

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS AGROPECUÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

ANDERSON NUNES TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DE EXTRATOS DERIVADOS
DE CUSCUTA RACEMOSA E DE CAJANUS CAJAN EM
RATOS WISTAR NORMOTENSOS**

Campos dos Goytacazes

2017

ANDERSON NUNES TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DE EXTRATOS DERIVADOS
DE CUSCUTA RACEMOSA E DE CAJANUS CAJAN EM
RATOS WISTAR NORMOTENSOS**

Tese apresentada ao Centro de Ciências e
Tecnologias Agropecuárias da Universidade
Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro,
como requisito parcial para a obtenção do
grau de Doutor em Ciência Animal, na Área
de Concentração de Sanidade Animal.

Orientador: Professora Fernanda Antunes

Campos dos Goytacazes

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do CCH / UENF 019/

T266 Teixeira, Anderson Nunes.

Avaliação hemodinâmica de extratos derivados de *Cuscuta racemosa* e de *Cajanus cajan* em ratos Wistar normotensos / Anderson Nunes Teixeira

– Campos dos Goytacazes, RJ, 2017.
lxxxviii, 88 f. : il.

Área de Concentração: Sanidade Animal.

Orientadora: Fernanda Antunes.

Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, 2017.

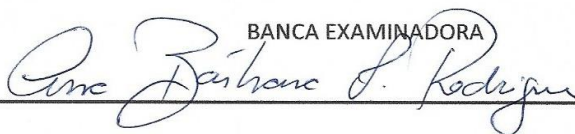
ANDERSON NUNES TEIXEIRA

Avaliação hemodinâmica de extratos derivados de *Cuscuta racemosa* e de *Cajanus cajan* em ratos wistar normotensos.

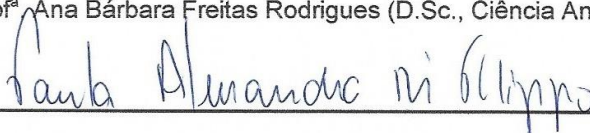
Tese apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciência Animal, na Área de Concentração de Sanidade Animal.

Aprovada em 28 de março de 2017

BANCA EXAMINADORA



Prof^a Ana Bárbara Freitas Rodrigues (D.Sc., Ciência Animal) - UENF



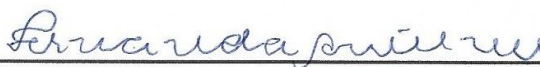
Prof^a Paula Alessandra Di Filippo (D.Sc., Ciência Animal) - UENF



Prof^a. Juliana Montani Raimundo (D.Sc., PPG-PRODBIO) – UFRJ



Prof^o. Rodrigo Rodrigues de Oliveira- (D.Sc, LCQUI) - UENF



Prof^a. Fernanda Antunes (D.Sc., Ciência Animal) - UENF

(Orientador)

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à minha esposa Alaíde Maria Saab da Silva e ao meu filho Pedro Saab da Silva, que dispuseram seu amor, seu tempo, e a paciência necessária para que eu me dedicasse a esse trabalho.

Dedico também essa tese aos meus pais Orlando Teixeira e Dayse Nunes Teixeira que me ensinaram o primeiro passo, o primeiro caminhar, as primeiras soluções para as dúvidas escolares, o que me proporcionou condições suficientes para a chegada a essa etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, sem a presença dele nesse trabalho, nada seria possível, a ele toda honra e glória;

A Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro e ao programa de Pós-Graduação em Ciência Animal pelo aprendizado teórico e prático para a formação em doutor;

A minha esposa Alaíde Maria Saab da Silva e ao meu filho Pedro Saab da Silva Teixeira por todo tempo dedicado no apoio ao meu trabalho.

A minha orientadora Fernanda Antunes pelo convívio, pela amizade e confiança nos meus trabalhos e experimentos realizados.

Agradeço aos meus amigos, professores, coordenadores e diretores do curso de medicina e farmácia da Faculdade de Medicina de Campos e do curso de medicina da Faculdade Redentor, me auxiliaram com apoio, amizade e cumplicidade para a conclusão do meu trabalho.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

(Isaac Newton)

RESUMO

Teixeira, Anderson Nunes: Avaliação hemodinâmica de extratos derivados de *Cuscuta racemosa* e de *Cajanus cajan* em ratos Wistar normotensos.

Orientador: Fernanda Antunes

Um grande número de compostos isolados de plantas, tais como flavonóides, foram avaliados quanto à atividade anti-hipertensiva. Na maioria das vezes, estas substâncias têm efeitos terapêuticos semelhantes ou efeitos anti-hipertensivos maiores do que os agentes encontrados no mercado. *Cajanus cajan* e *Cuscuta racemosa* são espécies de plantas que apresentam metabólitos do tipo flavonóides que exibem várias atividades farmacológicas, como atividades antioxidantes e anticancerígenas. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos dos extratos das espécies *Cajanus cajan* e *Cuscuta racemosa* na pressão arterial de ratos. Foram utilizados 60 ratos Wistar machos com peso entre 250 e 300 g. A veia jugular e a artéria carótida foram canuladas para administração do diluente de DMSO (momento controle), dos extratos e para aferir a pressão arterial invasiva, respectivamente. Foi administrado o diluente Dimetilsulfóxido (DMSO) e após a estabilização do efeito sobre a pressão sanguínea, foram administrados os extratos aquoso, etanólico ou etanol-água da espécie de *Cajanus cajan* (n= 9 grupos); e extrato da espécie *Cuscuta racemosa* (n= 3 grupos). Três doses de extratos foram administradas por via intravenosa, uma dose para cada grupo (n=5 ratos), nas doses de 10, 25 e 50 mg.kg⁻¹. A dose de 25 mg.kg⁻¹ do extrato etanólico e as doses de 50 mg.kg⁻¹ dos extratos etanólico, etanol-água de *Cajanus cajan* e do extrato de *Cuscuta racemosa* mostraram diferença estatística na redução da pressão arterial. A presença de compostos fenólicos no extrato pode justificar esse efeito vasodilatador. De acordo com a literatura, este efeito pode ser dependente da via do óxido nítrico endotelial e do bloqueio dos canais de cálcio do tipo L. Os extratos etanólico, etanol-água da folha do feijão guandu (*Cajanus cajan*) e da *Cuscuta racemosa* na dose de 50 mg.kg⁻¹ reduziu a pressão arterial sistólica, diastólica e média em ratos Wistar normotensos.

Palavras-chave: anti-hipertensivo, feijão guandu, *Cuscuta racemosa*, pressão arterial.

ABSTRACT

Teixeira, Anderson Nunes: Hemodynamic evaluation of extracts derived from *Cuscuta racemosa* and *Cajanus cajan* in normotensive Wistar rats

Supervisor: Fernanda Antunes

A large number of compounds isolated from plants such as flavonoids, has been evaluated for antihypertensive activity. Most of the time, these substances, have similar therapeutic effects or more antihypertensive effects than the agents found in the market. *Cajanus cajan* and *Cuscuta racemosa* are types of flavonoid that exhibits various pharmacological activities such as antioxidant and anticancer activities. The aim of this study was to evaluate the effects of the leaf extracts of *Cajanus cajan* and *Cuscuta racemosa* in rat's blood pressure. Sixty male Wistar rats were used weighing between 250 and 300g. The jugular vein and carotid artery were cannulated for administration of DMSO diluent (control moment), extracts and to measure invasive blood pressure respectively. It was administered the diluent Dimethyl sulfoxide (DMSO) and after the stabilization of the effect on blood pressure, the extract of *Cajanus cajan* and *Cuscuta racemosa* were administered. Three doses of extracts were intravenous administered, one dose to each group (10, 25 and 50 mg.kg⁻¹). 25 mg.kg⁻¹ by ethanol extract and doses of 50 mg.kg⁻¹ by ethanol, aqueous-ethanol extracts of *Cajanus cajan* and *Cuscuta racemosa* extracts groups showed statistical difference in blood pressure reduction. The presence of phenolic compounds in the extract can justify this vasodilating effect; according to the literature, this effect can be dependent on endothelium nitric oxide pathway and by blocking L-type calcium channels. Ethanol, Aqueous-ethanol extract of the leaf of pigeon pea and *Cuscuta racemosa* extract at the dose of 50 mg.kg⁻¹ reduced the systolic, diastolic and mean blood pressure in Wistar rats.

Keywords: antihypertensive, pigeon pea, *Cuscuta racemosa*, blood pressure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Substâncias isoladas e identificadas de <i>Cuscuta racemosa</i>	28
Figura 2:	Lignoides isolados de <i>Cuscuta racemosa</i>	29
Figura 3:	Fotos ilustrativas do preparo do animal para canulação da veia jugular para aplicação dos extratos, registro de pressão arterial e eletrocardiograma. Em A, B, C e D dissecação da veia jugular, E e F dissecação da artéria carótida e G eletrodos do ECG posicionados no tórax do animal, respectivamente.....	34
Figura 4:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra, gerado pelo programa LabChart 7.....	36
Figura 5:	Foto do Equipamento Animal Bioamp 7 da Adinstruments para codificação de pressão arterial e eletrocardiograma acoplado ao tradutor de sinais LabChart Pro 7.3. Fonte: Arquivo pessoal.....	36
Figura 6:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico-aquoso na concentração de 10 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	37
Figura 7:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico-aquoso na concentração de 25 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	39
Figura 8:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico-aquoso na concentração de 50 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos na concentração de 25 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	41
Figura 9:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico-aquoso da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	43
Figura 10:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do	

	extrato etanólico-aquoso da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	44
Figura 11:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico-aquoso da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	45
Figura 12:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico na concentração de 10 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos wistar normotensos.....	46
Figura 13:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico na concentração de 25 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos wistar normotensos.....	48
Figura 14:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico na concentração de 50 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos wistar normotensos.....	50
Figura 15:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	52
Figura 16:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	53
Figura 17:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	54
Figura 18:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i>	

	aquoso na concentração de 10 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	55
Figura 19:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> aquoso na concentração de 25 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	57
Figura 20:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> aquoso na concentração de 50 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	59
Figura 21:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	61
Figura 22:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	62
Figura 23:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da espécie <i>Cajanus cajan</i> , 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	63
Figura 24:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da <i>Cuscuta racemosa</i> na concentração de 10 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	64
Figura 25:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da <i>Cuscuta racemosa</i> na concentração de 25 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	66
Figura 26:	Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da <i>Cuscuta racemosa</i> na	

	concentração de 50 mg.kg ⁻¹ , gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.....	68
Figura 27:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da Cuscuta racemosa, 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	70
Figura 28:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação da Cuscuta Racemosa, 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	71
Figura 29:	Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato da Cuscuta racemosa, 10, 25 e 50 mg.kg ⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificação da pressão sanguínea em cães de acordo com o risco para o desenvolvimento de lesões hipertensivas	18
Tabela 2:	Metabólitos secundários isolados da espécie <i>Cajanus cajan</i>	25
Tabela 3:	Grupos experimentais da espécie <i>Cajanus cajan</i> e <i>Cuscuta racemosa</i>	34
Tabela 4:	Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico-aquoso 10 mg.kg ⁻¹	38
Tabela 5:	Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico-aquoso 25 mg.kg ⁻¹	40
Tabela 6:	Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico-aquoso 50 mg.kg ⁻¹	42
Tabela 7:	Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico 10 mg.kg ⁻¹	47
Tabela 8:	Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico 25 mg.kg ⁻¹	49
Tabela 9:	Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> etanólico 50 mg.kg ⁻¹	51

Tabela 10:	Varição da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> aquoso 10 mg.kg ⁻¹	56
Tabela 11:	Varição da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> aquoso 25 mg.kg ⁻¹	58
Tabela 12:	Varição da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie <i>Cajanus cajan</i> aquoso 50 mg.kg ⁻¹	60
Tabela 13:	Varição da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da <i>Cuscuta racemosa</i> 10 mg.kg ⁻¹	65
Tabela 14:	Varição da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da <i>Cuscuta racemosa</i> 25 mg.kg ⁻¹	67
Tabela 15:	Varição da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da <i>Cuscuta racemosa</i> 50 mg.kg ⁻¹	69

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1. Hipertensão arterial	17
2.2. Terapia farmacológica anti-hipertensiva	19
2.3. Fitoterapia da hipertensão arterial sistêmica	20
2.4. Família Fabaceae	23
2.5. Família Convolvulaceae	26
3. JUSTIFICATIVA	30
4. OBJETIVOS	31
5. MATERIAL E MÉTODOS	32
5.1. Fitoquímica	32
5.2. Avaliação das atividades biodinâmicas	33
5.3. Análise estatística	37
6. RESULTADOS	37
7. DISCUSSÃO	73
8. CONCLUSÃO	79
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e é responsável por 25% a 40% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica e dos acidentes vasculares cerebrais no mundo. Esse fato coloca a hipertensão arterial na origem das doenças cardiovasculares, caracterizando-a como o principal motivo na redução da expectativa de vida da população mundial.

Atualmente, a indústria farmacêutica dispõe de setenta e cinco diferentes anti-hipertensivos organizados em nove diferentes classes. Apesar dessa grande variedade de medicamentos, menos de um terço desses pacientes com pressão arterial excedente a 140/90 mmHg são adequadamente tratados, sendo assim, sujeitos a complicações cardiovasculares como o infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Várias substâncias isoladas de plantas como os flavonoides, vem sendo avaliados quanto a sua atividade anti-hipertensiva. Essas substâncias, na maioria das vezes, possuem efeitos terapêuticos similares ou superiores a fármacos anti-hipertensivos encontrados nos mercados.

O perfil químico obtido em trabalhos publicados para a espécie *Febaceae* (*Cajanus cajan*) mostra como característica a elevada produção de flavonoides e substâncias fenólicas (Conforti, Menichini, 2011; Oliveira, 2003). Hoje se sabe que essa classe de substâncias apresenta atividade anti-hipertensiva, sendo o flavonóide quercetina um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (Loizzo *et al.*, 2008).

Sendo assim, no trabalho em questão, o objetivo é de avaliar se há atividade farmacológica na pressão arterial com os extratos isolados do feijão guandu, espécie *Febaceae* (*Cajanus cajan*), família *Convolvulaceae* (*Cuscuta racemosa*), em ratos wistar normais, com a intenção de utilizar essas plantas para o tratamento da hipertensão arterial.

2. REVISÃO DE LITERATURA:

2.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A função do sistema cardiovascular pode ser quantificada por meio de grandezas físicas. Uma destas é a pressão que o sangue exerce sobre a parede das grandes artérias, denominada *pressão arterial*. Alguns indivíduos desenvolvem, a partir de um determinado momento da vida, uma pressão arterial acima de certos valores aceitos como normais.

A pressão arterial é definida como a força exercida pelo fluxo de sangue nas paredes arteriais. A pressão arterial sistólica (PAS) é a pressão arterial máxima aferida durante a sístole (contração ventricular), visto que a pressão arterial diastólica (PAD) é a pressão arterial mínima aferida durante a diástole (relaxamento cardíaco). Embora a hipertensão arterial seja uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade na medicina humana há um bom conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e suas formas de tratamento. Na medicina veterinária, busca-se por um melhor diagnóstico e compreensão da hipertensão arterial. Nos últimos 15 anos, o reconhecimento da importância de hipertensão sistêmica em cães e gatos tem levado a mudanças fundamentais na compreensão da fisiopatologia e gestão de várias doenças (BROWN et al., 2007).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível, de origem multifatorial e causal, altamente prevalente, sendo responsável por grande número de óbitos em todo o país. Em indivíduos com idade maior que 18 anos, é definida quando os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) são ≥ 140 mmHg e/ou de pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, sendo que estes valores devem refletir pelo menos duas medidas com intervalo de dois minutos entre elas (BROWN et al., 2007).

Na medicina veterinária também há uma preocupação referente aos valores normais da pressão arterial e riscos para o desenvolvimento do quadro de hipertensão arterial como a tabela divulgada por TEBALDI et. al., (2012) para cães (Tabela 1). Estes valores variam muito, refletindo diferenças importantes como variações dentro de uma espécie como tamanho e peso de um animal, técnicas de medição e manejo dos animais. Esta variabilidade enfatiza a importância da padronização da técnica na prática veterinária.

Tabela 1: Classificação da pressão sanguínea em cães de acordo com o risco para o desenvolvimento de lesões hipertensivas (TEBALDI et al., 2012).

Categoria de risco	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Risco para desenvolvimento de lesões
I	< 150	<95	Mínimo
II	150-159	95-99	Brando
II	160-179	100-119	Moderado
IV	≥180	≥120	Intenso

No Brasil são cerca de 17 milhões de portadores de hipertensão arterial, 35% da população de 40 anos e mais. E esse número é crescente; seu aparecimento está cada vez mais precoce e estima-se que cerca de 4% das crianças e adolescentes também sejam portadoras. A carga de doenças representada pela morbimortalidade devida à doença é muito alta e por tudo isso a Hipertensão Arterial é um problema grave de saúde pública no Brasil e no mundo. Cerca de 30 % da população mundial é hipertensa e espera-se um aumento de 29% para o ano de 2025. A prevalência da hipertensão sofre influência de vários fatores, com idade, peso corpóreo, sexo, etnia, ingestão de sal e de álcool e tabagismo (LOIZZO et al., 2008).

Com o critério atual de diagnóstico de hipertensão arterial (PA 140/90 mmHg), a prevalência na população urbana adulta brasileira varia de 22,3% a 43,9%, dependendo da cidade onde o estudo foi conduzido. A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e é responsável por 25% a 40% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica e dos acidentes vasculares cerebrais no mundo. Esse fato coloca a hipertensão arterial na origem das doenças cardiovasculares, caracterizando-a como o principal motivo na redução da expectativa de vida da população mundial (PASSOS et al., 2006; OLMOS E LOTUFO, 2002). A principal relevância da identificação e controle da HAS reside na redução das suas complicações, tais como:

- Doença cérebro-vascular
- Doença arterial coronariana
- Doença renal crônica
- Doença arterial periférica

2.2. TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTI-HIPERTENSIVA

Na medicina veterinária, o tratamento da hipertensão arterial requer ainda avanços no diagnóstico e reconhecimento da doença. De uma maneira geral, utiliza-se uma terapia dietética com restrição de sal e associação de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, principalmente em cães e gatos. Devida a grande diversidade de espécies na medicina veterinária, outros fármacos devem ser estudados e novos fármacos estudados (BROWN et al., 2007).

Na medicina humana, a terapia farmacológica anti-hipertensiva está sujeita a vários princípios gerais, devendo o tratamento proposto ao doente ser baseado em evidência e não o resultado de uma escolha meramente ao acaso. Mesmo assim, alguns pacientes não se beneficiam com as classes farmacológicas disponíveis no mercado (CHOBANIAN et al., 2003)

De acordo com os guidelines de 2011, a terapêutica deve começar, na maioria dos casos, com um único fármaco. A única exceção a esta monoterapia inicial será no caso de um doente com um valor de pressão arterial sistólica/diastólica inicial de 200/100 mmHg. Este fármaco deve ser iniciado na dose mais baixa possível, sendo progressivamente elevada, até se obter um controle da pressão adequado. Se a resposta é inadequada mesmo depois de ser atingida a dose máxima possível ou tolerada pelo doente, um segundo fármaco de outra classe farmacológica deverá ser adicionado ao esquema terapêutico do doente (ARONOW et al., 2011).

Caso o controle da pressão arterial desejado não seja obtido, mesmo com a prescrição de dois fármacos anti-hipertensivos, a dose do segundo fármaco utilizado deverá ser aumentada progressivamente. Só perante a dose máxima (possível ou recomendada) desse fármaco é que poderemos adicionar ao plano terapêutico do doente um terceiro fármaco, necessariamente de uma classe diferente das duas anteriores (ARONOW et al., 2011).

Há uma recomendação da medicina humana que o início da terapêutica se deverá fazer com fármacos pertencentes a um dos seguintes grupos: betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos do grupo das Tiazidas, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou inibidores

do receptor de angiotensina (HACKAM et al., 2010). O uso de anti-hipertensivos da classe dos Diuréticos Tiazídicos devem ser privilegiados e os mais potentes e com maior tempo de meia vida farmacológica como a Clorotalidona e a Indapamida devem ser mais indicados (KRAUZE et al., 2011).

2.3. FITOTERAPIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.

Hoje, a indústria farmacêutica dispõe de setenta e cinco diferentes anti-hipertensivos já preconizados pela indústria farmacêutica, organizados em nove diferentes classes. Apesar desse grande variedade de medicamentos, menos de um terço desses pacientes com pressão arterial excedente a 140/90 mmHg são adequadamente tratados, sendo assim, sujeitos a complicações como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. O insucesso desses pacientes com o tratamento é devido à origem multifatorial da hipertensão arterial, por envolver mudanças no sistema hemodinâmico (debito cardíaco, rigidez arterial e resistência periférica) dificultando a ação do medicamento, que normalmente é direcionado a um alvo específico (KRAUZE et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Devido ao insucesso em determinados casos com a terapia farmacológica convencional para o controle da hipertensão arterial, a busca por substâncias anti-hipertensivas, que não somente atue na redução da pressão sanguínea, mas que normalize a função e estrutura vascular transformam os produtos naturais, principalmente os extratos de planta, em uma importante fonte de novos medicamentos (NEWMAN et al., 2003).

De acordo com a resolução de 2014, nº26 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, são considerados medicamentos fitoterápicos os produtos obtido de matéria-prima vegetal, exceto substâncias isoladas, com a finalidade profilática, curativa ou paliativa incluindo medicamentos fitoterápicos e produto tradicional fitoterápico. Esses medicamentos podem ser empregados quando há a comprovação da segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizadas pela constância de sua qualidade.

A indústria farmacêutica vem combinando diferentes técnicas como modelagem molecular, química combinatória e síntese orgânica, aliados a substâncias de fontes naturais, a fim de obter novos fármacos. Essa fusão de

diferentes áreas da química orgânica elevou a produção de fármacos de origem natural no mundo, principalmente nos países desenvolvidos (NEWMAN et al., 2000). Esse crescimento no mercado mundial pode ser atribuído à preferência dos consumidores por terapias naturais e principalmente, menores custos para o consumidor (NEWMAN et al., 2003).

O desenvolvimento de um novo medicamento fitoterápico requer menos recursos e tempo, quando comparado à elaboração de um novo medicamento sintético. Para que um novo fitoterápico possa ser descrito e prescrito pela classe médica são necessários estudos científicos que comprovem a segurança, qualidade e a eficácia terapêutica desse medicamento. Assim, etapas como testes farmacológicos clínicos e pré-clínicos e toxicológicos (agudo e crônico) devem ser realizados utilizando protocolos científicos de grande qualidade (YUNES, 2001).

A utilização de plantas na prevenção e/ou na cura de moléstias é hábito corriqueiro na história da humanidade (OLIVEIRA et al., 2007). Desde os primórdios da civilização, o homem pré-histórico já disponibilizava os recursos vegetais como terapêutica. É importante salientar, que o uso de plantas medicinais integra-se à história da Medicina e da Farmácia e revela-se nos dias de hoje, com a Fitoterapia ocupando lugar de destaque no arsenal terapêutico (ANVISA, 2016, COSTA et al., 1998). Entretanto, as plantas medicinais produzem compostos bioativos, que podem atuar de forma dúbia (RITTER et al., 2002). É importante esclarecer que plantas medicinais e, por consequência, os medicamentos fitoterápicos são constituídos de misturas complexas de substâncias bioativas, denominados compostos secundários, que podem ser responsáveis por ações polivalentes (ALEXANDRE et al., 2008). No medicamento fitoterápico, ao contrário do medicamento sintético, não há substância ativa isolada, o que dificulta informações acerca de sua ação farmacológica e biodisponibilidade.

Uma estreita relação entre o homem e as plantas existiu desde o primórdio da humanidade, pela provável tendência de utilizar as espécies vegetais para o tratamento de diversos males. Hoje a utilização de produtos naturais pela população vem sofrendo um acelerado acréscimo, sendo na maioria dos casos de forma indiscriminada (YUNES, 2001; GOTTLIEB, 1993).

São inúmeros os exemplos de medicamentos que foram desenvolvidos diretamente ou indiretamente de fontes naturais, especialmente das plantas (morfina, pilocarpina, digitálicos, curares, quina, artemisina, atropina, escopolamida, cromolina, entre outros). Além disso, vale ressaltar, a utilização dos quimioterápicos (podofilotoxina, vincristina e taxol) no combate de diferentes tipos de tumores (BALUNAS, 2005).

Recentemente, muitas substâncias isoladas de plantas como: alcalóides, flavonoides, coumarinas, estilbenos e terpenos vêm sendo avaliados quanto a sua atividade anti-hipertensiva. Essas substâncias, de fontes naturais, especialmente isoladas de plantas, na maioria das vezes, possuem efeitos terapêuticos similares ou superiores a fármacos anti-hipertensivos encontrados nos mercados, como por exemplo, pode se destacar as famílias Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae, Rutaceae e Solnaceae usadas no México como adjuvantes no tratamento da hipertensão arterial (CASTILLO-ESPAÑA et al., 2009; LOIZZO et al., 2008).

Em 2012, ocorreram estudos sobre a ação anti-hipertensiva do extrato da planta *Passiflora nepalensis* (Passifloraceae). Este extrato é utilizado na medicina para o tratamento da hipertensão e inflamação. A *Passiflora* contém vários compostos, incluindo alcalóides, fenóis e flavonoides (PATEL et al., 2012).

O Brasil, apesar de possuir uma imensa diversidade de espécies vegetais e uma legislação que regula a produção e o uso de fitoterápicos, pouco investe em pesquisas com plantas, a fim de se obter novos candidatos a fármacos (YUNES, 2001).

De acordo com a farmacopeia brasileira em 2016, o *Allium sativum* L. está cadastrado como medicamento fitoterápico com propriedades anti-hipertensivas. Provavelmente, os compostos polissulfetos no alho têm o potencial de aumentar a produção de H₂S (sulfeto de hidrogênio) através de vias enzimáticas e não enzimáticas, que promovem vasodilatação e redução da PA (ANVISA, 2016; RIED, 2014).

Dentre os biomas encontrados no Brasil, o de Mata Atlântica, com sua alta biodiversidade vegetal, encontra-se entre os mais ameaçados do mundo e tem a sua degradação relacionada à ocupação desordenada e ao extrativismo descontrolado, ficando restritas em pequenas áreas fragmentadas de proteção ambiental. A amostragem de espécies de fragmentos de Mata Atlântica na região

do Imbé-Campos dos Goytacazes- Rio de Janeiro mostra que as famílias Convolvulaceae e Fabaceae são as que apresentam uma grande variedade de espécies, além de número de indivíduo (MORENO et al., 2003).

A análise dos trabalhos publicados para essas famílias mostra como característica a elevada produção de flavonóides (OLIVEIRA, 2003). Hoje se sabe que essa classe de substâncias apresenta atividade anti-hipertensiva, sendo a quercetina um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (LARSON et al., 2010, LOIZZO et al., 2008).

2.4 Família Fabaceae (Espécie *Cajanus cajan*, feijão guandu)

A família Fabaceae (feijão guandu, *Cajanus cajan*) (SNEIDERIS et al., 2015), pertencente à ordem Fabales, compreende 727 gêneros distribuídas em três subfamílias: Caesalpinioideae (2.250 espécies), Mimosoideae (3.279 espécies) e Papilionoideae (13.800 espécies). As leguminosas ocorrem em quase todas as regiões do mundo, com exceção das regiões polares. A família é considerada como a de maior riqueza de espécies arbóreas nas florestas neotropicais, além de haver um grande número de táxons endêmicos nessas regiões (DEWIK, 2001).

No Brasil estão representados 139 gêneros e cerca de 1.450 espécies, distribuídas em quase todo o território nacional, onde grande parte dessa diversidade de espécies é brasileira (CORRÊA, 1984).

Quase todas as espécies de leguminosa são interessantes do ponto de vista ecológico e econômico, devido ao valor nutricional dos seus frutos (vagens) e sementes, e por promover a simbiose de suas raízes com a bactéria fixadora de nitrogênio do gênero *Rhizobium*, recuperando o solo em áreas de desmatamento favorecendo o plantio (MOREIRA et al., 1998).

Atualmente, a família Fabaceae, principalmente a subfamília Papilionoideae, vem se destacando como fonte de isoflavonas, marcadores químicos dessa subfamília. Esse tipo de flavonóide exibe várias atividades farmacológicas como: atividades antioxidantes, anticancerígenas, anti-hipertensivas, além de reduzir o risco de Alzheimer e de infarto do miocárdio (DEWICK, 2004).

Cajanus cajan (L.) Millsp, apresenta sinonímia com *Cajanus flavus* D.C e *Cajanus indicus* Spreng,. (WUTKE, 1987), sendo conhecida popularmente como guandu (BELTRAME, 2008). Sua origem é indiana e tem na África seu segundo centro de diversidade (MAESEN, 1981). Foi introduzida no Brasil pela rota dos escravos procedentes da África, tornando-se largamente distribuída no país, sendo uma fonte de alimento humano (SEIFFERT,1983).

Historicamente em todo mundo o feijão guandu possui vários usos medicinais, sendo usado como antipirético e disenteria na América do Sul (DUKE,1994) e para o tratamento de hepatite e sarampo na África (ABBIW, 1990). Na medicina popular da China, as folhas são usadas para aliviar a dor e tratar verminoses (WU, 2009).

LAI et al., em 2012 realizaram experimentos com extratos de guandu e observaram que esses extratos apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Esses extratos são comumente usados para tratar a diabetes, febre, disenteria, hepatite, sarampo e, em todo o mundo (SARKAR et al.,2013).

FLORENCE et al., em 2014 avaliaram o potencial antioxidante do extrato guandu sendo este diretamente proporcional ao conteúdo fenólico presente. Isto indica que as substâncias fenólicas são os grandes contribuintes para as propriedades antioxidantes.

O guandu é muito estudado em relação aos seus constituintes fixos. Através de estudos fitoquímicos realizado com diferentes partes da espécie, foi possível o isolamento de vários compostos pertencentes principalmente à classe dos flavonoides (chalconas, isoflavonas, flavonas, cumarinas e estilbenos). A tabela 2 mostra o resultado de um levantamento, disponibilizando os nomes dos compostos químicos identificados, a parte da planta os quais foram isolados, as atividades biológicas e referência (MAIA et al., 2011).

Tabela 2 - Metabólitos secundários isolados da espécie *Cajanus cajan*.
(MAIA et al., 2011).

Composto	Parte da planta	Atividade biológica	Referência
Pinostrobin	Folhas	-	Cooksey et al.1982
Chalcona		-	Cooksey et al.1982
3-Hidroxi- 5 -metoxiestilbene - 2 -ácido carboxílico		Fitotóxica	Ohwaki et al. 1993
Quercetina		Larvicida, anti-hipertensiva	Paul et al.2003; Zu et al.2006; Larson et al. 2010, Loizzo et al., 2008.
3-metil - Quercetina		Larvicida	Paul et al.2003
Isoquercetina		Larvicida	Paul et al.2003
Estilbene		Larvicida	Paul et al.2003; Kong et al.2010; Wu et al.2009
Apigenina		-	Zu et al.2006; Lio et al. 2010
Isorhamnetina		-	Zu et al.2006; Lio et al. 2010
Luteolina		-	Zu et al.2006; Lio et al. 2010
Cajanine		Hipocolesterolêmico	Luo et al. 2008
Orientina		Antioxidante	Wu et al.2009; Lio et al. 2010
Vitexina		Antioxidante	Wu et al.,2009; Lio et al. 2010
Cajanuslactona		Antibacteriana	Kong et al.2010
Genistina		-	Lio et al. 2010
Isovitexina	-	Lio et al. 2010	

RODRIGUES em 2013, avaliou o perfil químico e o estudo fitoquímico da espécie *Cajanus cajan*, e conseguiu identificar substâncias vinculadas a planta, dentre as quais oito são inéditas na espécie (α -amirenona; β -amirenona; pinostrobin; 3-hidroxi-5-metoxiestilbeno; luteolina 7-O- β -D-glicopiranosídeo; isoorientina e pirocatecol 1-O- β -D-glicopiranosídeo) e uma, inédita na literatura: 3-fenil-8-hidroxi-6-metoxi-5- γ - γ -dimetilalil isocumarina, denominada cajavilmina. Foi avaliada a atividade anti-hipertensiva do extrato etanólico e hidroalcoólico, da planta *Cajanus cajan* e concluiu que os extratos apresentaram significativo efeito hipotensor em ratos normotensos e não provocaram alterações no eletrocardiograma.

Uma análise sistemática realizada por LOIZZO et. al, (2008) verificou propriedades anti-hipertensivas nas substâncias isoladas por RODRIGUES em (2013). A α -amirenona e β -amirenona, são triterpenos. Estimulam a produção de óxido nítrico, aumenta a excreção urinária de sódio através da inibição dos receptores para aldosterona e bloqueia os receptores AT₁, reduzindo os efeitos vasoconstritores da angiotensina II. A Pinostrobinina (5-hidroxi-7-metoxi-diidroflavona), um flavonóide identificado como uma diidroflavona e a luteolina uma isoflavona, apresentam atividades anti-hipertensivas através do aumento da condutância de canais de K⁺ que induz a hiperpolarização da membrana do músculo liso vascular. A 3-hidroxi-5-metoxiestilbeno pertence à classe dos estilbenos, altera a resposta do músculo liso vascular em resposta ao óxido nítrico aumentando o vaso-relaxamento dependente do endotélio, efeito mediado, pelo aumento na expressão da enzima óxido nítrico sintase. A luteolina e a isoorientina são isoflavonas, seus efeitos anti-hipertensivos ocorrem por bloqueio dos canais de potássio dependente do Ca²⁺ (Kca) que respondem a alterações da concentração de Ca²⁺ intracelular regulando o potencial de membrana e são importantes no controle do tônus miogênico. O pirocatecol 1-O- β -D-glicopiranosídeo pertence à classe isoquercetina, seu efeito anti-hipertensivo é dose dependente e é associado à inibição da enzima conversora de angiotensina. A cajavilmina é uma isocumarina, seu efeito vasodilatador está associado ao bloqueio dos canais de cálcio e com a elevação dos níveis do GMP_c nas células musculares lisas vasculares.

2.5 Família Convolvulaceae

A família Convolvulaceae, pertencente à Ordem Solanales, foi descrita em 1789 por Jussieu na obra *Genera Plantarum* e desde então poucas modificações foram realizadas quanto à sua delimitação, sendo considerada uma família monofilética (STANDLEY, 1970; AUSTIN, 1982; JUDD et al., 1999; STEFANOVIC et al., 2002, 2003); segundo JUDD et al., (1999) é formada por 55 gêneros e 1.930 espécies.

Estudando a morfologia e a anatomia da família, HALLIER em 1893 classificou as Convolvulaceae em dois grandes grupos segundo a ornamentação da exina do grão de pólen. O primeiro grupo denominado “Psiloconieae”,

representado por gêneros com pólen de exina psilada ou granulosa, está dividido em sete tribos: Cuscutae, Wilsonieae, Dichondreae, Dicranostyleae, Poranaeae, Erycibeae e Convolvuleae. O segundo grupo, “Echinoconiae”, abrange gêneros com pólen de exina espinhosa, divididos em duas tribos: Ipomoeae e Argyreieae. Com base nesse estudo, o autor propôs uma árvore de relações de afinidades entre os gêneros, desenvolvendo um trabalho importante sobre a evolução da família. Esse sistema de classificação é aceito até hoje com poucas modificações.

Os extratos etanólico e aquoso da *Cuscuta reflexa* apresentaram propriedades antipiréticas em ratos induzidos a hipertermia. As propriedades antipiréticas estão correlacionadas com a presença de agentes flavonoides no extrato (BHATTACHARYA, 2010). Outras propriedades farmacológicas também foram relatadas com os extratos desta planta, mimetizando a ação colinérgica. No músculo reto abdominal isolado de sapos, o efeito do extrato é bloqueado com o bloqueador neuromuscular não despolarizante pancurônio e potencializado com agentes anticolinesterásicos como a neostigmina (KAYATH, 1995).

Algumas propriedades farmacológicas foram relatadas sobre o extrato bruto da Cuscutae. Pode ocorrer uma diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica, bem como a frequência cardíaca em ratos anestesiados. A atividade anti-hipertensiva e bradicárdica produzidos foram consideradas dependentes da dose, mas a diminuição da frequência cardíaca foi observada com doses ligeiramente superiores. O pré-tratamento com atropina (1 mg.kg^{-1}) não aboliu as respostas cardiovasculares à Cuscutae (GILANI, 1992). Propriedades bactericidas foram relatadas por alguns autores principalmente contra *Staphylococcus aureus*, propriedades atribuídas aos compostos flavonoides presentes na planta (FERRAZ et al., 2011).

Outros autores relatam que os efeitos farmacológicos da *Cuscuta reflexa* são independentes da estimulação dos receptores colinérgicos ou bloqueio dos receptores adrenérgicos. Quando o extrato da *Cuscuta reflexa* é usado pela via intravenosa em ratos, ocorre hipotensão arterial. Essa ação depressora não é bloqueada pelo anticolinérgico atropina, pelo anti-histamínico H1 competidor mepiramina e nem pelo bloqueador dos receptores adrenérgicos do tipo β propranolol. Desta forma não participa dos mecanismos colinérgicos,

histaminérgicos e adrenérgicos no controle da pressão arterial. Os autores concluem que o sítio de ação do extrato da *Cuscuta* ainda necessita ser elucidado (PATEL et al., 2012). Outro autor avaliou in vitro os efeitos da *Ipomoea reniformis*, planta da mesma família da *Cuscuta reflexa*, e identificou uma redução na liberação da enzima conversora de angiotensina, além de efeitos diuréticos. Este autor correlacionou esses efeitos com a diminuição da pressão arterial nos ratos (JABEEN, 2013).

SOUSA em 2012, isolou lignanas e flavonoides da fração em diclorometano do extrato da *Cuscuta racemosa*. Foi realizado o isolamento de flavonoides da fração em acetato de etila, desse fracionamento obteve-se o isolamento dos flavonoides kaempferol (sistema A) e quercetina (sistema B) (Figura 1).

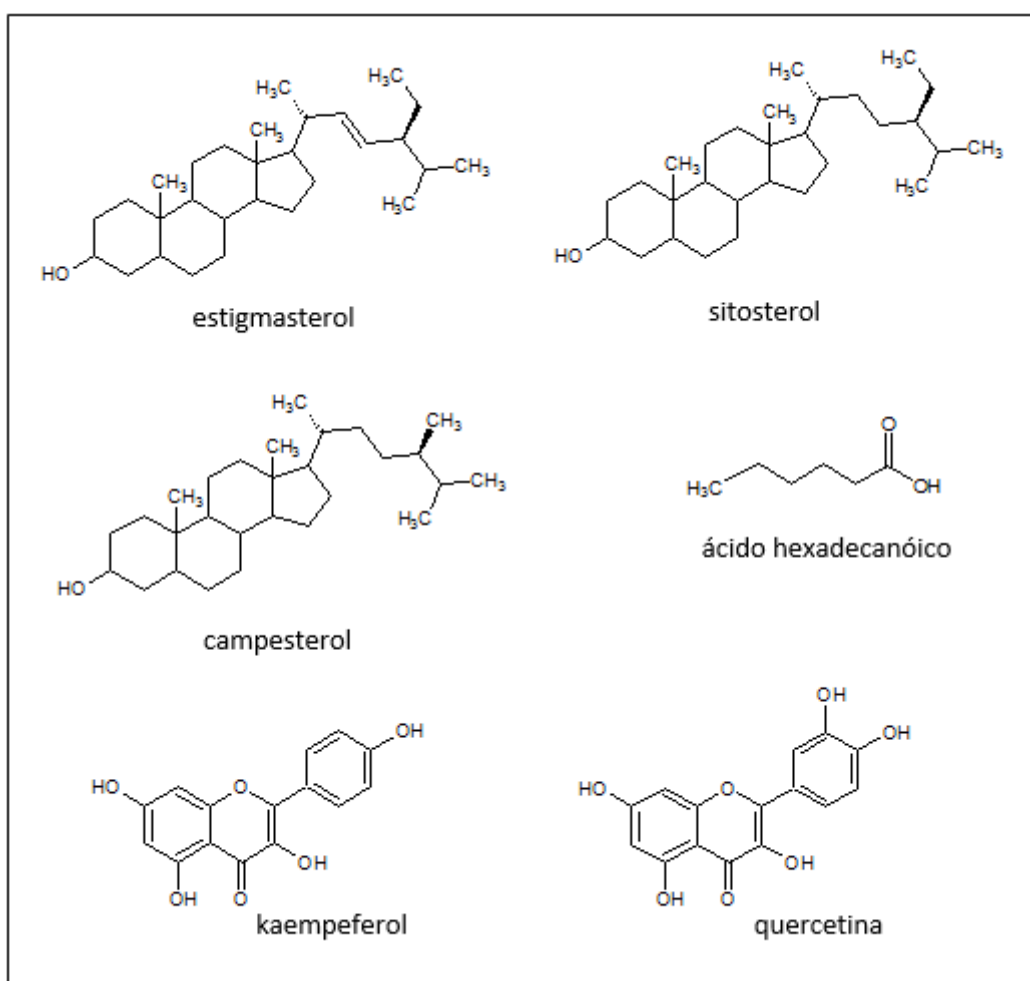


Figura 1- Substâncias isoladas e identificadas de *Cuscuta racemosa*.

O fracionamento do extrato metanólico de *Cuscuta racemosa* pelo método partição com hexano foi importante devido à retirada da parte lipofílica e conseqüentemente concentrou as lignanas na fração que continha sete lignanas que posteriormente foram identificados pela autora como: acuminatolideo, pinoresinol, sesamina, pluviatilol, 9 α -hidroxisesamina e 9 β -hidroxisesamina. Dessas substâncias apenas a sesamina e o pluviatilol foram isolado por cromatografia em sílica gel, utilizando misturas binárias de polaridade crescente, contendo hexano e acetato de etila como eluentes (SOUZA, 2012) (Figura 2).

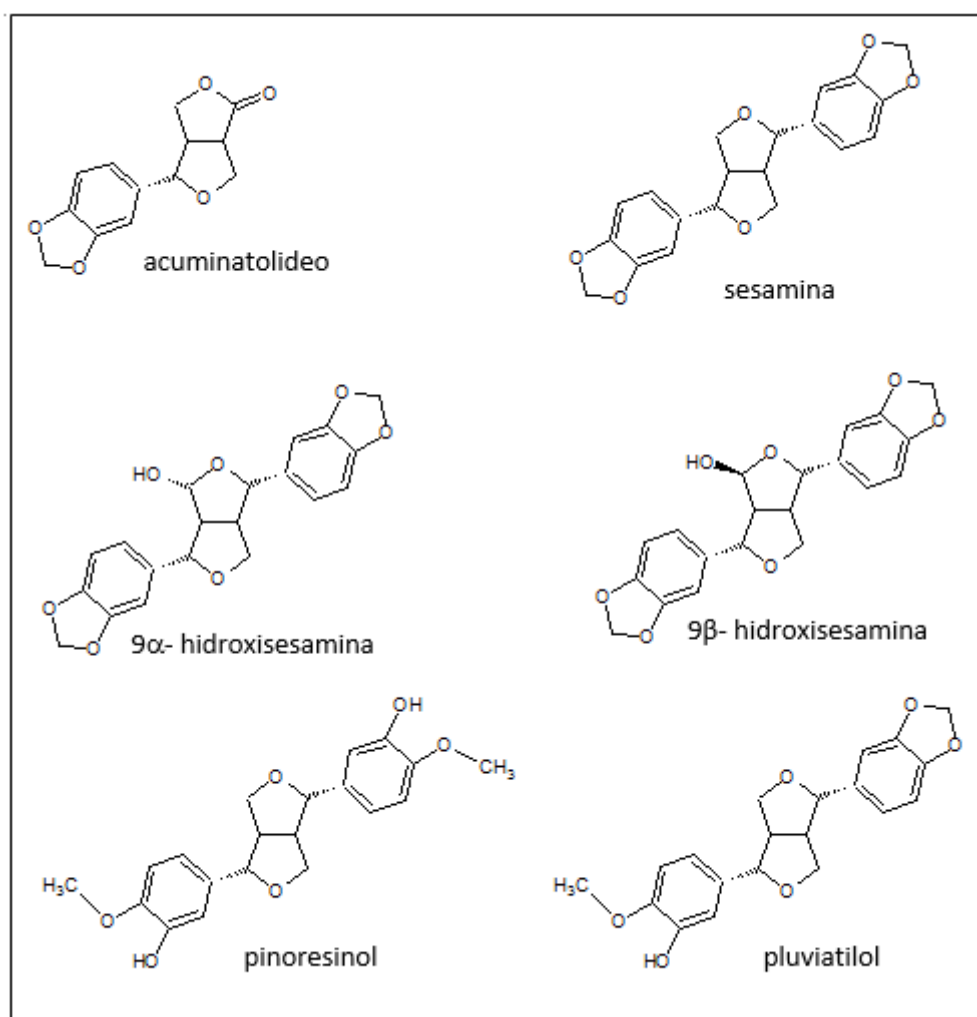


Figura 2- Lignoides isolados de *Cuscuta racemosa*.

Os flavonoides kaempferol e quercetina apresentam propriedades antihipertensivas já conhecidas como a redução dos níveis de angiotensina II no plasma sanguíneo através da inibição da enzima conversora de angiotensina, inibição da produção endotelial de endotelina, um potente agente vasoconstritor e indução da enzima endotelial óxido nítrico sintetase, estimulando a produção de um potente vasodilatador, o óxido nítrico (AHMAD et al., 1993, LOIZZO et al., 2008). LARSON et al., em 2012 sugere que o mecanismo antihipertensivo da quercetina ainda necessita ser elucidado, e que esse efeito provavelmente não é secundário aos efeitos acima citados.

Utilizando um modelo experimental de hipertensão renovascular 2K1C em ratos, para a avaliação das ações das lignanas no controle da hipertensão arterial, foi verificado que esses compostos de origem vegetal, reduzem a pressão arterial. A redução da pressão arterial está associada a um efeito dose dependente na inibição da enzima conversora de angiotensina, reduzindo os efeitos vasculares da angiotensina II, inibição da produção endotelial de endotelina, e indução da enzima endotelial óxido nítrico sintetase, efeitos semelhantes encontrados nos flavonóides kaempferol e quercetina (SAWANT, 2016).

3. JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares representam um dos maiores problemas de saúde pública, não só nos países do primeiro mundo, mas também nos países em desenvolvimento. No Brasil, 27,4% dos óbitos com causas conhecidas é atribuída a doenças cardiovasculares, além disso, essas doenças foram à primeira causa de hospitalização no setor público em 2005 respondendo por 1.180.184 internações, acarretando um custo global de R\$ 1.323.775.008,25 para os cofres públicos (LOTUFO, 2005 e MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

A maioria dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos com alterações na hipertensão arterial. O tratamento precoce dessa doença em pacientes hipertensos mostrou uma redução da morbimortalidade cardiovascular reduzindo assim a hospitalização no setor público.

Dentro desse quadro o estado do Rio de Janeiro se destaca, com uma faixa média de 358 internações e 240 óbitos causados por doenças

cardiovasculares, no período de 2000 a 2007. Apesar do baixo índice de internações, quando comparado com outras capitais do País, o Rio de Janeiro é a capital de maior índice de mortalidade causada por doenças cardiovasculares sugerindo assim, a falta de controle da doença causada pela ineficiência do tratamento dos hipertensos (ROUQUAYROL et al., 2008).

As substâncias naturais desempenham um papel importante na indústria farmacêutica fornecendo moléculas que quando não ativas são utilizadas como protótipos no desenvolvimento de novos anti-hipertensivos.

Leguminosas e convolvuláceas são plantas de grande potencial químico, farmacêutico, ambiental e alimentar, distribuídas em todo território nacional. Grande parte das espécies encontradas é nativa do Estado do Rio de Janeiro, sendo utilizada pela população fluminense para fins medicinais, econômicos e ornamentais.

A análise quimiosistemática dos trabalhos publicados para essas famílias mostra como característica a elevada produção de flavonóides. Hoje se sabe que essa classe de substâncias apresenta atividade anti-hipertensiva, sendo quercetina um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (OLIVEIRA, 2003).

Nesse contexto, o desenvolvimento de um fitoterápico, que possa ser utilizado com anti-hipertensivo, poderá viabilizar a redução da incidência de doenças cardiovasculares.

4. OBJETIVOS

Esse projeto teve como objetivo, avaliar a atividade farmacológica na pressão arterial dos extratos das substâncias isoladas de espécies de Fabaceae (*Cajanus cajan*) e Convolvulaceae (*Cuscuta racemosa*) encontradas na Mata Atlântica, visando à obtenção de um fitoterápico com propriedades anti-hipertensivas.

5. MATERIAL E MÉTODOS:

5.1- Fitoquímica.

Coletas e preparo do material botânico:

Folhas (2kg) das espécies *Cajanus cajan* (Fabaceae) e *Cuscuta racemosa* (Convolvulaceae) foram coletadas na reserva de Mata Atlântica no Estado do Rio de Janeiro. Após coleta, as folhas foram submetidas ao processo de secagem a 40 °C em estufa com circulação de ar contínua e após a secagem, os diferentes materiais botânicos serão triturados em moinhos de facas.

Extrações dos materiais:

Os materiais botânicos foram submetidos à maceração dinâmica com etanol. Os extratos fluídos foram concentrados em evaporador rotatório até total remoção do solvente e, posteriormente, foram congelados e submetidos ao processo de liofilização, a fim de remover toda água residual.

Perfis cromatográficos:

Os extratos dos diferentes materiais vegetais foram submetidos à cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), para desenvolver metodologias de análise e verificação do perfil cromatográfico, que foi de grande importância na análise sazonal, padronização e quantificação dos desses extratos.

Fracionamentos dos extratos:

Os extratos em etanol foram submetidos ao fracionamento por cromatografia contracorrente (CCC) utilizando sistemas de solventes diversificados, previamente escolhidos pelo método de agitação em tubos de ensaio. A composição do sistema de solvente levou em consideração a polaridade e o coeficiente de partição dos constituintes dos extratos. Para isso foram testados sistemas bifásicos contendo hexano, clorofórmio, acetato de etila, *t*-butoxi de metila, acetonitrila, butanol, *t*-butanol, isopropanol e água em diferentes composições e proporções. As frações obtidas foram reunidas de acordo com o seu comportamento cromatográfico em cromatografia camada fina (CCF).

Isolamento e purificação de metabólitos especiais:

As frações de interesse farmacológicas, obtidas no processo cromatográfico, foram re-cromatografadas em CCC e quando oportuno puderam ser submetidas a outras metodologias de separação como cromatografia de adsorção em coluna ou camada fina, cromatografia com fase gasosa acoplada à espectrometria de massas e cromatografia líquida de alta eficiência, além de metodologia tradicional de isolamento (cristalização, sublimação e destilação).

Elucidações estruturais das substâncias isoladas:

A identificação das substâncias isoladas foi feita por análises espectroscópicas de Infravermelho, Massas e Ressonância Magnética Nuclear. A espectroscopia de Infravermelho localizou um grupo funcional introduzido na estrutura da substância, espectroscopia de Massas mostrando fragmentos de massas característicos e a espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C com diferentes técnicas de correlações em uma ou duas dimensões possibilitando a completa elucidação das deferentes substâncias isoladas.

5.2- Avaliação das atividades biodinâmicas.

Sujeitos

Foram utilizados ratos machos, albinos, Wistar, pesando entre 200-250g, provenientes do Biotério Central da UENF, Campos dos Goytacazes, RJ. Os animais foram mantidos em gaiolas de plástico tendo acesso livre à água e à ração padronizada de laboratório. As gaiolas foram colocadas em uma sala do setor da Unidade de Experimentação Animal (UEA) com temperatura controlada ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e com ciclo de luz claro e escuro de 12 em 12 horas (luz das 7 às 19 horas). Os experimentos foram conduzidos na fase clara, no horário entre 8:00 e 14:00 horas.

Avaliação Hemodinâmica

Os animais foram separados em doze grupos de acordo com o tipo de extrato utilizado e com a dose que foi administrada da folha do feijão guandu (9 grupos) e da cuscuta racemosa (3 grupos), totalizando o uso de 60 animais como mostrado na tabela 3.

Tabela 3 – Grupos experimentais da espécie *Cajanus cajan* e *Cuscuta racemosa*

	10 mg.kg ⁻¹	25 mg.kg ⁻¹	50 mg.kg ⁻¹
<i>Cajanus cajan</i> EA	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=5)	Grupo 3 (n=5)
<i>Cajanus cajan</i> E	Grupo 4 (n=5)	Grupo 5 (n=5)	Grupo 6 (n=5)
<i>Cajanus cajan</i> A	Grupo 7 (n=5)	Grupo 8 (n=5)	Grupo 9 (n=5)
<i>Cuscuta Racemosa</i>	Grupo 10 (n=5)	Grupo 11 (n=5)	Grupo 12 (n=5)

Legenda: EA: etanólico-aquoso; E= etanólico; A= Aquoso

Após a diluição em DMSO dos extratos, chega-se à um volume total para injeção de 100 µL. Todos os ratos foram anestesiados através de anestesia inalatória com halotano em máscara adaptada. Posteriormente foram canuladas a veia jugular para administração do diluente DMSO e dos extratos e da artéria carótida para a mensuração da pressão arterial invasiva (Figura 1).

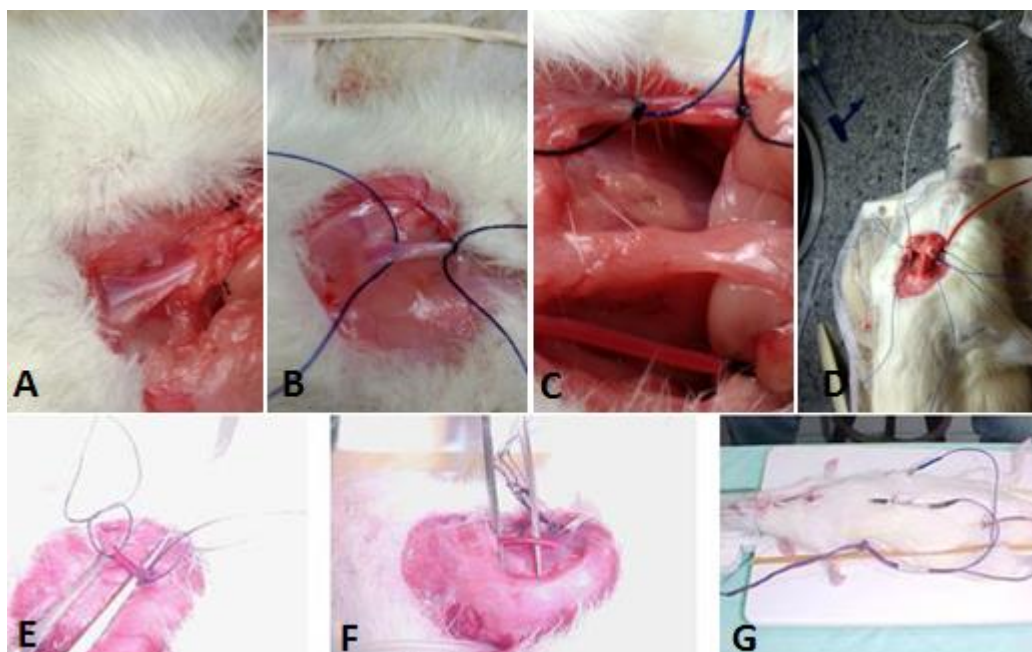


Figura 3. Fotos ilustrativas do preparo do animal para canulação da veia jugular para aplicação dos extratos, registro de pressão arterial e eletrocardiograma. Em A, B, C e D dissecção da veia jugular, E e F dissecção da artéria carótida e G eletrodos do ECG posicionados no tórax do animal, respectivamente.

O Dimetilsulfóxido ou sulfóxido de dimetilo (DMSO) é um composto muito usado como solvente aprótico e polar em laboratório e na indústria, com fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. Essa substância é produzida pela oxidação do dimetilsulfureto (DMS ou sulfeto de dimetila), que por sua vez é produzido por alguns processos biológicos. Devido a sua característica polar, o DMSO solubilizou-se rapidamente com o extrato aquoso. A aplicação do DMSO isoladamente nos ratos foi considerada um momento controle devido às propriedades anti-hipertensivas do próprio DMSO, dessa forma a diferença obtida entre a redução da pressão arterial do extrato diluído com o DMSO com a redução da pressão arterial oriunda da aplicação do DMSO isoladamente, foi analisada estatisticamente (ALBIN et. al., 1983).

Após a canulação de todos os ratos, foi administrado o agente diluente DMSO em todos os animais no volume total de 100 μL e após a estabilização do efeito (platô), foram administradas as respectivas doses dos extratos de acordo com cada grupo (Figura 4). Todos os extratos diluídos foram administrados em um volume total de 100 μL . A pressão arterial foi mensurada através de monitor ADInstruments®¹ e os resultados enviados ao computador através de um transdutor de sinais LabChart Pro 7.3.

¹ ADInstruments Pty Ltd, 13/22 Lexington Drive, Bella Vista, Australia..

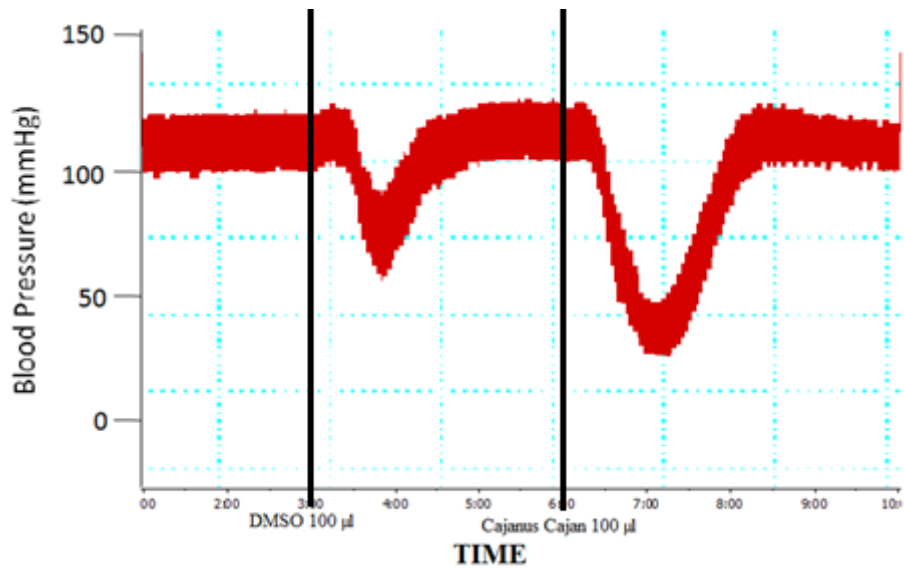


Figura 4: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra, gerado pelo programa LabChart 7.



Figura 5: Foto do Equipamento Animal Bioamp 7 da Adinstruments para codificação de pressão arterial e eletrocardiograma acoplado ao tradutor de sinais LabChart Pro 7.3¹. Fonte: Arquivo pessoal

5.3 - Análise Estatística

As análises estatísticas das médias \pm desvio padrão foram realizadas com o programa GraphPad Prisma 5. Foi realizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste Newman-Keuls de comparações múltiplas para dados com distribuição normal e desvios padrões significativamente semelhantes, adotando um índice de confiabilidade de 95%. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

6 - Resultados

Grupo 1: Extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso 10 mg.kg⁻¹:

Como podemos observar na figura 6, a queda na pressão arterial foi semelhante tanto após administração do diluente, como após a injeção do extrato na dose citada.

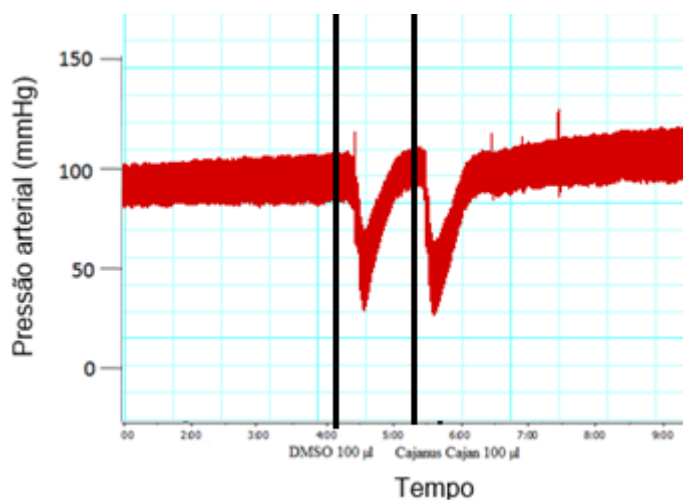


Figura 6: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso na concentração de 10 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 4 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 4: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso 10 mg.kg⁻¹

Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	90,748	84,779
2	80,222	82,139
3	74,287	44,751
4	78,103	69,072
5	104,061	57,553
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	64,229	59,732
2	51,751	60,374
3	50,436	23,005
4	49,282	38,540
5	80,350	34,794
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	78,308	72,718
2	64,873	68,964
3	60,876	32,130
4	62,951	51,333
5	93,240	45,350

Grupo 2: Extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso **25 mg.kg⁻¹**:

A curva da amostra do grupo de 25 mg.kg⁻¹ apresentou-se mais longa, o que sugere maior tempo de recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e aos grupos de 10 e 50 mg.kg⁻¹ conforme a figura 7.

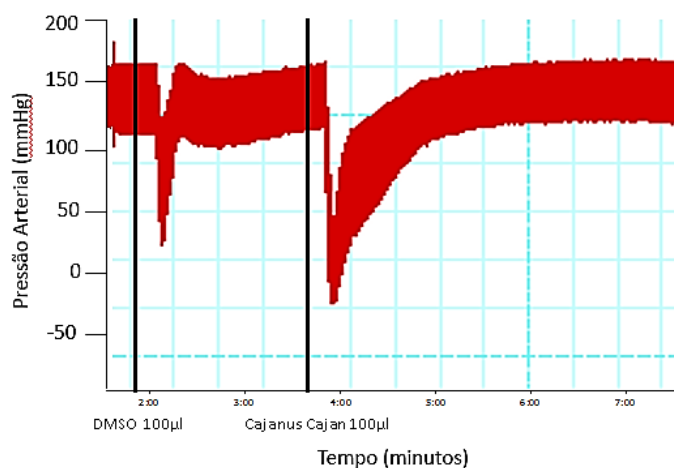


Figura 7: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso na concentração de 25 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 5 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 5: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso 25 mg.kg⁻¹

Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	51,711	47,471
2	93,681	32,781
3	92,958	54,696
4	99,188	104,730
5	95,052	48,532
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	29,367	22,720
2	47,418	11,092
3	47,039	22,196
4	64,302	70,975
5	33,698	20,734
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	36,067	28,888
2	64,021	17,006
3	65,746	34,458
4	79,853	86,584
5	55,026	30,472

Grupo 3: Extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso **50 mg.kg⁻¹**:

No grupo 3, após a administração de 50 mg.kg⁻¹ do extrato comportou-se inicialmente semelhante ao DMSO, a curva da amostra apresentou-se semelhante, ao tempo de recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e ao grupo de 50 mg.kg⁻¹ conforme a figura 8.

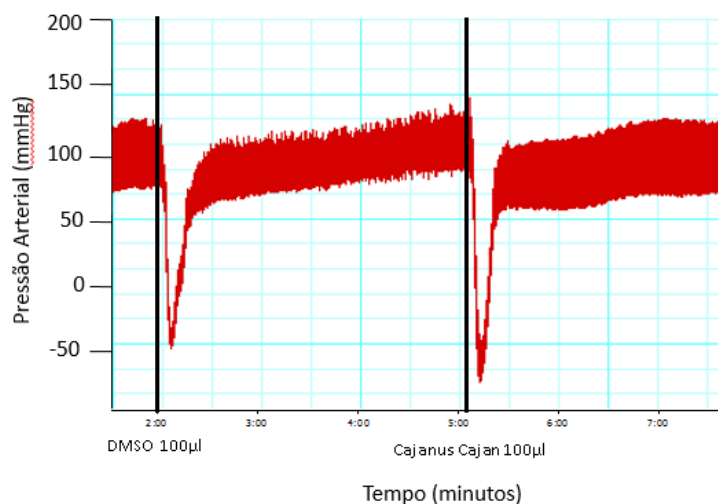


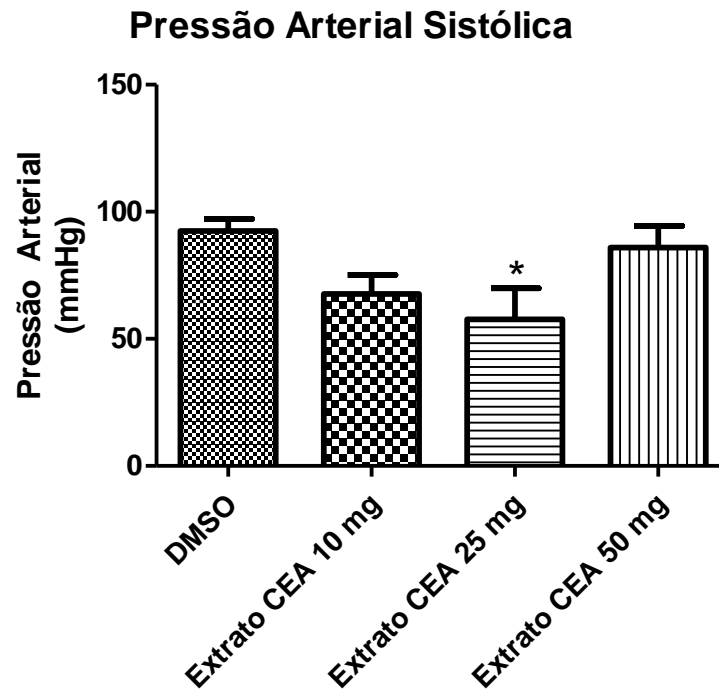
Figura 8: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso na concentração de 50 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos na concentração de 25 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 6 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 6: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico-aquoso 50 mg.kg⁻¹

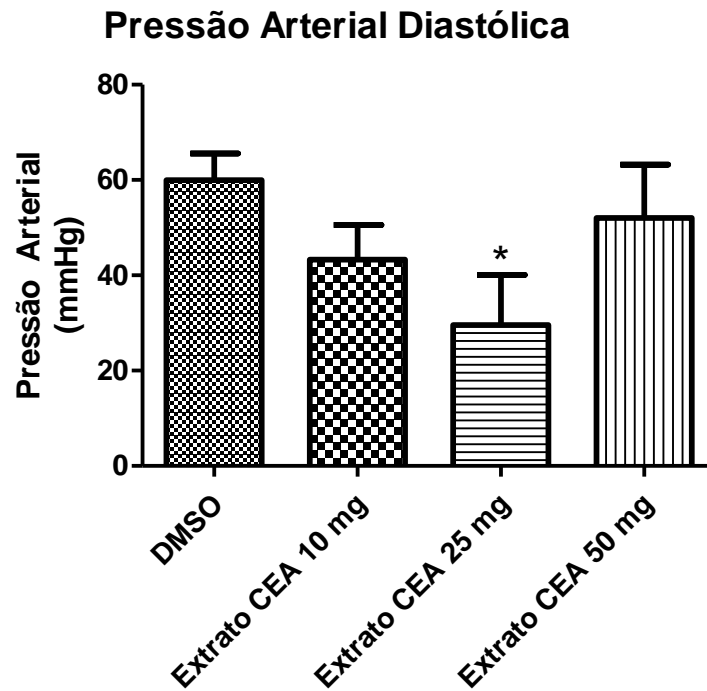
Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	81,988	69,515
2	115,369	74,538
3	85,839	74,833
4	127,209	114,550
5	115,393	96,335
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	44,679	24,628
2	92,601	36,861
3	52,667	43,686
4	99,905	86,361
5	91,779	68,709
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	62,502	43,063
2	104,253	56,246
3	68,452	57,870
4	110,266	97,021
5	103,442	81,630

A análise estatística verificou que houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p < 0,05$) no grupo de 25 mg.kg⁻¹ e que não houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p > 0,05$) nos grupos de 10 e 50 mg.kg⁻¹ (Figuras 9, 10 e 11).



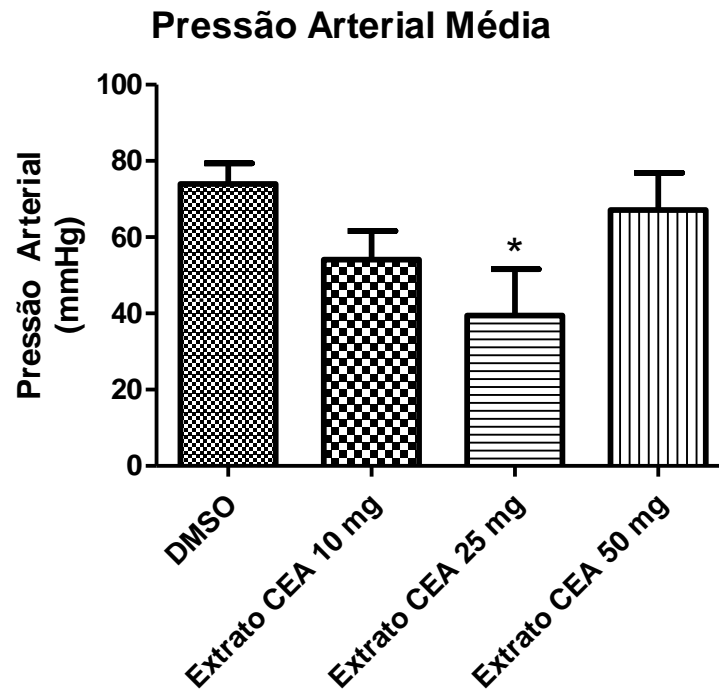
* versus DMSO ($p < 0,05$)

Figura 9: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico-aquoso da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos



* versus DMSO ($p < 0,05$)

Figura 10: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico-aquoso da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos



* versus DMSO ($p < 0,05$)

Figura 11: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico-aquoso da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos

Grupo 4: Extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico 10 mg.kg⁻¹:

Como podemos observar na figura 12, a queda na pressão arterial foi maior após a injeção do extrato na dose citada. Nota-se um prolongamento do efeito após a injeção do extrato, mas tal diferença não foi estatisticamente significativa.

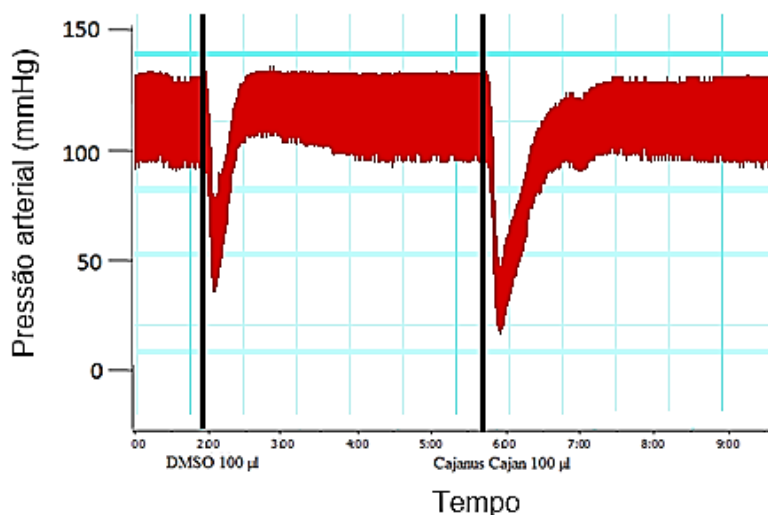


Figura 12: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico na concentração de 10 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos wistar normotensos

A tabela 7 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 7: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico 10 mg.kg⁻¹

Animais Experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	77,004	60,726
2	88,587	51,209
3	89,389	77,225
4	94,987	105,470
5	75,621	78,329
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	51,859	36,052
2	56,068	29,357
3	67,350	56,384
4	70,44891	80,415
5	50,635	47,527
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	64,579	47,772
2	71,728	40,346
3	78,287	66,276
4	80,625	92,697
5	62,459	61,908

Grupo 5: Extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico 25 mg.kg⁻¹:

No grupo 5, após a administração de 25 mg.kg⁻¹ houve redução acentuada da pressão arterial quando comparado ao momento da aplicação do DMSO. A recuperação da curva da amostra apresentou-se mais longa, o que sugere maior tempo de recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e ao grupo de 10 mg.kg⁻¹ conforme a figura 13.

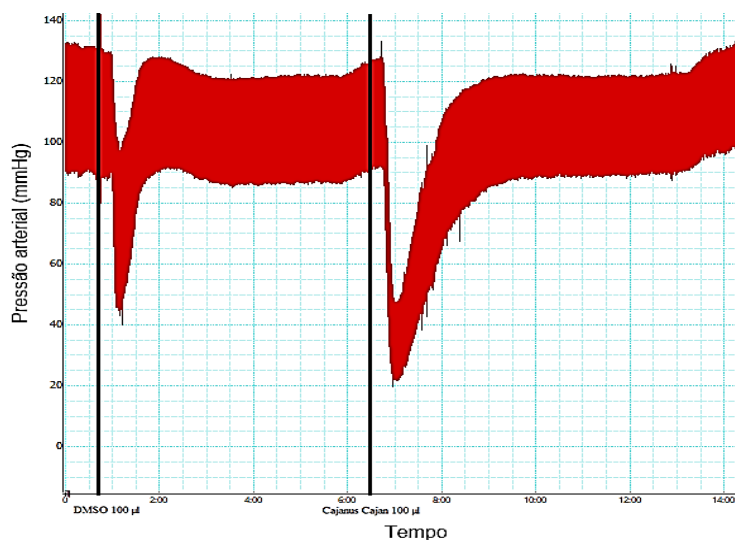


Figura 13: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico na concentração de 25 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos wistar normotensos

A tabela 8 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 8: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico 25 mg.kg⁻¹

Animais Experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	56,4687	52,19247
2	52,872	55,039
3	57,005	61,947
4	97,700	45,894
5	95,893	46,556
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	34,312	28,426
2	20,605	19,203
3	25,905	38,536
4	53,301	21,379
5	44,580	22,702
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	42,088	37,419
2	33,273	33,227
3	34,852	45,981
4	73,955	30,316
5	63,196	29,779

Grupo 6: Extrato da folha do feijão guandu etanólico **50 mg.kg⁻¹**

No grupo 6, após a administração de 50 mg.kg⁻¹ houve redução acentuada da pressão arterial quando comparado ao momento da aplicação do DMSO. A recuperação da curva da amostra apresentou-se mais longa, o que sugere maior tempo de recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e ao grupo de 10 mg.kg⁻¹ conforme a figura 14.

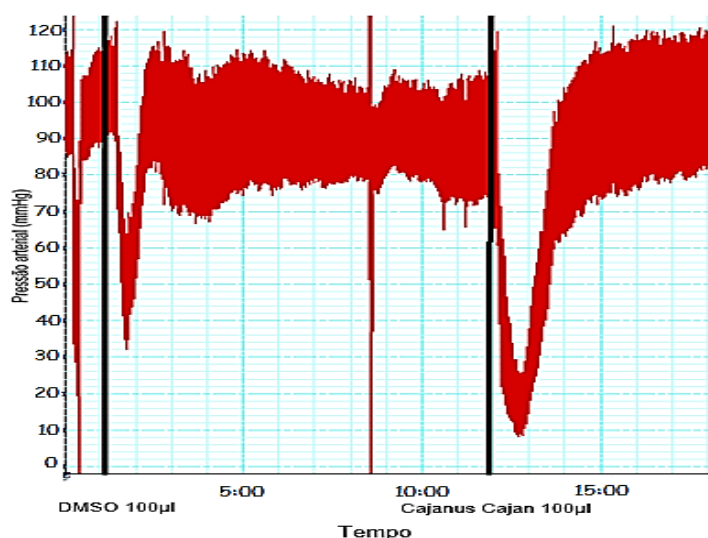


Figura 14: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico na concentração de 50 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos wistar normotensos.

A tabela 9 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 9: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* etanólico 50 mg.kg⁻¹

Animais Experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	81,249	52,269
2	65,950	37,318
3	94,925	75,125
4	93,601	82,189
5	83,89794	45,792
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	42,644	20,943
2	42,096	15,181
3	63,824	49,054
4	69,207	57,095
5	59,534	18,580
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	60,103	35,157
2	53,645	24,441
3	78,575	58,955
4	78,404	68,059
5	70,022	29,182

A análise estatística verificou não houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p > 0,05$) no grupo de 10 mg.kg^{-1} , houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p < 0,05$) no grupo de 25 mg.kg^{-1} e que no grupo de 50 mg.kg^{-1} houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato etanólico ($p < 0,05$) (Figura 15) enquanto que na mensuração da pressão arterial diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato não houve diferença estatística ($p > 0,05$). (Figuras 16 e 17).

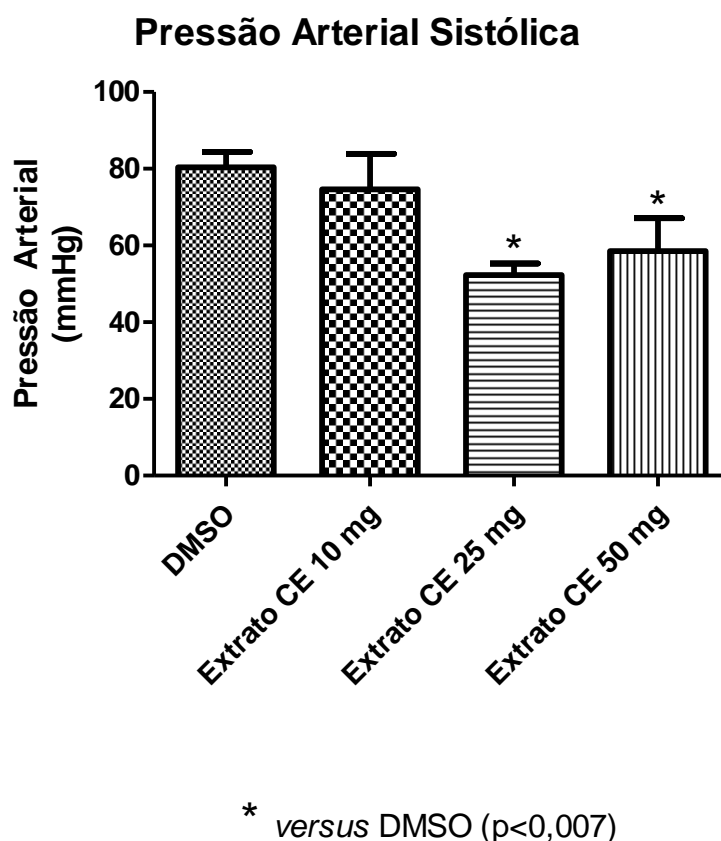
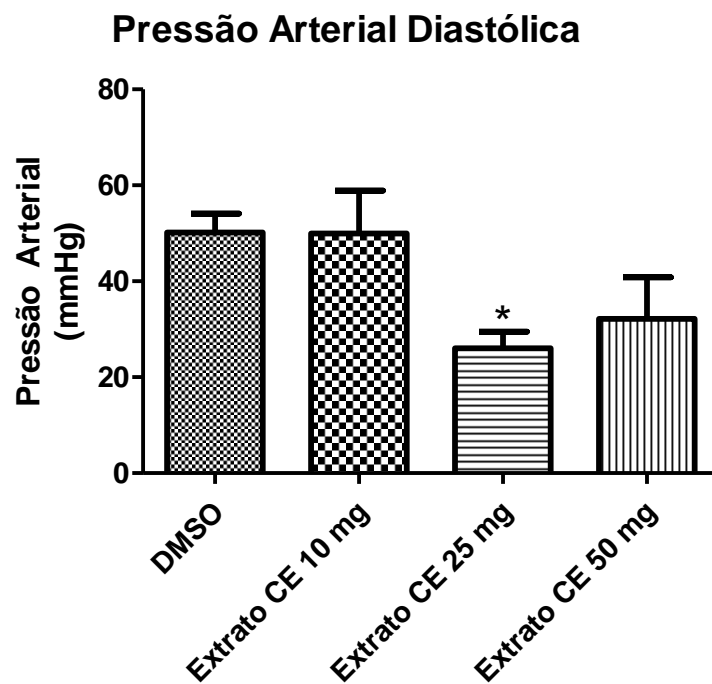
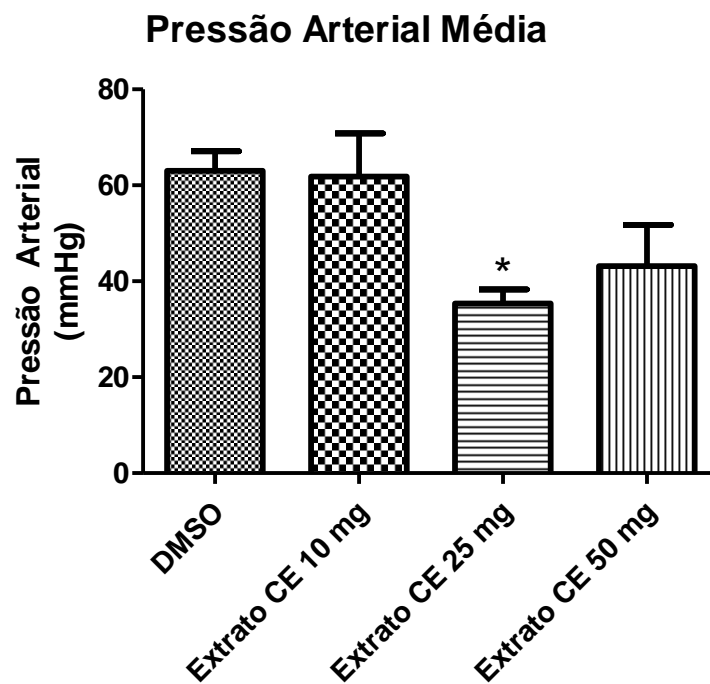


Figura 15: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos



* versus DMSO ($p < 0,001$)

Figura 16: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos



* versus DMSO ($p < 0,007$)

Figura 17: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato etanólico da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos

Grupo 7: Extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso 10 mg.kg⁻¹:

Como podemos observar na figura 18, a queda na pressão arterial foi semelhante tanto após administração do diluente, como após a injeção do extrato na dose citada. Nota-se apenas um prolongamento do efeito após a injeção do extrato, mas tal diferença não foi estatisticamente significativa.

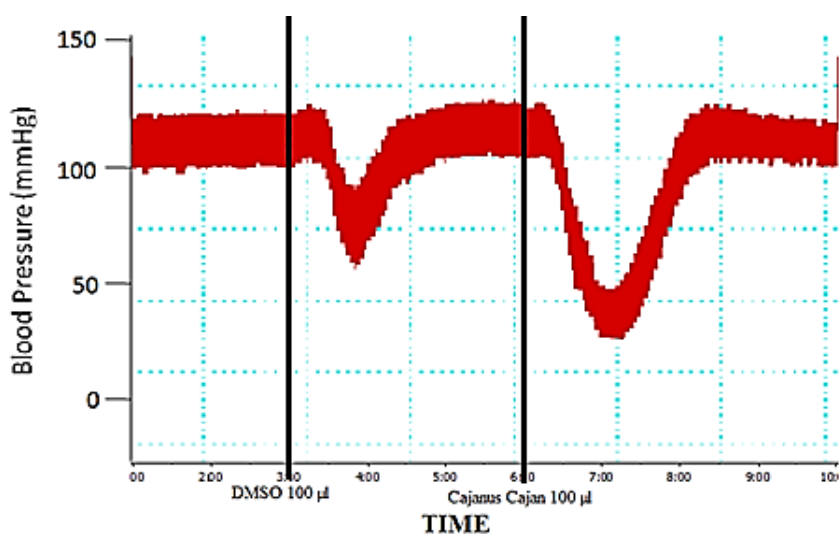


Figura 18: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso na concentração de 10 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 10 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 10: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso 10 mg.kg⁻¹

Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	87,781	72,181
2	81,530	59,338
3	77,180	96,593
4	105,330	65,084
5	88,079	98,455
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	64,618	48,923
2	53,608	36,069
3	55,511	71,930
4	82,905	42,104
5	46,235	70,492
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	75,865	58,958
2	66,847	45,561
3	64,544	83,898
4	94,577	52,539
5	57,544	83,553

Grupo 8: Extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso **25 mg.kg⁻¹**:

No grupo 8, após a administração de 25 mg.kg⁻¹ do extrato comportou-se inicialmente semelhante ao DMSO, porém na recuperação, a curva da amostra apresentou-se mais longa, o que sugere maior tempo de recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e ao grupo de 10 mg.kg⁻¹ conforme a figura 19.

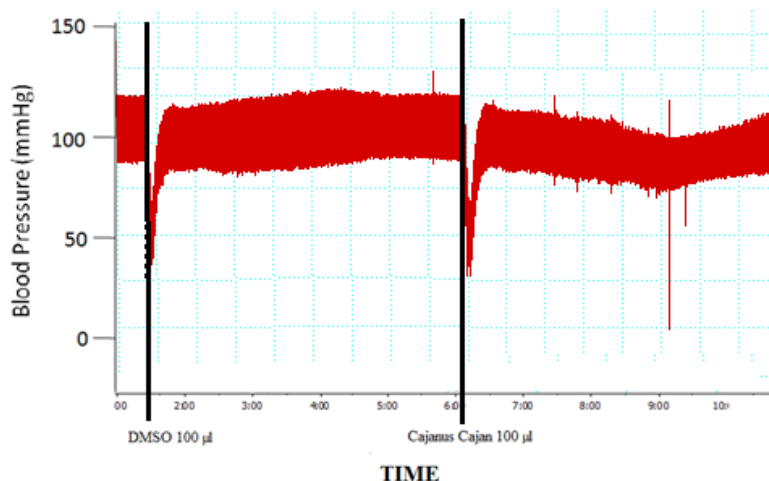


Figura 19: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso na concentração de 25 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.

A tabela 11 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 11: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso 25 mg.kg⁻¹

Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	104,817	80,535
2	93,564	50,044
3	133,316	118,799
4	101,229	52,600
5	80,450	61,146
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	81,005	57,973
2	47,461	21,199
3	106,941	80,535
4	77,283	25,401
5	56,892	32,807
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	90,992	69,079
2	65,855	30,570
3	119,490	98,260
4	89,607	37,518
5	69,841	46,285

Grupo 9: Extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso 50 mg.kg⁻¹:

A curva da amostra do grupo de 50 mg.kg⁻¹ apresentou-se mais longa, o que sugere maior tempo para recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e aos grupos de 10 e 25 mg.kg⁻¹ conforme a figura 20.

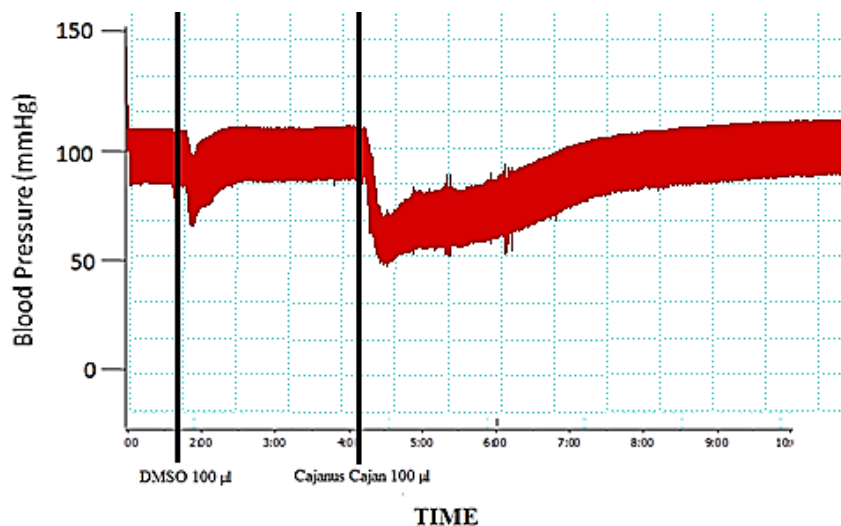


Figura 20: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso na concentração de 50 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos.

A tabela 12 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 12: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da espécie *Cajanus cajan* aquoso 50 mg.kg⁻¹

Animais Experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	111,583	63,426
2	62,303	61,196
3	60,943	48,186
4	94,792	69,239
5	102,781	65,429
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	85,157	33,978
2	38,479	34,854
3	36,673	25,782
4	62,512	30,574
5	73,058	35,071
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	75,865	58,958
2	66,847	45,561
3	64,544	83,898
4	94,577	52,539
5	57,544	83,553

Na análise estatística, verificou que não houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p > 0,05$) nos grupos de 10 e 25 mg.kg^{-1} e que houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p < 0,05$) no grupo de 50 mg.kg^{-1} (Figuras 21, 22 e 23).

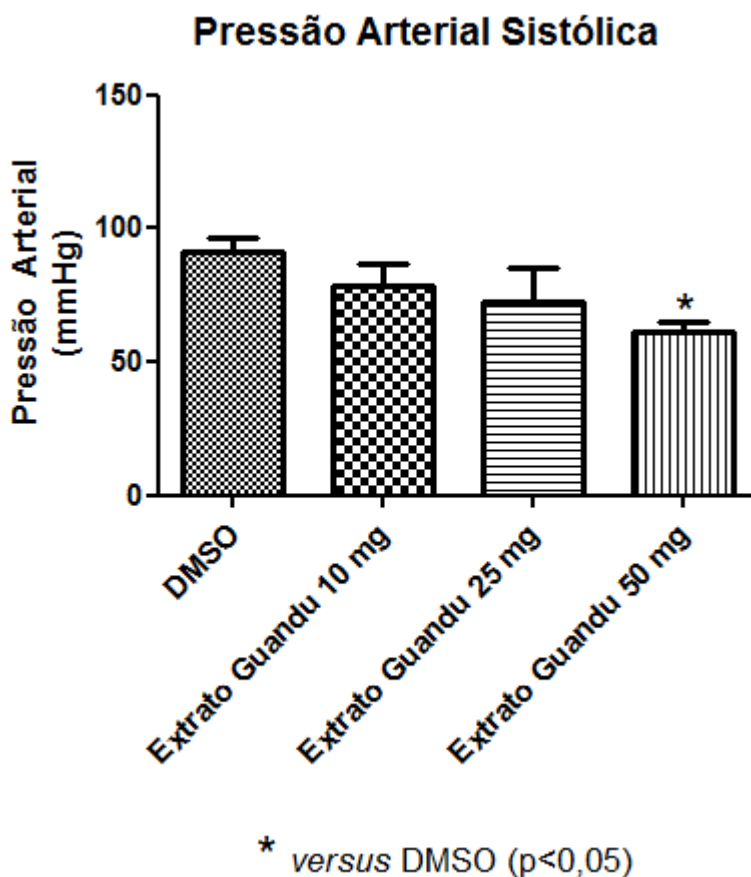


Figura 21: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos

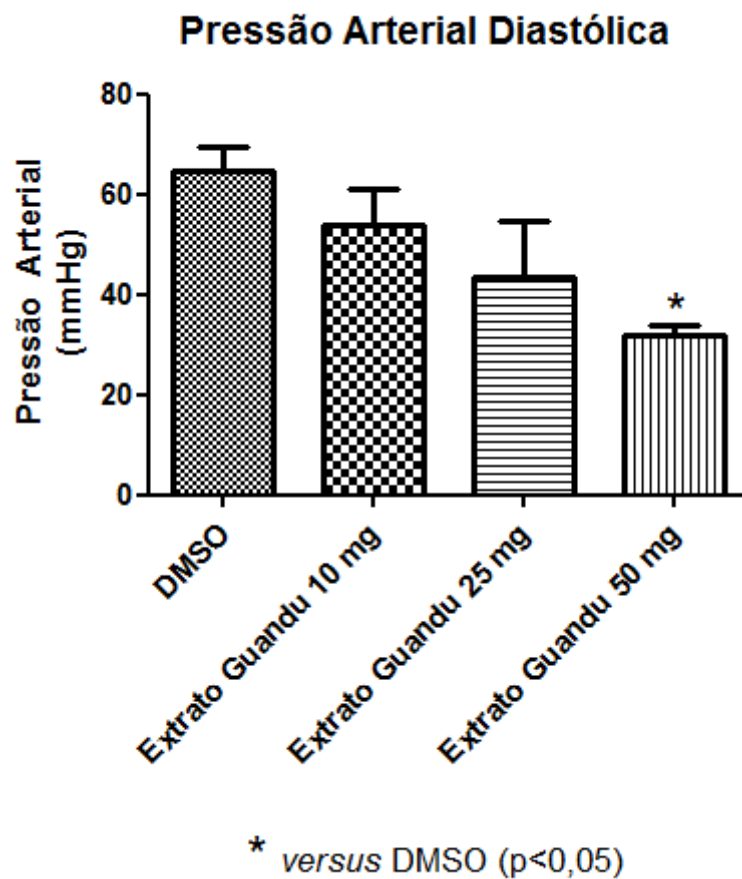


Figura 22: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos

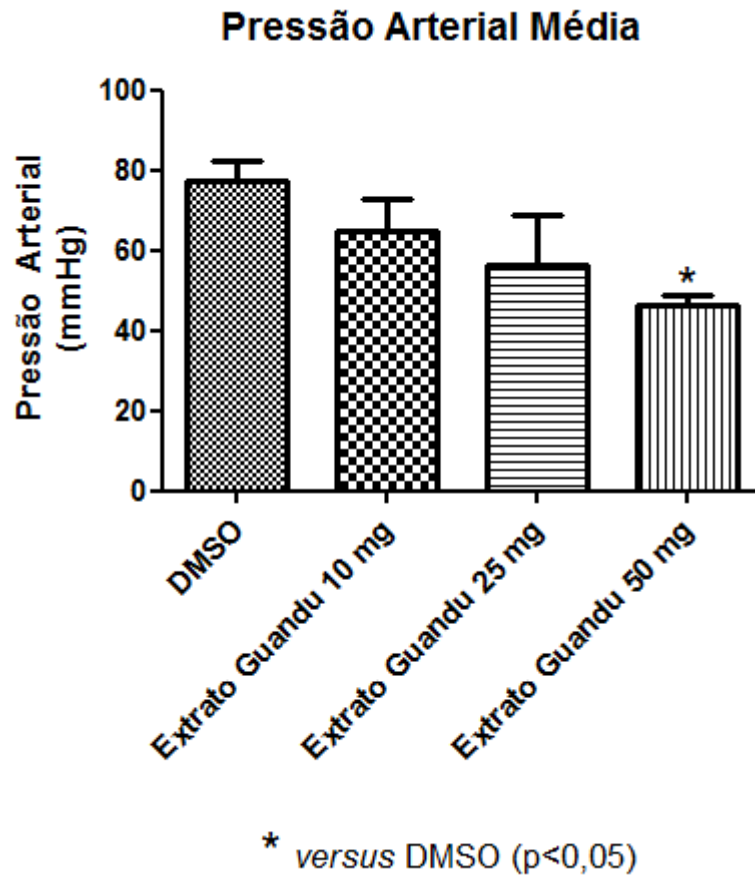


Figura 23: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da espécie *Cajanus cajan*, 10, 25 e 50 mg.kg⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos

Grupo 10: Extrato cuscuta racemosa **10 mg.kg⁻¹**:

Como podemos observar na figura 24, a queda na pressão arterial foi semelhante tanto após administração do diluente, como após a injeção do extrato na dose citada. Não foram observados prolongamentos na curva da pressão arterial após a aplicação do extrato, comparando com a curva da pressão arterial no momento da aplicação do DMSO.

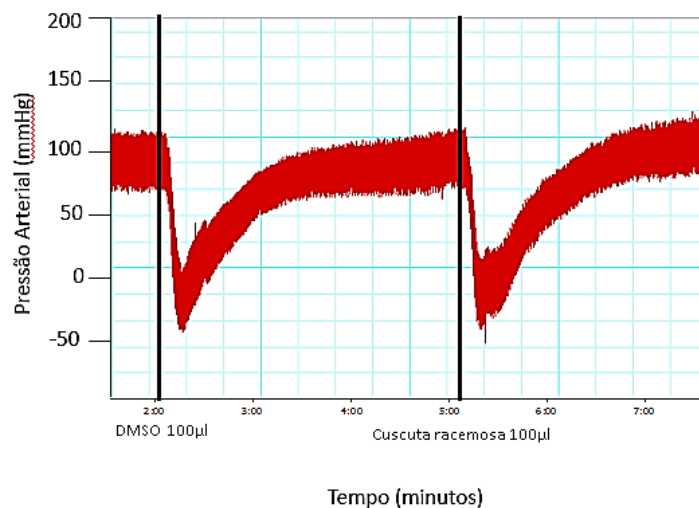


Figura 24: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da *Cuscuta racemosa* na concentração de 10 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 13 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 13: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da *Cuscuta racemosa* 10 mg.kg⁻¹

Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	163,612	121,878
2	93,509	90,734
3	142,195	80,029
4	70,517	94,531
5	47,659	45,169
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	126,170	86,581
2	67,358	63,957
3	114,369	56,598
4	49,227	66,699
5	23,499	22,416
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	145,167	102,814
2	78,650	75,271
3	128,004	65,910
4	58,852	82,169
5	33,733	31,378

Grupo 11: Extrato cuscuta racemosa **25 mg.kg⁻¹**:

No grupo 11, após a administração de 25 mg.kg⁻¹ do extrato comportou-se inicialmente semelhante ao DMSO, a curva da amostra apresentou um tempo de recuperação da hipotensão similar clinicamente, se comparado ao DMSO e ao grupo de 10 mg.kg⁻¹ conforme a figura 25.

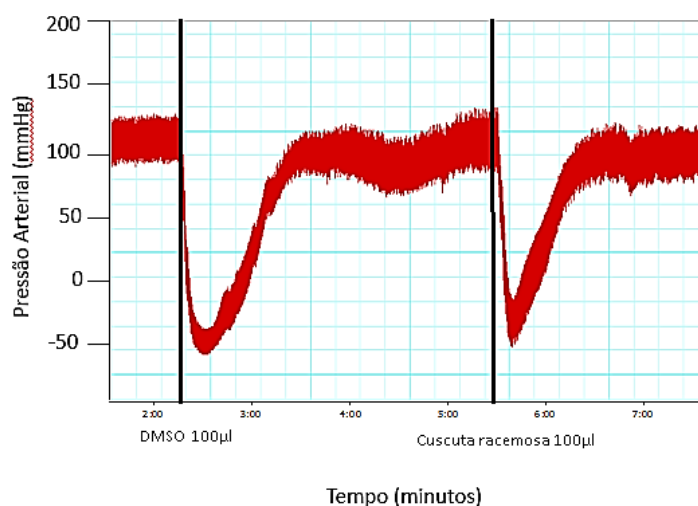


Figura 25: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da *Cuscuta racemosa* na concentração de 25 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 14 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 14: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da *Cuscuta racemosa* 25 mg.kg⁻¹.

Animais experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	60,434	81,233
2	76,294	53,853
3	66,140	76,994
4	152,460	89,002
5	131,655	101,299
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	36,642	59,358
2	48,336	31,465
3	43,699	52,853
4	127,211	64,591
5	103,300	72,985
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	46,928	69,267
2	60,060	39,357
3	53,833	64,008
4	140,103	74,592
5	117,381	84,881

Grupo 12: Extrato cuscuta racemosa **50 mg.kg⁻¹**:

A curva da amostra do grupo de 50 mg.kg⁻¹ apresentou-se mais longa, o que sugere maior tempo de recuperação da hipotensão, se comparado ao DMSO e aos grupos de 10 e 25 mg.kg⁻¹ conforme a figura 26.

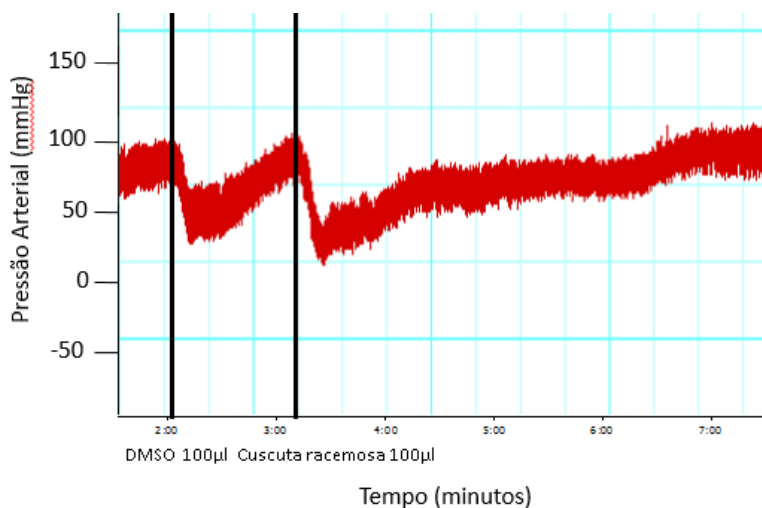


Figura 26: Registro da variação da pressão arterial no momento de administração do DMSO (controle) e da amostra do extrato da *Cuscuta racemosa* na concentração de 50 mg.kg⁻¹, gerado pelo programa LabChart 7, em ratos Wistar normotensos

A tabela 15 mostra respectivamente os valores relativos da pressão arterial referentes a aplicação do DMSO (controle) e da amostra diluída em DMSO.

Tabela 15: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) após a administração de DMSO e após a administração da amostra diluída em DMSO do extrato da *Cuscuta racemosa* 50 mg.kg⁻¹

Animais Experimentais	PAS DMSO	PAS Extrato
1	146,965	37,943
2	87,435	68,111
3	130,967	53,332
4	128,040	92,524
5	87,435	67,769
	PAD DMSO	PAD Extrato
1	117,855	16,952
2	62,581	44,864
3	104,576	19,871
4	94,815	65,830
5	62,581	44,597
	PAM DMSO	PAM Extrato
1	131,659	26,126
2	73,071	54,533
3	117,677	29,599
4	111,317	76,721
5	73,071	54,136

Na análise estatística, verificou que não houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p > 0,05$) nos grupos de 10 e 25 mg.kg^{-1} e que houve diferença estatística entre a mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média no momento da aplicação do DMSO e depois da administração do extrato ($p < 0,05$) no grupo de 50 mg.kg^{-1} (Figuras 27, 28 e 29).

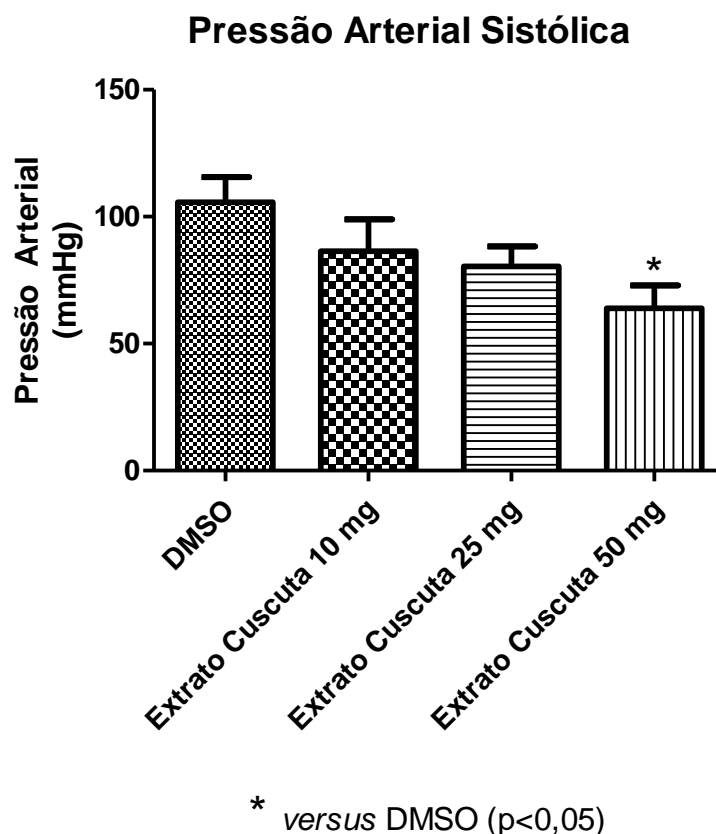


Figura 27: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial sistólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato aquoso da *Cuscuta racemosa*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normais.

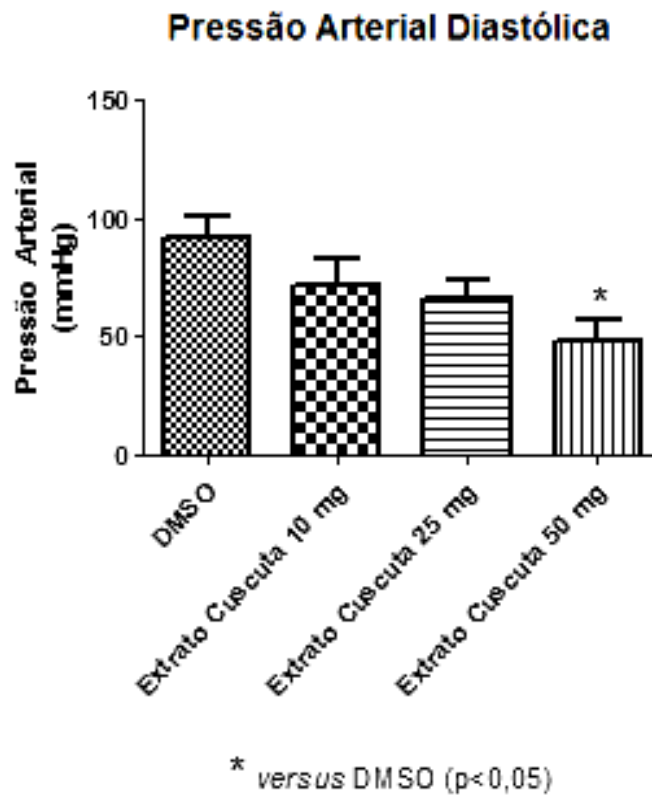
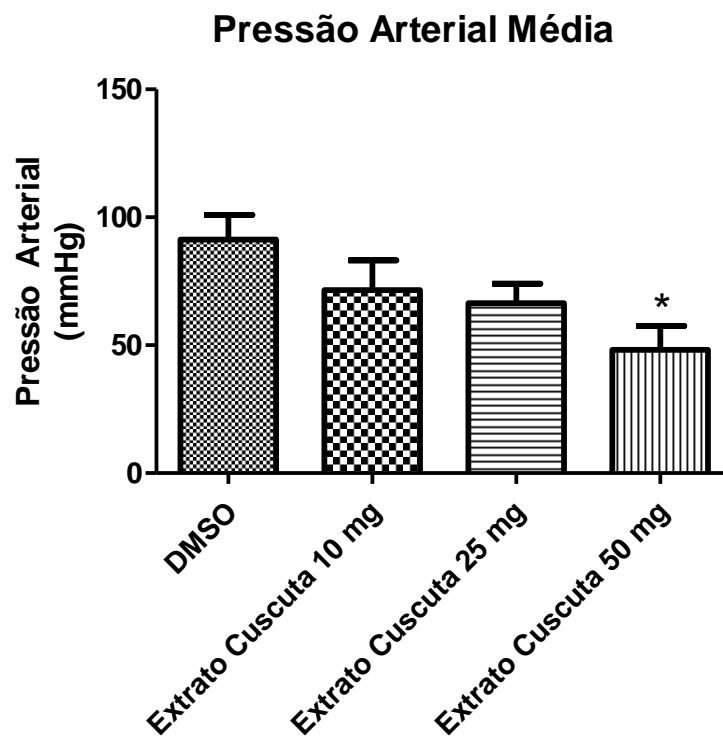


Figura 28: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial diastólica no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação da Cuscuta Racemosa, 10, 25 e 50 mg.kg⁻¹ diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos



* *versus* DMSO ($p < 0,05$)

Figura 29: Gráfico comparativo da variação da pressão arterial média no momento da aplicação do DMSO (controle), e após a aplicação do extrato da *Cuscuta racemosa*, 10, 25 e 50 mg.kg^{-1} diluída em DMSO, em ratos Wistar normotensos

7- DISCUSSÃO

A hipertensão arterial é uma doença que acomete mundialmente muitos pacientes e é um fator importante nas doenças cardiovasculares. Várias medicações são usadas no tratamento da hipertensão arterial, porém algumas plantas medicinais têm sido usadas para o tratamento dessa doença. As plantas medicinais podem ser importantes recursos para se desenvolver novos candidatos a fármacos anti-hipertensivos (ARA TACHJIAN et. al., 2010).

Rodrigues em 2013 isolou compostos majoritários da fração diclorometano do feijão guandu como: α -amirenona, β -amirenona, pinostrobin, 3-hidroxi-5-metoxiestilbeno, cajavilmina, longistina C, β -sitosterol e estigmasterol. A análise do perfil químico entre a amostra diclorometano da folha do feijão guandu, espécie *Cajanus cajan*, e a amostra utilizada nesse experimento, o extrato etanólico dessa mesma espécie, apontou uma possível semelhança entre as composições das mesmas. Dessa forma, os efeitos anti-hipertensivos correlacionados com o extrato etanólico da folha do feijão guandu, podem ser correlacionados com a presença dos compostos majoritários isolados por Rodrigues (2013).

Uma análise bibliográfica referente aos seguintes compostos: α -amirenona, β -amirenona, pinostrobin, 3-hidroxi-5-metoxiestilbeno, cajavilmina, longistina C, β -sitosterol e estigmasterol, revela propriedades anti-hipertensivas nessas substâncias. A α -amirenona e β -amirenona pertencem a classe de triterpenos, substâncias naturais, metabólitos de origem vegetal; que estimulam a produção de óxido nítrico, aumentam a excreção urinária de sódio através da inibição dos receptores para aldosterona e bloqueiam os receptores AT₁, reduzindo os efeitos vasoconstritores da angiotensina II. Os efeitos anti-hipertensivos também estão associados à sua atividade diurética, natriurética e salurética (DINIZ et al., 2009). Os mecanismos anti-hipertensivos da Pinostrobin (5-hidroxi-7-metoxi-diidroflavona), um flavonóide identificado como uma diidroflavona, estão correlacionados com o aumento da condutância de canais de K⁺ que induz a hiperpolarização da membrana do músculo liso vascular (LOIZZO et al., 2008). A substância 3-hidroxi-5-metoxiestilbeno e a Longistina C pertencem à classe dos estilbenos, que alteram a resposta do músculo liso vascular em resposta ao óxido nítrico aumentando o vaso-relaxamento dependente do endotélio, efeito mediado, pelo aumento na

expressão da enzima óxido nítrico sintase (THEODOTOU et. al, 2017). A cajavilmina é uma isocumarina, e seu efeito vasodilatador está associado ao bloqueio dos canais de cálcio e com a elevação dos níveis do GMP_c nas células musculares lisas vasculares. O efeito anti-hipertensivo pode também estar associado à inibição da enzima conversora de angiotensina (AHMED et. al., 2010). O β -sitosterol e estigmasterol são fitoesteróis que atualmente são utilizados em preparações farmacêuticas para aumentar a absorção e a biodisponibilidade de alguns fármacos, incluindo anti-hipertensivos, porém não há comprovação de efeitos anti-hipertensivos nos fitosteróis (HWANGA et. al., 2010).

O Extrato etanólico da folha do feijão guandu apresentou diferença estatística entre o momento controle e da aplicação do extrato nas doses de 25 mg.kg⁻¹ e 50 mg.kg⁻¹ (Figura 25), sendo que ocorreu uma diferença maior no grupo de 25 mg.kg⁻¹, ocorrendo uma maior atividade intrínseca nessa dose (Figuras 15, 16 e 17). Dessa forma os compostos majoritários presentes no extrato etanólico justificam os efeitos anti-hipertensivos. O Extrato etanólico da folha do feijão guandu, na dose de 50 mg.kg⁻¹, mostrou diferença estatística na pressão arterial sistólica (Figura 25) e não na pressão arterial diastólica (Figura 26). Compostos minoritários não identificados no isolamento das substâncias presentes no extrato podem ter contribuído para uma redução apenas na pressão arterial sistólica. Uma possível explicação para esse caso, seria redução da sensibilidade ao sódio da aorta e a estimulação da produção do óxido nítrico, que favorecem a vasodilatação arterial, aumentando a complacência arterial sem alterações significativas na pressão arterial diastólica. O aumento da síntese ou secreção de óxido nítrico contribui para diminuir o espessamento da parede dos vasos de condutância. A importância da deficiência de óxido nítrico na HSI (hipertensão sistólica isolada) é suportada pela habilidade dos doadores de óxido nítrico, como os nitratos e derivados, em aumentar a complacência e a distensibilidade arterial e reduzir a pressão sistólica sem diminuir a pressão diastólica (PARK et. al, 2015).

Rodrigues (2013) isolou também compostos majoritários da fração Acetato de etila do feijão guandu como: luteolina 7-O- β -D-glicopiranosídeo, isoorientina e o pirocatecol 1-O- β -D-glicopiranosídeo. Através de uma análise do perfil químico entre as amostras acetato de etila da folha do feijão guandu com

a amostra utilizada nesse experimento, o extrato etanol água, o resultado apontou para uma possível semelhança entre as composições destas amostras. Dessa forma, os efeitos anti-hipertensivos correlacionado com o extrato etanol água da folha do feijão guandu, podem ser correlacionados com a presença dos compostos majoritários isolados por Rodrigues (2013).

A luteolina e a isoorientina são flavonoides (isoflavonas) comuns que existem em muitos tipos de plantas, incluindo frutas, legumes, e ervas medicinais. Seus efeitos anti-hipertensivos ocorrem por bloqueio dos canais de potássio dependente do Ca^{2+} (Kca) que respondem a alterações da concentração de Ca^{2+} intracelular regulando o potencial de membrana e são importantes no controle do tônus miogênico, e parecem estar envolvidos também na redução da atividade vasoconstritora do sistema renina angiotensina aldosterona. O pirocatecol 1-O- β -D-glicopiranosídeo pertence à classe isoquercetina, seu efeito anti-hipertensivo é dose dependente e é associado à inibição da enzima conversora de angiotensina (GUI-YUAN et. al., 2013, LOIZZO et. al., 2008).

Não houve diferença estatística nos grupos 1 e 2, correspondentes aos extratos etanol-água da folha do Guandu, diluído em DMSO e usados na dose de 10 e 50 mg.kg⁻¹, respectivamente. Porém houve redução significativa da pressão arterial na dose de 25 mg.kg⁻¹ onde os valores referentes à pressão arterial no momento da aplicação dos extratos foram menores e duraram mais tempo do que a redução da pressão arterial oriunda da aplicação do DMSO, momento controle para comparação (Figuras 9, 10 e 11).

Não houve avaliação e isolamento dos metabólitos referentes ao extrato aquoso do feijão guandu, porém a dose de 50 mg.kg⁻¹ foi significativa (Figuras 21, 22 e 23). Dessa forma, foram feitas pesquisas na literatura com extratos de plantas que possuíssem metabólitos similares com o feijão guandu. Já é de conhecimento científico propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes desse extrato associados aos agentes flavonoides como a isorhamnetina, quercetina, luteolina e apigenina isolados dos extratos da folha do feijão guandu (MAHITHA et al., 2015).

Outro artigo, que justifica os mecanismos celulares anti-hipertensivos associados aos compostos flavonoides similares também encontrados no extrato da planta do feijão guandu *Catharanthus roseus* foram descritos por Wu et al.

(2014), onde os autores relatam que o efeito anti-hipertensivo ocorreu devido ao antagonismo do influxo de cálcio mediado por canais de cálcio do tipo L presentes no músculo liso vascular e músculo cardíaco. Os canais de cálcio do tipo L produzem relaxamento da musculatura lisa (vasos e outros órgãos), com efeito inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco e efeitos batmotrópico e dromotrópico negativos sobre o tecido nodal (ATSUSHI et al., 2005).

A diferença estatística entre o controle, momento da aplicação do DMSO, e da aplicação do extrato *Cuscuta racemosa* 50 mg.kg⁻¹ foi estatisticamente significativa na redução da pressão arterial nos ratos normotensos (Figuras 27, 28 e 29). De acordo com o trabalho de Sousa em 2012, foram isoladas lignanas e flavonoides da fração em diclorometano do extrato da *Cuscuta racemosa*, obtendo-se o isolamento dos flavonoides quercetina e kaempferol.

Foram encontradas, em 2009, propriedades anti-hipertensivas no flavonóide quercetina através da avaliação da pressão arterial em ratos pelo modelo de hipertensão renovascular. Nesse estudo, o tratamento oral com 10 mg.kg⁻¹ com quercetina reduziu a pressão arterial sistólica e o autor sugere que a quercetina, interage quimicamente com espécies reativas de oxigênio e exerce atividade inibitória contra uma variedade de enzimas, canais iônicos e fatores de transcrição. *In vitro*, a quercetina e o seu metabolito metilado isorhamnetina possui efeitos vasodilatadores endotélio–independentes como, por exemplo, o downregulation do canal de sódio sensível a amilorida (ENaC) no rim, localizado na membrana apical de células epiteliais polarizadas, onde faz a mediação do transporte transepitelial de sódio. Nos rins, o ENaC é encontrado no néfron distal, onde a reabsorção de sódio é controlada pela aldosterona. Dessa forma a quercetina pode também contribuir para a redução da pressão arterial sensível ao sal (PEREZ et al., 2009). Conforme a literatura, esse efeito também pode ser explicado pela presença dos compostos fenólicos. Os compostos fenólicos possuem efeitos na redução da pressão arterial através da estimulação endotelial da enzima óxido nítrico sintase. Alguns autores observaram que esse efeito era reduzido através da aplicação de inibidores da óxido nítrico sintase L-NAME (CONFORTI E MENICHINI, 2011, DUARTE et al., 2014, LAHLOU et al., 2004).

Os resultados obtidos no presente trabalho corroboram com os resultados de Perez et al. (2009), sendo que outros efeitos farmacocinéticos e

farmacodinâmicos possam ocorrer além do downregulation do ENaC; como pelo aumento da atividade biológica do óxido nítrico pela inibição ou downregulation da NADPH oxidase, o que diminuiria a produção endotelial de espécie reativas de oxigênio (ERO), fator que diminui a bioatividade do óxido nítrico. Larson et al. (2012) sugerem que o mecanismo antihipertensivo da quercetina ainda necessita ser elucidado, e que esse efeito provavelmente não é secundário aos efeitos supracitados.

Outra explicação, envolve o flavonoide kaempferol. Esse metabólito apresenta propriedades antihipertensivas já conhecidas como a redução dos níveis de angiotensina II no plasma sanguíneo através da inibição da enzima conversora de angiotensina, inibição da produção endotelial de endotelina, um potente agente vasoconstritor e indução da enzima endotelial óxido nítrico sintetase, estimulando a produção de um potente vasodilatador, o óxido nítrico (AHMAD et al., 1993, LOIZZO et al., 2008).

De acordo com os resultados, observamos que os efeitos anti-hipertensivos do feijão guandu e da *Cuscuta racemosa*, estão vinculados principalmente aos compostos majoritários dos extratos: triterpenos, isocumarinas, diidroflavonas, isoflavonóides, estilbenos e flavonas. A literatura apresenta algumas outras explicações para esses efeitos na pressão arterial.

Liu et al. (2016) estudaram os efeitos do metabólito daidzeína no extrato de S-equol que apresentam compostos isoflanóides como o feijão guandu, na pressão arterial e na função vascular. A daidzeína pode ser convertida para a sua extremidade metabólica equol em alguns seres humanos com base na presença de certas bactérias intestinais. Com base em várias décadas de pesquisa, o equol tem potencial para obter benefícios significativos para a saúde. Estudos populacionais evidenciam uma associação direta entre excreção urinária de equol e redução do risco de câncer de mama, de cólon e de próstata, atenuação dos sintomas da menopausa, ação hipolipemiante e prevenção de doenças cardiovasculares.

Atualmente, o equol atrai um interesse considerável como um potencial agente farmacêutico ou nutracêutico. O equol é apresentado como duas formas enantioméricas, S-equol e R-equol, e é utilizado in vivo apenas o S-equol. O S-equol apresenta uma biodisponibilidade aparente muito mais elevada e taxa de depuração mais lenta (a meia-vida de eliminação é de 7-8 h) do que o seu

precursor daidzeína. O equol é superior a todas as outras isoflavonas. Estudos *in vitro* e estudos em animais demonstraram que o equol possui efeitos natriuréticos e vasorrelaxantes. Essas propriedades ocorrem através do aumento da transcrição endotelial da óxido nítrico sintase (eNOS) e genes redox sensíveis, do aumento do fluxo sanguíneo renal e da excreção de sódio. Desta forma, desempenha um papel importante na atenuação do desenvolvimento da hipertensão. Como o feijão guandu apresenta esses compostos orgânicos naturais como a isoflavona, esses resultados podem explicar uma redução da pressão arterial sistólica no grupo do extrato da folha do feijão guandu etanólico, na dose de 50 mg.kg⁻¹ (Figura 25), sem alterações, na pressão arterial diastólica (Figura 26), visto que a expressão do óxido nítrico endotelial reduz a resistência vascular periférica, reduz a pós carga, culminando na redução da pressão arterial sistólica e na força de ejeção de sangue pelo ventrículo esquerdo.

Sharif et al. (2013) realizaram um estudo onde 40 extratos de plantas apresentaram efeitos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). A ECA faz parte do sistema renina angiotensina aldosterona, produzindo angiotensina II que tem importante atuação na regulação da pressão arterial, equilíbrio hidroeletrolítico, estruturação e função cardiovascular. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são fármacos que atuam nos receptores AT1, responsáveis por todas as ações conhecidas da angiotensina II, incluindo vasoconstrição, liberação de aldosterona e efeitos no miocárdio e na vasculatura.

No caso da *Cuscuta racemosa*, alguns autores avaliaram que o efeito anti-hipertensivo de um extrato pertencente à mesma família, a *Cuscuta reflexa*, não participa dos mecanismos colinérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos no controle da pressão arterial (JABEEN, 2013).

8- CONCLUSÃO:

O presente trabalho conclui que os extratos da folha do feijão guandu e da *Cuscuta racemosa* apresentam propriedades anti-hipertensivas. Esses efeitos estão associados aos seus metabólitos: α -amirenona; β -amirenona; pinostrobin; 3-hidroxi-5-metoxiestilbeno; luteolina 7-O- β -D-glicopiranosídeo; isoorientina, pirocatecol 1-O- β -D-glicopiranosídeo, longistina C, cajavilmina no feijão guandu e o kaempferol e a quercetina na *Cuscuta racemosa*. Porém são necessários estudos *in vitro* para que se possa determinar um modelo farmacocinético e farmacodinâmico para esse efeito anti-hipertensivo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABBIW D. Useful plants of Ghana. Intermediate Technology Publications & The Royal Botanic Gardens, Kew London. 337 p, 1990.

ALBIN, M. S.; BUNEGIN, L.; HELSEL, P. DIMETHYL SULFOXIDE AND OTHER THERAPIES IN EXPERIMENTAL PRESSURE-INDUCED CEREBRAL FOCAL ISCHEMIA*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 411: 261–268, 1983.

AHMAD, M.; GILANI, A. H.; AHMAD, K. A. V. U. Effects of Kaempferol-3-O-rutinoside on rat blood pressure. *Phytotherapy research*. v. 7, p. 314-316, 1993.

AHMED, F.; SIDDESHA, J. M.; UROOJ, A.; VISHWANATH, B. S. Radical scavenging and angiotensin converting enzyme inhibitory activities of standardized extracts of *Ficus racemosa* stem bark. v. 24, p. 1839–1843, 2010.

ALEXANDRE, R.F.; BAGATINI, F.S.; CLÁUDIA M.O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Rev. bras. farmacogn.* [online], vol.18, n.1, pp. 117-126, 2008.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 1ª Ed. Brasilia, 2016.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf> f> Acessado em: 02 abril 2017.

ANKIER S.I. New hot plate tests to quantify antinociceptive and narcotic antagonist activities. *Eur. J. Pharmacol.* 27(1):1-4, 1974.

ARA TACHJIAN, M.D.; VIQAR MARIA, M.B.B.S.; ARSHAD JAHANGIR, M.D. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients with Cardiovascular Diseases. *Journal of American College of Cardiology*. 55: 6, 2010.

ARONOW, W.S.; FLEG, J.L.; PEPINE, C.J.; ARTINIAN, N.T.; BAKRIS, G.; BROWN, A.S.; FERDINAND, K.C.; FORCIEA, M.; FRISHMAN, W.H.; JAIGOBIN, C. Expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology,

Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 5:259-352, 2011.

ATSUSHI, S.; YOSHIOKI, S.; AKIRA, T.; KENTARO, A.; YUJI, N.; KEITARO, H. Comparison of the direct negative dromotropic effect of a new calcium channel blocker, cilnidipine, with that of nicardipine. *v. 20*, 112-115, 2005.

AUSTIN, D.F.; CAVALCANTI, P.B. Convolvuláceas da Amazônia. *Publ. Avulsas Mus. Paraense Emilio Goeldi* 36: 1-134, 1982.

BALUNAS, M.J.; KINGHORN, A.D. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences* **78**: 431-441, 2005.

BHATTACHARY, S.; ROY, B. Preliminary investigation on antipyretic activity of *Cuscuta reflexa* in rats. *J adv pharm technol res.* 1(1): 83-87, 2010.

BELMOKHTAR, M.; BOUANANI, N.E.; ZIYYAT, A.; MEKHFI, H.; BNOUHAM, M.; AZIZ, M.; MATÉO, P.; FISCHMEISTER, R.; LEGSSYER, A. Antihypertensive and endothelium-dependent vasodilator effects of aqueous extract of *Cistus ladaniferus*. *Biochem Biophys Res Commun* 389:145-9, 2009.

BERGE, O.G. Predictive validity of behavioural animal models for chronic pain. *Britishjournal of pharmacology.* n. 164, p.1195–1206, 2011.

CARUTA, J.P.P.; ANDRADE, J.C. Moraceae: *Cecropia lyratiloba* Miquel- Descrição baseada em amostras da localidade típica. *Rodriguésia* **55**: 97-104,1980.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 21:542–558, 2007.

CARUTA, J.P.P.; ANDRADE, J.C.; VALENTE, M.C. Moraceae: Notas taxonômicas. *Rodriguésia* **32**: 97-104, 1980.

CARUTA J.P.P.; NETO S.R.; SASTRE C. Moráceas do estado do Rio de Janeiro. *Albertoa* **4**: 77-96,1996.

CASTILLO-ESPAÑA, P.; CISNEROS-ESTRADA, A.; GARDUÑO-RAMIREZ, M.L.; HERNANDEZ-ABREU, O.; RAMÍREZ, R.; ESTRADA-SOTO, S.

“Preliminary ethnopharmacological survey of plants used in Mexico for the treatment of hypertension,” *Pharmacognosy Reviews*, vol. 3, pp. 41–65, 2009.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T.; ROCCELLA, E.J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*, 289:2560-2572, 2003.

CONFORTI, F.; MENICHINI, F. Phenolic compounds from plants as nitric oxide production inhibitors. *Curr Med Chem*. 18(8):1137-45, 2011.

CORRÊA, M.P. Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, Rio de Janeiro, 1984.

COSTA, A.F.E.; FROTA, J.G.; LIMA, M.C.; MORAES, M.O. Plantas medicinais utilizadas por pacientes atendidos nos ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. *Pesq. Med. Fortaleza*. v. 1;2:20-25, 1998.

DEWIK, P. M. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. John Wiley & Sons, LTD. 2nd edition. Chichester, West Sussex, England. 507p, 2001.

DINIZ, L. R.; SANTANA, P. C.; RIBEIRO, A. P.; PORTELLA, V. G.; PACHECO L. F.; MEYER, N. B.; CÉSAR, I.C.; COSENZA, G.P.; BRANDÃO, M.D.; VIEIRA, M.A. Effect of triterpene saponins from roots of *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke on diuresis in rats. *J Ethnopharmacol*. v. 22; p. 275-279, 2009.

DUARTE, J.; FRANCISCO, V.; PEREZ-VIZCAINO, F. Modulation of nitric oxide by flavonoids. *Food Funct*. 5(8):1653-68, 2014.

DUKE, J.A.; VASQUEZ, R. Amazonian ethnobotanical dictionary. CRC press, Boca Raton.v.4, 1994

FLORENCE, I.F.; ADEBOYE, A.O.; STEPHEN, I.O. Comparative evaluation of in vitro antioxidant properties of cajanus cajan seed and moringa oleifera leaf extracts. *International Journal of Biochemistry Research & Review* 4(2): 163-172, 2014.

FERRAZ, H.O.; SILVA, M.G.; CARVALHO, R.; SUFFREDINI, I.B.; KATO, E.T.M.; ARAKAKI, F.; BACCHI, E.M. Phytochemical study and evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxicity of *Cuscuta racemosa*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 21(1): 41-46, 2011.

GAITANI, C.M.; MELO, M.C.; LUNARDI, C.N.; OLIVEIRA, F.S.; SILVA, R.S.; BENDHACK, L.M. Hypotensive effect of the nitrosyl ruthenium complex nitric oxide donor in renal hypertensive rats. *Nitric Oxide* 20:195-9, 2009.

GILANI, A.H.; AFTAB, K. Pharmacological Actions of *Cuscuta reflexa*. *Informa healthcare*. v.4, p. 296–302, 1992.

GOTTILIEB, O.; KAPLAN, M.A. Das plantas medicinais aos fármacos naturais. *Ciência Hoje* 15: 51-54, 1993.

GREEN P.W.; STEVENSON P.C.; SIMMONDS, M.S.; SHARMA, H.C. Phenolic compounds on the pod-surface of pigeonpea, *Cajanus cajan*, mediate feeding behavior of *Helicoverpa armigera* larvae. *J Chem Ecol*. 29(4):811-21, 2003.

GUI-YUAN, L. V.; YAN-PING, Z.; JIAN-LI, G.; JING-JING, Y.; JING, L.; ZHI-RU, ZHANG, B. L.; RUAN-JUAN, Z.; SU-HONG C. Combined antihypertensive effect of luteolin and buddleoside enriched extracts in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 150, p. 507–513, 2013.

HACKAM, D.G.; KHAN, N.A.; HEMMELGARN, B.R.; RABKIN, S.W.; TOUYZ, R.M.; CAMPBELL, N.R.; PADWAL, R.; CAMPBELL, T.S.; LINDSAY, M.P.; HILL, M.D. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol*, 26:249-258, 2010.

HALLIER F. Versuch einer natürlichen Gliederung der Convolvulaceen. *Bot. Jahrb. Syst.* 16: 479-59, 1893.

HWANGA, J. S.; TSAIA, Y. U.; HSUB, K. S. The feasibility of antihypertensive oligopeptides encapsulated in liposomes prepared with phytosterols- β -sitosterol or stigmasterol. *Food Research International*. v. 43, p. 133–139, 2010.

JABBEN, Q.; ASLAM, N. Hypotensive, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory and diuretic activities of the aqueous-methanol extract of *Ipomoea reniformis*. *Iranian journal of pharmaceutical research*. 12 (4): 769-776, 2013.

JUDD, W.S.; CAMPBELL, C.S.; KELLOGE, E.A.; STEVENS, P.F. *Plant Systematics: A phylogenetic approach*. Sunderland, Sinauer Associates, 462p, 1999.

JUSSIEU, A.L. *Genera Plantarum Secundum Ordines Naturales Disposita*. Parisiis, Herissant/Theophilum Barrois, 1789.

KAYATH, H.P.; GOEL, N.K. Effects of Cuscuta stem extract on various animal tissues. *Indian J Pharmacol.* 27(4): 227-229, 1995.

KRAUSE T, LOVIBOND K, CAULFIELD M, MCCORMACK T, WILLIAMS B: Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Bmj*:343-4891 2011.

LAHLOU, S.; INTERAMINENSE, L.F.; MAGALHÃES, P.J.; LEAL, J.H.; DUARTE, G.P. Cardiovascular effects of eugenol, a phenolic compound present in many plant essential oils, in normotensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*; 43(2):250-7, 2004.

LAI, Y.; HSU, W.; HUANG, J.; WU, S. Antioxidant and anti-inflammatory effects of pigeon pea (*Cajanus cajan* L.) extracts on hydrogen peroxide- and lipopolysaccharide treated RAW264.7 macrophages. *Food Funct.* 3, 1294–1301, 2012.

LARSON, A.J.; SYMONS, J.D.; JALILI, T. Quercetin: A Treatment for Hypertension?—A Review of Efficacy and Mechanisms. *Pharmaceuticals.* v.;3(1):237-250, 2010.

LARSON, A.; WITMAN, M. A. H.; GUO, Y.; IVES, S.; RICHARDSON, R. S.; BRUNO, R. S.; JALILI, T.; SYMONS, D. Acute, quercetin-induced reductions in blood pressure in hypertensive individuals are not secondary to lower plasma angiotensin-converting enzyme activity or endothelin-1: nitric oxide. *Nutrition research.* v. 32, p. 557-564, 2012.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev.* n. 53, p. 597-652, 2001.

LIU, Z.M.; HO, S.C.; CHEN, Y.M.; XIE, Y.J.; HUANG, Z.G.; LING, W.H. Research protocol: effect of natural S-equol on blood pressure and vascular function--a six-month randomized controlled trial among equol non-producers of postmenopausal women with prehypertension or untreated stage 1 hypertension. *BMC Complement Altern.* 1;16:89, 2016

LOIZZO, M. R.; TUNDIS, R.; MENICHINI, F.; STATTI, G. A.; MENICHINI, F. Hypotensive natural products: current status. *Mini-reviews in medicinal chemistry.* v. 8, p. 828-855, 2008.

LOTUFO, P.A. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Méd. J.* 123 :3-4, 2005.

MAHITHA, B.; ARCHANA, P.; EBRAHIMZADEH, M.H.; SRIKANTH, K.; RAJINIKANTH, M.; RAMASWAMY, N. In vitro Antioxidant and Pharmacognostic Studies of Leaf Extracts of *Cajanus cajan* (L.) Millsp. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 77(2), 170–177, 2015.

MAIA, L.F.; CASTRO, Q.J.T.; RESENDE, F.M.F.; RODRIGUES-DAS-DORES, R.G. Plantas medicinais e hipertensão. *Pharm Rev.* [Internet]. 2011 [citado 2014 dez 20]; 24:24-5. Disponível em: http://www.ufop.br/downloads/farmacia_revista24_artigo_tecnico.pdf. Ministério da Saúde. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: 58 p, 2006.

MANCIA, G.; FAGARD, R.; NARKIEWICZ, K. Guidelines for the management of Hypertension. *J.Hypertension*. 2013; 31: 1281-1357.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. URL:<http://www.datasus.gov>. Acessado em novembro de 2011.

MOREIRA, F.M.S.; HAUKKA, K.; YOUNG, J.P.W. Biodiversity of rhizobia isolated from a wide range of forest legumes in Brazil. *Molecular Ecology* 7: 889-895, 1998.

MORENO, M.R.; NASCIMENTO, M.T.; KURTZ, B.C. Estrutura e Composição Florística do Estrato Arbóreo em Duas Zonas Altitudinais na Mata Atlântica de Encosta da Região do Imbé, RJ. *Acta Botânica Brasileira* 17: 371-386, 2003.
RODRIGUES, V.F. Estudo químico da espécie *Trichilia quadrijuga* e abordagem químico-biológica da planta medicinal *Cajanus cajan*. Campos dos Goytacazes, UENF, 2013.

RODRÍGUEZ-MUÑOZ, M.; SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.; VICENTE-SÁNCHEZ, A.; BERROCOSO, E.; GARZÓN, J. The Mu- opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Nature neuropsychopharmacology*. vol.37, p. 338-349, 2012.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G.M.; SNADDER, K.M. The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Products Report* 17: 215-234, 2000.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G.M.; SNADDER, K.M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *Journal of Natural Products* 66: 1022-1037, 2003.

OLIVEIRA, C.J.; ARAÚJO, T.L. de. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. v.9;1:93-105. 2007.

OLIVEIRA, G.S.J.; SILVA, T.T.; SOUZA, L.M.; LACERDA, C.A.M. Rosiglitazone (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) counters hypertension and adverse cardiac and vascular remodeling in 2K1C hypertensive rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* Sep 21, 2009.

OLIVEIRA, R.R. Fitoquímica e Atividade Biológica de *Cecropia lyratiloba* var. *lyratiloba* Miquel. Tese de Doutorado. Universidade do Brasil. Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais. Rio de Janeiro: 142 p, 2003.

OLMOS, R.D.; LOTUFO, P.A. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil e no mundo. *Rev. Bras. Hipertens.* 9: 21-23, 2002.

PARK, J. B.; KARIO, K.; WANG, J.G. Systolic hypertension: an increasing clinical challenge in Asia. *Hypertens Res.* v. 38(4), p. 227–236, 2015.

PASSOS, V.M.A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S.M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 15: 53-45, 2006.

PATEL, S.; SHARMA, M.; CHAUHAN, N.S.; DIXITI, V.K. An update review on the parasitic herb of *Cuscuta reflexa* Roxb. *Journal of chinese integrative medicine.* 10(3): 249-255, 2012.

PEREZ-VIZCAINO, F.; DUARTE, J.; JIMENEZ, R.; SANTO-BUELGA, C.; OSUNA, A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep.* 61(1) 67-75 p., 2009.

RIED K, FAKLER P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integrated Blood Pressure Control.* v. 7:71-82, 2014.

RITTER, M.R.; SOBIERAJSKI, G.R.; SCHENKEL, E.P. and MENTZ, L.A.. Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev. bras. Farmacogn.*, vol.12, n.2, pp. 51-62, 2002.

RODRIGUES, V.F. Estudo químico da espécie *Trichilia quadrijuga* e abordagem químico-biológica da planta medicinal *Cajanus cajan*. Campos dos Goytacazes, UENF, 2013.

ROUQUAYROL, M.Z.; LIMA, J.R.C.; PINHEIRO, A.C.; BOYADJAN, V.E.A. Doenças do aparelho circulatório. Bol. Saúde Fortaleza 12: 1-16, 2008.

SARKAR, R.; HAZRA, B.; MANDAL, N. Anti-oxidative protection against iron overload-induced liver damage in mice by *Cajanus cajan* (L.) Millsp. leaf extract. Indian J Exp Biol. Feb;51(2):165-73, 2013.

SAWANT, S. H.; BODHANKAR, S. L. Flax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal left ventricular contractility via modulation of endogenous biomarkers in two-kidney-one-clip (2K1C) hypertensive rats. Rev. bras. farmacogn., Curitiba , v. 26, n. 5, p. 601-610, 2016 .

SHARIF, N.; SOURI, E.; ZIAI, S.A.; AMIN, G.; AMANLOU, M. Discovery of new angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from medicinal plants to treat hypertension using an in vitro assay. 21(1):74 p., 2013.

SNEIDERIS, L.C.; MARINA, G, MARCELO, C.; VICTOR, D.; ROGÉRIO, C. Effects of hormonal priming on seed germination of pigeon pea under cadmium stress. An. Acad. Bras. Ciências. vol.87, n.3: 1847-1852., 2015.

SOUZA, A. L.; SALES, Q. S.; BRAZ-FILHO, R., OLIVEIRA, R. R. Lignans and flavonoids isolated from *cuscuta racemosa* mart. & humb (convulvaceae) by droplet counter-current chromatography. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, v. 35 p. 1–10, 2012.

STANDLEY, P.C.; WILLIAMS, L.O. Flora of Guatemala: Tubiflorae, Fieldiana, Bot. 24: 5-85, 1970.

STEFANOVIC, S.; AUSTIN, D.F.; OLMSTEAD, R.G. Classification of Convolvulaceae: A phylogenetic approach. Syst. Bot. 28(4): 797-806, 2003.

STEFANOVIC, S.; KRUEGER, L.; OLMSTEAD, R.G. Monophyly of the Convolvulaceae and circumscription of their major lineages based on DNA sequences of multiple chloroplast loci. Amer. J. Bot. 89(9): 1522, 2002.

THEODOTOU, M.; FOKIANOS, K.; MOUZOURIDOU, A.; KONSTANTINOOU, C.; ARISTOTELOUS, A.; PRODROMOU, D.; CHRYSIKOU, A. The effect of resveratrol on hypertension: A clinical trial. Experimental and Therapeutic Medicine. v. 13(1), p. 295–301, 2017.

WU, X.L.; CHEANG, W.S.; ZHANG, D.M.; LI, Y.; LAU, C.W.; WANG, G.C.; HUANG, Y.; YE, W.C. Antagonism of Ca²⁺ influx via L-type Ca²⁺ channels

mediates the vasorelaxant effect of *Catharanthus roseus*-derived vindorosine in rat renal artery. *Planta Med.* 80(18): 1672-1677 p, 2014.

WU, N.; FU, K.; FU, Y.J.; ZU, Y.G.; CHANG, F.R.; CHEN, Y.H.; LIU, X.L.; KONG, Y.; LIU, W.; GU, C.B. Antioxidant Activities of Extracts and Main Components of Pigeonpea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] Leaves. *Molecules.* 2009; 1032-1043 p, 2009.

YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. *Plantas Mediciniais sob a Ótica da Moderna Química Medicinal.* Argos. Chapecó. Santa Catarina: 523 p, 2001.