explora opções de tratamento para hipertensão. Ele avalia a segurança na gravidez e o efeito cardiovascular. *Athallea phalerata*, popularmente conhecida como 'acuri', é utilizada pela população para o tratamento de várias enfermidades, incluindo a hipertensão arterial. Na primeira pesquisa, avaliamos os efeitos anti-hipertensivos promovidos por nanocápsulas produzidas com óleo de acuri (APON). Os resultados foram mais expressivos na dose de 1 mg/ kg e 3 mg/kg, apresentando atenuação si. Sendo necessário estudos adicionais para melhor investigação dos mecanismos envolvidos.

7. APÊNDICES

6.1 Aprovação da comissão de ética no uso de animais, artigo 1



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, 8 de outubro de 2021.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **"PROSPECÇÃO ETNOFARMACOLÓGICA DE ESPÉCIES NATIVAS DOS CAMPOS GERAIS DO PARANÁ APLICADA ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES"**, registrada sob o protocolo de nº 07/2020, sob a responsabilidade de *Arquimedes Gasparotto Junior* – 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, em reunião de 19/06/2020.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/01/2021 a 31/12/2024
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus</i> , Wistar e da linhagem <i>Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)</i>
Nº de animais	195 – 135 Wistar e 60 SHR
Peso/idade	90 dias
Sexo	Machos – 45 Wistar e 60 SHR / Fêmeas 90 Wistar
Origem	Biotério Central UFGD

Melissa Negrão Sepulveda
Coordenadora CEUA

6.2 Aprovação da comissão de ética no uso de animais, artigo 2



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, 15 de dezembro de 2023.

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado " **INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOPROTETORES DE NANOCAPSULAS DE *Pfaffia paniculata* EM RATAS HIPERTENSAS SOBRE O PERÍODO GESTACIONAL**", protocolo 23022, sob a responsabilidade de Arquimedes Gasparotto Junior, - 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 8 de outubro de 2008, do Decreto no 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

We hereby certify that the project "**INVESTIGATION OF THE CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF *Pfaffia paniculata* NANOCAPSULES IN HYPERTENSIVE RATS DURING THE PREGNANCY PERIOD**", protocol n.23022, under the responsibility of Arquimedes Gasparotto Junior – involving production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (with the exception of Man), for scientific or teaching purposes – complies with Law n. 11,794, published on October 8, 2008, by Decree n. 6,899 of July 15, 2009, and with norms published by the Brazilian Council for the Control of Animal Experiments (CONCEA), and approved by the COMMITTEE FOR ETHICS IN THE USE OF ANIMALS (CEUA) of Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Brazil.

Documento assinado digitalmente
DANIELA TORRES CANTADORI
Data: 15/12/2023 10:46:51 -0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Daniela Torres Cantadori
Coordenadora em exercício CEUA/UFGD

Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFGD – Rua João Rosa Góes, 1761 – Vila Progresso.
Dourados/MS. E-mail: ceua@ufgd.edu.br