

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

CASSIANE VIEIRA JESUINO

**AVALIAÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA E PROTEÇÃO DA REATIVIDADE VASCULAR DO
EXTRATO DE *HIBISCUS ACETOSELLA* WELW EX HIERN**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013

CASSIANE VIEIRA JESUINO

**AVALIAÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA E PROTEÇÃO DA REATIVIDADE
VASCULAR DO EXTRATO DE *HIBISCUS ACETOSELLA* WELW EX HIERN**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvia Dal Bó

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013

CASSIANE VIEIRA JESUINO

**AVALIAÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA E PROTEÇÃO DA REATIVIDADE VASCULAR DO
EXTRATO DE *HIBISCUS ACETOSELLA* WELW EX HIERN**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Farmacêutico, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, com Linha de Pesquisa em Etnofarmacologia

Criciúma, 25 de Junho de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Silvia Dal Bó – Dr^a - UNESC – Orientadora

Prof. Eduardo João Agnes - Msc - UNESC

Prof. Emilio Luiz Streck - Dr - UNESC

**Dedico este trabalho aos meus pais Maria
Nazaré e Joaquim.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Santíssima Trindade, pois tudo posso naquele que me fortalece.

Agradeço aos meus pais, Joaquim e Maria Nazaré, e toda minha família.

Agradeço a minha orientadora Silvia.

Agradeço a equipe do Laboratório de Plantas Medicinais - UNESC.

Agradeço a equipe do Horto Florestal, Herbário, Laboratório de Química, Laboratório de Farmacognosia e o Biotério - UNESC.

Agradeço a equipe do Laboratório de Farmacologia do Óxido Nítrico - UFSC.

Agradeço a todos meus amigos.

Agradeço a todos aqui mencionados, pois de alguma forma contribuíram para realização do meu trabalho.

Sou muito grata por tudo, pois desde o início do projeto venho aprendendo lições que levarei para minha caminhada, junto com o crescimento pessoal e profissional adquirido até o momento.

“Tudo que vivi foi necessário para aprender. As flores e as árvores precisam ser plantadas, passar por todas as estações e um dia então serem únicas no lindo campo da vida.”

**Avaliação anti-hipertensiva e proteção da reatividade vascular do extrato de
Hibiscus acetosella Welw ex Hiern**

JESUINO, C. V.¹; DALBÓ, S.^{1*}

¹Curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário. CEP: 88806-000, Criciúma - Brasil.

RESUMO: A utilização de plantas medicinais para o tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das formas mais antigas de prática medicinal. Devido ao uso popular da planta *Hibiscus acetosella* Welw ex Hiern pela Pastoral da Saúde, relatos científicos de outras espécies de *Hibiscus* como efeito diurético e anti-hipertensivo, e a grande quantidade de reações adversas dos medicamentos anti-hipertensivos, tem-se a necessidade da descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Então, *H. acetosella* é uma possível alternativa para o tratamento da hipertensão. O presente trabalho tem como objetivo avaliar se os constituintes químicos do extrato bruto de *H. acetocella* possui atividade anti-hipertensiva em modelo de hipertensão induzida em ratos com ração hipersódica. Para realização da análise farmacológica do extrato, 60 animais foram divididos igualmente em seis grupos, hipertenso, controle negativo, controle positivo (tratado com captopril 50 mg/kg) e grupos tratados com *H. acetosella* nas doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 250 mg/kg, por um período de cinco semanas e submetidos ao procedimento cirúrgico para aferição da pressão arterial. Após a avaliação dos resultados foi observado que não houve um quadro de hipertensão, porém o excesso de sal gerou uma alteração na reatividade do endotélio vascular e o tratamento com extrato de *H. acetosella* apresentou atividade protetora sob este.

Palavras chaves: plantas medicinais, hipertensão, *Hibiscus acetosella* Welw ex Hiern.

ABSTRACT: Anti-hypertensive evaluation and vascular reactivity protection of *Hibiscus acetosella* Welw ex Hiern extract. The use of medicinal plants for the treatment, cure and prevention of diseases is one of the oldest forms of medical practice. The popular use of *Hibiscus acetosella* Welw, scientific reports of other species of *Hibiscus* as diuretic and antihypertensive, and the large number of adverse reactions of antihypertensive drugs, stimulates the discovery and development of new drugs to hypertension for treatment. The objective of this work was to investigate a possible antihypertensive activity of ethanolic extract of *H. acetosella* in a hypertension model performed in rats. For this, 60 animals were equally divided into six groups: hypertensive, negative control, positive control (treated with captopril 50 mg/kg) and *H. acetosella* (50 mg/kg, 100 mg/kg and 250 mg/kg). The animals were treated for five weeks and underwent surgery for blood pressure measurement. After evaluation, we observe that the animals do not present hypertension, but the salt excess produced a change in vascular reactivity and the treatment with extract of *H. acetosella* showed protective activity in this.

Key words: medicinal plants, hypertension, *Hibiscus acetosella* Welw ex Hiern.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais representam a forma mais antiga e generalizada de tratamento na história da humanidade. Durante séculos a maioria dos medicamentos foram obtidos de fontes vegetais ou animais. Apesar do uso crescente de drogas sintéticas produzidas pela indústria farmacêutica, as plantas medicinais continuam sendo utilizadas pela população para o tratamento de inúmeros problemas de saúde (Halberstein, 2005).

Segundo o Ministério da Saúde (2001), plantas medicinais “são aquelas que possuem uma história de uso tradicional como agente terapêutico”. Nos últimos tempos, tem aumentado a pesquisa de plantas, para mostrar o imenso potencial farmacológico das plantas medicinais utilizadas tradicionalmente (Fiala, et al., 1985; Tapsell et al., 2006; Triggiani et al., 2006 apud Maganha et al., 2010).

Doenças cardiovasculares, entre outras, estão associadas ao estresse oxidativo. Esta condição ocorre em uma célula ou tecido, quando a concentração das espécies reativas de oxigênio (ROS) gerada, excede a quantidade de antioxidante do meio. Como consequência, tem-se aumentado a atenção à pesquisa de antioxidantes naturais, oriundas dos metabólitos secundários das plantas medicinais utilizadas pela população (Maganha et al., 2010). Além de potencial antioxidante, algumas espécies de plantas têm relatado o efeito anti-hipertensivo, especialmente em plantas que possuem flavonóides. A constatação de que o consumo de flavonóides pode mediar uma redução na pressão arterial, mostram que certos flavonóides exibem inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) *in vitro*, além de possuir relevantes propriedades antioxidantes e ação cardioprotetora (Emura et al., 2007; Lacaille et al., 2001; Schrammand & German, 1998; Wu & Muir, 2008 apud Gasporotto Junior et al., 2011).

Produtos naturais extraídos de plantas que pertencem à família Malvaceae são utilizados no tratamento de muitas doenças (Tseng & Lee, 2006 apud Maganha et al.,

2010), e um gênero importante dentro desta família é *Hibiscus* ssp. (Machado & Corbetta, 2007).

Espécies do gênero *Hibiscus* têm sido utilizadas em várias aplicações na medicina tradicional. Investigações farmacológicas indicam que algumas espécies apresentam atividades biológicas úteis como anti-hipertensivo, anti-inflamatório, antioxidante, entre outras atividades (Holser, et al., 2004; Dafallah & Al-Mustafa, 1996; Sachadewa & Khemani, 2003 apud Maganha et al., 2010).

Uma espécie do gênero *Hibiscus* é a *H. acetosella* Welw ex Hiern de origem africana, que é popularmente conhecida como vinagreira, groselheira e quiabo roxo. É uma planta arbustiva, de caule semi-lenhoso, folhas cor de vinho escura com nervuras palmadas, suas flores são solitárias de cor rosa arroxeadas e seus frutos são cápsulas (Lorenzi & Souza, 1999). Foi constatada a presença de antocianinas nas flores de *H. acetosella* e nas folhas foram identificados os constituintes taninos, flavonóides, cumarinas, heterosídeos cardiotônicos e alcalóides (Março, 2009).

Estudo realizado por Tsumbu e colaboradores, (2011) descreve que *H. acetosella*, entre outras plantas, possui polifenóis e flavonóides. Ao ser utilizado o extrato aquoso das plantas em modelo de peroxidação lipídica e sob condições de inflamação celular, ocorreu uma diminuição significativa na formação de marcadores típicos de peroxidação lipídica avançada, e inibiu a formação de radicais livres. Em um modelo celular utilizando neutrófilos, os componentes presentes no extrato da planta *H. acetosella*, além de atuar como sequestrador de radicais livres, também atua na resposta inflamatória de neutrófilos, inibindo a enzima mieloperoxidase (Tsumbu et al., 2012).

Com o processo de envelhecimento humano, ocorrem alterações fisiológicas e funcionais, peculiares à senescência. Contudo, os idosos podem ficar mais vulneráveis à ocorrência de doenças crônicas, dentre elas a hipertensão arterial (Oliveira et al., 2008). A hipertensão arterial é uma doença crônica de natureza multifatorial, caracterizada pelo

aumento da pressão arterial, com níveis sistólico igual ou superior a 140 mm Hg e/ou diastólico maior ou igual a 90 mm Hg. É considerada de alta prevalência na população idosa e acomete um elevado número de pessoas (Goodman et al., 2006).

Devido à grande quantidade de reações adversas das classes de medicamento anti-hipertensivos utilizados, tem-se a necessidade da descoberta e desenvolvimento de novos fármacos que tenham eficácia, tolerância e que contribuam para o tratamento desta patologia. Tendo em vista que em sua maioria, os fármacos são oriundos de plantas e que estas são muito utilizadas pela população, à planta *H. acetosella*, é uma possível alternativa para o tratamento da hipertensão, já que contém compostos fenólicos e esses produtos de origem natural podem ter atividade farmacológica anti-hipertensiva.

O objetivo deste artigo foi avaliar se o extrato de *Hibiscus acetosella* possui atividade anti-hipertensiva e alterações da reatividade vascular frente à administração de droga vasoconstritora e vasodilatadora em modelo de hipertensão induzida em ratos. Avaliar os efeitos da administração do extrato de *H. acetosella* em diferentes doses em modelos de ratos normotensos e hipertensos e qual curva dose resposta que apresenta o efeito mais significativo sobre os ratos hipertensos.

MATERIAL E MÉTODO

Material botânico

O material vegetal utilizado para as análises foram as folhas de *Hibiscus acetosella* Welw ex Hiern colhidas do Horto Florestal da UNESC, identificadas pela botânica Dra. Vanilde Citadini Zanette e herborizada sob a forma de exsicata no Herbário Pe. Dr. Raulino Reitz da UNESC, com o número CRI 9735.

As folhas foram coletadas e encaminhadas à estufa para secagem sob temperatura controlada de 50 a 60°C e a pós a secagem as folhas foram trituradas com auxílio de um moedor de facas para obtenção de um pó fino.

A preparação do extrato hidroalcoólico foi por maceração com álcool 70% na proporção de 1:10 (p/v). A planta permaneceu por 15 dias em maceração, e logo após foi filtrado com algodão e posteriormente evaporado o solvente com auxílio do rota-vapor formando um extrato mole.

Animais e indução da hipertensão

A metodologia para os procedimentos farmacológicos realizadas no trabalho foi baseada nos procedimentos aplicados por Lawand (2008) e Souza (2010) em estudos anteriores.

Foram utilizados 60 ratos Wistar machos pesando aproximadamente 300 g, com idade de 9 semanas, fornecidos pelo Biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Os animais foram alojados em caixas plásticas com maravalha e mantidos em ambiente com temperatura ideal de 20°C a 22°C, umidade relativa de 40% a 60% e ciclo-claro escuro de 12 horas cada, controlados automaticamente. Os animais receberão água e ração “*ad libitum*”. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a aprovação do protocolo 80/2012, pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA/UNESC), que segue a Lei n° 11.794, de 8 de outubro de 2008.

Para os experimentos com a *H. acetosella* os animais foram divididos em 6 grupos contendo 10 animais cada, sendo eles:

Grupo controle negativo (ração 0,3% NaCl + água v.o)

Grupo hipertenso sal induzido (ração 8% NaCl + água v.o)

Grupo controle positivo - hipertenso sal induzido + captopril 50 mg/kg (v.o)

Grupo hipertenso sal induzido + *Hibiscus acetosella* 50 mg/kg (v.o)

Grupo hipertenso sal induzido + *Hibiscus acetosella* 100 mg/kg (v.o)

Grupo hipertenso sal induzido + *Hibiscus acetosella* 250 mg/kg (v.o)

Para indução da hipertensão induzida por excesso de sal, os animais receberam dieta hipersódica (ração para roedores com 8% de NaCl) durante cinco semanas (Lawand, 2008; Souza, 2010).

Medida da pressão arterial

Para registro da pressão arterial os animais foram anestesiados com uma mistura contendo cetamina (100 mg/kg) e xilazina (20 mg/kg), administradas pela via intramuscular. Com reforço de anestésico, quando necessário (Lawand, 2008; Souza, 2010).

Após anestesia os animais foram fixados em decúbito dorsal, sobre uma mesa cirúrgica aquecida em torno 36°C. Após localização da artéria carótida, foi separado o nervo vago dos tecidos adjacentes e o fluxo da artéria carótida foi interrompido na extremidade distal por uma ligadura com fio de sutura e o fluxo da extremidade proximal foi suprimido pela compressão de uma pinça curva. Logo após foi feito um corte na região medial da porção da artéria carótida para inserção de um cateter de polietileno heparinizado, este foi amarrado na artéria e conectado a um transdutor de pressão interligado a um equipamento de análise de pressão arterial.

A veia femoral foi dessecada para inserção de uma agulha que estava acoplada a uma cânula de polietileno e seringa, onde foram administradas as drogas vasoconstritoras e vasodilatadoras. Após a canulação da veia, foi administrado heparina sódica 30 UI (5000 UI), diluída em 100 µL de solução salina. Para facilitar a respiração espontânea, quando necessário, os animais foram submetidos à traqueostomia (Lawand, 2008; Souza, 2010).

Depois de 30 minutos, tempo necessário para estabilização da pressão arterial, os animais foram submetidos ao protocolo experimental. Primeiramente foi avaliada a pressão arterial basal e depois, pelo acesso venoso foi feita administração da droga

vasoconstritora fenilefrina (3, 10 e 30 nmol/kg) e vasodilatadora acetilcolina (3, 10 e 30 nmol/kg). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Extremo Sul Catarinense e foi cadastrado sob o número 80/2012.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média dos valores pressóricos de quatro a dez animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Dunnet ou Student Newman Keuls, quando necessário, para determinação das diferenças estatísticas. Uma diferença de $P \leq 0,05$ é considerada estatisticamente significativa. O pacote estatístico utilizado foi o GraphPad Prism 5.0.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A planta *Hibiscus acetosella* é utilizada pela população para diversas finalidades. A Pastoral de Saúde de Criciúma, além de utilizar a planta na forma de salada, relata que esta é indicada para melhorar o desempenho físico e mental, imunidade, anemia, ansiedade, hipertensão, angústia e redução dos efeitos da menopausa e andropausa.

Não existem muitos estudos relacionados à *Hibiscus acetosella*. Até o momento foram publicados somente artigos relacionados aos efeitos farmacológicos que demonstram ação antioxidante desta planta, como foi descrito por Tsumbu et al., (2011), que além de relatar a presença de polifenóis e flavonóides, afirma que a planta inibe a formação de radicais livres. Entretanto, outras espécies de *Hibiscus* foram mais estudadas e estas apresentam efeito diurético e anti-hipertensivo, como por exemplo, a *Hibiscus sabdariffa*, que é utilizada popularmente com esta finalidade e já existem estudos que indicam a possível atuação de determinados compostos químicos que atuam na enzima conversora de angiotensina (ECA) (Arellano et al., 2004; Arellano et al., 2007 apud Tirapelli et al., 2010; Ojeda et al., 2010).

Visto que *H. acetosella* é utilizada pela população da região e sua espécie possui compostos químicos importantes na área farmacológica, primeiramente foram realizados estudos fitoquímicos para analisar os compostos do metabolismo secundário presente nesta planta. Para análise fitoquímica foram utilizados, além do extrato bruto de *H. acetosella*, frações para melhor isolamento dos compostos. Nas técnicas cromatográficas realizadas em parceria com a Université Rennes foram encontrados os princípios ativos como saponinas e flavonóides (dados não apresentados). No estudo farmacológico foi utilizado somente o extrato bruto, que após a maceração na proporção de 1:10 obteve-se 2 litros de tintura, e com a evaporação destes obteve-se um rendimento de 26,94% de extrato mole.

Para análise farmacológica do extrato de *H. acetosella*, foi reproduzido um modelo de hipertensão já descrito em literatura, que consistiu em alimentar os animais com ração hipersódica (8% de NaCl na ração para roedores) (Lawand, 2008; Souza, 2010). Apesar de ser um modelo bem aceito e amplamente utilizado, segundo outras literaturas é um modelo de difícil reprodução, podendo ser necessário o tratamento por um período de tempo maior do que cinco semanas. Morizane et al., (2012) e Susic et al., (2010), relatam que o animal poderá continuar apresentando dados pressóricos basais semelhantes aos de um animal normotenso, o que indica que o mesmo não apresenta hipertensão. A Figura 1 demonstra que os animais do grupo hipertenso, quando comparados com o grupo controle, não apresentaram pressão arterial elevada, assim como os outros grupos que apresentaram pressão arterial basal semelhante ao controle, não havendo diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos.

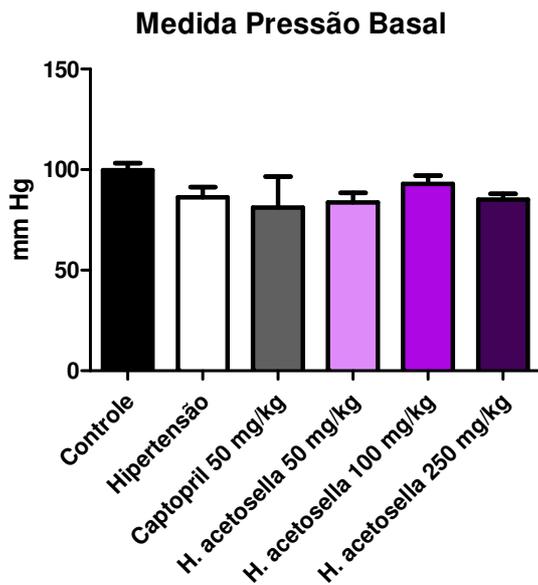


Figura 1: Pressão arterial média de ratos que receberam ração normal (controle) ou ração hipersódica, tratados ou não com *Hibiscus acetosella*. Os animais tratados com captopril fazem parte do grupo controle positivo. Cada barra representa um número de 4 a 10 animais. Os dados foram analisados utilizando-se ANOVA de uma via. Os dados foram avaliados no programa GraphPad Prism 5.

No decorrer dos tratamentos foram observadas algumas diferenças entre os grupos, dentre as quais podemos citar o aumento de consumo de água pelos grupos tratados com ração a 8% de NaCl, assim como também o aumento da diurese e do peso corporal (dados não apresentados). A diurese apresentada pode ser relacionada com o estudo realizado por Alonso et al., (2012), que observou efeito diurético na planta *Hibiscus sabdariffa* que além de ser do mesmo gênero, também possui flavonóides como metabólitos secundários.

O endotélio vascular exerce controle da homeostase cardiovascular, através da atividade regulatória de mediadores vasodilatadores e vasoconstritores sobre o endotélio. Quando ocorre um desequilíbrio nestes mecanismos ou os mesmos são afetados, podem gerar um quadro hipertensivo ou somente uma disfunção endotelial, que é caracterizada pela diminuição da vasodilatação endotélio-dependente (Schachinger et al., 2000; Widlansky et al., 2003; apud Vizcaino & Duarte, 2010). Alterações na estrutura do

endotélio vascular que resultam em aumento da resistência, ou ainda, em espessamento estrutural permanente dos vasos, aumentam a reatividade vascular (Robbins, et al., 2010).

Segundo Neves e colaboradores (2012), independentemente do modelo de hipertensão, geralmente a disfunção endotelial desenvolve-se em animais hipertensos, onde o aumento de espécies reativas de oxigênio, hiperatividade do sistema renina angiotensina, endotelina, ativação simpática e inflamação podem contribuir para o estresse oxidativo e no mecanismo da disfunção endotelial.

Nesses animais foi possível observar a reatividade do endotélio vascular frente à administração de drogas vasoconstritoras e vasodilatadoras. O excesso de sal causou uma disfunção endotelial maior nos vasos dos animais do grupo hipertenso, quando comparado estes com o grupo controle. Podemos observar isso na Figura 2, onde o grupo hipertenso apresentou uma resposta mais intensa à fenilefrina. Esta provocou vasoconstrição mais intensa e por um período de tempo maior no animal que recebeu dieta hipersódica. Inclusive, alguns animais não retornaram à pressão basal após sua atuação no organismo, indicando que a sensibilidade do endotélio dos animais hipertensos estava alterada. Como representado na Figura 2, quando administrado a dose de fenilefrina 3 nmol/kg, e fenilefrina 30 nmol/kg o grupo hipertenso tratado com *H. acetosella* 250 mg/kg apresentou um efeito protetor sobre a disfunção endotelial provocada pelo excesso de sal, quando comparado com o grupo controle hipertenso. Na dose de fenilefrina 10 nmol/kg, além da dose de 250 mg/kg de *H. acetosella*, a dose de 100 mg/kg também foi capaz de proteger o endotélio vascular, como apresentado na figura 2. O efeito protetor de *H. acetosella*, pode ser explicado pelo fato de esta planta apresentar compostos antioxidantes, como flavonóides e ainda saponinas como demonstrado em estudos preliminares aos estudos farmacológicos aplicados.

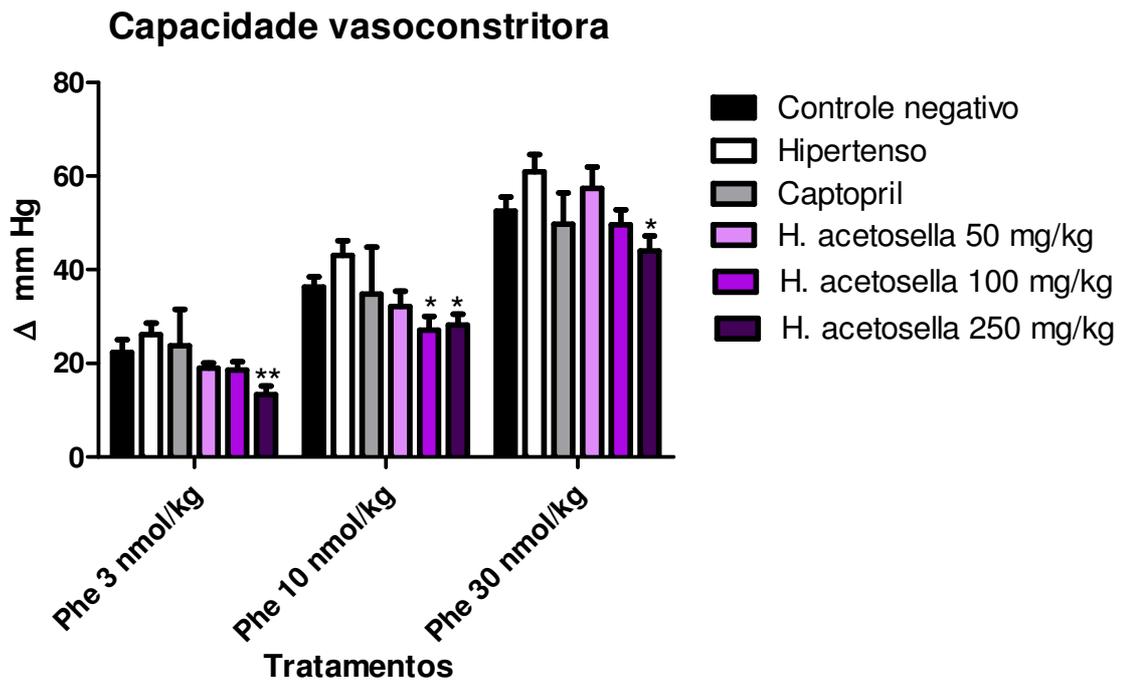


Figura 2: Alteração da pressão arterial média em resposta à fenilefrina (3 nmol/kg – 30 nmol/kg) em ratos que receberam ração normal (controle) ou ração hipersódica, que receberam ou não tratamento com *Hibiscus acetosella*. Os animais tratados com captopril fazem parte do grupo controle positivo. Cada barra representa um número de 4 a 10 animais. Os dados foram analisados utilizando-se ANOVA de duas vias seguida do teste de Student-Newman-Keuls. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Os dados foram avaliados no programa GraphPad Prism 5.0.

Segundo Vizcaino & Duarte (2010), os flavonóides possuem efeito antioxidante, em especial a quercetina que modula a atividade de algumas enzimas, indicando então que quando a planta possui este determinado flavonóide, um grande número de vias bioquímicas de sinalização, processos fisiológicos e patológicos podem ser afetados. Em estudos utilizando modelos animais, a quercetina produz efeito antihipertensivo e previne a disfunção endotelial. Estudos *in vitro* relacionados aos flavonóides e em especial a quercetina relatam que estes exercem efeitos vasodilatadores independente do endotélio, ação protetora sobre o óxido nítrico e a função endotelial em condições de estresse oxidativo, assim como efeitos antiagregantes plaquetários.

Em relação à saponina, que é outro metabólito secundário encontrado na *H. acetosella*, já foram relatados estudos realizados com plantas que possuem saponinas esteroidal que este composto inibe a permeabilidade capilar, demonstrando efeito anti-inflamatório (Antunes et al., 2003 apud Moraes et al., 2005).

Os resultados apresentados pelos grupos de animais tratados com *Hibiscus* frente à administração da droga vasodilatadora acetilcolina foi mais significativo quando os animais receberam a dose máxima de acetilcolina (Figura 3).

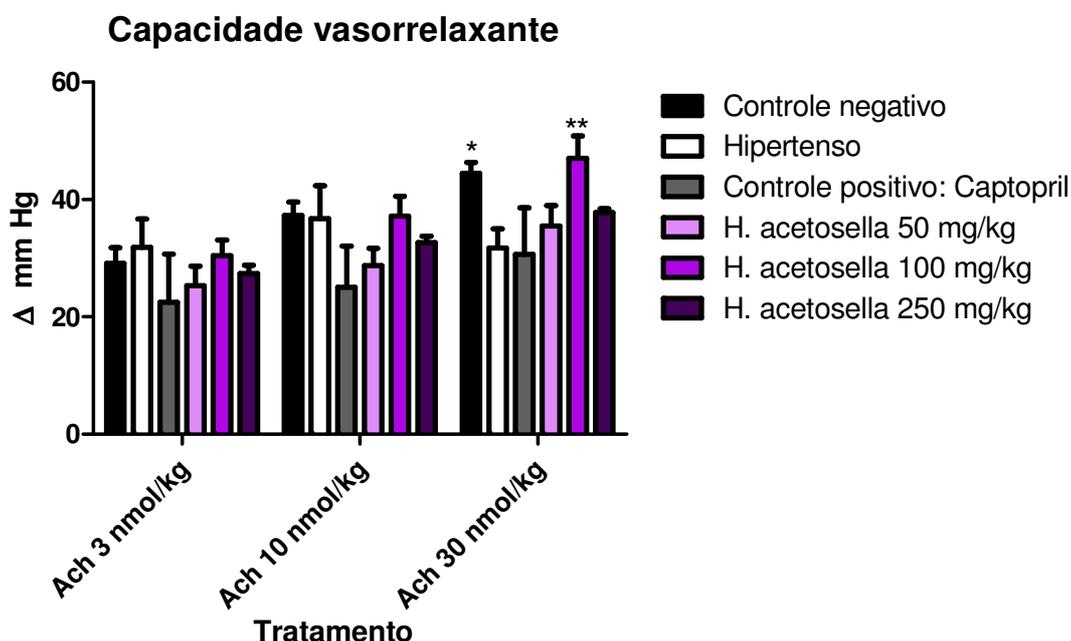


Figura 3: Alteração da pressão arterial média em resposta à acetilcolina (3 nmol/kg – 30 nmol/kg) em ratos que receberam ração normal (controle) ou ração hipersódica, que receberam ou não tratamento com *Hibiscus acetosella*. Os animais tratados com captopril fazem parte do grupo controle positivo. Cada barra representa um número de 4 a 10 animais. Os dados foram analisados utilizando-se ANOVA de duas vias seguida do teste de Student-Newman-Keuls. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Os dados foram avaliados no programa GraphPad Prism 5.0.

A figura 3 mostra a *H. acetosella* apresentando uma ligeira proteção sobre a vasodilatação induzida pela acetilcolina, em especial na dose de 100 mg/kg do extrato, quando comparado com o grupo controle hipertenso. Segundo Bahia e colaboradores,

(2004), a disfunção endotelial ocorre antes das manifestações das doenças vasculares que, quando presente, provoca diminuição da vasodilatação mediada pelo aumento do fluxo e, conseqüentemente, vasoconstrição após infusão de acetilcolina. Na hipertensão sensível ao sal, a redução da vasodilatação dependente do endotélio ocorre devido à diminuição da responsividade das células musculares lisas vasculares ao óxido nítrico e a diminuição da produção de NO (Lüscher et al., 1987). Sendo assim, o comprometimento da vasodilatação, mediada pela acetilcolina diminuída no grupo hipertenso, é justificada pelas alterações celulares que o excesso de sal causa no endotélio.

Segundo Alonso e colaboradores (2012), *Hibiscus sabdariffa* apresenta atividade antihipertensiva atuante sobre a enzima conversora de angiotensina (ECA). Para comparação dos grupos hipertensos tratados com *H. acetosella*, com um medicamento utilizado para hipertensão, o grupo controle positivo foi tratado com captopril 50 mg/kg. Porém, durante o tratamento os animais deste grupo apresentaram alguns sinais de estresse, dificuldade na respiração, pelo eriçado e ocorreu perda de animais durante o tratamento e no processo cirúrgico ocorreu perda de mais animais por parada respiratória, sendo também observado durante a cirurgia edema e secreção pulmonar. Esses sinais podem ser explicados devido ao acúmulo de bradicinina, decorrente da inibição da ECA pelo captopril (Feher et al., 2013), que provoca aumento da permeabilidade capilar além irritação e inflamação da mucosa do trato respiratório (Gayton, 2006).

Os resultados apresentados neste trabalho mostram-se promissores e sugestivos de que a *H. acetosella* apresenta constituintes protetores do sistema cardiovascular, em especial protetores dos vasos sanguíneos. Entretanto, fazem-se necessários novos experimentos para identificar os possíveis mediadores que são alterados na reatividade vascular afetado, para consolidar o mecanismo da reversão da vasoconstrição e preservação da vasodilatação em animais tratados com *H. acetosella*.

REFERÊNCIA

ALONSO, J. A. et al. Pharmacological characterization of the diuretic effect of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Malvaceae) extract. **Journal of Ethnopharmacology**. v.139, p.751-756, 2012. Disponível em: <http://cbs.izt.uam.mx/posgrados/docs/Posgrado%20en%20Biologia%20Experimental/profesores/2012/Alar12_7.pdf>. Acesso em: 23 maio. 2013.

BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**. v.17, n.1, p. 26-32, 2004. Disponível em:<<http://www.rbconline.org.br/?artigo=endotelio-e-aterosclerose>>. Acesso em: 23 maio. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos**, ed. 1, Brasília, DF, 40p, 2001. Disponível em:<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_18.pdf>. Acesso em: 08 out. 2012.

FEHER, A. et al. Increased Tissue Angiotensin-Converting Enzyme Activity Impairs Bradykinin-Induced Dilation of Coronary Arterioles in Obesity. **Circulation Journal**. p. 1-10, 2013. Disponível em:< https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/advpub_CJ-12-1163/_pdf>. Acesso em: 24 maio. 2013.

GASPAROTTO JUNIOR, A. et al. Antihypertensive effects of isoquercitrin and extracts from *Tropaeolum majus* L.: Evidence for the inhibition of angiotensin converting enzyme. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, p. 363-372, 2011. Disponível em:<http://ac.els-cdn.com/S0378874110009025/1-s2.0-S0378874110009025-main.pdf?_tid=8a911a44-178f-11e2-a636-00000aacb361&acdnat=1350391784_c3b44e22e787a1defae36ff7a64b0399>. Acesso em: 01 out. 2012.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. 1821 p.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 973 p.

HALBERSTEIN, R. Medicinal Plants: Historical and Cross-Cultural Usage Patterns. **Ann Epidemiol**, v. 15, p. 686-699, 2005. Disponível em:<http://ac.els-cdn.com/S1047279705000578/1-s2.0-S1047279705000578-main.pdf?_tid=1f01cf8a-178f-11e2-9790-0000aab0f02&acdnat=1350391604_604257d7759e48f56adfccd434e3a03e>. Acesso em: 01 out. 2012.

LAWAND, M. J. **Comportamento da pressão arterial nos ratos SHR e Wistar-Kyoto expostos ao pneumoperitônio prolongado: estudo experimental com uso do dióxido de carbono para inflamação**. 2008. 156p. Tese (Doutorado - Área de Concentração em Clínica Cirúrgica) – Departamento de Medicina , Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

LORENZI, H.; SOUZA, H.M. **Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras**. 2.ed. Nova Odessa, SP: Plantarum, 1999. 1088 p.

LÜSCHER, T. F. et al. Endothelium-dependent vascular responses in normotensive and hypertensive Dahl rats. **Hypertension**. v.9, n.2, p.157-163, 1987. Disponível em:<<http://hyper.ahajournals.org/content/9/2/157.long>>. Acesso em: 23 maio. 2013.

MACHADO, L.; CORBETTA R. Insetos associados à *Hibiscus tiliaceus* lin. (malvaceae). In: VIII Congresso de Ecologia do Brasil, 2007, Caxambu. **Anais**. Minas Gerais, p. 1-2, 2007. Disponível em:<<http://www.seb-ecologia.org.br/viiiiceb/pdf/558.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2012.

MAGANHA, E. G. et al. Pharmacological evidences for the extracts and secondary metabolites from plants of the genus *Hibiscus*. **Food Chemistry**, v. 118, p. 1-10, 2010. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814609004440>>. Acesso em: 01 out. 2012.

MARÇO, Paulo Henrique. **Estudo da influência da radiação e pH no comportamento cinético das antocianinas de plantas do gênero *Hibiscus* por métodos quimiométricos**. 2009. 209p. Tese (Doutorado – Área de Concentração em Química Analítica) – Departamento de Química Analítica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Disponível em:<<http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/000446158.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2012.

MORAIS, S. M. et al. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.15, n.2, p.169-177, 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v15n2/v15n2a17.pdf>>. Acesso em: 24 maio. 2013.

MORIZANE, S. et al. Biphasic Time Course of the Changes in Aldosterone Biosynthesis Under High-Salt Conditions in Dahl Salt-Sensitive Rats. **Arterioscler**

NEVES, M. F. et al. Vascular Dysfunction as Target Organ Damage in Animal Models of Hypertension. **International Journal of Hypertension**. v.2012, p.1-6, 2012. Disponível em:<<http://www.hindawi.com/journals/ijht/2012/187526/>>. Acesso em: 22 maio. 2013.

ODEJA, D. et al. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyaniding-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.127, p. 7-10, 2010. Disponível em:<http://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icap/LI_NutrMinRum/Deya_Ojeda/1.pdf>. Acesso em: 01 out. 2012.

OLIVEIRA, S. M. J. V. et al. Hipertensão arterial referida em mulheres idosas: Prevalência e fatores associados. **Texto e Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n.2, p. 241-249, 2008. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n2/04.pdf> >. Acesso em: 01 out. 2012.

ROBBINS, S. L., et al. **Robbins e Cotran Patologia**: bases patológicas das doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1592p.

SOUZA, Priscila de. **Efeito hipotensor e diurético de *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) em ratos**. 2010. 98 f. Dissertação (Mestrado – Área de Concentração em Farmacologia) – Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

SUSIC, D. et . Cardiovascular effects of inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system components in hypertensive rats given salt excess. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. v.298, p.1177-1181, 2010. Disponível em:<<http://ajpheart.physiology.org/content/298/4/H1177.full.pdf+html>>. Acesso em: 21 maio. 2013.

Thromb Vasc Biol. v.32, p.1194-1203, 2012. Disponível em: <<http://atvb.ahajournals.org/content/32/5/1194.full.pdf+html>>. Acesso em: 21 maio. 2013.

TIRAPELLI, C. R. et al. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: A therapeutic promise for the treatment of hypertension. **Fitoterapia**, v. 81, p. 690-702, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X10001279>>. Acesso em: 01 out. 2012.

TSUMBU, C. N. et al. Antioxidant and Antiradical Activities of *Manihot esculenta* Crantz (Euphorbiaceae) Leaves and Other Selected Tropical Green Vegetables Investigated on Lipoperoxidation and Phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) Activated

Monocytes. **Nutrients**, v. 3, p. 818-838, 2011. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2072-6643/3/9/818>>. Acesso em: 08 out. 2012.

TSUMBU, C. N. et al. Polyphenol Content and Modulatory Activities of Some Tropical Dietary Plant Extracts on the Oxidant Activities of Neutrophils and Myeloperoxidase. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 628-650, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3269710/pdf/ijms-13-00628.pdf>>. Acesso em: 08 out. 2012.

VIZCAINO, F. P.; DUARTE, J. Flavonols and cardiovascular disease. **Molecular Aspects of Medicine**. v.31, p. 478–494, 2010. Disponível em: <<http://www.redheracles.net/media/upload/research/pdf/Perez-VizcainoandDuarte-20101317731784.pdf>>. Acesso em: 22 maio. 2013.