



Universidade Federal do Maranhão  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
**Mestrado**

ICARO RODRIGO DUTRA CUNHA

**PROSPECÇÃO QUÍMICO-FARMACOLÓGICA DO EXTRATO  
DAS FOLHAS DE *Fridericia platyphylla* SOBRE O SISTEMA  
CARDIOVASCULAR DE ROEDORES**

São Luís  
2025

ICARO RODRIGO DUTRA CUNHA

**PROSPECÇÃO QUÍMICO-FARMACOLÓGICA DO EXTRATO  
DAS FOLHAS DE *Fridericia platyphylla* SOBRE O SISTEMA  
CARDIOVASCULAR DE ROEDORES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador (a): Prof.<sup>a</sup> Dra. Rachel Melo Ribeiro

São Luís  
2025

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Dutra Cunha, Icaro Rodrigo.

PROSPECÇÃO QUÍMICO-FARMACOLÓGICA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Fridericia platyphylla* SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR DE ROEDORES / Icaro Rodrigo Dutra Cunha. - 2025.

61 p.

Coorientador(a) 1: Cláudia Quintino da Rocha.

Orientador(a): Rachel Melo Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luis - Ma, 2025.

1. Produtos Naturais. 2. Farmacologia. 3. Toxicidade. 4. Plantas Medicinais. 5. Bignoninacea. I. Melo Ribeiro, Rachel. II. Quintino da Rocha, Cláudia. III. Título.

ICARO RODRIGO DUTRA CUNHA

**PROSPECÇÃO QUÍMICO-FARMACOLÓGICA DO EXTRATO  
DAS FOLHAS DE *Fridericia platyphylla* SOBRE O SISTEMA  
CARDIOVASCULAR DE ROEDORES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Rachel Melo Ribeiro  
(Orientadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

1º Examinador:  
Carlos Alberto Alves Dias Filho  
(Membro externo)  
AFYA – Faculdade de Ciências Médicas

---

2º Examinador:  
Crisálida Machado Vilanova  
(Membro interno)  
Universidade Federal do Maranhão

---

3º Examinador:  
Paulo Vitor Soeiro Pereira  
(Memória/Membro interno)  
Universidade Federal do Maranhão

*“A Ciência é mais que um corpo de conhecimento, é uma forma de pensar, uma forma cética de interrogar o universo, com pleno conhecimento da falibilidade humana.”*

Carl Sagan

Dedico esse trabalho, primeiramente, a Deus e em seguida a todos os meus mestres professores. Sem eles eu não conseguiria chegar até aqui. Obrigado por cada ensinamento repassado.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus e ao meu Anjo da Guarda por me permitirem sonhar e realizar os meus sonhos. Em segundo lugar, agradeço à minha família, por sempre acreditar em mim, até mesmo quando nem eu acreditei. Minha mãe, minha irmã Mylenna, principalmente; vocês duas, sem dúvida alguma, são minhas maiores incentivadoras e inspirações. Dedico essa dissertação aos meus sobrinhos Isadora, João Miguel e Maria Júlia. “Dindo” ama muito vocês e sempre estará ao lado de vocês apoiando e engrandecendo-os como seres humanos.

Não poderia deixar de agradecer a minha estimável orientadora Rachel Melo Ribeiro. Com a sua orientação todo esse processo se tornou mais leve e mais claro! Além de orientar na academia, seus conselhos e ensinamentos para a vida foram de suma importância para mim. Como todos os orientandos falam, Rachel literalmente pega na nossa mão e nos guia, acreditando em cada um, sem pestanejar. Estendo os agradecimentos também à minha co-orientadora Cláudia Quintino, que primeiramente foi a minha orientadora na graduação e nas iniciações científicas. Obrigado por moldarem minha personalidade científica. Vocês são, sem dúvida alguma, exemplos de responsabilidade e dedicação à ciência.

Agradeço todo o corpo discente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e à Universidade Federal do Maranhão, onde me graduei e segui na pós-graduação. Além da UFMA, meus agradecimentos também vão aos professores da Universidade Ceuma, sobretudo ao Laboratório de Virologia, onde fiz algumas análises do meu projeto.

Agradeço aos meus colegas do Laboratório de Pós-graduação e Pesquisa em Farmacologia (LPPF): Andressa Coelho, Jhonata Moura, Mateus Balbino, Lara Possapp, Ludmila, Rebecka, etc.

Por fim, agradeço aos meus amigos que tanto me incentivaram e que me admiram: Luma, Regiane, Rayana, Franciellen, Ihesa. Obrigado aos meus companheiros de turma do Mestrado: Laricia Cirqueira, Alice Abreu e Adenilson Galvão. Sem dúvidas vocês tornaram o processo mais leve, com nossas conversas infinitas e descontraídas.

## RESUMO

As doenças que afetam o sistema cardiovascular são as principais causas de mortes a nível mundial, dentre elas a Hipertensão Arterial Sistêmica. Atualmente, as principais terapias para o tratamento dessas desordens é farmacológico. Entretanto, a busca por novas alternativas como principais métodos ou como adjuvantes é de extrema importância. As pesquisas de plantas medicinais com potencial para o desenvolvimento de medicamentos para tratar essas patologias estão avançando cada vez mais. Diversos vegetais são potenciais candidatos para essas novas descobertas, dentre eles a *Fridericia platyphylla*, pertencente à família Bignoniaceae. Conhecida popularmente como “cervejinha-do-campo”, a este vegetal são atribuídas atividades anti-inflamatórias, antibacterianas e analgésicas. O presente estudo investigou os componentes químicos e os efeitos farmacológicos das folhas do extrato, a segurança de seu uso em animais e o efeito vasorelaxante em artéria de ratos. As folhas da *Fridericia platyphylla* passaram por diversos processos para obtenção do seu extrato. Em seguida, o mesmo foi submetido a processos cromatográficos, na intenção de identificar e caracterizar seu componentes químicos. A toxicidade aguda do extrato hidroetanólico de *Fridericia platyphylla* (EHFP) foi testada em ratos adultos da espécie *Rattus norvegicus*, via oral, seguindo protocolos e diretrizes internacionais. Procedeu-se com avaliação comportamental diariamente, além da análise de parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos. O efeito vasorelaxante do EHFP foi testado em anéis de aorta torácica isolada de ratos. Os resultados da cromatografia identificaram a presença de 10 metabólitos secundários, todos da classe dos flavonoides. Na toxicidade aguda, não houve morte de nenhum animal, sugerindo que a DL<sub>50</sub> do EHFP é maior que 2000 mg/kg. Também não foram observadas alterações neurocomportamentais, hematológicas e hemodinâmicas. O efeito vasorelaxante do EHFP foi dependente da sua concentração e independente da presença ou ausência do endotélio. Além disso, o vasorelaxamento não se deu através de canais de potássio. Em conclusão, o EHFP é um extrato rico em flavonoides e possui uma boa tolerância para ser usado em modelos de estudos *in vivo*. Adicionalmente, o EHFP promoveu um efeito vasorelaxante em anéis de aorta torácica isolada de ratos de maneira independente de endotélio e sem envolvimento com canais de potássio. Estudos adicionais são necessários para investigação do mecanismo vasorelaxante, para aprimorar sua contribuição na terapêutica de desordens cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Produtos Naturais; Farmacologia; Toxicidade; Plantas Medicinais; Bignoniaceae.

## ABSTRACT

Diseases that affect the cardiovascular system are the main causes of death worldwide, including systemic arterial hypertension. Currently, the main therapies for the treatment of these disorders is pharmacological. However, the search for new alternatives as main methods or as adjuvants is extremely important. Research into medicinal plants with the potential for developing drugs to treat these pathologies is increasingly advancing. Several plants are potential candidates for these new discoveries, including *Fridericia platyphylla*, belonging to the Bignoniaceae family. Popularly known as “cervejinha-do-campo”, this vegetable is attributed with anti-inflammatory, antibacterial and analgesic activities. The present study investigated the chemical components and pharmacological effects, including acute toxicity and its vasorexant effect on isolated rat aortas. A systematic review was carried out on the biological effects of extracts and compounds isolated from *F. platyphylla* and understanding their pharmacological mechanisms. At the same time, the leaves of *Fridericia platyphylla* were collected, dried, crushed and taken to a hydroethanolic extraction process, in order to obtain the extract for studies. It was then subjected to chromatographic processes, with the intention of identifying and characterizing its chemical components. The acute toxicity of EHFP was tested in adult female *Rattus norvegicus* rats, following international guidelines protocols. After administration of the extract, the animals were monitored for 6 consecutive hours. Behavioral assessments were carried out daily, in addition to the analysis of hematological and biochemical parameters. The chromatography results identified the presence of ten secondary metabolites, all from the flavonoid class. In the cell viability test, the extract was shown to be safe if used in ideal concentrations. In acute toxicity, there was no death of any animal, suggesting that the LD<sub>50</sub> of EHFP is greater than 2000 mg/kg. No neurobehavioral, hematological, body weight, water intake, fecal excretion changes, nor changes in body temperature, oxygen saturation and blood pressure were observed. In the biochemical evaluation, the lactate dehydrogenase (LDH) of animals treated with EHFP was altered. There was no significant difference in the relative weight of the organs between the groups. Therefore, flavonoids are the majority in the leaves of the plant, which has been shown to be non-toxic in high doses, making it safe. The vasorelaxant effect of EHFP was concentration-dependent and independent of presence or absence of endothelium. Furthermore, vasorelaxation did not occur through potassium channels. In conclusion, EHFP is a flavonoid-rich extract and has good tolerance for use in in vivo study models. Therefore, the vasorelaxant effect presented in the tests highlights the extract from *Fridericia platyphylla* leaves as a potential candidate for the treatment of heart disease.

**Keywords:** Natural Products; Pharmacology; Toxicity; Medicinal Plants; Bignoniaceae.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CCD	Cromatografia em Camada D
CKMB	Creatinofosfoquinase
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DO	Densidade Óptica
DL <sub>50</sub>	Dose Letal
EHFP	Extrato Hidroetanólico das Folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
LDH	Lactato Desidrogenase
ONU	Organização das Nações Unidas
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
SISGEN	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Doenças Cardiovasculares</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 Compostos bioativos como terapias medicamentosas</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3 Família Bignoniacea</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4 Espécie <i>Fridericia platyphylla</i></b> .....	<b>21</b>
<b>2.5 Avaliação da toxicidade de vegetais</b> .....	<b>23</b>
<b>2.6 Uso de extratos vegetais e seus efeitos vasorelaxantes</b> .....	<b>23</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>25</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1 Material Vegetal</b> .....	<b>26</b>
4.1.2 Processamento, Obtenção e prospecção química do extrato das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i> .....	26
4.1.3 Preparação da amostra do extrato para análise por FIA-ESI-IT-MS <sup>n</sup> .....	26
4.1.4 Análise do extrato hidroetanólico das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i> por FIA-ESI-IT-MS <sup>n</sup> .....	27
<b>4.2 Animais (Avaliação toxicológica e Avaliação da atividade vasorelaxante)</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3 Avaliação toxicológica</b> .....	<b>27</b>
4.3.1 Avaliação toxicológica aguda <i>in vivo</i> .....	27
4.3.2 Determinação da oximetria e temperatura corporal .....	28
4.3.3 Avaliação do peso relativo dos órgãos .....	29
4.3.4 Avaliação de parâmetros hematológicos .....	29
<b>4.4 Avaliação do efeito vasorelaxante de <i>Fridericia platyphylla</i></b> .....	<b>29</b>
4.4.1 Preparação dos anéis de aorta torácica .....	29
4.4.2 Teste de integridade do endotélio vascular em anéis de aorta torácica isolada de ratos .....	30
4.4.3 Resposta da artéria com e sem endotélio ao extrato de <i>Fridericia platyphylla</i> .....	30

4.4.4 Avaliação da atividade vasorelaxante e seu mecanismo.....	30
4.5 Análises estatísticas.....	31
4.6 Revisão da literatura.....	31
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
5.1 <i>Análise do extrato hidroetanólico das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i> por FIA-ESI-IT- MS<sup>n</sup></i> .....	36
5.2 Avaliação da toxicidade aguda em modelo animal.....	37
5.3 Resposta da artéria com e sem endotélio ao extrato de <i>Fridericia platyphylla</i> .....	37
5.4 Efeito vasodilatador do extrato de <i>Fridericia platyphylla</i> induzido pela Fenilefrina na ausência ou presença do tetraetilamônio.....	38
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>45</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>46</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>53</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Taxa de morte padronizada por idade por doença, ambos os sexos, Brasil e unidades ..... 18
- Figura 2** – Espectros de massa em *full-scan* do extrato das folhas de *Fridericia platyphylla* avaliados em modo negativo ..... 31
- Figura 3** - Efeito do EHFP 2000 mg/kg sobre consumo de ração, ingestão hídrica, excreção de fezes e peso corporal nos animais .....32
- Figura 4** - Peso relativo dos órgãos dos animais tratados com 2000 mg/kg do EHFP ..... 33
- Figura 5** - Temperatura corporal, saturação de oxigênio e pressões arterial dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda para *Fridericia platyphylla*.... 35
- Figura 6** - Curvas de concentração do EHFP no vasorelaxamento induzido por fenilefrina em artérias com e sem endotélio.....36
- Figura 7** - Curvas de concentração do EHFP no vasorelaxamento induzido por fenilefrina em artérias com e sem endotélio.....37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Espectros de massas em <i>full-scan</i> do extrato das folhas de <i>F. platyphylla</i> avaliado em modo negativo .....	31
<b>Tabela 2</b> - Lipidograma dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda para <i>F. platyphylla</i> .....	33
<b>Tabela 3</b> Hemograma dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda para <i>Fridericia platyphylla</i> .....	34
<b>Tabela 4</b> - Parâmetros bioquímicos renais, hepáticos, cardíacos e pancreáticos dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda para <i>Fridericia platyphylla</i> .....	35

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no mundo. É um grupo de doenças que causa morte prematura, perda da qualidade de vida e impactos sociais e econômicos. As DCVs são responsáveis por cerca de 70% das mortes em todo o mundo; isso equivale a mais de 38 milhões de óbitos anuais, ultrapassando as mortes por causas externas e por infecções. Dessas mortes, 85% foram causadas por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e derrame, mais de três quartos das mortes ocorrem em países de baixa e média renda (WHO, 2021).

No Brasil, as DCVs representam cerca de 30% da mortalidade anual (Rosado; Flauzino; Cesário, 2023). Apesar do decréscimo das taxas de mortalidade por DCV, o número total de mortes teve aumento significativo devido ao processo de envelhecimento pelo qual passa a população brasileira. (Malachias, 2016; Dias-Filho et al., 2021)

Atualmente, a terapia mais utilizada no tratamento das DCV inclui antiplaquetários, heparina, anticoagulantes orais, nitratos, beta- bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e entre outros (Piegas et al., 2015; SBC, 2019). Porém, muitos são os esforços para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que possibilitem mais fácil acesso além da difusão sobre prevenção das DCVs (Arnett et al, 2019).

Os custos relacionados às hospitalizações por DCV no Brasil, ajustados à inflação de 2018 a 2021, chegaram a 1.195.975.877,98 de dólares. Dessa forma, existe uma busca contínua por novas estratégias terapêuticas para tratamento das DCV e sua investigação em modelos pré-clínicos e clínicos (Araújo et al., 2021).

Baseado no incentivo e no aumento do progresso científico e técnico, em relação aos estudos de farmacognosia e a descoberta de novas moléculas e seus mecanismos de ação para a descoberta de novas terapias, a bioprospecção de produtos naturais apresenta-se como ferramenta para fomentar a pesquisa por plantas que forneçam eficácia e façam parte do arsenal medicamentoso para o tratamento e prevenção de diversas doenças, dentre elas as cardiovasculares (Colalto, 2018).

A família Bignoniaceae engloba 80 gêneros e 840 espécies diversas que estão majoritariamente localizadas em regiões de clima pantropical, apresentando porte arbóreo, arbustiva e trepadeira. As plantas desse gênero pertenciam ao gênero polifilético *Arrabidaea* que foi reclassificado e as espécies pertencentes foram agrupadas nos gêneros *Cuspidaria*, *Fridericia*, *Tanaecium* e *Xylophragma*, sendo o gênero *Fridericia* o com maior número de vegetais representantes, com 24 espécies (Henrique et al., 2024).

No que se refere à bioprospecção de compostos bioativos com função no sistema cardiovascular, algumas espécies ricas em flavonoides, compostos com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiarrítmicas, têm se mostrado promissoras (Arbeláez et al., 2018). Uma dessas espécies vegetais é a *Fridericia platyphylla*, popularmente conhecida como “cervejinha do campo” e “cipó-una” e pertencente à família das Bignoniaceae.

O gênero *Fridericia*, sinônimo de *Arrabidaea*, ocorre desde o México até a Argentina, passando pelo Cerrado Brasileiro. Estudos recentes identificaram que os flavonoides se destacam nesta espécie, sendo encontrados em várias partes do vegetal, inclusive suas folhas, onde os flavonoides são os compostos majoritários (Monteiro et al., 2020; Resende-Junior et al., 2020). Os flavonoides são um grupo de compostos fenólicos com alta diversificação de metabólitos secundários (Simões et al., 2017). Paralelamente, em nosso grupo de pesquisa, observou-se a atividade antiespasmódica do extrato hidroetanólico das folhas de *F. platyphylla* em jejuno isolado de rato, cuja ação se deu através da inibição do influxo de  $Ca^{2+}$  através de canais de cálcio voltagem dependentes (Monteiro et al., 2020).

Nessa perspectiva, propõe-se avaliar o potencial terapêutico da *F. Platyphylla* a partir de uma prospecção químico-farmacológica sobre o sistema cardiovascular de roedores, avaliando suas ações farmacológicas através de testes pré-clínicos em animais, sobretudo no sistema cardiovascular, visando a possibilidade de futuramente vir a ser aproveitada como agente medicinal terapêutico.

Destaca-se que a referida espécie não apresenta estudos farmacológicos para DCV na literatura especializada. Sendo assim, a necessidade de, primeiramente, estudar a segurança do uso do extrato é de suma importância, fazendo parte das etapas do presente estudo.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Doenças cardiovasculares

As DCV incluem uma variedade de patologias como doença vascular periférica, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, diabetes *mellitus*, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e síndrome metabólica. As DCV geralmente provêm de disfunções vasculares, tais como a aterosclerose, trombose, doença renal crônica e/ou HAS. De acordo com a Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas (ONU) para o Desenvolvimento Sustentável, os países que participam desse movimento estão empenhados para reduzir em 30% a mortalidade precoce por doenças crônicas não-transmissíveis, sobre tudo as doenças cardiovasculares (Sant'anna, 2017; Polanczyk et al., 2020).

Essas condições representam, aproximadamente, 38 milhões de mortes por ano no mundo, o que equivale a 71% de todas as mortes no mundo. No que tange o direcionamento para lidar com os números dessas patologias, é de extrema importância a implementação de estratégias para seu enfrentamento, informações fidedignas de sistemas de informação, de forma transparente (WHO, 2018).

Dentre as DCV, a HAS é considerada um dos fatores de risco mais relevantes na etiologia dessas doenças, sendo considerada uma condição crônico-degenerativa com origem multifatorial, caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ( $\geq 140$  para a pressão sistólica e/ou 90 mmHg para a pressão diastólica) (Simonyte et al., 2017; Dias et al., 2021).

Por se tratar de um agente etiológico das DCV, a HAS também pode estar associada a casos envolvendo morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica fatal e não fatal (Dias et al., 2021).

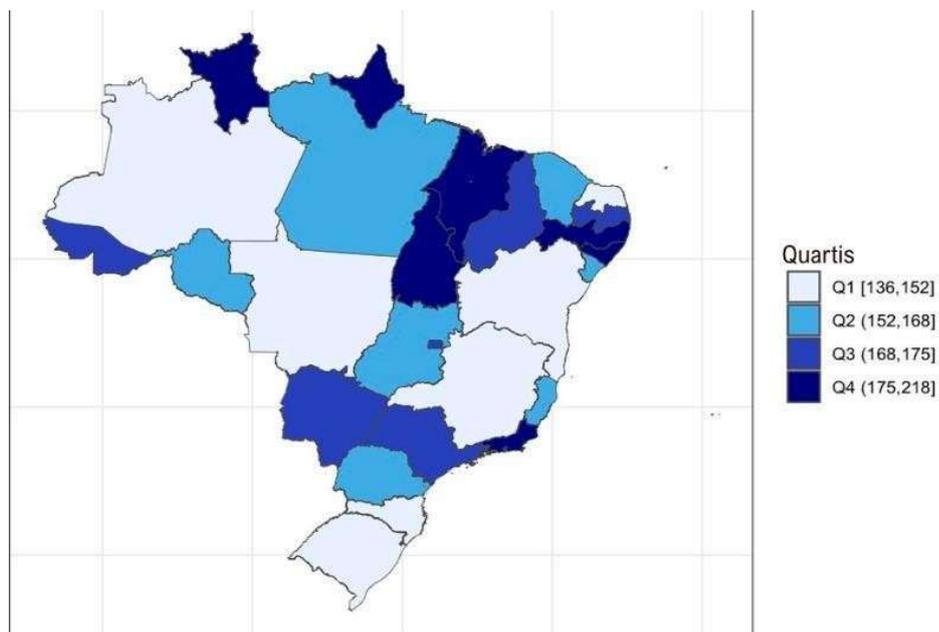
Essas formam um grande grupo de patologias, no qual estão inclusas a hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, doença coronariana, doença arterial periférica, infarto agudo do miocárdio, entre outras doenças. Dessa maneira, diversos são os tratamentos e diretrizes empregados, com o objetivo de cura e sobrevida. (Shaito et al. 2020).

Notavelmente, o coração e o cérebro podem ser afetados, como em caso de infarto agudo do miocárdio e mal súbito (Sant'anna, 2017; Nogueira et al., 2021). Paralelamente, os fatores de risco para as DVC surgem cada vez mais precocemente e se estendem às idades posteriores (Cruz et al., 2017).

Portanto, pode-se citar como fatores agravantes o histórico familiar de doença cardiovascular, tabagismo, sedentarismo e alterações de marcadores de risco cardiovascular, como citocinas inflamatórias e adipocinas (Correa et al., 2018).

Epidemiologicamente, o estado do Maranhão figura entre os cinco entes da federação com as maiores taxas de mortalidade padrinizada, juntamente com Roraima, Amapá, Alagoas, Tocantins, Pernambuco e Rio de Janeiro (GBD, 2022). Os dados estão explícitos na Figura 1.

**Figura 1** – Taxa de morte padronizada por idade por doença, ambos os sexos, Brasil e unidades federativas (2021)



Fonte: Adaptado de Global Burden of Disease (2021)

## 2.2 Compostos bioativos como terapias medicamentosas e a segurança de seu uso

A utilização de produtos de base natural sempre contribuíram para o desenvolvimento da atual medicina e ainda nos dias atuais, mesmo com o advento de técnicas que utilizam tecnologias de ponta, ainda desempenham um papel de extrema importância na descoberta e desenvolvimento de terapias para uma diversa gama de patologias (Da Silva et al., 2021).

A utilização de compostos bioativos com atividade benéfica para o sistema cardiovascular tem se mostrado promissor no tratamento e prevenção das DCVs, pois plantas medicinais que expressam alto teor de metabólitos secundários como saponinas, terpenoides, alcaloides e flavonoides tornaram-se importantes fontes renováveis de agentes terapêuticos para a prevenção de doenças cardiovasculares (Yao et al., 2021; Dias et al., 2021; Derbali et al., 2015). Os medicamentos fitoterápicos e derivados de plantas são há séculos utilizados no tratamento e alternativa para diversas finalidades. O seu uso é explicado e associado a diversos fatores, como utilização familiar, da comunidade, idade, sexo, fatores socioeconômicos e também como adjuvante na terapia medicamentosa para o tratamento de diversas patologias quando os medicamentos convencionais falham – falha terapêutica (Santos-Miranda et al., 2022).

Os vegetais, com a evolução das espécies, desenvolveram a capacidade de produção de moléculas biologicamente ativas, que são provenientes do seu metabolismo secundário, e que são denominadas de complexos fitoquímicos, que geralmente atuam no desenvolvimento, defesa da planta contra predadores/competidores e reprodução, dada a complexidade da composição química e biológica desses vegetais (Dadashpour et al., 2017).

Estudos recentes demonstram que os metabólitos das plantas medicinais podem ser excelentes alternativas complementares e participativas para o tratamento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial e o diabetes *mellitus* tipo 2, isso porque já existem comprovações de vegetais com ação cardioprotetora. Portanto, os glicosídeos cardíacos, existentes em diversas plantas, são de amplo conhecimento através de sua atividade cardioprotetora (Da Silva et al., 2021).

Apesar da crença da população de que produtos advindos de vegetais não possuem, em sua grande maioria, efeitos maléficos, o estudo e a validação científica do uso desses artefatos terapêuticos é de extrema importância. Esses dados corroboram para novas descobertas científicas e também para futuras possibilidades da utilização de extratos vegetais em estudos clínicos e pré-clínicos, que antecedem a utilização em seres humanos (Oliveira et al., 2022).

### **2.3 Família Bignoniaceae**

À família Bignoniaceae, pertencem cerca de 112 gêneros e 840 espécies com distribuição a nível pantropical, sobretudo na América do Sul (Lohmann 2004).

É subdividida em 8 tribos: Bignonieae, Catalpeae, Coleae, Crescentieae, Jacarandaeae, Oroxyleae, Tecomeae e Tourrettieae, sendo que as tribos Bignonieae e Crescentieae representam mais de 80% dessas espécies. No Brasil, ocorrem três tribos dessa família: Bignonieae, Crescentieae e Tecomeae (Olmstead et al., 2009; Bureau & Schumann, 1897).

Em relação à importância econômica, a família Bignoniaceae representa um grande impacto para o Brasil, pois a mesma é utilizada em horticulturas, artesanato, construção civil e também como planta medicinal.

Diversas espécies da família Bignoniaceae são utilizadas para fins medicinais pela população em geral. Pereira e colaboradores (2021) constataram o potencial terapêutico do gênero *Fridericia* no que tange a atividade antimicrobiana em extratos hidroetanólicos através de cepas bacterianas, verificando sua eficácia pelo valor da concentração inibitória mínima (CIM) para cada cepa testada.

Em relação à caracterização fitoquímica, a família Bignoniaceae possui uma vasta gama de metabólitos secundários que já foram descritos na literatura. As mais descritas são: terpenos, quinonas, alcaloides, flavonoides, compostos fenólicos e seus derivados (Hamed et al., 2020).

### **2.4 Espécie *Fridericia platyphylla***

As plantas pertencentes da família Bignoniaceae são importantes por apresentarem compostos ativos com diversas atividades farmacológicas. Na medicina tradicional são muito utilizadas no tratamento de doenças da pele, picadas de animais, câncer, distúrbios do trato respiratório e gastrointestinal, dor, problemas hepáticos, problemas urinários, malária, etc (Nunes et al., 2020).

Os processos que envolvem a metabólicos secundários no organismo dos vegetais podem resultar na produção de inúmeras classes de compostos químicos, onde essas classes representam um importante papel na pesquisa científica (De Menezes et al., 2020).

*F. platyphylla*, anteriormente classificada como *Arrabideae brachypoda* (DC) Bureau, é encontrada nas vegetações pertencentes ao Cerrado, Campinarana e Caatinga. Tem a forma de um arbusto ou liana, de origem nativa e não endêmica; ocorre em todas as regiões do Brasil, com exceção dos estados do Amapá, Rio Grande do Sul, Rio Grande do Norte e Santa Catarina. Indivíduos de *F. platyphylla* apresentam porte arbustivo, brotos axilares, glândulas interpeciolares, gavinhas simples, inflorescência agrupada, flores de coloração rósea e aromáticas e frutos (Kaehler et al., 2024; Miranda et al., 2017).

Estudos fitoquímicos já realizados em espécies desse gênero indicaram a presença de C-glucosilxantonas, fenilpropanoides, flavonoides (incluindo antocianidinas, derivados de alantoinas e triterpenos (Kaehler et al., 2019).

Há também relatos da presença de saponinas, glicosídeos cardiotônicos, compostos fenólicos, taninos, esteroides, triterpenos pentacíclicos ácido betulínico, ácido ursólico, ácido oleanólico e flavonoides diméricos incomuns glicosilados e suas agliconas (Alcerito et al., 2002; Rocha et al., 2011; Rocha, 2014; Rocha, 2015; Rocha, 2016).

Da Rocha et al. (2015) enfatiza que espécies do gênero *Fridericia* são utilizadas na medicina tradicional como anti-inflamatório, antimicrobiano, antioxidante e adstringente. A espécie *Fridericia platyphylla*, conhecida popularmente como “cipó-uma”, é tradicionalmente utilizada para o tratamento de cálculo renal e também para dores nas articulações. O consumo de preparações das raízes é principalmente utilizado pela população para tratar pedras nos rins, dores nas articulações e no tratamento, principalmente, de úlceras gástricas. Entretanto, não há relatos do uso da espécie para o tratamento de doenças cardiovasculares.

Um estudo feito por Da Rocha e colaboradores (2011) mostrou que o extrato de *Fridericia platyphylla* apresentou propriedades anti-inflamatórias em tratamento oral de animais. No mesmo estudo foi comprovado que animais tratados previamente com o extrato da planta tiveram uma acentuada redução de contorções induzidas pelo ácido acético e essa propriedade analgésica foi semelhante às drogas que são utilizadas como referência para esse tipo de tratamento.

*Fridericia platyphylla* tem sido pouco explorada em relação às suas atividades biológicas quando comparadas com outros vegetais da flora brasileira, principalmente quando referem-se esses efeitos em células humanas. Serpeloni et al., (2013) demonstraram que das raízes do vegetal foram altamente citotóxicos em células gástricas normais e tumorais, através da diminuição da viabilidade das células, induzindo a necrose; o extrato não apresentou efeito mutagênico.

Alcerito e colaboradores (2002) identificaram uma atividade antifúngica do extrato das folhas de *F. platyphylla*. Ainda no mesmo estudo, através de testes fitoquímicos, foi constatado uma alta presença de flavonoides, sendo quatro deles isolados e caracterizados: 3,4-dihidroxi-5,6,7-trimetoxiflavona, cirsiol (pela primeira vez identificado na família Bignoniaceae), cirsimarina e hispidulina.

Pereira e colaboradores (2012) demonstraram efeito leishmanicida do extrato bruto das folhas de *F. platyphylla*, tanto para formas mastigotas quanto para formas amastigotas de *Leishmania (L) amazonensis*.

O extrato etanólico das raízes de *F. platyphylla* demonstrou efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos em camundongos através da inibição do recrutamento de leucócitos para a cavidade peritoneal e inibindo a formação de granulomas (Da Rocha et al., 2011).

## **2.5 Avaliação da toxicidade de vegetais**

As plantas são capazes de produzir uma gama de compostos químicos capazes de apresentar efeitos biológicos pertinentes ao ser humano; efeitos esses que podem ser benéficos – biofarmacológicos – ou maléficos – tóxicos (Seperlone, 2020). Diante da complexidade dos compostos químicos presentes nos vegetais, os estudos que avaliam a citotoxicidade e a toxicidade das plantas medicinais são de extrema importância para a elucidação do seu uso, da sua eficácia e possíveis efeitos colaterais.

Os complexos fitoquímicos podem ser considerados fitofármacos, ou seja, através de processos industriais, e seguindo as legislações vigentes, tornam-se fármacos com diversas propriedades biofarmacêuticas, na presença ou ausência de efeitos colaterais. Sendo assim, os fitofármacos são considerados medicamentos alopáticos, pois o seu princípio ativo foi isolado (Efferth et al., 2017; Santana et al., 2018).

Com a finalidade de averiguação dos possíveis efeitos deletérios de plantas medicinais, diversas metodologias podem ser adotadas, como o ensaio de MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólico], que avalia a citotoxicidade desses compostos, e ensaios *in vivo*, para avaliar a toxicidade aguda frente a modelos animais (Senigalia, 2020).

Um dos grandes objetivos dos estudos da farmacologia é a descoberta de novos compostos farmacêuticos que mantenham uma determinada ação farmacológica dos fármacos clássicos, porém com uma diminuição dos efeitos colaterais.

## **2.6 Uso de extratos vegetais e seus efeitos vasorelaxantes**

Uma imensa diversidade de plantas contém substâncias bioativas como flavonoides, alcaloides, terpenos, taninos, dentre outros metabólitos secundários, que podem ter ação vasodilatadora, o que pode contribuir para o relaxamento do músculo liso vascular (Santos et al., 2020).

O músculo liso é o músculo de papel principal que controla várias funções do organismo e está presente ou em contato com grande parte dos órgãos e sistemas orgânicos. As desordens que acometem esse músculo são as principais causas de morte no mundo, por isso a importância do estudo de terapias voltadas para o tratamento dessas doenças. Uma das principais desordens cardiovasculares que acometem a população mundial é a hipertensão arterial sistêmica (HAS). No Brasil, a HAS é responsável por 34 mortes por hora (WHO, 2020).

As células do músculo liso vascular são altamente especializadas, compondo as paredes dos vasos sanguíneos. Seu objetivo primordial é estabelecer o tônus vascular através dos processos de contração e relaxamento, da maneira mais dinâmica possível. Como consequência desse processo fisiológico, há a regulação do fluxo do sangue. Sendo assim, o tônus vascular representa a atividade de contratilidade das células do músculo liso vascular e a sua desregulação pode desencadear doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial sistêmica (Mazurek et al., 2017).

Para entendimento do potencial de extratos vegetais no relaxamento da musculatura lisa vascular, é importante salientar como esse processo fisiológico acontece (Silva et al., 2021).

A contração na MLV (musculatura lisa vascular) é dada por uma etapa resultante da liberação de cálcio dos estoques do retículo, controlado pela liberação de inositol 1,4,5 trifosfato (IP<sub>3</sub>) e Ca<sup>2+</sup>. A outra fase depende basicamente do influxo de Ca<sup>2+</sup> do meio extracelular por canais operados por voltagem (VOCCs) e por receptor (ROCC's) (Perez et al., 1988; Karaki et al., 1997; Jackson, 2000; Guyton; Hall, 2006; Rang; Dale, 2007; Silva, 2011).

Um fator também importante no processo de acionamento da contratilidade é a proteína cinase C (PKC), por desempenhar respostas celulares por meio de fosforilação dos resíduos de serina e treonina de várias proteínas contráteis, canais iônicos e outros substratos (Garret; Grisham, 1995; Ribeiro, 2005).

Dessa forma, a concentração dos íons cálcio é determinante para o tônus vascular. A elevação intracelular, seguida de sua ligação com uma proteína calmodulina (CaM) presente na MLV ativa a cinase de cadeia leve da miosina (MLCK), enzima que fosforila o sítio regulatório da cadeia leve de miosina (MLC). A MLC fosforilada desencadeia o mecanismo de ciclização das pontes entre os filamentos de actina e miosina, com conseqüente desenvolvimeno da contração. A redução nos níveis intracelulares de cálcio para níveis basais desativa a MLCK. Agora, o relaxamento será decorrente da ativação da fosfatase da cadeia leve da miosina (MLCP). A MLCP desfosforila o sítio regulatório da MLC, uma reação relativamente lenta, dando a MLV um processo de contração tipicamente mais sustentada que as do músculo estriado. A inativação da MLCK pode ocorrer por uma cinase ativada pelo monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (PKA), que lhe confere baixa afinidade pelo complexo cálcio-calmodulina. Esse mecanismo contrátil é observado por noradrenalina (NE) devido a sua ação sobre os receptores  $\alpha$ 1- adrenérgicos acoplados a proteína G, dando origem a segundos mensageiros intracelulares como o inositol trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DAG), que estão envolvidos com o efluxo de íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) das vesículas internas (Yamagata et al., 2015; Wani et al., 2017; Serrelli et al., 2023).

O relaxamento envolve também mecanismos de hiperpolarização, relacionada ao aumento de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que ativa uma proteína cinase G (PKG) e AMPc que ativa a PKA. Essas proteínas ativam canais de  $\text{K}^+$  na membrana, resultando na difusão deste cátion para a célula com conseqüente hiperpolarização. Este efeito reduz o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  através do fechamento dos VOCCs e contribue para vasorelaxamento (Rembold, 1996; Jackson, 2000). Em relação aos mecanismos relaxantes envolvidos no acoplamento fármaco-mecânico têm-se o aumento a atividade da enzima  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (bomba de cálcio) através da PKG e diminuição do  $\text{IP}_3$ . O AMPc também reduz os níveis de  $\text{Ca}^{2+}$  indiretamente por hiperpolarização ou por agir diretamente nos VOCC's (Rembold, 1996).

Uma redução na expressão dos canais BK<sub>Ca</sub> associada com a hipertensão severa reduz a atividade desses canais por uma diminuição na sua sensibilidade às alterações fisiológicas das concentrações citosólicas de Ca<sup>2+</sup> (Amberg, Santana, 2003).

Contudo a ativação farmacológica dos BK<sub>Ca</sub> é considerada como abordagem terapêutica racional para uma melhor capacidade vasodilatadora e tratamento de desordens cardiovasculares (Saponara et al., 2006).

Para investigar os mecanismos de ação de compostos vegetais no vasorelaxamento, diversas substâncias farmacológicas são empregadas para elucidar as vias envolvidas nesse processo. Dentre elas, o tetraetilamônio (TEA) destaca-se como um bloqueador não seletivo dos canais de potássio (K<sup>+</sup>), sendo amplamente utilizado em estudos experimentais para avaliar sua contribuição no controle do tônus vascular. Ao inibir a atividade desses canais, o TEA permite a análise do papel dos diferentes subtipos de canais de K<sup>+</sup> na regulação da contratilidade da musculatura lisa vascular, proporcionando uma compreensão mais detalhada dos mecanismos subjacentes à ação vasorrelaxante de compostos de origem vegetal (Ajay et al., 2007).

O uso de extratos de origem vegetal na ação do vasorelaxamento tem sido amplamente estudado devido o grande potencial biológico desses fitocomplexos na terapêutica de doenças cardiovasculares.

Portanto, os extratos de origem vegetal são uma fonte promissora de compostos bioativos com potencial terapêutico para o tratamento de desordens cardiovasculares. No entanto, como propõe o presente estudo, é de suma importância ressaltar que a eficácia e a segurança desses fitocomplexos devem ser validadas em estudos pré-clínicos e clínicos bem detalhados.

Baseado nessas evidências, é notável a importância de pesquisas de tratamentos para desordens da musculatura lisa vascular. Sendo assim, o estudo de avaliação de fitocomplexos se tornam promissores na compreensão dos seus mecanismos de ação de espécies vegetais como a *Fridericia platyphylla* na responsividade arterial e, portanto, no estudo de possíveis efeitos sobre a pressão arterial ou tratamento anti-hipertensivo (Miller, 2012).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

- Realizar uma bioprospecção química e farmacológica do extrato hidroetanólico das folhas da espécie *Fridericia platyphylla* no sistema cardiovascular de ratos.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Realizar a prospecção química do EHFP;
- Avaliar a toxicidade aguda do EHFP em animais;
- Determinação de parâmetros hemodinâmicos;
- Determinações de parâmetros bioquímicos;
- Análise de parâmetros hematológicos.
- Estudar o efeito do EHFP no relaxamento vascular de ratos

### 4 MATERIAL E MÉTODOS

#### 4.1 Material vegetal

Amostras das folhas de *F. platyphylla* foram coletadas na fazenda Sant'Ana da Serra em João Pinheiro, Minas Gerais, Brasil (Localização: 17°44'45" S, 46°10'44" W). Uma espécie de voucher (nº 17935) já se encontra depositada no Herbário da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. A planta foi coletada de acordo com a legislação brasileira referente à proteção da biodiversidade (SISGEN nº A451DE4).

##### 4.1.1 Processamento, obtenção e prospecção química do extrato das folhas de *F. platyphylla*

Amostras de folhas foram secas a 50 °C em estufa por 72 h e triturada em moinho de facas (TIPO WYLLIE MICRO - TE 650 da Labhause). O pó obtido foi extraído com etanol/água (7:3) pelo método de percolação exaustiva. Ao final da extração, o volume obtido foi concentrado sob pressão reduzida no evaporador rotativo digital (TE-211, Tecnal, Série Ls Produtos Terroni Equipamentos Científicos), à temperatura constante de 40°C. O produto foi submetido à liofilização para obtenção do EHFP liofilizado, acondicionado em frasco âmbar, mantido sob refrigeração (5 °C) para posterior suspensão em volume de água suficiente para administração oral nos animais, de acordo com o protocolo experimental.

Ainda para a prospecção química, o extrato foi submetido à Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e por FIA-ESI-IT-MS<sup>n</sup> e em seguida passou por um processo de dereplicação por LC-MS/MS, a fim de identificar o maior número de substâncias. A identificação dos diferentes compostos do extrato foi feita comparando com a literatura seus tempos de retenção, espectros no UV e fragmentos obtidos na Espectrometria de Massas.

#### 4.1.2 Preparação da amostra do extrato para análise por FIA-ESI-IT-MS<sup>n</sup>

O extrato hidroetanólico foi tratado antes da análise utilizando extração em fase sólida (Waters Sep-Pak C18, Vac 1 cm<sup>3</sup>, 100 mg). A fase estacionária foi ativada com 1 mL de metanol (MeOH) e equilibrada com 1 mL de MeOH:H<sub>2</sub>O 85:15 (v/v). O cartucho foi carregado com 5 mg do extrato, que foi solubilizado em 500 µL de 85:15 MeOH:H<sub>2</sub>O (v/v). A eluição foi realizada com 1 mL de MeOH:H<sub>2</sub>O (v/v) para eliminar clorofilas e outros compostos de baixa polaridade. O eluato foi seco sob N<sub>2</sub> e foi solubilizado em 85:15 MeOH:H<sub>2</sub>O (v/v) para gerar soluções de 1 mg/mL<sup>-1</sup> para análise por FIA-ESI-IT-MS<sup>n</sup>.

#### 4.1.3 Análise do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla* por FIA-ESI-IT-MS<sup>n</sup>

O extrato foi analisado por um espectrômetro de massa LCQ Fleet, Thermo Scientific., equipado com aparelho para inserção direta de amostra por análise por injeção em fluxo (FIA). A ionização da amostra foi feita por *electrospray* (ESI) e as fragmentações em múltiplos estágios (MS<sup>n</sup>) foram realizadas em ion-trap (IT). O software Xcalibur foi utilizado para aquisição e processamento de dados. O modo negativo foi utilizado para análise de espectro de massa de primeira ordem e múltiplos estágios. O primeiro evento foi uma varredura completa (*full-scan*) para obter íons na faixa de aquisição. Outros eventos foram as fragmentações em múltiplos estágios com colisão induzida.

### 4.3 Animais

Para o estudo de toxicidade foram utilizadas fêmeas da linhagem Wistar, espécie *Rattus norvegicus*, com idade de 8 a 12 semanas, nulíparas, com peso de 150 a 200 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão, Brasil, sendo posteriormente adaptados no Biotério Setorial de Farmacologia, por um período de 15 dias.

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas contendo, no máximo, quatro animais em cada uma, em ambiente com temperatura controlada de 22° - 24°C, sob ciclo claro/escuro de 12 horas e tiveram livre acesso à água e alimento.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as Diretrizes para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, publicado pelo *National Institutes of Health* (NIH Publication No. 85-23, revisto 1996) e encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal/UFMA, de acordo com as Diretrizes para Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, sobre o protocolo de nº 23115.013098/2020-73 (ANEXO 1).

#### **4.4 Avaliação toxicológica**

##### *4.4.1 Avaliação da toxicidade aguda in vivo*

O teste de toxicidade aguda do EHFP foi feito baseado na OECD – Guidelines 425. Os animais foram distribuídos em 02 grupos (n=5): Grupo Controle, que recebeu salina, e o grupo tratado com EHFP na dose 2000 mg/kg, via oral, pelo método de gavagem. Após o tratamento, os animais foram observados nos primeiros 30 minutos, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 12h, 24h, e periodicamente durante 14 dias, analisando parâmetros neurocomportamentais, além de consumo de ração, ingestão hídrica, excreção de fezes e peso corporal (OECD, 2008).

Ao final dos 14 dias os animais foram submetidos à eutanásia, sendo inicialmente anestesiados (cetamina 80 mg/kg e xilazina e 10 mg/kg, intraperitoneal, respectivamente).

O sangue foi coletado através da aorta abdominal dos animais para obtenção do soro e posteriores análises bioquímicas: aminotransferase de alanina (ALT), aminotransferase de aspartato (AST), creatinina (Cre), ureia (Ur), proteína total (PT), albumina (AL), ácido úrico (Aur), gama-glutamil transferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total (Bil-t), glicose, magnésio, proteínas plasmáticas, lipase, amilase, globulinas, lactato desidrogenase (LDH), biomarcadores da função cardíaca (CKNAC e CKMB) e também o lipidograma, por meio do kit enzimático *Labtest*® (Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil) e kits *Labtest*® (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil), através de análise em aparelho semiautomático Bioplus (BIO-200®). Ainda com sangue total será permitida a avaliação do hemograma completo em aparelho automatizado HEMATOCLIN 5.4®. Ainda, os órgãos (coração, pulmão, fígado, baço, pâncreas, rins, suprarrenais, mamas e útero) foram retirados, pesados e analisados macroscopicamente para averiguar possíveis alterações.

#### 4.4.2 *Determinação de oximetria e temperatura corporal*

Para avaliar a oximetria e a temperatura corporal dos animais, foi utilizado o Monitor Multiparamétrico VET DL 1000 permitindo a obtenção da saturação de oxigênio e temperatura retal dos animais.

#### 4.4.3 *Avaliação do peso relativo dos órgãos*

Os animais foram anestesiados e submetidos à eutanásia para remoção do coração e verificação macroscópica. Órgão como pulmões, rins, ovários, fígado, coração, baço, etc., foram coletados e armazenados para posterior análise de seus pesos relativos (Firoz et al., 2011).

#### 4.4.4 *Análise de parâmetros hematológicos*

O plasma em citrato de sódio obtido da artéria abdominal dos animais foi utilizado para avaliação dos seguintes parâmetros: hemácias, hematócrito, hemoglobinas, VCM, HCM, CHCM, leucócitos, segmentados, monócitos, eosinófilos, plaquetas, RDW, RDW-CV, RDW-SD e basófilos, no aparelho COAGMASTER BR 2.0<sup>®</sup> seguindo o manual do fabricante.

### 4.5 **Avaliação do efeito vasorelaxante de *Fridericia platyphylla***

#### 4.5.1 **Preparação dos anéis de aorta torácica**

Os animais foram anestesiados com cetamina e xilazina (0,1 mL/peso/g). Logo após, a pele da parede abdominal foi seccionada na base do abdômen, na diagonal, em forma de “V”. Após o levantamento da parede abdominal, realizou-se o acesso à cavidade abdominal. Os órgãos internos foram levemente deslocados para permitir a visualização da veia cava posterior. O sangue foi colhido por punção venosa com agulha 24x7 (Vacutainer - Becton Dickinson, Plymouth, UK) na quantidade de mais ou menos 5 mL. Após a coleta de sangue, deu-se prosseguimento ao isolamento dos anéis de aorta. Para tanto, a cavidade torácica foi exposta através de um corte longitudinal da caixa torácica; usando um microforceps, o coração, os dois pulmões os quatro lóbulos do fígado foram movidos para o lado.

A aorta torácica descendente foi então identificada e limpa de tecido adiposo e conjuntivo aderente. Três centímetros da aorta torácica descendente foram isolados e o segmento do anel foi montado entre dois fios de aço inoxidável em 5 ml de solução de Krebs a 37° C e aerada com uma mistura de gás carbogênio (95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>). Os anéis foram então progressivamente tensionados para uma tensão pré- carregada de 1 g, seguida de um equilíbrio por mais 45 min até estabilizar.

As respostas vasomotoras (tensão isométrica, em g) foram medidas por um transdutor de força (Micro Tissue Organ Bath, Modelo MTOB-1Z; Labo Support, Osaka, Japão) acoplado a um sistema de aquisição de dados (amplificador de quatro canais; EMKA Technologies, Paris, França).

Para verificar a viabilidade dos anéis aórticos, confirmou-se uma resposta de 1  $\mu$ M contra a Fenilefrina (PHE) com mais de 0,25 g na tensão isométrica antes das experiências de relaxamento induzidas pela amostra.

#### **4.5.2 Teste da integridade do endotélio vascular em anéis de aorta torácica isolada de ratos**

A viabilidade endotelial dos anéis aórticos foi avaliada por reagentes de contração e de relaxamento. Os anéis aórticos foram primeiramente pré-contraídos com fenilefrina  $10^{-3}$  M, e após a formação do platô de contração máxima foi adicionada acetilcolina  $10^{-3}$  M para avaliar a resposta máxima de relaxamento.

A integridade funcional do endotélio foi considerada apenas nos anéis onde a acetilcolina foi capaz de induzir relaxamento igual ou superior a 85% de relaxamento à fenilefrina. Também foram estudados mecanismos nas artérias sem endotélio (igual ou menor que 10% de relaxamento).

#### **4.5.3 Resposta da artéria com e sem endotélio ao extrato de *Fridericia platyphylla***

Esse protocolo foi realizado segundo Cifuentes et al. (2018) com adaptações. Após a pré-contração arterial induzida por fenilefrina  $[10^{-3}]$  (PHE), adicionou-se o extrato e foram obtidas curvas concentração-resposta cumulativas para o EFP nas concentrações de 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 e 2,5 mg/mL. Essas concentrações foram adicionadas sempre após a observação de um platô na deflexão da curva. Este procedimento foi realizado para anéis de aorta com e sem endotélio funcional.

#### **4.4.5 Avaliação da atividade vasorelaxante e seu mecanismo**

Para avaliar a atividade vasorelaxante, através do envolvimento de canais de potássio, as preparações de artérias foram submetidas ao aumento do tônus vascular, sendo pré-contraídas por Fenilefrina  $10^{-3}$ M, na ausência ou presença do agente farmacológico tetraetilamonio (TEA) 1Mm, bloqueador não seletivo de canais de potássio.

Após a contração das preparações foram obtidas curvas concentração-resposta cumulativas para o EFP nas concentrações 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 e 2,5 mg/mL. O efeito relaxante foi expresso como a porcentagem de contração induzida por PHE com e sem TEA.

#### 4.6 Análises estatísticas

Para a avaliação da normalidade da distribuição, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão das médias e avaliados por meio do 'teste t de Student' em conjunto com regressão linear (experimentos *in vitro*) ou da análise de variância (one-way ou two-way ANOVA) seguida pelo teste de Tukey (experimentos *in vivo*). As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ , usando o software GraphPad Prism version 9.0.

## 5 RESULTADOS

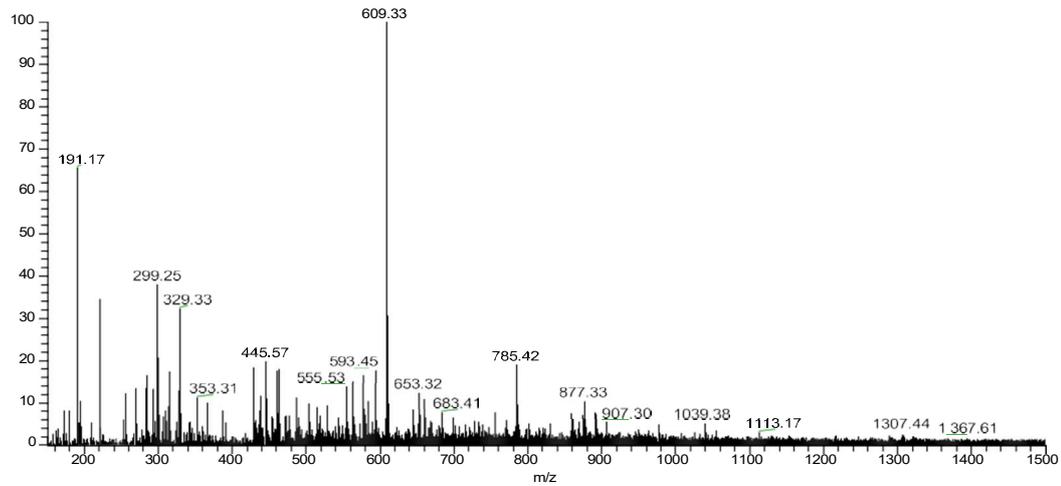
### 5.1 Análise do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla* por FIA-ESI-IT-MS<sup>n</sup>

O espectro ESI-MS para o composto 1 exibiu uma molécula desprotonada em  $m/z$  269 ( $C_{15}H_{10}O_5$ ), característica da **apigenina**. O composto 2 foi identificado como **luteolina** após comparação de seu tempo de retenção e espectro UV com compostos padrão. O espectro MS/MS obtido no modo de ionização negativa apresentou os padrões de fragmentação esperados para a luteolina e seu íon precursor em  $m/z$  285  $[M - H]^-$  ( $C_{15}H_{10}O_6$ ). No modo negativo, o composto 3 apresentou  $[M - H]^-$  em  $m/z$  299.0533, que produziu o íon de fragmentação em  $m/z$  284 por perda neutral de  $CH_3$ , indicando a presença de um grupo metóxi. Assim, o composto foi deduzido provisoriamente como 4'-hydroxywogonin, ou **hispidulina**.

O composto 4 foi identificado como **cirsiliol** após comparação com compostos padrão. O composto 5 apresentou características para a apigenina, com um substituinte na posição.

Em seguida, o composto 5 foi identificado como **7-metoxipigenina-6-C-hexose**; composto 6 como **7-metoxiluteolina-6-C-hexose**; o composto 7 como **isoquercetrina**; composto 8 como **apigenina-6-C-hexose** e os compostos 9 e 10 como **rutina** e **arrabidosídeo A**, respectivamente (Tabela 1).

**Figura 2.** Espectros de massas em *full-scan* do extrato das folhas de *F. platyphylla* avaliado em modo negativo



**Tabela 1.** Compostos caracterizados e suas respectivas fórmulas moleculares

Composto	Fórmula Molecular (Peso Molecular)	[M-H] <sup>-</sup>	MS <sup>n</sup>
Apigenina (1)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> (270)	269	151 = [M-118-H] <sup>-</sup>
Luteolina (2)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> (286)	285	267 = [M-18-H] <sup>-</sup> , 243 = [M-42-H] <sup>-</sup>
Hispidulina (3)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> (300)	299	284 = [M-15-H] <sup>-</sup> , 117 = [M-15-167-H] <sup>-</sup>
Cirsiliol (4)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> (330)	329	314 = [M-15-H] <sup>-</sup>
7-methoxiapigenina-6-C-hexose (5)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub> (446)	445	401 = [M-44-H] <sup>-</sup> , 269 = [M-132-H] <sup>-</sup>
7-methoxiluteolina-6-C-hexose (6)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> (462)	461	443 = [M-18-H] <sup>-</sup> , 371 = [M-90-H] <sup>-</sup> , 341 = [M-120-H] <sup>-</sup> , 313 = [M-120-28-H] <sup>-</sup> , 298 = [M-120-28-15-H] <sup>-</sup>
	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub> (464)	463	445 = [M-132-H] <sup>-</sup> , 301 = [M-132-H] <sup>-</sup>
Isoquercitrina (7)	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub> (594)	593	575 = [M-18-H] <sup>-</sup> , 503 = [M-90-H] <sup>-</sup> , 473 = [M-120-H] <sup>-</sup> , 383 = [M-120-90-H] <sup>-</sup> , 485 = [M-90-18-H] <sup>-</sup>
Apigenina-6-C-hexose, 8-C-hexose (8)	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub> (610)	609	463 = [M-146-H] <sup>-</sup> , 301 = [M-146-162-H] <sup>-</sup>
	C <sub>37</sub> H <sub>40</sub> O <sub>19</sub> (786)	785	609 [M-176-H] <sup>-</sup> , 301 = [M-308-H] <sup>-</sup>
Rutina (9)			
Arrabidosídeo A (10)			

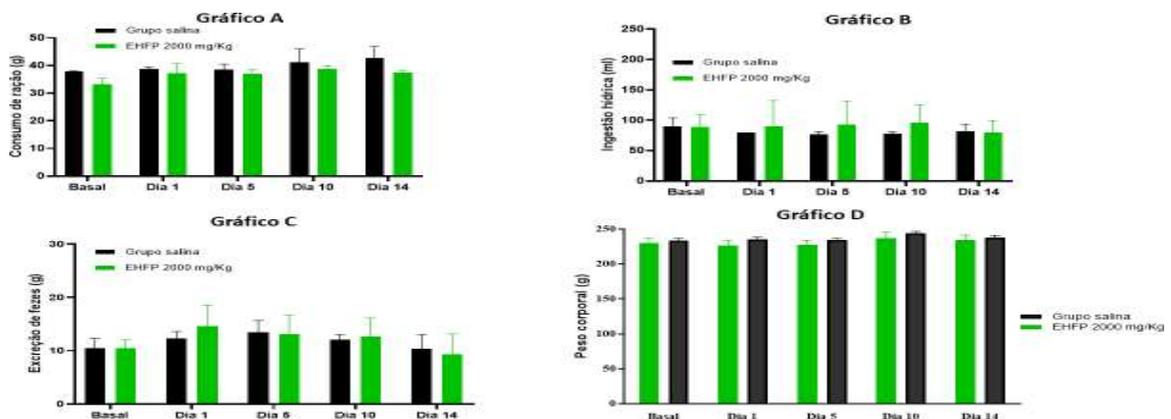
### 5.1 Avaliação da toxicidade aguda em modelo animal

As funções comportamentais, neurais e motoras foram conservadas em todos os grupos de animais testados. O monitoramento da piloereção, reflexo ocular, padrão comportamental como postura, e atividades do sistema nervoso central e do sistema nervoso autônomo dos animais tratados com o EHFP 2000 mg/kg, via oral, manteve-se normal quando comparado ao grupo controle. Na dose administrada de 2000 mg/kg, o EHFP não causou mortalidade em nenhum dos animais testados durante os 14 dias após administração do extrato.

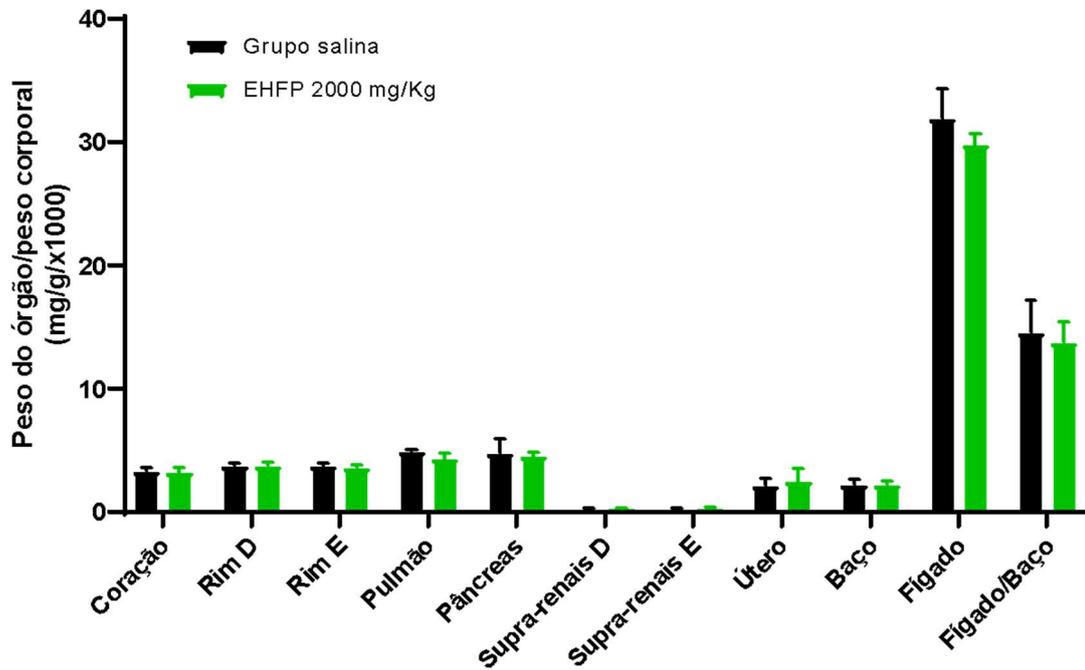
O peso corporal, ingestão hídrica, consumo de ração e excretas (Figura 2) dos animais tratados com EHFP 2000 mg/kg não apresentaram diferença significativa durante a avaliação por 14 dias. A relação peso órgão/peso está apresentada na Figura 3; foram avaliados os órgãos de maior perfusão sanguínea, a fim de averiguar se o EHFP, após ser absorvido, causou alguma alteração macroscópica.

As determinações de possíveis alterações bioquímicas, através de dosagens de parâmetros das funções renais, hepáticas, cardíacas e pancreáticas mostraram que não houve diferença significativa entre os valores comparados (Tabelas 2 e 3), assim como nos parâmetros hematológicos (Tabela 4). Ressalta-se uma diferença significativa nos valores da enzima lactato desidrogenase dos animais tratados com o EHFP via oral. Os testes do efeito do EHFP na temperatura corporal e saturação de oxigênio dos animais também não determinaram alterações significativas entre os grupos (Figura 4).

**Figura 3.** Efeito do EHFP 2.000 mg/kg sobre consumo de ração, ingestão hídrica, excreção de fezes e peso corporal dos animais



\*p<0,05 (Teste t Student, não pareado).

**Figura 4.** Peso relativo dos órgãos dos animais tratados com 2000 mg/kg do EHFP

\* $p < 0,05$  (Teste  $t$  Student, não pareado)

**Tabela 2.** Lipidograma dos animais submetidos ao teste de toxicidade aguda

Parâmetros	Grupos	
	Controle	EHFP 2000 mg/kg
TRI	70,60 ± 4,992	69,80 ± 2,435
COL	77,10 ± 4,746	75,00 ± 2,944
HDL	55,60 ± 6,168	53,30 ± 5,858
LDL	49,74 ± 8,088	49,62 ± 7,170
VLDL	42,36 ± 10,08	41,88 ± 9,471
BUN	95,03 ± 7,727	90,30 ± 8,839
NÃO-HDL	56,6 ± 6,275	56,80 ± 5,069
REL. TRI/HDL	35,87 ± 12,01	324,9 ± 54,89
IND. ATER	36,00 ± 11,95	36,16 ± 11,44

\* $p < 0,05$  (Teste  $t$  Student, não pareado).

**Tabela 3.** Hemograma dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda

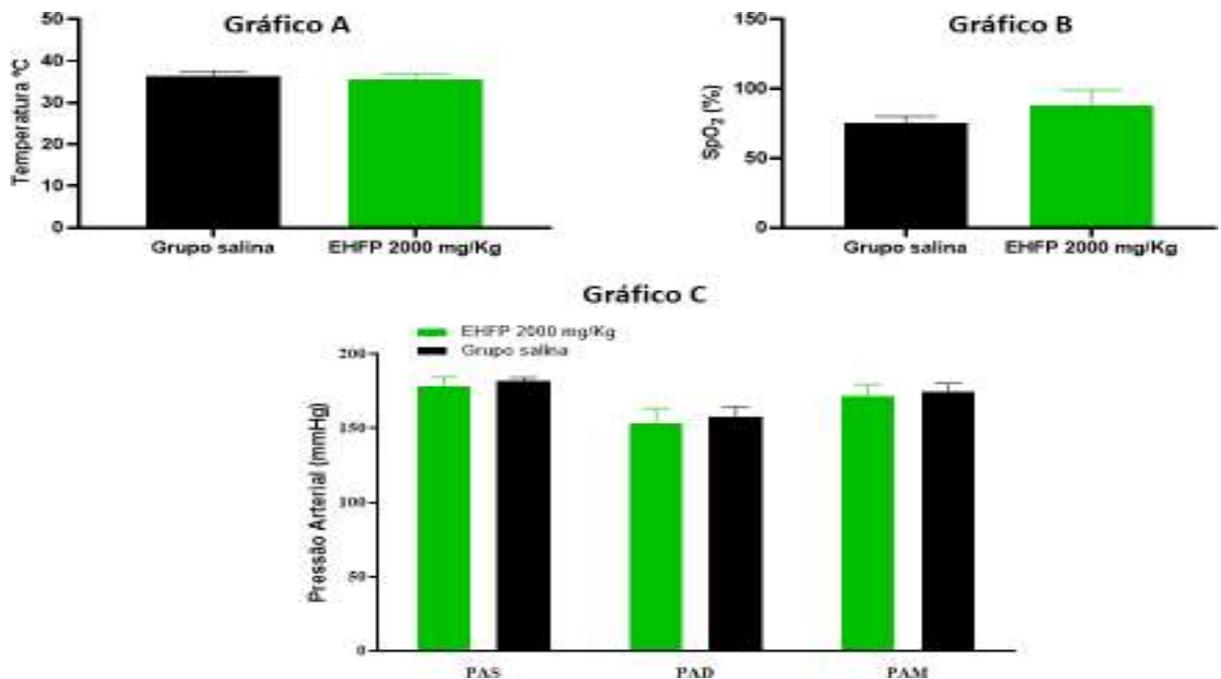
Parâmetros hematológicos	Grupos	
	Controle	EHFP 2000 mg/kg
HEMAC	39,22 ± 11,04	38,83 ± 10,46
HEMATOC	58,98 ± 5,247	58,65 ± 4,110
HBC	42,78 ± 9,923	42,25 ± 9,343
VCM	65,51 ± 3,922	65,15 ± 2,359
HCM	44,81 ± 9,293	44,24 ± 8,694
CHCM	51,08 ± 7,404	50,39 ± 6,696
LEU	1645,0 ± 531,9	1495,0 ± 481,4
SEG	353,6 ± 95,74	324,9 ± 85,83
LINF	2321,0 ± 122,3	2109,0 ± 129,3
MONO	140,6 ± 44,46	102,6 ± 30,19
EOSI	89,40 ± 10,99	99,0 ± 7,937
PLQ	708400 ± 34523	745400 ± 26120
PDW	15,20 ± 0,063	15,22 ± 0,037
RDW-CV	13,14 ± 0,206	13,5 ± 0,178
RDW-SD	29,44 ± 0,299	30,44 ± 0,456
BAS	32,20 ± 1,828	29,2 ± 1,655

**Tabela 3.** Parâmetros bioquímicos dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda

Parâmetros bioquímicos	Grupos	
	Controle	EHFP 2000 mg/kg
GLI	108,80 ± 6,909	108,80 ± 8,052
AST	130,2 ± 11,430	133,2 ± 8,668
ALT	52,80 ± 6,037	56,6 ± 4,400
URE	51,40 ± 2,015	56,20 ± 2,083
CREA	0,6300 ± 0,021	0,64 ± 0,433
PT	4,860 ± 0,092	5,100 ± 0,266
LPA	13,40 ± 1,166	17,4 ± 1,225
AMI	338,8 ± 13,89	288,8 ± 13,53
MG	4,46 ± 0,116	4,460 ± 0,060
ALB	3,18 ± 0,058	3,14 ± 0,050
GLOB	1,680 ± 0,048	1,96 ± 0,290
REL. A/G	1,896 ± 0,052	1,75 ± 0,250
BIL	0,5300 ± 0,043	0,552 ± 0,040
ALP	103,4 ± 11,94	128,4 ± 15,45
GGT	45,40 ± 2,909	52,00 ± 3,808
CKNAC	1136,0 ± 129,8	1131,0 ± 65,34
CKMB	467,4 ± 65,39	616,6 ± 50,38
LDH	1060 ± 59,89	1524 ± 80,77**

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,001 vs. Controle (Teste t Student, não pareado)

**Figura 5.** Temperatura corporal, saturação de oxigênio e pressões arterial dos animais submetidos ao ensaio de toxicidade aguda para *Fridericia platyphylla*



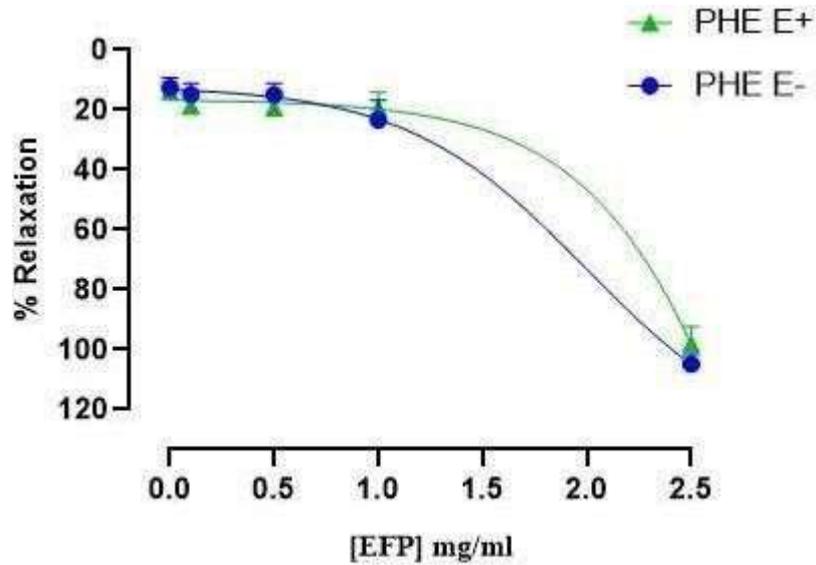
\* $p < 0,05$  (Teste  $t$  Student, não pareado). Temperatura (Gráfico A); Saturação de O<sub>2</sub> (Gráfico B); Pressão arterial (Gráfico C).

## 5.2 Resposta da artéria com e sem endotélio ao extrato de *Fridericia platyphylla*

Realizou-se a pré-contracção arterial induzida por fenilefrina [10<sup>-3</sup>] (PHE), em seguida adicionou-se o extrato e foram obtidas curvas concentração-resposta cumulativas para o EHFP nas concentrações de 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 e 2,5 mg/mL. Essas concentrações foram adicionadas sempre após a observação de um platô na deflexão da curva. Este procedimento foi realizado para anéis de aorta com (E+) e sem (E-) endotélio funcional.

Observou-se um efeito vasorelaxante dependente de concentração e independente de endotélio funcional, não apresentando diferenças significativas.

**Figura 6.** Curva concentração-reposta cumulativa para o extrato hidroalcoólico de *Fridericia platyphylla* em anéis de aorta torácica pré-contraídas com fenilefrina

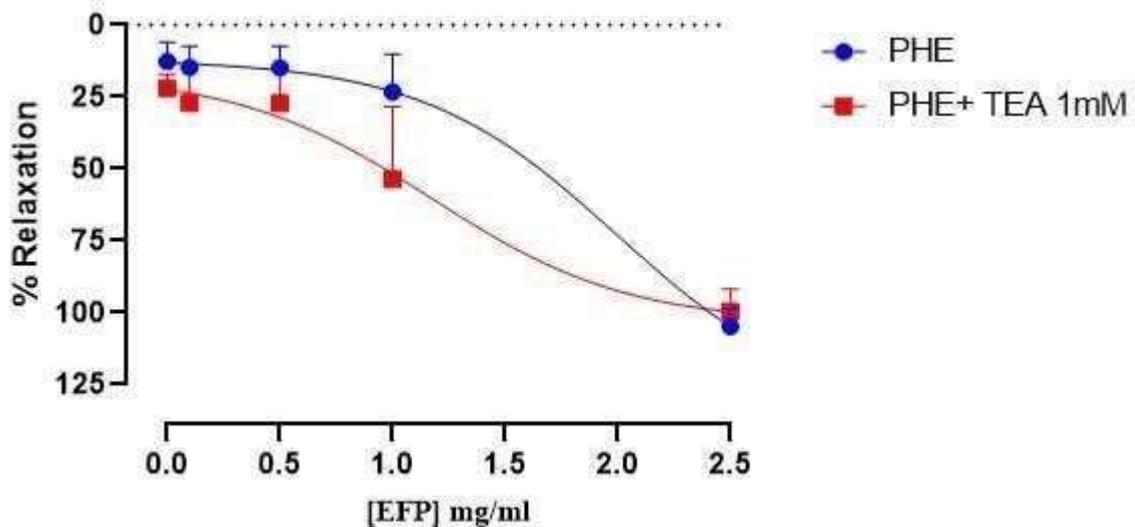


### 5.3 Efeito vasodilatador do extrato de *Fridericia platyphylla* induzido pela Fenilefrina na ausência ou presença do tetraetilamônio

As preparações de artérias foram submetidas ao aumento do tônus vascular, sendo pré-contraídas por Fenilefrina 10-3M, na ausência ou presença do agente farmacológico tetraetilamonio (TEA) 1Mm. Após a contração das preparações foram obtidas curvas concentração-resposta cumulativas para o EFP nas concentrações 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 e 2,5 mg/mL.

O efeito relaxante expresso como a porcentagem de contração induzida por PHE com e sem TEA foi dependente da concentração do EFP e não apresentou diferenças significativas ao comparar os dois grupos. O resultados sugerem que o EHFP produz vasorelaxamento por mecanismo independente dos canais de potássio da membrana.

**Figura 7.** Curva concentração-reposta cumulativa para o extrato hidroalcoólico de *Fridericia platyphylla* em anéis de aorta torácica pré-contraídas com fenilefrina com ou sem tetraetilamônio



## 6 DISCUSSÃO

Este estudo, que teve como objetivo avaliar a toxicidade do extrato das folhas de *Fridericia platyphylla*, além de investigar a composição química do EHFP, encontrou resultados pertinentes para a temática. Através de técnicas cromatográficas, ficou explícito que os flavonoides são a classe de metabólitos secundários majoritários nas folhas do vegetal. Por outro lado, tanto o teste de viabilidade celular quanto os testes de toxicidade aguda em animais demonstraram que o EHFP se comporta de maneira viável para sua utilização.

Os cromatogramas obtidos através da cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector de arranjos de diodos são de suma importância para a caracterização química dos extratos de plantas (Da Rocha et al., 2011; Pereira et al., 2012).

Os resultados de LC-ESI-IT-MS/MS e FIA-ESI-IT-MSn do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla* identificaram uma família de 10 compostos conhecidos, todos da classe dos flavonoides, levando em consideração a relação massa/carga ( $m/z$ ). As análises cromatográficas, utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), também mostraram a presença de um antioxidante natural, a rutina, com alto potencial de auxiliar em diversas funções fisiológicas (Serpelone et al., 2020; Machado et al., 2023).

Métodos para avaliar citotoxicidade de materiais vegetais são desenvolvidos e aprimorados com frequência, porém todos possuem suas limitações e desvantagens (Li et al., 2015). Nesse sentido, a análise da toxicidade celular do EHFP, utilizando o teste colorimétrico MTT, e conhecendo a composição química do extrato em estudo, que é constituída principalmente por compostos fenólicos, permitiu avaliar o efeito citotóxico do EHFP em diversas concentrações e em diferentes tempos de exposição.

Na primeira avaliação, onde as células ficaram expostas ao extrato por 24 horas, nenhuma das concentrações testadas causou inviabilidade às células. Ressalta-se que em todas as concentrações houve um efeito proliferativo, ou seja, quando analisadas no leitor ELISA, constatou-se um significativo aumento do número celular, principalmente nas de 125 µg/mL e 250 µg/mL, significativamente superior ao controle. Na avaliação de 48 horas de incubação, o EHFP também mostrou-se atóxico às células, e em todas as concentrações constatou-se um significativo aumento no número das células, mais expressivo em 62,5 µg/mL, 31,25 µg/mL, 15,62 µg/mL e 7,81 µg/mL.

O resultados permitem destacar, além da expressiva atoxicidade do extrato, que o EHFP possui um efeito proliferativo, o qual precisa ser mais explorado com novos testes e em maiores concentrações. Sendo assim, observou-se que o extrato possui concentrações seguras de serem utilizadas sem perder seus possíveis potenciais farmacológicos e assim o futuro produto derivado pode ser utilizado em seres humanos. Contudo, são necessários testes mais específicos para obtenção de melhores resultados.

No que abrange a utilização de plantas para fins medicinais, nos últimos anos, houve um expressivo avanço no desenvolvimento de medicamentos a base de produtos vegetais. Essa prática envolve todas as classes sociais, destacando a importância de seu uso de maneira segura e eficaz (Santana et al., 2021).

A indústria do ramo farmacêutico tem uma busca constante no desenvolvimento e descobrimento de novos medicamentos – inclusive de bases naturais - e com o auxílio de tecnologias cada vez mais eficientes existe a possibilidade de modificações estruturais desses compostos para melhorar e potencializar sua eficácia, além de torná-los mais seguros para sua utilização (Yunes et al., 2018; Zhang et al., 2018).

Algumas substâncias de origem vegetal podem causar alterações nas atividades do sistema nervoso, avaliados por um conjunto de parâmetros clínicos de toxicidade pré-estabelecidos (Almeida et al., 2006).

A avaliação da toxicidade aguda do EHFP em ratos *Wistar* demonstrou que a administração por via oral (gavagem), em uma única dose de 2.000 mg/kg, não causou mortalidade em nenhum animal.

Ressalta-se que parâmetros neurocomportamentais também foram avaliados durante o experimento, sendo eles: piloereção, contorção abdominal, distensão das patas, convulsão, reflexo palpebral, ereção da calda, cianose, salivação, diarreia, lacrimação, dilatação da pupila, ataxia, analgesia, taquipneia, bradipneia, dispneia, taquicardia, bradicardia, tremores, espasmos, palidez, hiperemia, frêmito vocal, agressividade, reação de fuga e o ato de coçar o fucinho.

Não foram observados comportamentos neurológicos anormais e nem alterações de comportamento nos animais. Esses achados sugerem que a DL50 do EHFP é superior a 2.000 mg/kg de peso corporal.

De acordo com o protocolo da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCD) nº 425, o EHFP pode ser incluído na categoria 5 de toxicidade, considerada baixa (DL50 estimada entre 2.000 - 5.000 mg/kg), visto que não houve óbito de nenhum animal até o dia do procedimento de eutanásia (OCDE, 2008).

Em continuidade, o peso corporal dos animais, consumo de ração, ingestão hídrica e produção de excretas foram quantificados. Em nenhum dos itens avaliados foram encontradas diferenças entre os valores do grupo controle e do grupo tratado com o extrato de *Fridericia platyphylla*. Esses resultados reforçam que o EHFP é atóxico em modelo *in vivo* por via oral durante a avaliação de 14 dias, podendo ser empregado em ensaios experimentais em doses ótimas e seguras de 2.000 mg/kg.

Determinados locais do corpo possuem um maior fluxo sanguíneo, podendo ser afetados em um maior grau por substâncias tóxicas, inviabilizando as estruturas teciduais desses órgãos durante a fase de distribuição e/ou biotransformação (Araújo et al., 2012).

Para analisar essas alterações, os marcadores biológicos são importantes parâmetros bioquímicos na avaliação da função de determinados órgãos, pois

demonstram ou não de lesões nesses locais (Bati et al., 2021).

As determinações da glicose caudal são pontos críticos para monitorar e avaliar a progressão e o risco de doenças que afetam o metabolismo dos carboidratos (Acker et al., 2012). Os achados das dosagens desse parâmetro foram iguais para ambos os grupos do experimento.

O fígado e os rins são alvos importantes de substâncias tóxicas. O fígado em si é um órgão que está intimamente ligado aos danos que substâncias deletérias podem causar ao serem ingeridas, necessitando de uma leitura cuidadosa nos resultados das dosagens dos seus marcadores bioquímicos (Singh et al., 2016; Manaharan et al., 2014).

Aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamil transferase (GGT) são enzimas dosadas através de amostra sanguínea e determinam o funcionamento hepático, demonstrando serem os indicadores de maior eficácia e sensibilidade para o descobrimento de lesão hepatocelular (Chaniad et al., 2022). No presente estudo, não foram encontradas diferença significativa entre os níveis de AST, ALT e GGT.

Para a avaliação de outros parâmetros hepáticos, foram dosados os níveis de bilirrubina total, globulinas, albumina e fosfatase alcalina, onde os valores mostraram-se sem diferença entre os grupos. Esses achados poderiam sinalizar presença de lesões, porém mostram e reforçam que os ratos não apresentaram hepatotoxicidade decorrente do uso oral do extrato da planta.

A mensuração de sinais vitais como pressão arterial, temperatura corporal e saturação de oxigênio são de extrema para avaliar inicialmente o estado do sistema cardiovascular (Silva et al., 2021). Nos testes realizados, esses parâmetros corporais não tiveram diferenças estatisticamente significativas, ratificando que o EHFP não alterou esses dados nos animais.

Estudos mostram que alguns flavonoides contidos em diversos vegetais possuem atividades nefrotóxicas. Níveis alterados dos biomarcadores ácido úrico, creatinina, ureia e magnésio podem indicar um possível mal funcionamento dos rins (Amna et al., 2013).

Nos testes realizados, os níveis de magnésio e ácido úrico apresentaram-se dentro da normalidade, demonstrando que o EHFP não causou alteração renal nos animais. Ainda, as concentrações dos marcadores creatinina e ureia

apresentaram-se dentro dos valores de parâmetros normais, indicando preservação da integridade das células dos rins.

Outro tipo de biomarcadores importantes para a avaliação de toxicidade exógena são os cardíacos, que são substâncias liberadas no sangue quando há presença de doenças ou lesões do músculo cardíaco (Bhatt et al., 2017).

As principais isoenzimas utilizadas na prática clínica para avaliar alteração no miocárdio são a CK-MB e CK-NAC. No presente estudo, ambas as isoenzimas mantiveram-se dentro da normalidade, excluindo a possibilidade de o EHFP ter causado lesão cardíaca. Para avaliar possíveis lesões nas células do músculo esquelético e do miocárdio, a lactato desidrogenase – LDH – é uma enzima frequentemente utilizada, visto que está abundantemente concentrada nesses músculos.

Nas dosagens bioquímicas do presente estudo, a LDH encontra-se aumentada no grupo de animais que recebeu o EHFP, o que pode ser indicativo de uma possível miopatia ou dano na musculatura esquelética. Entretanto, estudos mais específicos de alterações histopatológicas desses tecidos precisam ser avaliados para a confirmação da influência do extrato nessa alteração.

Em continuidade, a avaliação da função pancreática, através de dosagens dos marcadores do pâncreas – as enzimas amilase e lipase - são de extrema importância para a análise da função desse órgão.

Anormalidades nos níveis dos principais lipídeos podem indicar e fornecer informações essenciais para o conhecimento de predisposições para doenças cardíacas nos animais (Ashafa et al., 2012). Foram dosados os lipídeos HDL e LDL, o VLDL, triglicerídeos, colesterol não-HDL e colesterol total; além do mais, foi feita a relação entre os valores de triglicerídeos e HDL e também calculado o índice aterogênico, importante parâmetro de avaliação da presença e/ou risco de aterosclerose (Roca et al., 2024). Os resultados deste estudo demonstram que o lipidograma dos animais testados com o EHFP não apresentou-se alterado em nenhuma das dosagens, reforçando que o EHFP não foi um fator determinante para possíveis alterações lipídicas.

Em estudos que avaliam toxicidade, os parâmetros hematológicos ajudam a determinar se substâncias exógenas, dentre elas os extratos vegetais, para ficar claro se possuem efeitos deletérios nos componentes sanguíneos e explicam

como os compostos químicos afetam esse tecido.

As análises laboratoriais hematológicas também têm importância na avaliação do risco, visto que alterações das células e/ou componentes do sangue dos animais testados podem sinalizar uma posterior toxicidade em seres humanos (Bello et al., 2016; Mlozi et al., 2020). No nosso estudo não foram observadas alterações nos parâmetros hematológicos nos grupos de animais tratados com 2.000 mg/kg do extrato de *Fridericia platyphylla*, sugerindo, assim, que o composto não modifica as células e nem os componentes do sangue.

Os testes para o estudo do efeito vasorelaxante do EHFP, em anéis de aorta isolados de ratos, que foram testados nas concentrações de 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 e 2,5 mg/mL, não apresentou diferenças significativas no vasorelaxamento induzido por PHE nos anéis de aorta com ou sem endotélio. Esse resultado sugere uma resposta quanto ao vasorelaxamento que é independente de endotélio. Além disso, pode-se inferir que o EHFP não possui ação vasorelaxante envolvendo canais de potássio.

Uma característica particular dos fitomedicamentos é a sua composição complexa, ou seja, o fitocomplexo com diferentes efeitos específicos, porém com uma gama mais ampla de efeitos e propriedades curativas que são garantidas por essa composição complexa.

O endotélio vascular é uma camada de células que reveste todo o interior dos vasos sanguíneos. Isso faz com que esse endotélio desempenhe algumas funções que são indispensáveis para a regulação do tônus vascular, principalmente (Vanhoutte, 2017). Quando testadas as diferentes concentrações do EHFP para averiguar seu efeito vasorelaxante, induzido por PHE, em anéis de aorta de ratos, não foram notadas diferenças significantes nos anéis com ou sem endotélio. Esse achado significa que o efeito vasorelaxante do extrato é independente de endotélio. Além disso, pode-se inferir que o EHFP não possui ação vasorelaxante envolvendo canais de potássio e que o efeito achado foi dependente da concentração do extrato.

A musculatura lisa vascular apresenta uma densidade elevada para receptores alfa-adrenérgicos que, através da regulação desses receptores, tem-se a regulação do tônus vascular. Ressalta-se a importância dos canais de cálcio voltagem-dependentes de membrana e também a participação dos canais de

potássio. Para tanto, foi avaliado, nesse estudo, a capacidade vasorelaxante para o EHFP.

Os canais de cálcio dependentes de voltagem são os principais responsáveis pela entrada de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Quando esses canais são abertos, ocorre um influxo de íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) para o interior da célula. O aumento da concentração intracelular de cálcio leva à ativação da enzima calmodulina, que, por sua vez, ativa a miosina quinase. Essa enzima fosforila a cadeia leve da miosina, permitindo a interação entre actina e miosina e resultando na contração do músculo liso vascular (Berne et al., 2018).

Por sua vez, os canais de potássio ( $\text{K}^+$ ) são importantes para a repolarização da membrana celular e para a modulação do tônus vascular. Quando os canais de potássio são abertos, ocorre um efluxo de íons potássio para fora da célula, o que leva à hiperpolarização da membrana celular. Essa hiperpolarização reduz a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo o influxo de cálcio e, conseqüentemente, promovendo o relaxamento do músculo liso vascular (Tykocki et al., 2017).

Os receptores alfa-1-adrenérgicos desempenham um papel crucial na regulação da contratilidade do músculo liso, especialmente no sistema cardiovascular. São ativados por catecolaminas, como a norepinefrina (Jackson et al., 2018). Sendo assim, o uso da fenilefrina, uma catecolamina sintética, se deu por esse motivo.

Para início da elucidação do mecanismo de ação do EHFP, foi testado seu efeito vasodilatador induzido pela Fenilefrina realizando-se uma pré-contração. Ressalta-se que o teste foi realizado na presença ou ausência do tetraetilamônio (TEA).

Nossos resultados mostram que o EHFP promove um vasorelaxamento dependente de concentração e independente da presença de endotélio. Esse achado é importante para inferir que, provavelmente, o extrato de *Fridericia platyphylla* apresenta compostos bioativos que possam desencadear efeitos anti-hipertensivos e que possivelmente possam agir sobre a musculatura lisa vascular alfa-1-adrenérgicos ou até mesmo no influxo de cálcio nessas células. Isso contribui para a validação científica dessa espécie vegetal como possível

ferramenta biológica e farmacológica para futuras alternativas terapêuticas em distúrbios cardiovasculares, como a hipertensão arterial.

Sendo assim, é de suma importância o estudo e a elucidação do mecanismo farmacológico do efeito que o EHFP desencadeou nos anéis aórticos, levando-os ao vasorelaxamento. Ressalta-se que o teste foi realizado na presença ou ausência do tetraetilamônio (TEA), que bloqueia os canais de potássio, impedindo o efluxo de  $K^+$  e, conseqüentemente, inibindo a hiperpolarização.

Nessa etapa, o efeito de vasorelaxamento também foi dependente da concentração do extrato e não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Com isso, pode-se inferir que o EHFP não possui ação vasorelaxante envolvendo canais de potássio. Com esses dados, o efeito vasorelaxante do extrato se dá por outra (s) via (s), carecendo de mais estudos complementares para a devida elucidação dessa ação do EHFP no vasorelaxamento. Esse efeito vasorelaxante contribui para a validação do potencial biológico da espécie em doenças cardiovasculares.

## 7 CONCLUSÕES

Os dados obtidos através do presente estudo demonstraram claramente que o extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla*, de acordo com as análises cromatográficas para identificação e caracterização química de seus componentes, possui flavonoides como metabólitos secundários majoritários.

Nos testes de toxicidade aguda os resultados foram claros ao demonstrar que o EHFP não apresentou efeitos decorrentes de toxicidade nos parâmetros renais, hepáticos e cardíacos. Todos os parâmetros hematológicos mantiveram-se em conformidade, ratificando que o extrato não causou alterações nos componentes e/ou nas células sanguíneas. Ressalta-se ainda que o peso corporal, ingestão hídrica, excreção de fezes e consumo de ração também não foram alterados, assim como a temperatura corporal dos animais, saturação de oxigênio e pressão arterial sistólica e diastólica. Por fim, as funções neurológicas e comportamentais também ficaram preservadas. Isto significa que a DL50 do EHFP é superior a 2.000 mg/kg, uma vez que nenhum animal veio a óbito decorrente da administração por via oral do extrato.

Resalta-se que o vasorelaxamento observado nas artérias isoladas foi dependente da concentração do EHFP, e que esse efeito foi independente da presença de endotélio. E, na presença do bloqueador de canais de potássio, o efeito vasorelaxante não apresentou diferenças significativas. Sendo assim, a ação não se deu através desses canais

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C. A. D. L. Revisão bibliográfica sobre caracterização de fitoterápicos com potencial de uso para emagrecimento, (2018).

ALMEIDA RN, Oliveira TML. Triagem Farmacológica Comportamental. In: Almeida R N. **Psicofarmacologia**. Fundamentos Práticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

ARAÚJO, T. A. S. Atividade antioxidante de plantas medicinais da Caatinga e Mata Atlântica: aspectos etnobotânicos e ecológicos. 2012. 138 f. Tese (**Doutorado em Ciências Farmacêuticas**), Universidade Federal De Pernambuco, Recife, 2012.

ARBELÁEZ, L. F. G., PARDO, A. C., FANTINELLI, J. C., SCHINELLA, G. R., MOSCA, S. M., & RÍOS, J. L. Cardioprotection and natural polyphenols: an update of clinical and experimental studies. **Food & function**, 9(12), 6129-6145, (2018).

ACKER, Carmine Inês. **Efeitos farmacológicos do disseleneto de difenila em modelos de toxicidade induzida por organofosforados em ratos**. 2012.

AMNA, O.F.; Nooraain, H.; Noriham, A.; Azizah, A.; Husna, R.N. Acute and oral subacute toxicity study of ethanolic extract of *Cosmos caudatus* leaf in Sprague Dawley rats. *Int. J. Biosci. Biochem. Bioinform.* 2013, 3, 301–305.

ASHAFA AO, Orekoya LO, Yakubu MT. Toxicity profile of ethanolic extract of *Azadirachta indica* stem bark in male Wistar rats. **Asian Pac J Trop Biomed.** 2012 Oct;2(10):811-7. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60234-2. PMID: 23569852; PMCID: PMC3609225.

BATI, B. et al. Efeitos de *Gundelia tournefortii* L. em parâmetros bioquímicos, atividades antioxidantes e danos ao DNA em um modelo de obesidade experimental de rato. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, p. e251198, 2021.

BORGES, A. C., FERES, T., VIANNA, L. M., & PAIVA, T. B. (1999). Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. **Hypertension**, 34(4), 897-901.

BAHIA, L. AND D. V. ARAÚJO. "Impacto econômico da obesidade no Brasil." **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto** 13(1) (2014).

Chaniad P, Phuwajaroanpong A, Plirat W, Techarang T, Chukaew A, Punsawad C. In vivo assessment of the antimalarial activity and acute oral toxicity of an ethanolic seed extract of *Spondias pinnata* (L.f.) Kurz. **BMC Complement Med Ther.** 2022 Mar 16;22(1):72. doi: 10.1186/s12906-022-03546-9. PMID:

35296314; PMID: PMC8928678.

CORREA, J. L., DA SILVA FERREIRA, W. F., DE OLIVEIRA, E. C., & DE ALMEIDA DUTRA, D. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes: uma análise sobre a importância da enfermagem. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, 12(11), 183-203, (2018).

DADASHPOUR, Mehdi et al. Emerging importance of phytochemicals in regulation of stem cells fate via signaling pathways. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 11, p. 1651-1668, 2017.

DA SILVA, Ádilus Danilo Fernandes et al. Uso e eficácia de plantas medicinais com ações em doenças cardiovasculares e em Diabetes Tipo 2: Panax Ginseng, Curcuma Longa, Adonis Vernalis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 86526-86549, 2021.

DIAS, C. J., COSTA, H. A., DIAS-FILHO, C. A. A., FERREIRA, A. C., RODRIGUES, B., IRIGOYEN, M. C., ... & MOSTARDA, C. T. Carvacrol reduces blood pressure, arterial responsiveness and increases expression of MAS receptors in spontaneously hypertensive rats. **European journal of pharmacology**, 174717, (2021).

DIAS-FILHO, C. A. A., SOARES, N. D. J. S., BOMFIM, M. R. Q., JOSÉ DIAS, C., VIDAL, F. C. B., MAGALHAES, B. C., ... & MOSTARDA, C. T.. The effect of family history of hypertension and polymorphism of the ACE gene (rs1799752) on cardiac autonomic modulation in adolescents. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 48(2), 177-185, (2021).

DA CRUZ, M. D. C. O., BRANDÃO, G., DE ALMEIDA DUTRA, D., OSELAME, C., & NEVES, E. B. Fatores de risco cardiovascular em universitários. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, 11(63), 179-186, (2017).

DA ROCHA, C. Q., VILELA, F. C., CAVALCANTE, G. P., SANTA-CECÍLIA, F. V., SANTOS-E-SILVA, L., DOS SANTOS, M. H., & GIUSTI-PAIVA, A.. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau roots. **Journal of ethnopharmacology**, 133(2), 396-401,(2011).

DA SILVA, Ádilus Danilo Fernandes et al. Uso e eficácia de plantas medicinais com ações em doenças cardiovasculares e em Diabetes Tipo 2: Panax Ginseng, Curcuma Longa, Adonis Vernalis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 86526-86549, 2021.

DE MENEZES FILHO, Antonio Carlos Pereira. Avaliação química, antifúngica e antioxidante do óleo essencial da flor de *Fridericia platyphylla* (Cham.) LG Lohmann. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 1, 2020.

DERBALI, A., MNAFGUI, K., AFFES, M., DERBALI, F., HAJJI, R., GHARSALLAH, N. & EL FEKI, A.. Cardioprotective effect of linseed oil against isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats: a biochemical and electrocardiographic study. **Journal of physiology and biochemistry**, 71(2), 281-288, (2015).

EFFERTH, T. et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. **Oncotarget**, v. 8, n. 30, p. 50284-50304, jul. 2017.

EID, Peter Samuel et al. Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. **Heart Failure Reviews**, v. 26, n. 1, p. 127-136, 2021.

Gurney, A.M. 1994. Mechanisms of drug-induced vasodilation. **Journal of Pharmacy & Pharmacology**, 46, 242-251.

HAMED, A. N. E.; MAHMOUD, B. K.; SAMY, M. N.; KAMEL, M. S. An extensive review on genus "Tabebuia", family bignoniaceae: Phytochemistry and biological activities (1967 to 2018). **Journal of Herbal Medicine**, v. 24, p. 100410, 2020.

HENRIQUE, Camila Y. et al. O gênero *Fridericia* (Bignoniaceae): Composição química e potencial biológico. **Química Nova**, v. 47, n. 1, p. e-20230088, 2024.

Jackson, W.F. 2005. Potassium channel in peripheral microcirculation. **Microcirculation**, 12, 113-127.

Karaki, H., Ozaki, H., Hori, M., Mitsui-Saito, M., Amano, K., Harada, K. Miyamoto, S., Nakazawa, H., Won, K.J., Sato, K., 1997. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. **Pharmacology Review** 49, 157-230.

KAEHLER, Miriam; MICHELANGELI, Fabián A.; LOHMANN, Lúcia G. Fine tuning the circumscription of *Fridericia* (Bignoniaceae, Bignoniaceae). **Taxon**, v. 68, n. 4, p. 751-770, 2019.

LI W, Zhou J, Xu Y. Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. **Biomed Rep** 2015; 3: 617–620. Crossref. PubMed.

LOHMANN, Lúcia Garcez. UNTANGLING THE PHYLOGENY OF NEOTROPICAL LIANAS (BIGNONIEAE, BIGNONIACEAE). **American Journal of Botany**, v. 93, n. 2, p. 304–318, 2006.

MACHADO JÚNIOR, Rogério José et al. Cytoprotective effect of *Fridericia chica* (Bonpl.) LG Lohmann extract associated with geranylgeraniol enriched-fraction from *Bixa orellana* L. on epithelial cells treated with bisphosphonate. **Natural product research**, v. 37, n. 16, p. 2776-2781, 2023.

MALACHIAS, MVB. Associação Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: SBC - Tecnologia da Informação e Comunicação. 7. ed. Rio de Janeiro: Sbc - **Tecnologia da Informação e Comunicação**, 2016. 103 p. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05\\_HIPERTENSAO\\_ARTERIAL.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf). Acesso em: 28 de janeiro. 2024.

MANAHARAN T, Chakravarthi S, Radhakrishnan AK, Palanisamy UD. Avaliação da toxicidade *in vivo* de um extrato padronizado de folha de *Syzygium aqueum*. **Representante Toxicol** 2014; **1**:718–725. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.09.006.

MIRANDA, Nathielle et al. Pheophorbide a, a compound isolated from the leaves of *Arrabidaea chica*, induces photodynamic inactivation of *Trypanosoma cruzi*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 19, p. 256-265, 2017.

MONTEIRO, F. D. S., COSTA, J. R. D. S., MARTINS, L. J. A., ROCHA, C. Q., BORGES, A. C. R., & BORGES, M. O. D. R.. Hydroalcoholic extract of leaves of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau present antispasmodic activity mediated through calcium influx blockage. **Rev. ciênc. farm. básicaapl**, 13-13, (2020).

NOGUEIRA, I. DE C. S., ALVES, A. V., DUQUE, A. P., OLIVEIRA, G. M. C., CELENTE, F., MOTTA, I., GORETTI, N. C., DI LEONE, C. N., RODRIGUES JUNIOR, L. F., & CARVALHO, A. C. A.. Tabagismo e Doenças Cardiovasculares. **OnScience**, 1(1), 1–9, (2021).

NUNES, Higor Lopes et al. Characterization of the *in vitro* cytotoxic effects of brachydins isolated from *Fridericia platyphylla* in a prostate cancer cell line. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 83, n. 15-16, p. 547-558, 2020.

POLANCZYK, Carisi Anne. Epidemiologia das doenças cardiovasculares no Brasil: a verdade escondida nos números. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 161-162, 2020.

REZENDE-JÚNIOR, L. M., ANDRADE, L. M. D. S., LEAL, A. L. A. B., MESQUITA, A. B. D. S., SANTOS, A. L. P. D. A. D., NETO, J. D. S. L., ... & BARRETO, H. M.. Chalcones isolated from *Arrabidaea brachypoda* flowers as inhibitors of NorA and MepA multidrug efflux pumps of *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, 9(6), 351, (2020).

SANTANA, Martin Dharlle Oliveira et al. O Poder das Plantas Medicinais: uma Análise Histórica e Contemporânea sobre a Fitoterapia na visão de Idosas. **Multidebates**, v. 2, n. 2, p. 10-27, 2018.

SANT'ANNA, L. S.. Composicao fitoquimica e investigacao da farmacodinamica do extrato aquoso da Campomanesia xanthocarpa sobre o sistema cardiovascular em ratos. (2017).

SANTOS-MIRANDA, Artur (Ed.). Para Onde Vamos com os Produtos Naturais? Explorando o Verdadeiro Potencial de Novos Medicamentos Derivados de Plantas no Campo Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 2, p. 305-306, 2022.

Saponara, S., Testai, L., Iozzi, D., Martinotti, E., Martelli, A., Chericoni, S., Sgaragli, G., Fusi, F., Calderone, V. 2006. (+/-)-Naringenin as large conductance  $Ca^{2+}$ - activated  $K^{+}$  ( $BK_{Ca}$ ) channel opener in vascular smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology*, 149, 1013–1021.

SENIGALIA, Ritielly Laiany Carvalho et al. Toxicidade de extratos vegetais de plantas do cerrado de uso medicinal. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55308-55317, 2020.

SERPELONI, J. M. et al. *Fridericia platyphylla* (Cham.) LG Lohmann root extract exerts cytotoxic and antiproliferative effects on gastric tumor cells and downregulates BCL-XL, BIRC5, and MET genes. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 3, p. 338-354, 2020.

SERRELI, Gabriele; DEIANA, Monica. Role of dietary polyphenols in the activity and expression of nitric oxide synthases: A review. **Antioxidants**, v. 12, n. 1, p. 147, 2023.

SHEN, Z., GENG, Q., HUANG, H., YAO, H., DU, T., CHEN, L., ... & SHI, P.. Antioxidative and cardioprotective effects of Schisandra chinensis bee pollen extract on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. **Molecules**, 24(6), 1090, (2019).

SILVA, Paula Letícia Braga et al. **Toxicidade oral aguda e avaliação dos efeitos pressóricos e renais causados pela oncocalyxona A**. 2021.

SIMÕES, C. M. O., SCHENKEL, E. P., DE MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A., & PETROVICK, P. R.. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. **Artmed Editora**. (2016).

SIMONYTE, S., R. KUCIENE, J. MEDZIONIENE, V. DULSKIENE AND V. LESAUSKAITE. "Reninangiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents." **BMC medical genetics** 18(1): 100, (2017).

SINGH, Balwinder et al. Compostos bioativos na banana e seus benefícios para a saúde associados – Uma revisão. **Química Alimentar** , v. 206, pág. 1-11, 2016.

PEREIRA, José. MORFOLOGIA DE Jacaranda copaia (AUBL.) D. DON (BIGNONIACEAE): UMA ESPÉCIE MEDICINAL EM ALTA FLORESTA, MATO GROSSO. **Enciclopédia Biosfera**, v. 18, n. 37, 2021.

RODRIGUES, C. D. P.. "Avaliação anticancerígena de um flavonóide raro isolado das raízes de *Fridericia platyphylla* (Cham.) **LG Lohmann em linhagem de células de próstata.**" (2019).

YAO, Y., LIU, T., YIN, L., MAN, S., YE, S., & MA, L. Polyphenol-Rich Extract from Litchi chinensis Seeds Alleviates Hypertension-Induced Renal Damage in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 69(7), 2138-2148, (2021).

SANT'ANNA, L. S.. Composicao fitoquimica e investigacao da farmacodinamica do extrato aquoso da *Campomanesia xanthocarpa* sobre o sistema cardiovascular em ratos. (2017).

SHEN, Z., GENG, Q., HUANG, H., YAO, H., DU, T., CHEN, L., ... & SHI, P.. Antioxidative and cardioprotective effects of *Schisandra chinensis* bee pollen extract on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. **Molecules**, 24(6), 1090, (2019).

SIMÕES, C. M. O., SCHENKEL, E. P., DE MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A., & PETROVICK, P. R.. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.* **Artmed Editora.** (2016).

SIMONYTE, S., R. KUCIENE, J. MEDZIONIENE, V. DULSKIENE AND V. LESAUSKAITE. "Reninangiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents." **BMC medical genetics** 18(1): 100, (2017).

RODRIGUES, C. D. P.. "Avaliação anticancerígena de um flavonóide raro isolado das raízes de *Fridericia platyphylla* (Cham.) **LG Lohmann em linhagem de células de próstata.**" (2019).

YAO, Y., LIU, T., YIN, L., MAN, S., YE, S., & MA, L. Polyphenol-Rich Extract from Litchi chinensis Seeds Alleviates Hypertension-Induced Renal Damage in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 69(7), 2138-2148, (2021).

YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V (Org.). **Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia**. 4. Ed. rev. e ampl. Itajaí, SC. Univali, 2014, 496 p.

SIMONYTE, S., R. KUCIENE, J. MEDZIONIENE, V. DULSKIENE AND V. LESKAUSKAITE. "Reninangiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents." **BMC medical genetics** 18(1): 100, (2017).

RODRIGUES, C. D. P.. "Avaliação anticancerígena de um flavonóide raro isolado das raízes de *Fridericia platyphylla* (Cham.) **LG Lohmann em linhagem de células de próstata**." (2019).

YAO, Y., LIU, T., YIN, L., MAN, S., YE, S., & MA, L. Polyphenol-Rich Extract from Litchi chinensis Seeds Alleviates Hypertension-Induced Renal Damage in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 69(7), 2138-2148, (2021).

YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V (Org.). **Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia**. 4. Ed. rev. e ampl. Itajaí, SC. Univali, 2014, 496 p.

VINDAS-GUERRERO S, ALFARO-CAMPOS GC. Caso de infección por virus Zika con alteración neurológica. **Acta Médica Costarricense**, 60(3):136-138; 2018.

WANI, Shahnawaz Ahmad; IQBAL, Haris; BASIR, Seemi Farhat. Mechanism of flavonoids action in smooth muscle relaxation. *wjpps*, v. 6, p. 514-550, 2017.

WILL RB, MENDES IR, MOTTA OJR, PEREIRA SO, ASSUNÇÃO MN, SANTANA LA. **Chikungunya**. *Saúde Dinâmica*, 3(1):35-48; 2021.

World Health Organization. (WHO). Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. **World Health Organization. Geneva**; 2018. [Internet] [Cited in 2024 May 13].

ZHANG, Shugang et al. A uréia de liberação controlada reduziu a lixiviação de nitrogênio e melhorou a eficiência do uso de nitrogênio e o rendimento do arroz semeado diretamente. **Revista de Gestão Ambiental** , v. 220, pág. 191-197, 2018.

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
Av. dos Portugueses, 1966, - Bairro Vila Bacanga, São Luis/MA, CEP 65080-805  
Telefone: (98) 3272-8000 - <https://www.ufma.br>

Certificado Eletrônico nº 0943286/2024/CEUA/CCBS  
NUP 23115.019856/2023-61.



### CERTIFICADO



CIAEP: 02.0341.2019

Certificamos que a proposta intitulada: “**Bioprospecção do extrato das folhas de *Fridericia platyphylla* na cardioprevenção em roedores e obtenção de bioprodutos**” Processo n. 23115.019856/2023-61, sob a responsabilidade da **Profa. Dra. Rachel Melo Ribeiro**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto no 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão, **na reunião realizada em 06/02/2024**.

We certify the proposal: “**Bioprospecting of *Fridericia platyphylla* leaf extract for cardioprevention in rodents and obtaining bioproducts**”, Process n. 23115.019856/2023-61, under the responsibility of **Profa. Dra. Rachel Melo Ribeiro**, which involves the production, maintenance or use of animals belonging to the phylum Chordata, sub-phylum Vertebrata (except human beings) for scientific research purposes (or teaching) - is following Law No. 11,794, of October 8, 2008, Decree No. 6.899, of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animals Use of the Federal University of Maranhão (CEUA - UFMA), **in meeting of 02/06/2024**.

## ANEXO 2 – COMPROVANTE DE CADASTRO DE ACESSO - SISGEN



**Ministério do Meio Ambiente  
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

**Comprovante de Cadastro de Acesso  
Cadastro nº A451DE4**

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **A451DE4**  
 Usuário: **Cláudia Quintino da Rocha**  
 CPF/CNPJ: **068.952.376-90**  
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**  
 Finalidade do Acesso:  
 Pesquisa Científica     Bioprospecção     Desenvolvimento Tecnológico

**Espécie**

**Arrabidaea brachypoda**

Título da Atividade: **Estudo Químico e Biológico de Arrabidaea brachypoda**

**Equipe**

<b>Cláudia Quintino da Rocha</b>	<b>UFMA</b>
<b>MILENA BOTELHO PEREIRA SOARES</b>	<b>FIOCRUZ</b>
<b>Emerson Ferreira Queiroz</b>	<b>Université de Genève</b>
<b>Wagner Vilegas</b>	<b>Unesp</b>
<b>Jean-Luc.Wolfender</b>	<b>Université de Genève</b>
<b>Marcelo Henrique Dos Santos</b>	<b>Universidade Federal de Viçosa</b>
<b>Maria Perpétua Oliveira Ramos</b>	<b>UNIPAM</b>
<b>Giovanna Barbarini Longato</b>	<b>UFS</b>

Data do Cadastro: **03/10/2018 08:39:50**  
 Situação do Cadastro: **Concluído**



Conselho de Gestão do Patrimônio Genético  
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **10:03 de 05/11/2018**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO  
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO  
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL  
 ASSOCIADO - **SISGEN**

## Revisão sistemática

Para identificar os artigos, realizou-se uma busca sistemática da literatura nos bancos de dados do PubMed, Scielo e Google acadêmico. A pesquisa limitou-se a artigos escritos nos últimos 10 anos; assim, foram incluídos artigos publicados entre setembro de 2013 e agosto de 2023. Utilizou-se os seguintes descritores para busca: “Fridericia platyphylla” AND “extrato”; “Fridericia platyphylla” AND “doenças cardiovasculares”; “Arrabidaea brachypoda” AND “extrato”; “Arrabidaea brachypoda” AND “doenças cardiovasculares” e seus correlatos em inglês. Além disso, a digitalização das listas de referências foi realizada a partir dos estudos recuperados para identificar quaisquer artigos que possam ter sido perdidos na busca na literatura.

Após as buscas, todos os registros foram importados para o software EndNote e os artigos duplicados foram removidos. Para selecionar apenas os estudos relevantes, os títulos e resumos de todas as citações identificadas pela pesquisa bibliográfica foram realizados de forma independente por dois pesquisadores.

Para os aspectos de caracterização dos estudos incluídos, adotaram-se os seguintes critérios como os mais importantes: tipo de estudo, objetivo do estudo, administração do extrato e efeitos do tratamento. Todos os dados necessários para a caracterização serão organizados e apresentados em forma de tabela (dados não mostrados).

Em relação a busca de artigos científicos com a utilização dos descritores foram encontrados 842 resultados. Deste total, os resultados associados ao descritor *A.brachypoda* obteve o maior número de resultados. Nesta perspectiva, a base de dados Google Scholar obteve a maior quantidade de resultados (820), seguido por PubMed (20) e por fim Scielo (02). Em suma, foram identificados e selecionados 18 artigos científicos para minuciosa descrição neste estudo de Revisão.



ACS Omega - onbehalf@manuscriptcentral.com

para andressa.cfer21, marques.raphaf, mim, jhonata.cm, rebekha.matos, kellen.farias, ludmila.tavares, mateus.balbino, lara.posaapp, julia.xavier, joel.felix, claudiarocha3, melo.racht

6 de mar. de 2025, 09:52 (há 4 dias)

06-Mar-2025

Journal ACS Omega

Manuscript ID: ao-2025-02027m

Title: "Therapeutic Potential of Fridericia platyphylla: An Integrative Review of The Effects of Crude Extracts and Isolated Phytochemicals in Different Experimental Models"

Authors: Ferreira, Andressa, Furtado Marques, Raphael, Dutra Cunha, Icaro, Moura, Jhônata, Oliveira, Rebekha, Farias da Luz, Kellen, Silva, Ludmila, de Carvalho, Mateus, Andrade, Lara, Xavier, Júlia, Diniz Filho, Joel, ROCHA, CL&Aacute;UDIA QUINTINO, Ribeiro, Rachel

Manuscript Status: Submitted

Dear Dr. Ferreira:

Your manuscript has been successfully submitted to ACS Omega, a multidisciplinary, open access journal for the publication of original and scientifically valid research. The journal offers expedited editorial decision-making and immediate open availability. Authors can rapidly publish their important research results and broadly distribute them to the global scientific community. Please note that there are publishing charges associated with this journal. Details can be found at <http://acsopencience.org>. Should your manuscript be accepted, you will be required to pay for the Article Publishing Charges prior to publication. Authors may qualify for discounts. Article Publishing Charges are waived for invited Editorials and Perspectives.

## ANEXO 3 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CADERNO PEDAGÓGICO - QUALIS A2



### DECLARAÇÃO

Caderno Pedagógico, ISSN 1983-0882, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado Prospecção tecnológica: perspectivas na utilização de *Fridericia platyphylla* para o tratamento de distúrbios cardiovasculares de autoria de Andressa Coelho Ferreira, Icaro Rodrigo Dutra Cunha, Jhonata Costa Moura, Raphael Furtado Marques, Mateus Balbino Barbosa de Carvalho, Ellen Caroline da Silva Penha, Carlos Alberto Alves Dias Filho, Carlos José Moraes Dias, Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior, Raphael Ferreira Faleiro, Enio Fernandes Aragão Soares, Joicy Cortez de Sá Sousa, Claudia Quintino da Rocha, Marilene da Rocha Borges, Rachel Melo Ribeiro, foi publicado no v.21, n.10, de 2024.

A revista é on-line, e os artigos podem ser encontrados ao acessar o link:

<https://ojs.studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/cadped/issue/view/124>

DOI: [https://doi.org/\\$doi\\_link](https://doi.org/$doi_link)

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Curitiba, outubro 7, 2024.

Equipe Editorial



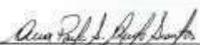
## ANEXO 4 – CERTIFICADOS DE PARTICIPAÇÃO E APRESENTAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS



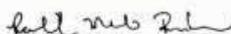
**I SIMPÓSIO  
NACIONAL EM  
CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**  
22 A 24 DE NOVEMBRO DE 2023

### CERTIFICADO

Certificamos que **Icaro Rodrigo Dutra Cunha** participou do **I SIMPÓSIO NACIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**, com o tema "*O Maranhão na popularização e desenvolvimento científico e a sua importância na capacitação dos profissionais da saúde*", realizado nos dias 22 a 24 de Novembro de 2023, na Universidade Federal do Maranhão Campus Dom Delgado, na cidade de São Luís do Maranhão, com uma carga horária de 20 horas.



**Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos**  
Presidente do I SINCISAMA



**Rachel Melo Ribeiro**  
Vice-Presidente do I SINCISAMA



**Rafael Cardoso Carvalho**  
Coordenador da Comissão Científica





Certification by Galcá



ISBN: 978-65-89463-68-9



## AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Fridericia platyphylla* EM RATOS

**Icaro R. Dutra Cunha**<sup>1</sup> (Univ. Federal do Maranhão – [icaro.dutra@discente.ufma.br](mailto:icaro.dutra@discente.ufma.br))

**Kellen J. F. Da Luz**<sup>2</sup> (Universidade Federal do Maranhão – [kellen.farias@discente.ufma.br](mailto:kellen.farias@discente.ufma.br))

**Rebekha M. Oliveira**<sup>2</sup> (Univ. Federal do Maranhão – [rebekha.matos@discente.ufma.br](mailto:rebekha.matos@discente.ufma.br))

**Mateus B. B. de Carvalho**<sup>2</sup> (Univ. Federal do Maranhão – [mateus.balbino@discente.ufma.br](mailto:mateus.balbino@discente.ufma.br))

**Andressa C. Ferreira**<sup>3</sup> (Univ. Federal do Maranhão – [andressa.cf@discente.ufma.br](mailto:andressa.cf@discente.ufma.br))

**Rachel Melo Ribeiro**<sup>4</sup> (Universidade Federal do Maranhão – [melo.rachel@ufma.br](mailto:melo.rachel@ufma.br))



## II SIMPÓSIO NACIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE & I SIMPÓSIO NACIONAL EM CIÊNCIAS DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO E CIÊNCIAS DA SAÚDE

11 a 13 de dezembro de 2024, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA

Certificamos que **Icaro Rodrigo Dutra Cunha**, participou com êxito do evento II Simpósio Nacional em Ciências da Saúde e I Simpósio de Animais de Laboratório e Ciências da Saúde realizado no Auditório Central da Universidade Federal do Maranhão, na cidade de São Luís - MA, no período de 11 a 13 de dezembro de 2024, contabilizando carga horária total de 24 horas.

São Luís (MA), 13 de dezembro de 2024.

Verifique o código de autenticidade 18219116.85446031.6.8.82191168544603168 em <https://www.even3.com.br/documentos>

Prof. Dra. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos  
Presidente do II Simpósio Nacional em Ciências da Saúde

Prof. Dra. Rachel Melo Ribeiro  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho  
Presidente do I Simpósio Nacional em Ciências de Animais de Laboratórios e Ciências da Saúde





## II SIMPÓSIO NACIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

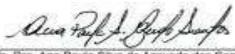
& I SIMPÓSIO NACIONAL EM CIÊNCIAS DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO E CIÊNCIAS DA SAÚDE

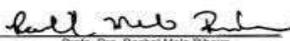
**11 a 13 de dezembro de 2024, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA**

Certificamos que a submissão intitulada **ESTUDO TOXICOLÓGICO PRÉ-CLÍNICO DE ESPÉCIES VEGETAIS: UMA ANÁLISE BIOQUÍMICA E HEMODINÂMICA**, de autoria **Icaro Rodrigo Dutra Cunha, Andressa Coelho Ferreira, Mateus Balbino Barbosa de Carvalho, Rebekha Matos Oliveira, Ludmila Tavares dos Santos Silva e RACHEL MELO RIBEIRO**, foi apresentada por **Icaro Rodrigo Dutra Cunha**, no evento **II Simpósio Nacional em Ciências da Saúde e I Simpósio de Animais de Laboratório e Ciências da Saúde**, apresentando na Modalidade **POSTER** e Área Temática **Biotecnologia aplicada ao estudo de produtos naturais e sintéticos**.

São Luís, 11/12/2024 a 13/12/2024

Verifique o código de autenticidade 18219112.85446031.8645278.8.82191128544603186452788 em <https://www.even3.com.br/tocoumerioa>

  
 Profa. Dra. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos  
 Presidente do II Simpósio Nacional em Ciências da Saúde

  
 Profa. Dra. Rachel Melo Ribeiro  
 Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

  
 Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho  
 Presidente do I Simpósio Nacional em Ciências de Animais de Laboratório e Ciências da Saúde

