

UNIVERSIDADE FEDERAL DA ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

ALINA ALVES ALMEIDA LOPES

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES INDUZIDOS PELO
EXTRATO METANÓLICO DA *Cecropia pachystachya***

MACEIÓ – AL
2021

ALINA ALVES ALMEIDA LOPES

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES INDUZIDOS PELO
EXTRATO METANÓLICO DA *Cecropia pachystachya***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^a Dr^a Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

MACEIÓ – AL

2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L864a Lopes, Alina Alves Almeida.
Avaliação dos efeitos cardiovasculares induzidos pelo extrato metanólico da
Cecropia pachystachya / Alina Alves Almeida Lopes. – 2021.
35 f. : il. color.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 30-35.

1. *Cecropia* (Planta). 2. Hipotensão. 3. Bradicardia. 4. Receptores muscarínicos. I.
Título.

CDU: 615.276:633.88

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALINA ALVES ALMEIDA LOPES

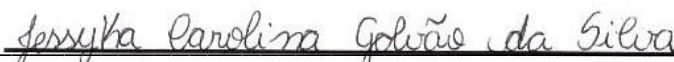
**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES INDUZIDOS PELO
EXTRATO METANÓLICO DA *Cecropia pachystachya***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de grau de Bacharel em Farmácia, aprovado em 11 de março de 2021.



Profa. Dra. Éurica Adélia Nogueira Ribeiro, ICF (ORIENTADORA)

Banca examinadora



Profa. Ma. Jessyka Carolina Galvão da Silva, ICBS



Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior, ICF

A Deus.

Aos meus pais, Adeilde e Ronaldo.

Às minhas irmãs, Ingrid e Vitória.

Às minhas sobrinhas, Ramylle e Ianny.

Ao meu namorado, Rafael Feitosa.

À minha orientadora, Êurica Ribeiro.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por ter atribuído a mim força, alegria e determinação em cada etapa da minha vida;

À minha grande família, pelo amor que existe entre nós. Em especial, a minha querida mãe **Adeilde** pelo imenso apoio, dedicação e amor ofertados a mim. Sem ela nada disso seria possível;

Às minhas irmãs, **Ingrid** e **Vitória**, por todo amor e incentivo para que eu realizasse esse sonho;

Às minhas sobrinhas amadas, **Ramylle** e **Ianny**, que mesmo sem entender a dimensão do meu trabalho, sempre ajudaram a distrair de todas as obrigações;

Ao meu namorado, **Rafael Feitosa**, meu incentivador constante, pelo carinho e amor de sempre;

Aos meus amigos de longa data, **Pollyana**, **Nívea** e **Italo**, por estarem presente nos momentos especiais da minha vida;

Aos meus amigos de graduação, em especial a **Carol**, **Taise** e **Lilyana**, com quem pude compartilhar de sofrimentos e conquistas ao longo de todo o curso;

Aos meus amigos do Recanto RF, **Bárbara**, **Rafaela**, por toda a cumplicidade e amizade. **Netinho**, **Hyago**, **Albégico**, **Renato**, **El Iessa**, **Fabiano**, **Gustavo**, **Karlisson**, **Junior** e **João**, por todos os momentos de diversão;

Aos colegas do laboratório LFC, **Jessyka**, **Alessandro**, **Emanuel**, **Maria Luiza** e **Kelly** por me ensinarem tanto e me incentivarem a dar o meu melhor;

À minha orientadora, profa. Dra. **Éurica Ribeiro**, por todo apoio, incentivo, paciência em me receber em seu laboratório e dedicação em sempre ensinar algo novo;

Ao CNPq e a Capes, pelo apoio financeiro.

RESUMO

Cecropia pachystachya (Cecropiaceae) é uma planta medicinal conhecida como “Embaúba”. É tradicionalmente utilizada para o tratamento da diabetes, tosse e asma, além de ser utilizada como agente anti-inflamatório, diurético e cardiotônico. Estudos comprovam diversas atividades biológicas para esta espécie, dentre eles, efeito hipotensor em ratos normotensos. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito hipotensor e bradicárdico do extrato metanólico de *C. pachystachya* (EMCP) em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Para isso, foram realizados protocolos de medida direta da pressão arterial e frequência cardíaca em ratos SHR não anestesiados. Além disso, foram utilizados os bloqueadores atropina e L-NAME para avaliar a participação dos receptores muscarínicos e do óxido nítrico (NO), respectivamente, no efeito. Em ratos SHR conscientes, MECP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg⁻¹ iv) produziu hipotensão (-4,0 ± 0,5; -5,8 ± 0,5; -10,1 ± 0,9; -11,4 ± 2,1; -29,6 ± 4,9 e -35,7 ± 5,3%) e bradicardia (6,7 ± 1,7; -3,2 ± 2,8; -4,2 ± 2,7; 4,1 ± 2,1; -67,2 ± 2,2 e -74,0 ± 2,5%). Após o bloqueio com atropina, um inibidor não seletivo dos receptores muscarínicos, a hipotensão foi atenuada e revertida nas duas últimas doses (0,3 ± 1,1; -3,1 ± 3,4; -2,9 ± 2,7; -10,1 ± 1,8; 31,8 ± 0,2; 35,6 ± 4,1%), bem como uma reversão do efeito bradicárdico (-5,4 ± 3,6; 0,9 ± 2,0; 0,0 ± 3,4; 4,7 ± 1,7; 4,2 ± 2,3 e 4,9 ± 1,1%). Após o pré-tratamento com L-NAME, um inibidor de NOS, o efeito hipotensor foi atenuado apenas na dose de 20 mg.kg⁻¹ (-3,2 ± 0,2; -1,9 ± 0,7; -5,8 ± 1,4; -10,3 ± 5,5; -17,8 ± 3,5; -29,2 ± 10,8%), associada à bradicardia (4,0 ± 1,0; 2,1 ± 2,3; -22,0 ± 3,0; -23,8 ± 9,3; -61,7 ± 6,2; -72,6 ± 1,9%). Conclui-se, portanto, que o EMCP promove efeito hipotensor e bradicárdico em ratos SHR e esses efeitos parecem estar relacionados com ativação dos receptores muscarínicos endoteliais e cardíacos.

Palavras-chave: *Cecropia pachystachya*; hipotensão; bradicardia; receptores muscarínicos.

ABSTRACT

Cecropia pachystachya (Cecropiaceae) is a medicinal plant known as "Embaúba". It is traditionally used to treat diabetes, cough and asthma, in addition to being used as an anti-inflammatory, diuretic and cardiogenic agent. Studies prove several biological activities for this species, among them, hypotensive effect in normotensive rats. Thus, the objective of this work was to evaluate the hypotensive and bradycardic effect of the methanolic extract of *C. pachystachya* (EMCP) in spontaneously hypertensive rats (SHR). For that, protocols for direct measurement of blood pressure and heart rate were performed in non-anesthetized SHR rats. In addition, atropine and L-NAME blockers were used to evaluate the participation of muscarinic and nitric oxide (NO) receptors, respectively, in the effect. In conscious SHR rats, MECP (0.5; 1; 5; 10; 20 and 30 mg.kg⁻¹ iv) produced hypotension (-4.0±0.5; -5.8±0.5; -10.1±0.9; -11.4±2.1; -29.6±4.9 and -35.7±5.3 %) and bradycardia (6.7±1.7; -3.2±2.8; -4.2±2.7; 4.1±2.1; -67.2±2.2 and -74.0±2.5 %). After blocking with atropine, a non-selective inhibitor of muscarinic receptors, hypotension was attenuated and reversed in the last two doses (0.3±1.1; -3.1±3.4; -2.9±2.7; -10.1±1.8; 31.8±0.2; 35.6±4.1 %), as well as a reversal of the bradycardic effect (-5.4±3.6; 0.9±2.0; 0.0±3.4; 4.7±1.7; 4.2±2.3 and 4.9±1.1 %). After pretreatment with L-name, a NOS inhibitor, the hypotensive effect was attenuated only at the dose of 20 mg.kg⁻¹ (-3.2±0.2; -1.9±0.7; -5.8±1.4; -10.3±5.5; -17.8±3.5; -29.2±10.8 %), associated with bradycardia (4.0±1.0; 2.1±2.3; -22.0±3.0; -23.8±9.3; -61.7±6.2; -72.6±1.9 %). It is concluded, therefore, that EMCP promotes hypotensive and bradycardic effects in SHR rats and these effects seem to be related to activation of endothelial and cardiac muscarinic receptors.

Keywords: *Cecropia pachystachya*; hypotension; bradycardia; muscarinic receptors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Árvore do torém localizada no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Ceará	17
Figura 2 - Folha do torém.	17
Figura 3 - Efeito do EMCP sobre a PA e a FC em ratos SHR. Efeito hipotensor (A) e bradicárdico (B) induzidos pela administração aguda de doses crescentes do EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg ⁻¹ , i.v.) em animais não-anestesiados (n = 5). Valores estão expressos como média ± e.p.m.	23
Figura 4 - Efeito da atropina sobre as respostas hipotensora e bradicárdica do EMCP. Efeito da atropina (2 mg.kg ⁻¹ , i.v.) sobre a resposta hipotensora (A) e bradicárdica (B) induzida pela administração aguda de doses crescentes do EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg ⁻¹ , i.v.) em ratos SHR não-anestesiados (n = 5). Valores estão expressos como média ± e.p.m. * p < 0,05; ** p < 0,01 e *** p < 0,001 <i>versus</i> controle.	24
Figura 5 - Efeito do L-NAME sobre as respostas hipotensora e bradicárdica do EMCP. Efeito do L-NAME (20 mg.kg ⁻¹ , i.v.) sobre a resposta hipotensora (A) e bradicárdica (B) induzida pela administração aguda de doses crescentes do EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg ⁻¹ , i.v.) em ratos SHR não-anestesiados (n = 5). Valores estão expressos como média ± e.p.m. * p < 0,05 e ** p < 0,01 <i>versus</i> controle.....	25

LISTA DE ABREVIACES

BB – Betabloqueadores

BCC – Bloqueadores dos canais de cálcio

BRA – Bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina

DCV – Doença Cardiovascular

EMCP – Extrato Metanólico da *Cecropia pachystachya*

FC – Frequência Cardíaca

HAS – Hipertensão Arterial Sistmica

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

PA – Pressão Arterial

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

OMS – Organizao Mundial da Saúde

SHR – Ratos Espontaneamente hipertensos

MO – Micro-organismo

L-NAME – N^G-nitro-L-arginina-metil ster

PE – Cateteres de polietileno

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Hipertensão arterial sistêmica	12
2.2 Ratos espontaneamente hipertensos	13
2.3 Plantas medicinais.....	14
2.4 <i>Cecropia pachystachya</i>	16
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo geral:	19
3.2 Objetivos específicos:.....	19
4 MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 Obtenção do Extrato.....	20
4.2 Animais.....	20
4.3 Substâncias	20
4.4 Medida direta da PA e FC em ratos SHR não anestesiados.....	21
4.5 Avaliação do efeito do EMCP sobre a PA e FC de ratos SHR não anestesiados	21
4.6 Análise estatística.....	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Efeitos do EMCP sobre a PA e FC em ratos SHR não anestesiados	23
5.2 Avaliação da participação dos receptores muscarínicos sobre resposta hipotensora e bradicárdica induzida pelo EMCP em ratos SHR não anestesiados ..	24
5.3 Avaliação da influência do óxido nítrico sobre resposta hipotensora e bradicárdica induzida pelo EMCP em ratos SHR não anestesiados.....	25
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são consideradas a maior causa de mortes no mundo e foi estimado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), que em 2030 quase 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV (RADOVANOVIC et al, 2014). As DCV ainda são responsáveis pela frequência elevada de hospitalizações, com altos custos socioeconômicos (SBC, 2016).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) está dentre as DCVs, e é considerada um problema de saúde pública mundial por constituir um fator de risco importante para complicações cardíacas e cerebrovasculares (RADOVANOVIC et al, 2014). A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos e frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, como encéfalo, coração, vasos sanguíneos e rins, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (SBC, 2016).

Há diversas classes de anti-hipertensivos que apresentam benefícios para redução de eventos cardiovasculares, mas alguns pacientes não respondem de forma satisfatória ao tratamento (SILVA et al, 2017). Então é necessário sempre buscar novos meios para que a maioria da população hipertensa tenha um tratamento adequado, portanto a necessidade do estudo de novos fármacos.

As plantas medicinais são cultivadas e usadas desde a antiguidade, e atualmente, cerca de 25% dos medicamentos são derivados de plantas (MANUKYAN, LUMLERDKIJ E HEINRICH, 2019). Os medicamentos à base de produtos naturais estão sendo cada vez mais utilizados como complemento ou alternativa ao tratamento tradicional de diversos distúrbios, como doenças cardiovasculares (OZOLUA et al, 2009; TASHAKORI-SABZEVAR et al, 2016). Assim, é imprescindível a realização de estudos da planta em busca da determinação de sua atividade farmacológica e os compostos responsáveis por essa atividade (FOGLIO et al, 2006).

A *Cecropia pachystachya*, popularmente conhecida como “Embaúba” (PACHECO et al., 2014), é uma planta medicinal pertencente à família Urticaceae. Ela é típica das regiões tropicais, sendo distribuída naturalmente na América do Sul e Central, principalmente, no Brasil (GAGLIOTI e AGUIAR, 2020). Ela é muito utilizada como planta medicinal por possuir propriedades farmacológicas, como anti-inflamatória, anti-hipertensiva (PACHECO et al., 2014), sedativa, cardiotônica

(CONSOLINI et al., 2006), antioxidante, hipoglicemiante (ARAGÃO et al., 2010) e hipotensora (CONSOLINI & MIGLIORI, 2005; MAQUIAVELI et al., 2014; RIVERA-MONDRAGÓN et al., 2017). Nessa circunstância, a *C. pachystachya* pode surgir como uma alternativa para o tratamento da HAS.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertensão arterial sistêmica

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, como hipertensos, os adultos com valores de pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e ou de pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, em pelo menos duas medidas realizadas em ocasiões diferentes na ausência de medicamentos anti-hipertensivos. São normotensos as pessoas com PAS inferior a 120 mmHg e PAD inferior a 80 mmHg. Os valores intermediários acima mencionados são considerados limítrofes (SBC, 2020). Todavia, os riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) aumenta proporcionalmente à elevação da PA (ALESSI et al., 2014).

Por ser de natureza crônica e silenciosa, os sujeitos portadores têm dificuldade de perceber o problema, e esta invisibilidade da HAS compromete ainda mais a qualidade de vida. Esta doença causa sérios danos ao organismo humano, pois sua evolução promove alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vaso. Sendo o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e contínua para doenças cardiovasculares (DCV), doença renal crônica (DRC) e morte prematura. Associa-se a fatores de risco metabólicos para as doenças dos sistemas cardiocirculatório e renal, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose, e diabetes melito (DM) (FOROUZANFAR et al., 2017; WHELTON et al., 2018; ANDERSON et al., 2015).

As DCV são a principal causa de morte, hospitalizações e atendimentos ambulatoriais em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil (SBC, 2020). No ano de 2017, dados do Datasus indicaram que as DCV foram responsáveis por 27,3% do total de mortes, dentre estas a HAS foi responsável por 45% das mortes cardíacas. Vale ressaltar que a HA mata mais por suas lesões nos órgãos-alvo (BRASIL, 2017).

O estado hipertensivo está associado com alterações vasculares patológicas definida como “remodelação vascular”. Na hipertensão, a remodelação vascular envolve alterações em camadas de células do músculo liso vascular, na parede do vaso de artérias grandes e pequenas, bem como em outros componentes celulares da parede vascular, incluindo células endoteliais (SAVOYA et al., 2011; WONG et al.,

2010). Estas alterações incluem um aumento na proporção parede-lúmen (RITT et al., 2008), inflamação vascular (KASAL et al., 2012), espessamento da parede condutiva e hipertrofia, que levam ao aumento da rigidez dos vasos e diminuição da complacência arterial (KINGWELL, 2002).

A hipertensão arterial pode ser apresentada de duas formas, primária ou essencial e secundária ou adquirida. A hipertensão essencial humana não possui causa definida e atinge 95% dos casos de hipertensão (SMELTZER e BARE, 2005). Já a hipertensão secundária é identificada com o aumento da PA decorrente de uma causa já identificada, e está relacionada a uma doença tratável, como doenças renais e vasculares (DINIS et al., 2017).

O controle pressórico nos casos de HAS inclui medidas não medicamentosas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, a fim de reduzir a PA, proteger órgãos-alvo, prevenir desfechos CV (SBC, 2010; JAMES et al., 2014). A terapia com anti-hipertensivos, além da redução dos níveis pressóricos, tem por finalidade diminuir a ocorrência de doenças cardiovasculares. As classes de medicamentos disponíveis para uso clínico são os diuréticos, inibidores adrenérgicos, como agonistas alfa-2-centrais, betabloqueadores (BB) e alfabloqueadores, vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina 2 (BRA) e inibidor direto da renina (SBC, 2016).

O arsenal terapêutico para o tratamento da HA encontra-se bastante diversificado e várias classes de medicamentos anti-hipertensivos estão disponíveis, entretanto um número bastante significativo de pacientes não atinge as metas de controle pressórico, consideradas como adequadas durante o tratamento (SILVA et al., 2017). Com o objetivo de reduzir este fato e garantir tratamentos mais eficazes, faz-se necessário o estudo de novos fármacos e estratégias terapêuticas, a fim de reduzir a pressão arterial dessa população.

2.2 Ratos espontaneamente hipertensos

Diversos modelos experimentais que envolvem as doenças relacionadas ao sistema cardiovascular são utilizados para mimetizar a patogênese da hipertensão arterial humana, bem como facilitar o estudo de estratégias mais eficazes para o controle dos níveis pressóricos (LERMAN et. al., 2005). A utilização de modelos

experimentais de hipertensão contribui para a compreensão dos mecanismos envolvidos com a elevação da pressão arterial e auxilia no desenvolvimento de estratégias terapêuticas (DORNAS e SILVA, 2011). Nesse contexto, cabe destacar o modelo de hipertensão espontânea em ratos, o rato espontaneamente hipertenso (SHR).

Os SHR foram originalmente desenvolvidos através de seletivos endocruzamentos, entre irmãos e irmãs, de ratos da linhagem Wistar, resultando em 100% de descendentes portadores de doença hipertensiva (OKAMOTO e AOKI, 1963; OKAMOTO, 1966).

Os SHRs começam a desenvolver a hipertensão arterial com cinco semanas de vida e a cinética das alterações da pressão arterial nesses animais pode ser dividida em três fases. A primeira fase é conhecida como fase pré-hipertensiva, essa fase se dá até a quarta semana pós nascimento e a pressão arterial é semelhante ao dos ratos normotensos. Na segunda fase, conhecida como fase de hipertensão lábil, os animais encontram-se com 5 a 14 semanas de idade e há um aumento progressivo da pressão arterial. A pressão só é estabilizada quando os animais completam a 15ª semana, onde são observados níveis pressóricos altos e constantes até o final da vida (OKAMOTO e AOKI, 1963; ROCHA et al., 2010).

Desde então, esse modelo tem sido um dos mais utilizados na literatura devido a sua semelhança com a hipertensão essencial humana (FAZAN et al., 2006). Essas semelhanças incluem: 1) a predisposição genética, sem etiologia específica, para a HA; 2) o aumento da resistência vascular periférica total, sem expansão de volume; e 3) respostas similares aos tratamentos medicamentosos (TRIPPODO e FROHLICH, 1981).

Os ratos SHR são reconhecidos como um bom modelo experimental para o estudo da hipertensão essencial humana (DORNAS e SILVA, 2011) e vem sendo extensivamente empregado na pesquisa para a avaliação dos efeitos anti-hipertensivos de muitas substâncias.

2.3 Plantas medicinais

Os produtos naturais podem ser obtidos de diversas fontes, como plantas, micro-organismos (MOs), organismos marinhos e animais, e é utilizado desde os tempos antigos para a melhoria da saúde e condições de vida, tendo um aumento das

perspectivas de sobrevivência (BUCAR, WUBE e SCHMID, 2012; LOPES et al, 2010). As plantas medicinais são utilizadas popularmente desde a antiguidade e mesmo antes do surgimento da escrita já eram utilizadas ervas para fins medicinais (TOSCANO RICO, 2011).

Apesar dos inúmeros medicamentos existentes para o tratamento de diversas patologias, o uso de produtos de origem natural está se tornando cada vez mais crescente, devido ao alto custo dos medicamentos de origem sintética, o difícil acesso e os seus efeitos colaterais. E, nos dias atuais, isso contribuiu de forma direta para o ressurgimento do uso mais frequente das plantas medicinais (BALBINOT, VELASQUEZ e DUSMAN, 2013).

Devido ao frequente uso popular de plantas medicinais, os produtos obtidos a partir delas foram sendo cada vez mais estudados com a finalidade de verificar a sua atividade no organismo, bem como mecanismos de ação envolvido no tratamento e a cura de doenças que acometem a população, tendo, portanto, a concepção do surgimento da produção de medicamentos procedentes de diversas espécies botânicas (HARVEY, EDRADA-EBEL e QUINN, 2015).

Durante os últimos anos, as plantas medicinais atraíram a atenção de comunidades farmacêuticas e científicas. Elas são amplamente utilizadas em muitas comunidades do mundo e nos sistemas tradicionais de medicina, haja vista que 80% da população mundial dependem de medicamentos à base de plantas para seus cuidados de saúde primários. Assim, é muito importante enfatizar a conservação das populações de plantas para garantir fontes farmacologicamente ativas (KFFURI, 2008; VEIGA Jr e PINTO, 2005).

As plantas medicinais podem servir como base para o desenvolvimento de diversos medicamentos, onde cerca de 25% de medicamentos que são prescritos em todo o mundo são produzidos a partir de plantas medicinais. No entanto, a população continua a utilizar as plantas medicinais, na sua forma mais primária, como nos decoctos, infusões e outras formas de uso. Sendo necessário, que a população que utiliza plantas medicinais ou medicamentos à base de plantas tenha informações científicas sobre o produto a ser utilizado para que tenha a certeza de consumir um produto seguro e legítimo, além de informar sobre contraindicações e os possíveis efeitos colaterais (WACHTEL-GALOR e BENZIE, 2011).

A complexidade em entender os eventos adversos ocorridos no uso de plantas medicinais podem ser explicada pela diversidade de componentes existente nesses

vegetais, pois diferente dos medicamentos, que geralmente possuem apenas um princípio ativo responsável por sua atividade farmacológica, os extratos obtidos de plantas possuem muitos componentes que podem agir em diferentes alvos farmacológicos (FERREIRA e PINTO, 2010). Porém, os estudos científicos acerca desse assunto ainda são insuficientes (PACHÚ, 2007; SILVA e HAHN, 2011).

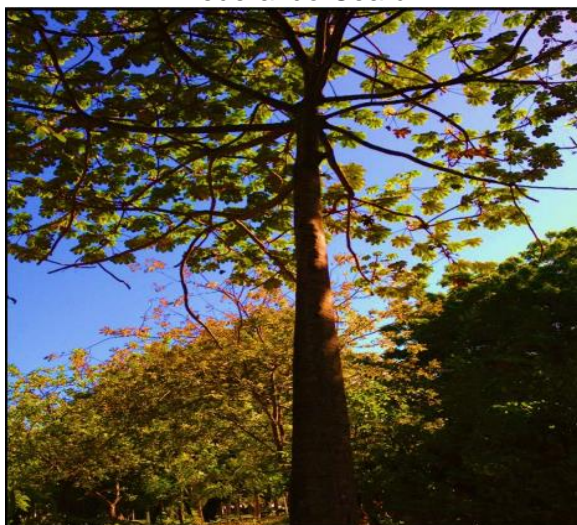
2.4 *Cecropia pachystachya*

O gênero *Cecropia* (Urticaceae) compreende cerca de 70 espécies de árvores nativas presentes nas regiões tropicais das Américas do Sul e Central, sendo a maioria presente no Brasil, onde são distribuídas 20 espécies diferentes (GAGLIOTI e AGUIAR, 2020; LIU e HUANG, 2016), com alta diversidade de espécies na Amazônia e Mata Atlântica (GAGLIOTI et al., 2016).

As espécies do gênero *Cecropia* possuem troncos retos e ocos, folhas grandes e multilobadas e variam em tamanho e cor, dependendo da espécie. Este gênero apresenta comportamento pioneiro, devido ao seu rápido crescimento e fácil dispersão de sementes, o que contribui para a utilização dessas plantas na recuperação de áreas devastadas (ARAGÃO et al., 2013; JOSÉ-CHAGAS et al., 2014). É muito comum a associação simbiótica da *Cecropia* com formigas da espécie *Azteca*. Essas formigas geralmente vivem dentro dos troncos de *Cecropia*, alimentando-se de seus corpúsculos Mullerianos e protegendo a árvore contra agentes predadores externos (herbívoros) (MENDONÇA et al., 2016; UCHÔA et al., 2010).

A *Cecropia pachystachya* (Figura 1) é uma árvore que atinge até 12 m de altura (BERG e ROSSELLI, 2005) e apresenta caule medindo entre 15-25 cm 20 de diâmetro e flores unissexuadas. Suas folhas (Figura 2) são ásperas e longas e os pecíolos são esbranquiçados (LIMA et al., 2016).

Figura 1 - Árvore do torém localizada no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Ceará



Fonte: SENA, 2016

Figura 2 - Folha do torém.



Fonte: SENA, 2016

A *Cecropia pachystachya* é, popularmente, conhecida por diversos nomes, como “embaúba”, “umbaúba”, “preguiça”, (PACHECO et al., 2014), madeira de Ambay (GAGLIOTI e AGUIAR, 2020) e “torém” (BERG e ROSSELI, 2005), mas no Brasil, ela é comumente chamada de “embaúba” (UCHÔA et al., 2010). A espécie *Cecropia pachystachya* Trécul destaca-se por ser frequentemente utilizada na medicina tradicional para tratamento de diversas doenças e é bastante utilizada pela população para o tratamento da diabetes, tosse e asma (ARAGÃO et al., 2010; BIGLIANI et al., 2010).

A *C. pachystachya* também é utilizada na medicina popular para o tratamento de distúrbios do sistema respiratório (PACHECO et al., 2014; YAZBEK et al., 2019) e doenças renais (MAQUIAVELI et al., 2014). Além de ser utilizada, também, por possuírem propriedades diuréticas (MACHADO et al., 2021; PACHECO et al., 2014), antioxidante (MACHADO et al., 2021; ARAGÃO et al., 2010), anti-inflamatórias (ARAGÃO et al., 2013; PACHECO et al., 2014), anti-hipertensivas (PACHECO et al., 2014), antidiabéticas (ARAGÃO et al., 2010) e cardiotônico (CONSOLINI et al., 2006). Esse uso geralmente é feito com a infusão de suas folhas (ARAGÃO et al., 2010). Algumas destas propriedades já são comprovadas cientificamente.

Estudos farmacológicos relataram atividades hipoglicêmicas e antioxidantes para o extrato metanólico das folhas de *C.pachystachya* (ARAGÃO et al., 2010), bem como atividades hipotensoras após administração em ratos (CONSOLINI e MIGLIORI, 2005). O extrato metanólico também apresentou efeitos anti-inflamatórios, antinociceptivo e citotóxico (ARAGÃO et al., 2013). O extrato hexânico das folhas demonstrou efeito anti-inflamatório, bem como o sitosterol, um componente isolado, comprovou alta atividade anti-inflamatória (HIKAWCZUK et al., 1998).

Os extratos etanólicos do caule, das raízes e das folhas reduziram significativamente a parasitemia de ratos infectados com a malária (UCHÔA et al., 2010) e exibiram atividade leishmanicida (CRUZ et al., 2013). Além disso, o extrato etanólico mostrou efeitos anti-inflamatórios e renoprotetores (DUQUE et al., 2016; MAQUIAVELI et al., 2014). Estudos com o extrato aquoso das folhas coletadas em florestas neotropicais e de campos montanhosos exibiram os efeitos sedativo, cardiotônico (CONSOLINI et al., 2006) e hipotensor em ratos normotensos (CONSOLINI e MIGLIORI, 2005) e neuroprotetor (GAZAL et al., 2014).

Dentre todas as atividades biológicas da *C. pachystachya*, destacam-se a hipotensora, observada pela redução da enzima conversora de angiotensina (ECA) (MAQUIAVELI et al., 2014) e pela inibição colinérgica no coração (RIVERA-MONDRAGÓN et al., 2017).

Como já foi observado que a *Cecropia pachystachya* tem efeito hipotensor em ratos normotensos, com isso, o objetivo do nosso trabalho foi avaliar o efeito em ratos espontaneamente hipertensos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Avaliar os efeitos hipotensores e bradicárdicos induzidos pelo extrato metanólico de *Cecropia pachystachya* (EMCP) em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

3.2 Objetivos específicos:

1. Caracterizar os efeitos da administração intravenosa aguda de EMCP na pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em ratos SHR;
2. Elucidar o possível mecanismo de ação envolvido no efeito.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Obtenção do Extrato

O extrato foi cedido pela Prof^a. Dr^a. Elita Scio Fontes. A espécie *Cecropia pachystachya* foi coletada no município de Juiz de Fora, MG, Brasil, no período de novembro de 2004. A identificação do material foi feita pelo Dr. Ricardo Monteanale de Castro, da Universidade de Feira de Santana, BA, Brasil. Um exemplar do referido material encontra-se depositado no Herbário Leopoldo Krieger, da Universidade Federal de Juiz de Fora (Aragão et al, 2010).

Para a preparação do extrato metanólico, as folhas secas (60 g) foram pulverizadas. A extração ocorreu por meio de maceração com metanol (3 x 200 ml), durante 5 dias à temperatura ambiente. Após concentração das soluções, sob pressão reduzida em evaporador rotativo, foi obtido um rendimento de 26 g do extrato bruto (ARAGÃO et al., 2010).

4.2 Animais

Foram utilizados para realização dos experimentos ratos machos SHR (10 – 12 semanas de vida) pesando entre 250 e 350 g. Estes animais foram provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e foram submetidos à condições controlada de temperatura ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), ciclo claro-escuro de 24 horas (fase clara de 6 às 18 horas/ fase escura de 18 às 6 horas) e com livre acesso à alimentação e água. Todos os experimentos desse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL, certidão número 009715/08-34.

4.3 Substâncias

Foram utilizadas para a realização dos experimentos: tiopental sódico (Cristália), sal sódico de heparina (Roche), sulfato de atropina (Sigma-Aldrich), nitroprussiato de sódio (Sigma) e N^G-nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME) (Sigma). Todas as substâncias foram dissolvidas em solução salina 0,9%.

4.4 Medida direta da PA e FC em ratos SHR não anestesiados

Os animais foram anestesiados com tiopental sódico (45 mg.kg^{-1} , i.p.), e cateteres de polietileno (PE), um segmento de PE-10 (diâmetro interno e externo de 0,28 e 0,61 mm, respectivamente), soldado a um segmento de PE-50 (diâmetro interno e externo de 0,58 e 0,96 mm, respectivamente), preenchidos com solução salina heparinizada (1: 10 v/v), foram implantados na aorta abdominal e na veia cava inferior, via artéria e veia femoral esquerdas, respectivamente. Após a inserção e fixação, os cateteres foram tunelizados subcutaneamente e exteriorizados através de uma incisão na região cervical posterior do animal.

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas 24 horas após o procedimento cirúrgico pela conexão do cateter arterial a um transdutor de pressão (BLPR, AECAD, SP, Brasil) pré-calibrado, acoplado a um amplificador (Modelo 04P, AECAD, SP, Brasil) e conectado a um micro-computador equipado com placa conversora analógico-digital e o software AQCAD (AVS Projetos, SP, Brasil). A frequência escolhida para amostragem dos dados foi de 500 Hz. Para cada ciclo cardíaco, o software calculou a pressão arterial sistólica, diastólica e média, e o intervalo de pulso (referido como frequência cardíaca). O cateter venoso foi utilizado para a administração das drogas. Após o período de experimentação, os animais foram eutanasiados por exsanguinação sob anestesia com tiopental sódico via intravenosa.

4.5 Avaliação do efeito do EMCP sobre a PA e FC de ratos SHR não anestesiados

Para obtenção de uma curva dose-resposta controle, os animais foram mantidos em aclimatação por um período de no mínimo 30 minutos, para estabilização dos parâmetros cardiovasculares. Em seguida, foi administrado nitroprussiato de sódio (10 mg.kg^{-1} , i.v.) para verificar a eficácia da implantação do cateter venoso. Após 15 minutos, diferentes doses do EMCP foram administradas (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg^{-1} , i.v.) de forma randômica, pela via endovenosa *in bolus*, com intervalos de tempo suficiente para que os parâmetros cardiovasculares retornassem aos seus valores da linha de base. Os valores de PA e FC foram computados antes (valores da linha de base) e imediatamente após a administração das doses.

Avaliação da participação dos receptores muscarínicos e da influência do óxido nítrico sobre resposta hipotensora e bradicárdica induzida pelo EMCP em ratos SHR não anestesiados

Após um registro controle, os animais foram pré-tratados com atropina, um antagonista muscarínico não-seletivo (MITCHELSON, 1984) ou L-NAME, um inibidor competitivo da sintase do NO (REES et al., 1990) e cerca de 30 minutos após, foi obtida uma nova curva dose-resposta para EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg⁻¹, i.v.). Alterações na PA e FC induzidas por EMCP foram comparadas antes (valores da linha de base) e após o tratamento com os respectivos bloqueadores.

4.6 Análise estatística

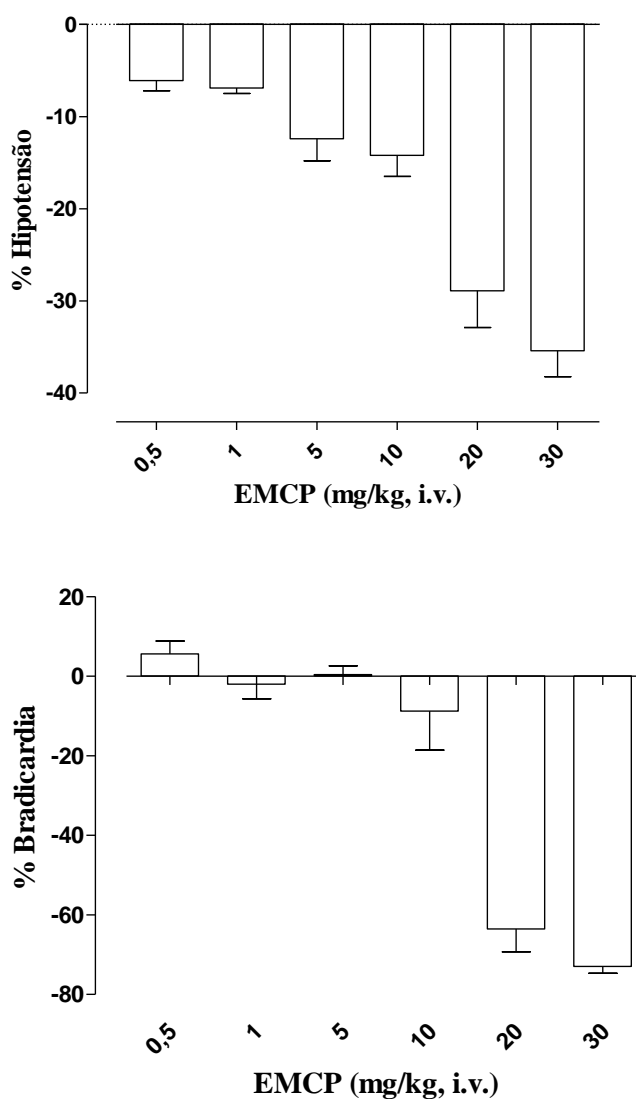
Os resultados obtidos foram expressos como a média \pm erro padrão da média (e.p.m.). Os testes *t de Student* para amostras não pareadas ou análise de variância “one-way” (ANOVA), seguida do pós-teste de Bonferroni, foram utilizados quando necessário para avaliar a significância das diferenças entre as médias, sendo consideradas significativas quando valor obtido para “p” foi menor que 0,05 ($p < 0,05$). Em todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 5.02[®].

5 RESULTADOS

5.1 Efeitos do EMCP sobre a PA e FC em ratos SHR não anestesiados

Em ratos SHR, EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg⁻¹, i.v.) promoveu hipotensão (-6,1 ± 1,1%; -6,9 ± 0,6%; -12,4 ± 2,4%; -14,2 ± 2,3%; -28,9 ± 4,0%; -35,4 ± 2,8%, respectivamente), associada a bradicardia (5,6 ± 3,2%; -2,0 ± 3,7%; 0,4 ± 2,2 %; -8,8 ± 9,8%; -63,5 ± 5,8%; -73,0 ± 1,7%, respectivamente), de maneira não dependente de dose (Fig. 3).

Figura 3 - Efeito do EMCP sobre a PA e a FC em ratos SHR. Efeito hipotensor (A) e bradicárdico (B) induzidos pela administração aguda de doses crescentes do EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg⁻¹, i.v.) em animais não-anestesiados (n = 5). Valores estão expressos como média ± e.p.m.

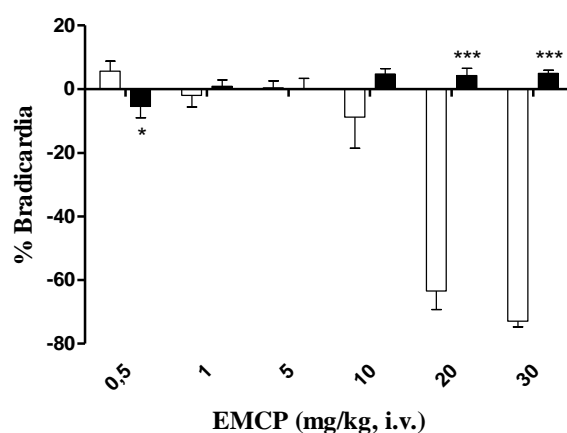
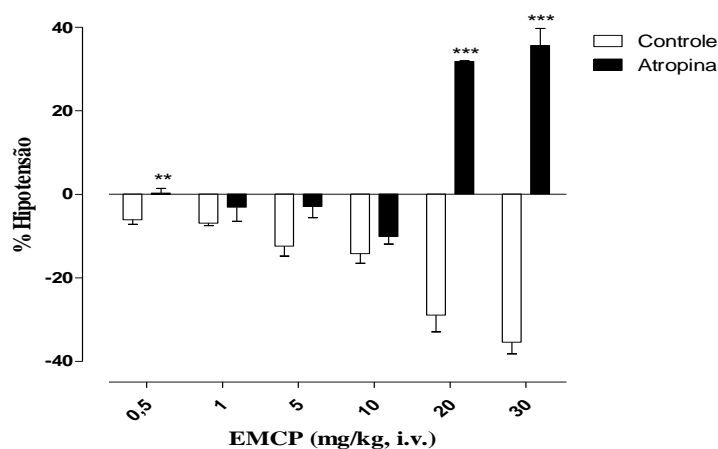


Fonte: AUTOR, 2021.

5.2 Avaliação da participação dos receptores muscarínicos sobre resposta hipotensora e bradicárdica induzida pelo EMCP em ratos SHR não anestesiados

Após a administração da atropina (2 mg.kg⁻¹, i.v.), houve atenuação significativa das respostas hipotensoras nas primeiras doses e na duas últimas o efeito foi revertido (0,3 ± 1,1%; -3,1 ± 3,4%; -2,9 ± 2,7%; -10,1 ± 1,8%; 31,8 ± 0,2%; 35,6 ± 4,1%, respectivamente). A resposta bradicárdica também foi atenuada significativamente nas doses de 0,5; 20 e 30 mg.kg⁻¹ (-5,4 ± 3,6%; 0,9 ± 2,0%; 0,0 ± 3,4%; 4,7 ± 1,7%; 4,2 ± 2,3%; 4,9 ± 1,1%, respectivamente) (Fig. 4).

Figura 4 - Efeito da atropina sobre as respostas hipotensora e bradicárdica do EMCP. Efeito da atropina (2 mg.kg⁻¹, i.v.) sobre a resposta hipotensora (A) e bradicárdica (B) induzida pela administração aguda de doses crescentes do EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg⁻¹, i.v.) em ratos SHR não-anestesiados (n = 5). Valores estão expressos como média ± e.p.m. * p < 0,05; ** p < 0,01 e *** p < 0,001 versus controle.

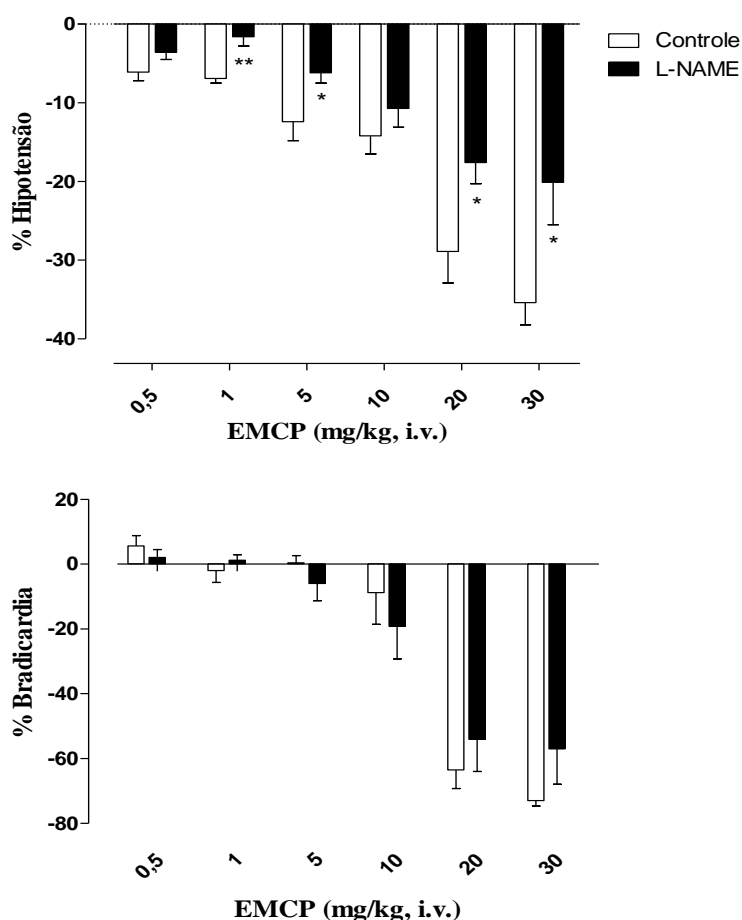


Fonte: AUTOR, 2021.

5.3 Avaliação da influência do óxido nítrico sobre resposta hipotensora e bradicárdica induzida pelo EMCP em ratos SHR não anestesiados

Após a administração do bloqueador L-NAME (20 mg.kg⁻¹, i.v.), as doses 1; 5; 20 e 30 mg.kg⁻¹ foram capazes de atenuar, de maneira significativa, a resposta hipotensora promovida pelo EMCP (-3,6 ± 0,9%; -1,6 ± 1,2%; -6,2 ± 1,3%; -10,7 ± 2,4%; -17,6 ± 2,7%; -20,1 ± 5,4%, respectivamente). Entretanto, não houve alteração significativa na resposta bradicárdica (2,0 ± 2,5%; 1,2 ± 1,7%; -6,0 ± 5,3%; -19,2 ± 10,1%; -54,1 ± 9,9%; -57,0 ± 10,9%, respectivamente) (Fig. 5).

Figura 5 - Efeito do L-NAME sobre as respostas hipotensora e bradicárdica do EMCP. Efeito do L-NAME (20 mg.kg⁻¹, i.v.) sobre a resposta hipotensora (A) e bradicárdica (B) induzida pela administração aguda de doses crescentes do EMCP (0,5; 1; 5; 10; 20 e 30 mg.kg⁻¹, i.v.) em ratos SHR não-anestesiados (n = 5). Valores estão expressos como média ± e.p.m. * p < 0,05 e ** p < 0,01 versus controle.



Fonte: AUTOR, 2021.

6 DISCUSSÃO

Este estudo objetivou caracterizar os efeitos hipotensor e bradicárdico produzidos pelo extrato metanólico da *Cecropia pachystachya* (EMCP), além de determinar os possíveis mecanismos de ação responsáveis por estes efeitos. Para isto, empregamos abordagens experimentais *in vivo*. E o principal achado deste estudo é que em ratos conscientes, a administração aguda do EMCP produziu um efeito hipotensor e bradicárdico independente de dose.

Os ratos SHR foram originalmente desenvolvidos através de seletivos endocruzamentos, entre irmãos e irmãs, de ratos da linhagem Wistar, resultando em 100% de descendentes portadores de doença hipertensiva (OKAMOTO e AOKI, 1963; OKAMOTO, 1966). Desde então, esse modelo tem sido um dos mais utilizados na literatura devido a sua semelhança com a hipertensão essencial humana (FAZAN et al., 2006), pois, como na hipertensão humana, os SHR também possuem predisposição genética, sem uma causa específica para desenvolver a hipertensão arterial, há um aumento na resistência vascular periférica total, sem expansão de volume e além desses fatores, eles respondem de forma similar aos tratamentos medicamentosos (TRIPPODO e FROHLICH, 1981). Devido a isso, os ratos espontaneamente hipertensos são reconhecidos como um modelo experimental adequado para o estudo da hipertensão humana, e a cada vez mais está sendo empregado na pesquisa para avaliar possíveis substâncias com efeito anti-hipertensivo (DORNAS e SILVA, 2011).

Estudos com o extrato aquoso das folhas de *C. pachystachya* demonstraram sua capacidade de promover efeito hipotensor em ratos normotensos (CONSOLINI e MIGLIORI, 2005), no entanto não há estudos que mostrem esse efeito em um modelo animal de hipertensão. Portanto, iniciaram-se os estudos para avaliar o efeito do EMCP em ratos SHR.

Como a anestesia modifica o funcionamento dos principais sistemas de regulação da pressão arterial tais como o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático e o baroreflexo (FLUCKIGER et al., 1985; DORWARD et al., 1985), produz depressão de algumas sinapses do sistema nervoso central, alterando as respostas autonômicas (KORNER et al., 1968; WHITE & MCRITCHIE, 1973; ZIMPFER et al., 1982), além de outros efeitos sobre os sistemas básicos de controle fisiológico da pressão arterial (FLUCKIGER et al., 1985; SMITH & HUTCHINS, 1980),

utilizamos como metodologia, medidas da pressão arterial (PA) em animais normotensos não anestesiados.

A fim de avaliar se o extrato possui efeitos sobre a PA e FC de ratos SHR, doses randômicas do mesmo foram administradas por via intravenosa e foi observado que EMCP promoveu efeito hipotensor, associado à bradicardia, ambos de maneira independente de dose.

Já é bem descrito na literatura que a função do nodo sinoatrial é regulada pelo sistema nervoso autônomo, por ação parassimpática, através da estimulação de receptores muscarínicos cardíacos do subtipo M_2 (CAULFIELD, 1993; PETERSON et al., 1984). A ativação desses receptores promove intensa bradicardia, decorrente do aumento na condutância ao K^+ e inibição dos canais para Ca^{2+} . Essa bradicardia é seguida de hipotensão, devido à queda no débito cardíaco (BARBOSA et al., 2004). Com base nessa informação, decidiu-se avaliar se os efeitos hipotensor e bradicárdio do EMCP estariam relacionados a uma ativação desses receptores no coração. Para isto, foi realizada uma curva dose-resposta na presença de atropina, um antagonista não-seletivo dos receptores muscarínicos (MITCHELSON, 1984). Nestas condições, observou-se que após a administração de atropina a hipotensão foi atenuada e revertida nas últimas doses e a bradicardia foi praticamente abolida. Desta forma, é possível observar que existe participação dos receptores muscarínicos nos efeitos induzidos por EMCP.

Além dos receptores M_2 , outro subtipo de receptor muscarínico está envolvido nas ações cardiovasculares, o receptor M_3 . Esses receptores estão localizados nas células endoteliais vasculares e sua ativação promove hipotensão por consequência de uma intensa vasodilatação (STENGEL et al., 2000). A estimulação dos receptores M_3 resulta na ativação da enzima fosfolipase C, que converte o PIP_2 em inositol 1, 4, 5, trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG), aumentando a $[Ca^{2+}]_i$ nas células endoteliais, em que o Ca^{2+} se liga à calmodulina, formando o complexo CAM- Ca^{2+} . Em consequência disto, a enzima NO sintase é ativada, havendo síntese de NO, a partir da L-arginina. Devido à natureza lipofílica do NO, difunde-se através das células da musculatura lisa adjacentes, e atua estimulando a enzima guanilil ciclase, metabolizando o GTP e transformando-o em GMPc, que por sua vez, ativa a proteína cinase G (PKG), promovendo a recaptação de Ca^{2+} para os estoques intracelulares, via bomba de cálcio (SERCA), abertura dos canais de K^+ ; fechamento dos canais de Ca^{2+} . Todos estes eventos levam a redução da concentração de cálcio intracelular e

vasorrelaxamento (VIARO et al., 2000; FURCHGOTT, 1983; VANHOUTTE e BOULANGER, 1995).

O endotélio desempenha um importante papel na manutenção da homeostasia vascular, controla o tônus da musculatura lisa vascular pela produção de mediadores que podem produzir vasodilatação ou vasoconstrição, regulando a pressão arterial (REES et al., 1989; MONCADA et al., 1991).

Respostas mediadas pelo NO podem ser bloqueadas por análogos da L-arginina, como o L-NAME, e se apresentam como inibidores competitivos da enzima NO-sintase (REES et al., 1989). Em geral, o bloqueio da síntese do NO com estes inibidores causam um aumento de longa duração, dependente da dose, na pressão sanguínea (FORSTER et al., 2001).

Com o intuito de avaliar se o NO liberado pelas células endoteliais poderiam estar participando dos efeitos induzidos pelo EMCP, foi realizada um curva dose-resposta na presença de N^G-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), um inibidor competitivo da NO sintase (MONCADA e HIGGS, 1993). Os resultados obtidos mostraram que a resposta hipotensora induzida pelo extrato foi atenuada significativamente, mas não abolida. Isto sugere que parte da hipotensão promovida pelo EMCP resulta em diminuição da resistência vascular periférica total, devido a uma estimulação dos receptores M₃ e liberação de NO. Em contrapartida, a bradicardia promovida pelo EMCP não foi alterada após bloqueio com L-NAME, o que demonstra que o NO não participa do efeito bradicárdico do extrato. Estes resultados corroboram com os achados de Consolini e Migliori (2005), no qual o extrato aquoso de *C. pachystachya* promoveu hipotensão em ratos normotensos, devido bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático.

Com os resultados acima, podemos concluir que a *Cecropia pachystachya* produz efeitos hipotensor e bradicárdico devido a ativação de receptores muscarínicos. Então há perspectivas de avaliar os efeitos através de estudos *in vitro* com a artéria mesentérica superior pra investigar melhor o efeito hipotensor, e avaliar átrios isolados pra observar o efeito a nível cardíaco.

7 CONCLUSÃO

É possível concluir que o extrato metanólico da *Cecropia pachystachya* é capaz de promover efeito hipotensor e bradicárdico em ratos espontaneamente hipertensos, independente da dose. Esses efeitos parecem estar relacionados com a ativação dos receptores muscarínicos endoteliais e cardíacos.

REFERÊNCIAS

- ALESSI, A. et al. I Brazilian Position Paper on Prehypertension, White Coat Hypertension and Masked Hypertension: diagnosis and management. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 110-119, 2014.
- ANDERSON, A. H. et al. Time-Updated Systolic Blood Pressure and the Progression of Chronic Kidney Disease. **Annals Of Internal Medicine**, v. 162, n. 4, p. 258-265, fev. 2015.
- ARAGÃO, D. M. O. et al. Anti-inflammatory, antinociceptive and cytotoxic effects of the methanol extract of *Cecropia pachystachya* trécul. **Phyther Res**. v.27, n.6. p.926-930, jun. 2013.
- ARAGÃO, D. M. O. et al. Hypoglycemic effects of *Cecropia pachystachya* in normal and alloxan-induced diabetic rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 128, n. 3, p. 629-633, abr. 2010.
- BALBINOT, S.; VELASQUEZ, P. G.; DUSMAN, E. Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro – Paraná. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.15, n.4, p.632-638, jun. 2013.
- BARBOSA, C.E. et al. Repolarização precoce no eletrocardiograma do atleta: bases iônicas e modelo vetorial. **Arq Bras Cardiol**, v.82, n.1, 2004.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. 2020.
- BERG, C. C.; ROSSELLI, P. F. *Cecropia*. Flora Neotropica Monograph. **The New York Botanical Garden**. New York, v.94, p.1-230, maio 2005.
- BIGLIANI, M. C. et al. Effects of *Cecropia pachystachya* and *Larrea divaricata* aqueous extracts in mice. **Human and Experimental Toxicology**. v.29, n.7, p.601-606, jan. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM. [Acesso em mar. 2021]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def/2017-CID 10-Capitulos I00-I99>.
- BUCAR, Franz; WUBE, Abraham; SCHMID, Martin. Natural product isolation – how to get from biological material to pure compounds. **Natural Product Reports**, v. 30, n. 4, p. 525-545, 2013.
- CAULFIELD, M. P. Muscarinic receptors: Characterization, coupling and function. **Pharmacol Ther**. v.58, p.323-331, 1993.
- CONSOLINI, A. E. et al. Cardiotonic and sedative effects of *Cecropia pachystachya* Mart. (ambay) on isolated rat hearts and conscious mice. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 106, n. 1, p. 90-96, jun. 2006.

CONSOLINI, A. E.; MIGLIORI, G. N. Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 96, n. 3, p. 417-422, jan. 2005.

CRUZ, E. M. et al. Leishmanicidal activity of *Cecropia pachystachya* flavonoids: Arginase inhibition and altered mitochondrial DNA arrangement. **Phytochemistry**, v.89, p.71–77, mar. 2013.

DINIS, P. G. et al. Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária: incertezas do diagnóstico. **Acta Médica Portuguesa**, v. 30, n. 6, p. 493-496, jun. 2017.

DORNAS, W. C.; SILVA, M. E. Animals model for the study of arterial hypertension. **Journal of Biosciences**, New Delhi, v.36, n.4, p. 731-737, set. 2011.

DORWARD, P. K. et al. The renal sympathetic baroreflex in the rabbit. Arterial and cardiac baroreceptor influences, resetting, and effects of anesthesia. **Circ Res**, v.57, p.618-633, 1985.

DUQUE, A. P. N. et al. In vivo wound healing activity of gels containing *Cecropia pachystachya* leaves. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, v. 68, n. 1, p. 128-138, jan. 2016.

FAZAN, V. P. S. et al. Ratos espontaneamente hipertensos e neuropatias periféricas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.39, n.1, p.39-50, mar. 2006.

FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C. A fitoterapia no mundo atual. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 33, n.9, 1829, 2010.

FLUCKIGER J. P, et al. Attenuation of the baroreceptor reflex by general anesthetic agent in the normotensive rat. **Eur J Pharmacol**, v.109, p.105-109, 1985.

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

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **Jama**, v. 317, n. 2, p. 165-182, jan. 2017.

FORSTER, J.; BEEBE, P.; WANG, H.; WOOD, J. G. The Effect of Nitric Oxide inhibition on Blood Pressure Depends on Rat Strain. **J. Surg. Res.** v.96, p.218-223, 2001.

FURCHGOTT, R. F. Role of the endothelium in responses os vascular smoth muscles. **Cir. Res.**, v.53, p.557-573, 1983.

GAGLIOTI, A.L., AGUIAR, D.P.P., 2020. *Cecropia* In Flora Do Brasil 2020 Em Construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15038>. (Acesso em Mar. 2021).

GAGLIOTI, A. L. *et al.* Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: urticaceae. **Rodriguésia**, v. 67, n. 5, p. 1485-1492, 2016.

GAZAL, M. *et al.* Antidepressant-like effects of aqueous extract from *Cecropia pachystachya* leaves in a mouse model of chronic unpredictable stress. **Brain Research Bulletin**, v. 108, p. 10-17, set. 2014.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p. 111-129, 23 jan. 2015.

HIKAWCZUK, V.J. *et al.* Antiinflammatory activity of compounds isolated from *Cecropia packystachya*. **Anales de la Asociación Química Argentina**. v.86, p.167-170, 1998.

JAMES, P. A. *et al.* 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. **Jama**, v. 311, n. 5, p. 507-520, fev. 2014.

JOSÉ-CHAGAS, F. N. *et al.* Chemical and Ecological Aspects of Male and Female Specimens of *Cecropia* Loefl. (Urticaceae). **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 432-452, 2014.

KASAL, D. A. *et al.* T Regulatory Lymphocytes Prevent Aldosterone-Induced Vascular Injury. **Hypertension**, v. 59, n. 2, p. 324-330, fev. 2012.

KFFURI, C. W. Etnobotânica de plantas medicinais no município de Senador Firmino (Minas Gerais). Universidade Federal de Viçosa. Minas Gerais, 2008. (dissertação)

KINGWELL, B. A. *et al.* Large Artery Stiffness: implications for exercise capacity and cardiovascular risk. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, v. 29, n. 3, p. 214-217, mar. 2002.

KORNER, P. I. *et al.* The effects of chloralose-urethane and sodium pentobarbitone anesthesia on the local and autonomic components of the circulatory response to arterial hypoxia. **J Physiol (Lond)**, v.199, p.283-302, 1968.

LERMAN, L. O. *et al.* Animals models of hypertension: An overview. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, New York, v.146, n.3, p. 160-173, set. 2005.

LIMA, E. C. de S. *et al.* Characterization of Nutrients in the Leaves and Fruits of Embaúba (*Cecropia pachystachya*) Trécul. **Journal of Regulatory Science**, v.4, p. 29-37, 2016.

LIU, C.; HUANG, Y. Chinese Herbal Medicine on Cardiovascular Diseases and the Mechanisms of Action. **Frontiers In Pharmacology**, v. 7, dez. 2016.

LOPES, G. A. D. *et al.* Plantas medicinais: indicação popular de uso no tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS). **Rev. Ciênc. Ext.** v.6, n.2, p.143-155, 2010.

MACHADO, C. D. Ethnopharmacological investigations of the leaves of *Cecropia pachystachya* Trécul (Urticaceae): a native brazilian tree species. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 270, abr. 2021.

MANUKYAN, A.; LUMLERDKIJ, N.; HEINRICH, M. Caucasian endemic medicinal and nutraceutical plants: in-vitro antioxidant and cytotoxic activities and bioactive compounds. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, abr. 2019.

MAQUIAVELI, C. C. et al. *Cecropia pachystachya* extract attenuated the renal lesion in 5/6 nephrectomized rats by reducing inflammation and renal arginase activity. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 158, p. 49-57, dez. 2014.

MENDONÇA, E. D. et al. Genotoxic, mutagenic and antigenotoxic effects of *Cecropia pachystachya* Trécul aqueous extract using in vivo and in vitro assays. **J Ethnopharmacol.** v.193, p.214-220, dez. 2016.

MITCHELSON, F. Heterogeneity in muscarinic receptors: evidence from pharmacological studies with antagonist. **Trends Pharmacol. Sci**, v.5, p.12-19, 1984.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The L-arginine - nitric oxide pathway. **N Engl J Med**, v.29, p.2002–2012, 1993.

MONCADA, S.; PALMER, R.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology (Review). **Pharmacol. Rev.** v.43, p.109-142, 1991.

OKAMOTO. K.; AOKI. K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Jap. Cir. J.**, v. 27, n.3, p.282-293, mar. 1963.

OKAMOTO, K. Development and course of studies on spontaneously hypertensive rats. **Saishin Igaku**, v.21, n.8, p.1878-1881, 1966.

OZOLUA, R. I. et al. Acute and Sub-acute toxicological assesment of the aqueous seed extract of *Persea americana* mill (Laureacea) in rats. **Afr. J. Traditional, CAM**, v. 6, n. 4, p.573-578, 2009.

PACHECO, N. R. et al. *Cecropia pachystachya*: a species with expressive in vivo topical anti-inflammatory and in vitro antioxidant effects. **Biomed Research International**, v. 2014, p. 1-10, abr. 2014.

PACHÚ, C. O. Processamento de plantas medicinais para obtenção de extratos secos e líquidos. Universidade Federal de Campina Grande. Paraíba, 2007. (tese)

Peterson, G. L. et al. Purification of the muscarinic acetylcholine receptor from porcine atria. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v.81, p.4993–4997, 1984.

RADOVANOVIC, C. A. T. et al. Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p.547-553, ago. 2014.

REES, D. D. et al. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. **Brit. J. Pharm.** v.101, n.9, p.746-752, 1990.

RITT, M. et al. Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension. **Journal Of Hypertension**, v. 26, n. 7, p. 1427-1434, jul. 2008.

RIVERA-MONDRAGÓN, A. et al. Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1500-1512, jan. 2017.

ROCHA W.A et al. Kinetic of cardiac and vascular remodeling by spontaneously hypertensive rats after discontinuation of long-term captopril treatment. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.43, n.4, p.325-408, abr. 2010.

SAVOIA, C. et al. Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in Experimental Hypertension. **International Journal Of Hypertension**, v. 2011, p. 1-8, set. 2011.

SENA, L. M. G. Caracterização química das folhas de *Cecropia pachystachya*. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2016. (monografia)

SILVA, B. Q.; HAHN, S. R. Uso de plantas medicinais por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus ou dislipidemias. **R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.2, n.3, p. 36-40, dez. 2011.

SILVA, F. V. da et al. Identificação de pacientes com hipertensão resistente e pseudorresistente em uma unidade de saúde da família. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 29, n. 3, p.220-225, set. 2017.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Brunner & Suddarth – Tratado de Enfermagem Médico Cirúrgica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SMITH, T L.; HUTCHINS P. M. - Anesthetic effects on hemodynamics of spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. **Am J. Physiol.**, v.238, p.H539-H544, 1980.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**. 2010.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**. 2016.

STENGEL, W. P. et al. M2 and M4 Receptor Knockout Mice: Muscarinic Receptor Function in Cardiac and Smooth Muscle In Vitro. **J. Pharmacol. Exper Ther**. v.292, n.3, p.877-885, 2000.

TASHAKORI-SABZEVAR, F. et al. Evaluation of mechanism for antihypertensive and vasorelaxant effects of hexanic and hydroalcoholic extracts of celery seed in

normotensive and hypertensive rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 5, p.619-626, set. 2016.

TOSCANO RICO, J. M. Plantas Medicinais. Academia das Ciências de Lisboa, Instituto de Estudos Acadêmicos para Seniores, Lisboa, 2011.

TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circ Res**, v.48, n.3, p.309-319, mar. 1981.

UCHÔA, V. T. et al. Antimalarial Activity of Compounds and Mixed Fractions of *Cecropia pachystachya*. **Drug Development Research**. v.71, p.82–91, 2010.

VANHOUTTE, P. M.; BOULANGER, C. M. Function the endotelium in arterial hypertension. **La Revue Du Praticieiu**, v.45, Issue 20, p.2513-2518, 1995.

VEIGA Jr, V. F.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Quim. Nova**, v.28, n.3, p.519-528, fev. 2005.

VIARO, F.; NOBRE, F.; EVORA, P. R. B. Expressão das óxidos nítrico sintetases na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**, v.74, n.4, 2000.

WACHTEL-GALOR, S.; BENZIE, I. F. F. Herbal medicine: Biomolecular and Clinical aspects.

WHELTON, P. K. et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. e13-e115, jun. 2018.

WONG, W. T. et al. Endothelial Dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. **Journal Of Cardiovascular Pharmacology**, v. 55, n. 4, p. 300-307, abr. 2010.

YAZBEK, P.B. *et al.* Plants utilized as medicines by residents of Quilombo da Fazenda, Núcleo Picinguaba, Ubatuba, São Paulo, Brazil: a participatory survey. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 244, nov. 2019.

ZIMPFER, M. et al. Pentobarbital alters compensatory neural and humoral mechanisms in response to hemorrhage. **Am J Physiol**. v.243, p.H713-H721, 1982.