



Universidade Federal de Sergipe

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**AÇÃO CENTRAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE *LIPPIA ALBA* NO CONTROLE  
CARDIOVASCULAR**

**FREED ALBERTO SANTOS MELO**

**ARACAJU-SE**

**2015**



Universidade Federal de Sergipe

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**AÇÃO CENTRAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE *LIPPIA ALBA* NO CONTROLE  
CARDIOVASCULAR**

**FREED ALBERTO SANTOS MELO**

Monografia apresentada ao Departamento de  
Medicina da Universidade Federal de Sergipe  
como pré-requisito obrigatório para obtenção  
de título de bacharel em Medicina

**Orientador: Prof. Dr. Waldecy de Lucca Junior**

**ARACAJU-SE**

**2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**FREED ALBERTO SANTOS MELO**

**AÇÃO CENTRAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE *LIPPIA ALBA* NO CONTROLE  
CARDIOVASCULAR**

**Aprovada em:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Monografia apresentada ao Departamento de  
Medicina da Universidade Federal de Sergipe  
como pré-requisito obrigatório para obtenção  
de título de bacharel em Medicina

---

Orientado: Freed Alberto Santos Melo

---

Orientador: Prof. Dr. Waldecy de Lucca Junior

**BANCA EXAMINADORA**

---

---

---

**ARACAJU-SE**

**2015**

Dedico este trabalho ao meu pai, Humberto de Souza Melo (*in memoriam*) e à minha mãe, Maria Delma Santos, por terem me dado a oportunidade de sonhar e sonharem junto comigo, por não medirem esforços para que fosse possível a realização do nosso sonho.

*“Aqueles que passam por nós não vão sós.  
Deixam um pouco de si, levam um pouco de  
nós.”*

*Antoine de Saint-Exupéry*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por terem me dado educação, ensinado valores e condições para que eu pudesse trilhar esse caminho.

Aos meus irmãos, por me apoiarem nessa caminhada para o futuro profissional, ajudarem a erguer a cabeça sempre que a vida jogou-me pra baixo.

Ao meu orientador, Waldecy de Lucca Junior, por me dar a chance de trabalhar em seu laboratório, pela amizade que se estende para fora dos limites da universidade e pelo aprendizado de ciência na Academia.

Aos colegas de curso e de laboratório, Renan, Tércio, Genilson, Dimas, Eduardo, Ramon, Walber e Arnaldo, pela companhia, momentos de descontração e aprendizado desde o início da nossa jornada universitária.

À minha namorada, Paola, por sempre incentivar, apoiar nos momentos em que eu pensei em desistir por todo o carinho e amor que me oferece.

A todas as pessoas que contribuíram, diretamente ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO CIENTÍFICO

- Figura 1.** Expressão gráfica da frequência cardíaca (FC) dos animais do grupo experimental (n=5), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intra-venosa. \*p < 0,05 ..... 35
- Figura 2.** Expressão gráfica da pressão arterial média (PAM) dos animais do grupo experimental (n=5), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intra-venosa ..... 35
- Figura 3.** Expressão gráfica da pressão arterial sistólica (PAS) dos animais do grupo experimental (n=5), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intra-venosa ..... 36
- Figura 4.** Expressão gráfica da pressão arterial diastólica (PAD) dos animais do grupo experimental (n=5), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intra-venosa ..... 36
- Figura 5.** Neurônios Fos positivos na área paraventricular (A), córtex piriforme (B) e córtex cingulado (C) após a administração do OELA .....37

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AT1</b>	Angiotensina I
<b>AT2</b>	Angiotensina II
<b>BSA</b>	Bovine Serum Albumin
<b>CA</b>	Califórnia
<b>DAG</b>	Diacilglicerol
<b>DVE</b>	Doença Vascular Encefálica
<b>EDFH</b>	Fator Hiperpolarizante derivado do Endotéli
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>eNOS</b>	Óxido Nítrico-sintase endotelialo
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>iECA</b>	Inibidor de Enzima Conversora da Angiotensina
<b>i.p.</b>	Intraperitoneal
<b>IP3</b>	Trifosfato de Inositol
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>OELA</b>	Óleo Essencial da Lippia alba
<b>OH</b>	Ohio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PB</b>	Paraíba
<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PBS</b>	Phosphate Buffered Saline
<b>PGI2</b>	Prostaciclina
<b>PKG</b>	Proteína Quinase G
<b>PTZ</b>	Pentilenotetrazol
<b>RE</b>	Retículo Endoplasmático
<b>RVLM</b>	Área Bulbar Ventrolateral Rostral
<b>SBCAL</b>	Sociedade Brasileira de Ciência em Animal de Laboratório
<b>SBH</b>	Sociedade Brasileira de Hipertensão
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Simpático
<b>UFS</b>	Universidade Federal de Sergipe
<b>USA</b>	United States of America
<b>v.o.</b>	Via Oral

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>g</b>	grama
<b>M</b>	Mol
<b>mg</b>	miligrama
<b>min</b>	minuto
<b>mL</b>	mililitro
<b>mM</b>	milimol
<b>mm</b>	milímetro
<b>NaCl</b>	Cloreto de Sódio
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b><math>\alpha</math></b>	alfa
<b><math>\gamma</math></b>	gama
<b><math>\mu</math></b>	micro
<b><math>\mu\text{L}</math></b>	microlitro

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>11</b>
2.1. PLANTAS MEDICINAIS	11
2.2. <i>LIPPIA ALBA</i>	12
2.3. HIPERTENSÃO ARTERIAL	14
2.4. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPERTENSÃO	16
2.5. CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL	17
2.6. <i>LIPPIA ALBA</i> E HIPERTENSÃO ARTERIAL	18
<b>3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>20</b>
<b>4. INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO – SCIENTIA PELNA</b>	<b>26</b>
4.1 REGRAS PARA PUBLICAÇÃO	27
4.2 FOCO E ESCOPO	27
4.3 PERIODICIDADE	27
4.4 POLITICA DE ACESSO LIVRE	28
4.5 ARQUIVAMENTO	28
4.6 SUBMISSÕES ONLINE	28
4.7 DIRETRIZES PARA AUTORES	28
4.8 CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO	29
4.9 DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL	29
4.10 POLITICA DE PRIVACIDADE	29
4.11 TAXA PARA AUTORES	29
4.12 SOBRE ESTE SISTEMA DE PUBLICAÇÃO	30
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO</b>	<b>31</b>
1. INTRODUÇÃO	33
2. MATERIAIS E MÉTODOS	33
3. RESULTADOS	35
4. DISCUSSÃO	37
5. CONCLUSÃO	38
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

## 1 INTRODUÇÃO

A sabedoria popular alcançada através de experiências de diversas gerações muitas vezes lança mão desse conhecimento para aplicabilidade principalmente no que diz respeito a medicina alternativa. Além desse fato, muitas vezes algumas populações não apresentam outras opções para tratamento de algumas patologias, buscando então a resolutividade do problema através de plantas medicinais. Dentre as várias plantas usadas para este fim a *Lippia alba*, mais comumente conhecida como erva-cidreira, é uma das plantas mais utilizadas com finalidade terapêutica como analgésico, antitérmico, sedativo, anti-hipertensivo, entre outros.

A Hipertensão Arterial Sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis pressóricos elevados de maneira sustentada, que pode levar a alterações de órgão-alvo e/ou alterações metabólicas. É considerada um dos principais problemas de saúde pública, ocasionando elevados custos médicos e socioeconômicos, sendo ainda a principal causa de morte em países em desenvolvimento. A detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução das lesões de órgão alvo.

Os estudos mais recentes objetivam demonstrar a efetividade da *Lippia alba* na ação cardioprotetora e anti-hipertensiva. Achados científicos levam a proposições da ação inespecífica da *Lippia alba* sobre o sistema nervoso central, por uma ação fisiológica periférica que leva hipotensão e hipotermia.

Dessa forma, se faz necessário o conhecimento da ação da *Lippia alba*, tornando-se uma fonte imprescindível para que profissionais da saúde possam orientar o uso correto dessa planta. A sua indicação no combate a hipertensão deve estar embasada cientificamente para que não haja prejuízo ao indivíduo e para que se possa comprovar o seu uso, quer seja como alternativa terapêutica ou como complemento ao tratamento com medicamentos alopáticos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Plantas medicinais

O conhecimento popular sobre o uso de plantas para fins medicinais levou a pesquisadores partirem em busca de conhecer as propriedades farmacológicas de tais plantas (CUNNINGHAM, 1993). A utilização de plantas medicinais significa para uma boa parte das pessoas a única opção terapêutica para o tratamento das diversas patologias, sendo que este fato está ligado à sabedoria popular passada por várias gerações (PINTO et al., 2006).

Nesse cenário, o Brasil se destaca por possuir  $\frac{1}{4}$  das espécies vegetais até o momento catalogadas, ou seja, existem cerca de 60.000 espécies brasileiras (CORRÊA JÚNIOR et al., 2006). Dentre as razões favorecedoras para isso estão vasto território, situação climática diversificada e geomorfologia apropriada (CAMÊLO, 2010). No Nordeste, é possível encontrarmos inúmeras espécies vegetais que são usadas para fins terapêuticos (ARRIGONIBLANK, 2005). Apesar de apresentar essa diversidade, no Brasil, as propriedades farmacológicas dessas plantas são pouco elucidadas (HEINZMANN; BARROS, 2007).

Importantes constituintes farmacológicos já foram isolados de algumas plantas já estudadas, entre elas: alcaloides, flavonoides, triterpenos (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998). Um estudo realizado por Calixto em 2000 apontou que aproximadamente 25% dos medicamentos industrializados derivam direta ou indiretamente de plantas.

O mercado de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos tem crescido expressivamente nos últimos anos. Essa comercialização movimentou no ano 2000 cerca de 22 bilhões de dólares em escala mundial (YUNES et al., 2001). Pouco mais tarde, em 2001 movimentou cerca de US\$ 3,9 bilhões na América do Norte, US\$ 6,9 bilhões na Europa, US\$ 5,1 bilhões na Ásia, US\$ 2,3 bilhões no Japão e US\$ 600 milhões na América do Sul (FUNARI; FERRO, 2005).

## 2.2 *Lippia alba*

A *Lippia alba* é uma das espécies da Mata Atlântica citada como espécie a ser conservada (CAMÊLO et al., 2010). Estudos etnobotânicos revelam que a *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown é uma das plantas mais usadas pelos brasileiros como forma de terapia para variadas patologias, inclusive na prevenção e controle da hipertensão arterial (PÉRTILE, 2007). A sabedoria popular utiliza a *Lippia alba* sob apresentações de chás, macerados, compressas, banhos ou extratos alcoólicos com diversas finalidades como analgésica, antitérmica, sedativa, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antifúngica, inseticida e repelente (PASCUAL et al., 2001; YAMAMOTO et al., 2008).

O óleo essencial de plantas é o produto obtido de algumas partes da planta, isolados por meio por destilação, arraste com vapor d'água ou por prensagem (SIMÕES; SPITZER, 2003). Na *Lippia alba* o óleo essencial é composto basicamente por monoterpenos e sesquiterpenos (SANTOS-MENDES, 2001 apud SCHOCKEN, 2007). As suas substâncias mais frequentes são o citral, limoneno,  $\beta$ -mirceno carvona e linalol (SCHOCKEN, 2007). A partir de cromatografia gasosa foi comprovada a existência de terpineno, r-cimeno, b-cariofileno, mirceno, geranial e neral, além do predomínio de compostos aminados, esteroidais, terpênicos e fenólicos (SCHOCKEN, 2007).

A apresentação do óleo essencial da *Lippia alba* sofre influência geomorfológica, climática, de cultivo, do método de extração e do tipo de análise realizada. Este fato leva a variedade de quimiotipos, que nem sempre apresentam a mesma composição (BOTTIGNON, 2009). Tal variedade de quimiotipos é responsável pelas diferentes aplicações da *Lippia alba* pelo conhecimento popular. Deve-se ter atenção sobre esse fato, para evitar o uso inadequado da espécie cultivada para se alcançar um objetivo (JANNUZZI, 2006).

Como resultado de várias análises morfológicas e químicas além de estudos circadianos e sazonais do óleo essencial nas folhas de *Lippia alba* foi possível descrever três quimiotipos para esta espécie, sendo eles o quimiotipo I, caracteriza-se por alto teor de mirceno e citral; o quimiotipo II, que apresenta altos teores de limoneno e citral; e o quimiotipo III caracterizado por alto teor de limoneno e carbono e por ausência de citral (PERTILLE, 2007).

Klueger et al., em 1996, devido ao conhecimento popular que aplica à *Lippia alba* o efeito calmante, estudou o efeito depressor dessa sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) e comprovou sua ação depressora somente quando utilizada na dose de 30 mg/kg, via intraperitoneal (i.p.). Santos et al., em 1998 administraram o extrato etanólico da *Lippia alba* nas concentrações de 40%, 60%, 80% e/ou 90% sob administrações de 100 e 200 mg/kg por via oral (v.o.) e evidenciaram, também, uma ação depressora sobre SNC. Vale et al. (1999) utilizaram análise em três quimiotipos de óleo essencial de *Lippia alba* (Mill.), o quimiotipo I: citral (55,1%),  $\beta$ -myrcene (10,5%) e limoneno (1,5%); quimiotipo II: citral (63,0%) e limoneno (23,2%); quimiotipos III: carvona (54,7%) e limoneno (12,1%), comparando a ação sobre o SNC nas administrações de 10, 25, 50, 100 e 200 mg/Kg pela via i.p. observaram as propriedades ansiolíticas e sedativas desses óleos. Esses mesmos quimiotipos citados, foram utilizados por Viana et al. (2000) nas concentrações 50, 100, 200, 400 e 800 mg/Kg por via i.p., e v.o., e observaram efeitos inibitórios sobre as convulsões induzidas por Pentilenotetrazol (PTZ). Essa ação anticonvulsivante sugere o envolvimento do sistema GABAérgico (Soares et al., 2001).

Em 2002, Zetola et al. utilizaram extratos etanólicos com 40%, 60% e 80% de etanol na dose de 200 mg/kg,v.o., e visualizaram ações sedativa, miorelaxante e anticonvulsivante dos extratos. O extrato com 80% de etanol, a qual apresentava a maior quantidade de flavonoides, foi a que apresentou maiores efeitos de sedação e relaxamento muscular.

Estudos comprovaram a atividade antibacteriana da *Lippia alba* principalmente sobre *S. aureus* e *S. pneumoniae* e em menor importância sobre *S. pyogenes*. De todas as bactérias a *Pseudomonas aeruginosa* foi a única que se revelou resistente (Caceres et al., 1991; Alea et al., 1997; Sena Filho et al., 2006).

As pesquisas atuais buscam demonstrar sua efetividade na ação cardioprotetora e anti-hipertensiva devido à morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (TESTAI et al., 2002; MOHAMED et al., 2010). Achados científicos levam a proposições da ação inespecífica da *Lippia alba* sobre o sistema nervoso central, por uma ação fisiológica periférica que leva hipotensão e hipotermia (ZETOLA et al., 2002).

### 2.3. Hipertensão arterial sistêmica

De acordo com a Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH, 2010), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica, multifatorial que se caracteriza por resistência vascular periférica como consequência apresenta níveis elevados e sustentados de pressão arterial, que é na maioria das vezes associadas a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo e a alterações do metabolismo, acarretando em aumento do risco de eventos cardiovasculares.

A HAS figura como principal fator de risco para doenças resultantes de aterosclerose e trombose, que acometem coração, cérebro, rins e vasos periféricos. É apontada como responsável por 25 e 40% das cardiopatias isquêmicas e dos acidentes vasculares cerebrais, respectivamente. Dessa maneira a hipertensão arterial aparece como fator central das doenças cardiovasculares e, portanto, caracteriza-a como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (Fuchs FD, 2004).

A HAS aparece como uma das principais causas de morte entre os adultos no Brasil e se enquadra entre os principais fatores de risco para complicações cardiovasculares (SIMOES; SCHMIDT, 1996). Um levantamento realizado por *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (2004), estima em cerca de um bilhão o número de indivíduos com hipertensão arterial no mundo e aponta a HAS como causa morte para 7,1 milhões de óbitos. De acordo com a SBH (2010) somente em 2001, a hipertensão arterial foi responsável por 7,6 milhões de mortes no mundo e foi classificada como o fator de risco responsável por 54% dos óbitos por acidente vascular cerebral e 47% daqueles registrados como doença isquêmica cardíaca. Aponta ainda que análises realizadas no Brasil estimam que acima de 30% de toda a população deste país seja portadora de HAS (SBH, 2010).

Guyton e Hall (2006) propõe uma classificação desses mecanismos, temos: a) mecanismo de resposta rápida, atuando em segundos sob o comando dos barorreceptores, quimiorreceptores e o sistema nervoso central; b) mecanismo de controle a médio prazo, inicia sua ação em poucos minutos e é comandado pelos ações hormonais como renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina, fator natriurético atrial e fatores derivados do endotélio; c) mecanismo de controle pressórico que ocorre por horas ou dias, sob controle dos

rins.

A hipertensão arterial sistêmica pode advir da resistência vascular periférica, sob efeito da constrição da musculatura lisa arterial ou da proliferação e crescimento das células desta musculatura. O controle dessa resistência se faz por fatores intrínsecos, humorais e pelo sistema nervoso autônomo (SNA) que influencia o controle da pressão arterial por meio da ação do sistema nervoso simpático (SNS), o principal responsável, e através da ativação vagal cardíaca (LIZARDO, 2005).

Os neurônios pós-ganglionares simpáticos atuam no controle da pressão regulando a contração dos vasos arteriais, influenciando o aumento do débito cardíaco através das ações inotrópica e cronotrópica positivas e por meio da modulação do volume sanguíneo por constrição venosa (COLOMBARI et al., 2001). Fisiologicamente, esse controle da Pressão Arterial (PA) pelos tónus simpático e gerado por estímulos enviados pelos barorreceptores a área bulbar ventrolateral rostral (RVLM) que modula a atividade eferente simpática. Logo, a remoção ou destruição de aferências barorreflexas proporciona um desequilíbrio no controle da PA, tornando-se um sistema incapaz de manter a pressão dentro de uma faixa de regulação normal. Não está completamente elucidado o papel dos barorreceptores na gênese da HAS (LA ROVERE et al., 1998; DE ANGELIS et al., 2004; GUYENET, 2006).

Predisposição genética, idade, obesidade, dieta, tabagismo, sedentarismo e fatores ambientais são apontados como vetores que levam a HAS (KAKAR et al., 2006).

De acordo com os critérios estabelecidos pela SBH (2010), o indivíduo que apresentar pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg e pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg é classificado como hipertenso. Existem faixas de pressão onde o indivíduo não é adjetivado como hipertenso, porém deve-se adotar cuidados para evitar a hipertensão arterial como na pré-hipertensão, onde a pressão sistólica varia de 120 a 135 mmHg e a pressão diastólica varia de 80 a 89 mmHg.

A hipertensão arterial pode ser classificada de acordo com o fator causal em: hipertensão primária ou essencial responsável por cerca de 95% dos casos; e hipertensão secundária, cuja etiologia é conhecida, possibilitando a cura a partir do tratamento da patologia primária (CORREA et al., 2005). A forma mais comum, a hipertensão essencial, caracteriza-se por uma elevação de causa desconhecida da pressão sanguínea (GUYTON; HALL, 2006). Até os dias de hoje, não se conseguiu conectar essa patologia a qualquer um dos mecanismos descritos anteriormente (PAGE et al., 1999). Acredita-se, portanto, que esse tipo principal de hipertensão esteja associado a disfunção endotelial que é encontrada em

inúmeros acometimentos cardiovasculares tornando-se objeto de estudo terapêutico (ALCANTARA; RAMALHINHO, 2003).

#### 2.4. Disfunção endotelial e Hipertensão

O endotélio vascular secreta substâncias relaxantes e contraturantes que em equilíbrio controlam o tônus e a estrutura do vaso. (ALCANTARA; RAMALHINHO, 2003; LUZ et al., 2005; FELETOU, 2009). O endotélio promove a síntese de vasodilatadores como o óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Além disso atua na produção de fatores constritores como endotelina 1, angiotensina II, tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandina H<sub>2</sub>, leucotrienos, e espécies reativas de oxigênio (BATLOUNI, 2001; LUZ et al., 2005).

A disfunção endotelial surge do desequilíbrio de seus fatores derivantes pode resultar em um aumento da resistência vascular, desse modo, facilitar o surgimento da hipertensão arterial (CARVALHO et al., 2001). Essa elevação da resistência vascular surge por redução da liberação dos fatores relaxantes derivados do endotélio, por aumento da liberação dos fatores constritores derivados do endotélio, pela redução da biodisponibilidade dos fatores relaxantes, principalmente o NO, pela redução da sensibilidade do músculo liso vascular aos fatores relaxantes e por distúrbios na transdução de sinais liberados pelos fatores relaxantes (BATLOUNI, 2001).

O óxido nítrico derivado das células endoteliais é considerado como substância fundamental para a homeostase vascular, por conta disso, tem sido alvo de estudos para a prevenção de doenças cardiovasculares (SOARES, 2008). A diminuição da disponibilidade de NO nos hipertensos retira o efeito inibitório deste sobre o receptor de endotelina tipo B das células musculares que medeiam a contração. Dessa forma, o equilíbrio encontra-se alterado e a ação constritora supera o relaxamento (ALCANTARA; RAMALHINHO, 2003).

A Angiotensina II, outro mediador de grande importância na homeostase da hipertensão, tem sua ação aumentada sobre o receptor angiotensina I (AT<sub>1</sub>) favorece a contração e hipertrofia celular, sendo ainda responsável por produção de espécies reativas de oxigênio que em quantidade excessiva implica em processos fisiopatológicos de degradação

do principal fator relaxante, o NO (LUZ et al., 2005; BIAN et al., 2008).

Alterações do EDHF também estão associadas a doenças cardiovasculares. Suas ações envolvem um aumento intracelular de Cálcio que ativa canais de potássio que induzem a hiperpolarização das células da musculatura lisa pelo fluxo de potássio. Esse mecanismo irá reduzir a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo a contração. Desta forma, alterações desta via também contribuem para o aparecimento de uma disfunção endotelial (LUZ et al., 2005; FELETOU, 2009).

Os canais de potássio são fundamentais na excitação cardíaca por atuarem na repolarização do potencial de ação do músculo cardíaco. O potássio encontra-se abundante no meio intracelular quando comparado ao meio extracelular. A abertura de canais deste íon favorece a saída de potássio, resultando em hiperpolarização. Essa alteração de potencial apresenta papel importante na regulação do tônus da musculatura lisa e para o fluxo sanguíneo (SHIEH et al., 2000).

#### 2.4. Controle da pressão arterial

O indivíduo portador de hipertensão essencial apresenta uma alteração na liberação de NO pelo endotélio o que resultará em aumento resistência vascular basal e um comprometimento na resposta vasodilatadora derivada do endotélio (Panza et al., 1993). A síntese de NO nas células endoteliais está relacionada com o aumento da concentração intracelular de cálcio. A ligação de um agonista ao receptor M3 ativa a proteína G que por sua vez estimula a fosfolipase C para produzir diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP3). Este último é responsável pela liberação de cálcio do retículo endoplasmático (RE) para o meio intracelular. O aumento das concentrações citoplasmáticas de cálcio na célula endotelial favorece a sua ligação com a calmodulina estimulando a ativação da óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS). A eNOS reduz a L-arginina em L-citrulina e libera o NO. Após sua síntese, o NO se difunde para as células musculares lisas vasculares e se liga ao seu receptor, a ciclase da guanilil solúvel. Esta quando ativada, aumenta as concentrações intracelulares de GMPc, que por sua vez ativam a proteína quinase G (PKG) promovendo abertura de canais para potássio, aumento da captação de cálcio do citoplasma para o RE através da bomba de cálcio

do RE e inativação da quinase da cadeia leve de miosina, por conseguinte, resulta em vasodilatação. (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; IGNARRO et al., 1987; WALDMAN; MURAD, 1988; CORNWELL, et al., 1991; ARCHER et al., 1994; RANG et al., 2001; LUZ et al., 2005; FORSTERMANN; MUNZEL, 2006; RATTMANN et al., 2009).

## 2.5. Tratamento da hipertensão arterial

A manutenção dos níveis pressóricos dentro dos limites propostos, é o principal meio para se evitar complicações secundárias à hipertensão como doença vascular encefálica (DVE), doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e insuficiência renal devido. Diversas classes de fármacos são utilizadas atualmente como os diuréticos, os inibidores adrenérgicos, os vasodilatadores diretos, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), os antagonistas dos canais de cálcio e os antagonistas do receptor da angiotensina II (SBH, 2010).

A falta de adesão aos tipos de tratamentos, principalmente farmacológico, é um fator que preocupa. Em média 30 a 50 % dos pacientes diagnosticados com hipertensão interrompem o tratamento medicamentoso no primeiro ano de uso. Dentre os fatores que explicam esse fato a falta de sintomas é o principal apontado pelos pacientes. O abandono da terapia medicamentosa com o passar dos anos de terapia, pode atingir até 75% após cinco anos de tratamento (PERES et al., 2003)

A Sociedade Brasileira de Hipertensão (2010), preconiza que o tratamento não farmacológico e/ou alterações nos hábitos de vida devem ser os primeiros métodos de escolha dos portadores de hipertensão arterial, exceto em casos de hipertensão grave e comprometimento de órgãos-alvo.

## 2.6. *Lippia alba* e Hipertensão arterial

O uso de plantas no controle da HAS necessita de pesquisas com comprovação efetiva de suas prováveis características cardioprotetora e anti-hipertensiva. A manutenção da pressão

arterial em níveis considerados como normais, minimiza a morbidade e mortalidade por complicações como doenças cardiovasculares e doenças vasculares encefálicas (TESTAI et al., 2002; MOHAMED et al., 2010).

Alguns estudos apontam uma ação inespecífica da *Lippia alba* sobre o SNC devido a uma possível ação fisiológica periférica responsável pelo desenvolvimento de hipotensão (ZETOLA et al., 2002).

Estudos de Guerrero et al. (2002) contradizem os estudos anteriores afirmando que o tratamento pela via intravenosa de ratos Wistar e ratos SHR com extrato etanólico de *Lippia alba* não resultou uma hipotensão periférica. O uso da *Lippia alba* contra hipertensão ainda não foi confirmado pela farmacologia experimental. No entanto, os compostos encontrados na *Lippia alba* como os verbascosídeos e isoverbascosídeos, são potentes compostos vasodilatadores, assim como glicosídeos de apigenina (citrus bioflavonoide) e luteolina (citrus bioflavonoide), ambos com propriedades vasorelaxantes, já foram isolados desta planta (HENNEBELLE et al., 2008).

### 3 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCÂNTARA, C.; RAMALHINHO, V. **Endotélio e hipertensão arterial. Med. Interna**, v.10, n.4, 2003.

ALEA, J.A.; LUIS, A.G.; PERÉZ, A.R.; JORGE, M.R.; BALUJA, R. Composición y propiedades antibacterianas del aceite esencial de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. **Rev. Cubana Farm**, v.30, p. 29-35, 1997.

ARCHER, S.L.; HUANG, J.M.C.; HAMPL, V.; NELSON, D.P.; SHULTZ, P.J.; WEIR, E. K. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. **Physiology. Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; v. 91, p.7583-7587, August 1994.

ARRIGONI-BLANK, M. F. **Estudos agronômicos e químico de *Hyptis pectinata* L. Poit. e avaliações das atividades antiedematogênica, antinociceptiva e isoenzimática.** Maceió: UFAL, 2005. 145 p. Tese Doutorado, Universidade Federal de Alagoas, 2005.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Ver Bras Hipertens**; v.8, n.3, julho/setembro, 2001.

BIAN, K.; DOURSOUT, M.F.; MURAD, F. Vascular system: role of nitric oxid in cardiovascular diseases. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 10, n. 4, 2008.

BOTTIGNON, M. R. **Estimativas de parâmetros genéticos em *Lippia alba* (Mill.) N. E. BR, quimiótipo linalol, em progênies clonais de meios irmãos.** 2009. 82f. Dissertação (Mestrado em Agricultura Tropical e Subtropical Área de Concentração em Genética, Melhoramento Vegetal e Biotecnologia) – Instituto Agronômico, curso de Pós-graduação em Agricultura Tropical e Subtropical, Campinas, São Paulo. 2009.

CALIXTO, J.B. Efficacy, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutics agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, p. 179-189, 2000.

CAMÊLO. Lídia Cristina Alves. **Caracterização de germoplasma e sazonalidade em erva-cidreira-brasileira [*Lippia alba* (Mill.) N. E. Br.].** 2010. 80f. Tese (Mestrado em Agroecossistema, área de concentração Sustentabilidade em Agroecossistemas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão. 2010.

- CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S.; TOSTES, R.C.A.; FORTES, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, v.8, p. 76-88, 2001.
- CECHINEL Filho, V.; YUNES, R.A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. **Química Nova**, v. 21, n.1, 1998.
- COLOMBARI, E; SATO, M.A.; CRAVO SL, BERGAMASCHI CT, JÚNIOR RRC, LOPES OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. **Hypertension**.; v.38, p.549-54. 2001.
- CORNWELL, T.L.; PRYZWANSKY, K.B.; WYATT, T.A.; LINCOLN, T.M. Regulation of sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation by localized cyclic GMP-dependent protein kinase in vascular smooth muscle cells. **Mol Pharmacol**, v.40, n.6, p. 923-931, 1991.
- CORRÊA JÚNIOR, C., MING, L.C., SCHEFFER, M.C. **Cultivo de plantas medicinais, condimentares e aromáticas**. 2. ed. Jaboticabal: UNESP/FUNEP, p.151, 2000.
- CORRÊA, M.M. **Estudo fitoquímico da fração n-butanólica de Lippia alba (Mill.) N. E. Br.** 2005. 117f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.
- CUNNIGNHAM, A.B. African medicinal plants: setting priorities at the interface between conservation and primary healthcare. **People and plants working paper 1**. Paris: UNESCO. 1993.
- DE ANGELIS K., SANTOS M.S.B. & IRIGOYEN M.C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul** Ano XIII, v.3, p. 1-7, 2004.
- FÉLÉTOU, M.; VANHOUTTE, P.M. EDHF: an update. **Clin Sci**, v.117, n.4, p. 139-155, 2009.
- FUNARI, C.S.; FERRO, V.O. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. **Rev. Bras. Farmacogn.**; v.15, n.2, p. 178-182, 2005.
- FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, p. 373-376, 1980.
- GUERRERO, M. F.; PUEBLA, P.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M. L.; ARTEAGA, L.; SAN ROMÁN, L. Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts

of some Colombian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**; v.80, n.1, p.37-42, April, 2002.

GUYENET, P. G. The symphathetic control of blood pressure. **Nature**, v.7, p.335-346, 2006.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier / Medicina Nacionais , 2006.

HEINZMANN, B.M.; BARROS, F.M.C. Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). **Saúde, Santa Maria**, v.33, n.1, p. 43-48, 2007.

HENNEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. Ethnopharmacology of *Lippia alba* . **Journal of Ethnopharmacology**, v.116, p. 211–222, 2008.

JANNUZZI, H. VIEIRA. **Caracterização de dezesseis acessos de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Brown, no Distrito Federal**. Brasília, 2006. 69 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias). Universidade de Brasília / Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2006.

KAKAR, P.; LIP, G. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now? **Journal of Human Hypertension**, p.1–4, 2006.

KLÜGER, P.A.; TEUBER, C.A.; DAROS, M.R.; FARIAS, M.R; DE LIMA, T.C.M. **Avaliação da atividade farmacológica central de diferentes preparações de *Lippia alba* (Miller) Will. N. E. Br.(Verbenaceae)**. 1996. SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, Florianópolis, 1996. Resumos. Florianópolis, F-142, p.118 (1996).

LA ROVERE MT, BIGGER JT, MARCUS FI, MORTARA A, SCHWARTZ PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **Lancet**, v.351, n.9101, p.478-84, 1998.

LIZARDO, J.H.F. **Efeitos do L-NAME e hexametônio na hipotensão pós-exercício resistido em ratos espontaneamente hipertensos**. 2005. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas - Fisiologia Cardiovascular) – Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES. 2005.

LUZ, P.L; LAURINDO, R.M; CHAGAS, A.C.P. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. 10 ed., São Paulo, Editora Atheneu, 2005.

MOHAMED, D. A.; HAMED, T.E.; AL-OKBI, S. Y. Reduction in hypercholesterolemia and

risk of cardiovascular diseases by mixtures of plant food extracts: a study on plasma lipid profile, oxidative stress and testosterone in rats. **Grasas y Aceites**, v. 61, n.4, p. 378-389, octubre-diciembre, 2010.

PAGE, C. P.; Cyrtis, M. J. C.; Suttier, M. C.; Walker, M. J. A.; Hoffmann, B. B. As drogas e o sistema cardiovascular. **Farmacologia Integrada**. 1ª ed., Editora Manole, São Paulo- SP, p.153-193, 1999.

PANZA, J.A.; CASINO, P.R.; BADAR, D.M.; QUYYUMI, A.A. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. **Circulation**, v. 87, n.5, p. 1475-81, 1993.

PASCUAL, M. E.; SLOWING, K., CARRETERO, E.; SÁNCHEZ MATA, D., VILLAR, A. Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v.76, p. 201–214, 2001.

PÉRES, D.S.; MAGNA, J.M.; VIANA, L.A. Arterial hypertension patients: attitudes, beliefs, perceptions, thoughts and practices. **Rev Saúde Pública**; v.37, n.5, p.635-42, 2003.

PÉRTILE, R. **Isolamento e elucidação estrutural de compostos polares de Lippia alba (Miller) N. E. Brown Ex Britt. & Wils.** 2007. Dissertação apresentada como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2007.

PINTO, E. P. P.; AMOROZO, M. C. M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica – Itacaré, BA, Brasil. São Paulo, **Acta Bot. Bras.**, v.20, n. 4, Oct./Dec., 2006.

RATTMANN, Y.D. **Mecanismos endoteliais envolvidos nos efeitos vasculares da Dicksonia sellowiana (Presl.) Hook**, 2009, Tese (Doutorado em Farmacologia)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

SANTOS-MENDES, M.F.B. dos, **Caracterização morfo-anatômica, fitoquímica e molecular de oito formas de Lippia alba (Mill) N. E. Br. ex Br. & Wilson (Verbenaceae)**. 2001. Tese (Doutorado) - Universidade Paulista, Botucatu, 2001.

SCHOCKEN, N. R.L. **Obtenção de quimiotipos híbridos de Lippia alba (Mill) N.E.**

- Brown.** 2007. 96f. Dissertação (Mestrado em Agricultura Tropical e Subtropical Área de Concentração em Genética, Melhoramento Vegetal e Biotecnologia) – Instituto Agronômico, curso de Pós-graduação em Agricultura Tropical e Subtropical, Campinas, São Paulo. 2007.
- SENA FILHO JG, MELO JGS, SARAIVA AM, GONÇALVES AM, PSIOTTANO MNC, XAVIER HS. Antimicrobial activity and phytochemical profile from the roots of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown. **Rev Bras Farmacogn**, v.16, p.506-509, 2006.
- SHIEH, C.-C.; COGHLAN, M.; SULLIVAN, J.P.; GOPALAKRISHNAN, M. Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases, and Therapeutic Opportunities. **Pharmacological Reviews**; v.52, n.4, p.557-593, 2000.
- SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C.M.O et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre / Florianópolis: Editora UFRGS/ Editora UFSC: p.467-495, 2003.
- SIMÕES, M.V.; SCHMIDT, A. **Hipertensão arterial como fator de risco para doenças cardiovasculares**. Simpósio: Hipertensão Arterial, Capítulo IV. Medicina, Ribeirão Preto, v.29, p. 214-219, abr./set. 1996.
- SOARES, L. **Estudo tecnológico, fitoquímico e biológico da *Lippia alba* (Miller) N.E. Brown ex Britt & Wils (falsa melissa) Verbenácea**. 2001. Dissertação (Mestrado em Farmácia)- Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão- DBH VI. **Rev Bras Hipertens**, v.17, n.1, p.11-17, 2010.
- TESTAI, L.;CHERICONI, S.; CALDERONE, V.; NENCIONI, G.; NIERI, P.; MORELLI, I.; MARTINOTTI, E. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. **Journal of Ethnopharmacology**; v.81, n.1, p.105-109, 2002.
- VALE, T. G.; MATOS, F. J. A.; DE LIMA, T. C. M.; VIANA, G. S. B.. Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes. **Journal of Ethnopharmacology**. v.67, p.127-133, 1999.
- VIANA, G. S.; DO VALE, T. G.; SILVA, C. M. e MATOS, F. J. Anticonvulsant activity of

essential oil and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown. – **Biol. Pharm. Bull.** Nov; v. 23 (11), p. 1314-17, 2000.

WALDMAN, S.A.; MURAD, F. Biochemical Mechanisms Underlying Vascular Smooth muscle relaxation: the guanylate Cyclase-Cyclic GMP System. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.12, n.5, 1988.

YAMAMOTO, P. Y.; COLOMBO, C. A.; AZEVEDO FILHO, J. A.; LOURENÇÃO, A. L.; MARQUES, M. O. M.; MORAIS, G. D. S.; CHIORATO, A. F.; MARTINS, A.L. M.; SIQUEIRA, W. J. Performance of ginger Grass (*Lippia alba*) for traits related to the production of essential oil. **Scientia Agricola**, v.65, n.5, p.481-489, 2008.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Quim Nova**, v.24, p. 147-152, 2001.

ZETOLA, M.; DE LIMA, T.;SONAGLIO, G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; LIMBERGER, R.; PETROVICK, P. e BASSANI, V. CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false melissa) – **J. Ethnopharmacology**; v.82, p.207-215, 2002.

---

**4 INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO – *SCIENTIA PLENA***

---

## Scientia Plena

---

### *Contato Principal*

**Ana F. Maia/André M.C. de Souza/ Adriana Bocchiglieri**  
*Universidade Federal de Sergipe*  
*Telefone: +557921056848*  
*E-mail: [scientiaplena@gmail.com](mailto:scientiaplena@gmail.com)*

### *Contato para Suporte Técnico*

**Ana F. Maia/André M.C. de Souza/ Edilson D. de Araújo**  
*Telefone: +557921056848*  
*E-mail: [scientiaplena@gmail.com](mailto:scientiaplena@gmail.com)*

## 4.1 REGRAS PARA PUBLICAÇÃO

Scientia Plena é uma publicação científica mensal, editada pela Associação Sergipana de Ciências, dedicada a ajudar e incentivar o desenvolvimento da ciência.

Scientia Plena visa atingir um público amplo, composto de toda a comunidade científica envolvida na pesquisa e no desenvolvimento em todos os níveis.

Scientia Plena publica artigos de conteúdo original e resultados significativos em todas as áreas da ciência. Os artigos podem ser escritos em Português ou Inglês e devem ser enviadas para o Editor por meio de submissão eletrônica.

## 4.2 FOCO E ESCOPO

Primeiro, servir aos pesquisadores através da publicação imediata de avanços importantes em qualquer campo da ciência e promover um espaço de discussão e divulgação de assuntos referentes a ciência.

Segundo, assegurar que os resultados dos trabalhos científicos sejam rapidamente disseminados para o público em geral de uma forma que expresse sua importância para o conhecimento, a cultura e a vida diária.

Qualquer trabalho que atenda os objetivos acima e que não tenha sido publicado ou aceito para publicação em outro lugar será considerado para publicação em Scientia Plena.

Artigos de revisão não serão aceitos para publicação.

### 4.3 PERIODICIDADE

Scientia Plena é uma revista de periodicidade mensal

### 4.4 POLÍTICA DE ACESSO LIVRE

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento.

### 4.5 ARQUIVAMENTO

Esta revista utiliza o sistema LOCKSS para criar um sistema de arquivo distribuído entre as bibliotecas participantes e permite às mesmas criar arquivos permanentes da revista para a preservação e restauração.

### 4.6 SUBMISSÕES ONLINE

O cadastro no sistema e posterior acesso, por meio de login e senha, são obrigatórios para a submissão de trabalhos, bem como para acompanhar o processo editorial em curso.

### 4.7 DIRETRIZES PARA AUTORES

Os artigos devem ser preparados de acordo com o modelo que consta no artigo-exemplo: ([http://scientiaplenu.org.br/public/journals/1/Modelo\\_Artigo\\_2011.docx](http://scientiaplenu.org.br/public/journals/1/Modelo_Artigo_2011.docx))

No ato de envio do artigo o autor deve:

1) Indicar obrigatoriamente a área do conhecimento, de acordo com a lista a seguir, e uma subárea, de preenchimento livre.

Grandes áreas do conhecimento:

Ciências Agrárias

Ciências Biológicas

Ciências da Saúde

Ciências Exatas e da Terra

Ciências Humanas, Letras e Artes

Ciências Sociais Aplicadas

Engenharias e Computação

Multidisciplinar

2) Indicar 3 possíveis nomes de avaliadores do trabalho (nome completo, e-mail e instituição em que trabalha).

#### 4.8 CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.
2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB)
3. Os artigos estão preparados de acordo com o modelo que consta no artigo-exemplo: ([http://scientiaplena.org.br/public/journals/1/Modelo\\_Artigo\\_2011.docx](http://scientiaplena.org.br/public/journals/1/Modelo_Artigo_2011.docx))
4. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na seção Sobre a Revista.
5. Indicar, no campo de Comentários ao Editor, área e subárea do conhecimento do trabalho.
6. Indicar, no campo de Comentários ao Editor, 3 possíveis nomes de avaliadores do trabalho (nome completo, e-mail e instituição em que trabalha).

#### 4.9 DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL

Declaro que o presente artigo é original, não tendo sido submetido à publicação em qualquer outro periódico nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade. Declaro, ainda, que uma vez publicado na revista Scientia Plena, editada pela Associação Sergipana de Ciência, o mesmo jamais será submetido por mim ou por qualquer um dos demais co-autores a qualquer outro periódico. Através deste instrumento, em meu nome e em nome dos demais co-autores, porventura existentes, cedo os direitos autorais do referido artigo à Associação Sergipana de Ciência, que está autorizada a publicá-lo em meio impresso, digital, ou outro existente, sem retribuição financeira para os autores. Em virtude de aparecerem nesta revista de acesso público, os artigos são de uso gratuito, com atribuições próprias, em aplicações educacionais e não-comerciais.

#### 4.10 POLÍTICA DE PRIVACIDADE

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

#### 4.11 TAXAS PARA AUTORES

Este periódico cobra as seguintes taxas aos autores.

Publicação de artigo: 200,00 (BRL)

Caso este documento seja aceito para publicação, será necessário o pagamento de uma *Taxa de Publicação de Artigo* para auxiliar nos custos de publicação.

#### 4.12 SOBRE ESTE SISTEMA DE PUBLICAÇÃO

A revista usa o Open Journal Systems (OJS 2.4.6.0), sistema de código livre gratuito para a administração e a publicação de revistas, desenvolvido com suporte e distribuição pelo Public Knowledge Project, sob a licença GNU General Public License.

---

**5 ARTIGO CIENTÍFICO**

## Ação central do óleo essencial de *Lippia alba* no controle cardiovascular.

F.A.S. Melo<sup>1</sup>; J. W. Lucca<sup>1</sup>;

<sup>1</sup> Departamento de Morfologia/Laboratório de Neurofisiologia/Universidade Federal de Sergipe, CEP-49100-000, São Cristóvão-SE, Brasil

freedasmelo@hotmail.com

(Recebido em dia de mes de ano; aceito em dia de mes de ano)

### Resumo.

**Introdução:** A *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (VERBENACEAE) é uma planta conhecida popularmente como Erva-Cidreira Brasileira, possuindo vários quimiotipos elucidados responsáveis pelo seu uso diverso na medicina popular e na produção de fitoterápicos. Um dos seus usos é contra hipertensão, mas a sua eficácia ainda não é totalmente comprovada. **Objetivo:** avaliar a ação hipotensora do óleo essencial de *Lippia alba* (OELA), assim como descrever as áreas centrais envolvidas nessa resposta. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados 42 ratos *Wistar* (200 a 250 g) com idade entre 4 a 8 semana, os quais foram submetidos a canulação da artéria femoral, através da qual foram aferidas a frequência cardíaca e as pressões média, diastólica e sistólica. Logo após, os animais foram perfundidos, os cérebros extraídos e submetidos ao protocolo de imunofluorescência para proteína Fos. **Resultados e Discussão:** Foi observada uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) na frequência cardíaca. Nenhuma alteração foi encontrada nas pressões média, diastólica e sistólica. Através da imunofluorescência observou-se marcações Fos positivas na região paraventricular, no córtex piriforme e cingulado. **Conclusão:** Conclui-se que o OELA apresenta ação bradicárdica, possivelmente devido por via central.

**PALAVRAS-CHAVES:** *Lippia alba*, óleo essencial, pressão arterial.

### Central Action Of *Lippia Alba* Essential Oil In Cardiovascular Control.

#### Summary.

**Introduction:** The *Lippia alba* (Mill.) NE Brown (VERBENACEAE) is a plant popularly known as Yerba Cidreira Brazilian, possessing several chemotypes elucidated responsible for its diverse use in folk medicine and in the production of herbal medicines. One of its uses is against hypertension, but the effectiveness is still not fully proven. **Objective:** To evaluate the hypotensive action of the essential oil of *Lippia alba* (OELA) and to describe the central areas involved in this response. **Materials and Methods:** We used 42 *Wistar* rats (200-250 g) aged 4-8 week, which underwent cannulation of the femoral artery, through which were measured heart rate and mean pressures, diastolic and systolic. Soon after, the animals were perfused, the brains extracted and subjected to immunofluorescence protocol for Fos protein. **Results and Discussion:** A significant reduction was observed ( $p < 0.05$ ) in heart rate. No changes were found in pressures average diastolic and systolic. By immunofluorescence observed positive Fos markings on paraventricular region, the piriformis and cingulate cortex. **Conclusion:** We conclude that the OELA provides bradycardic action, possibly due by central route.

**KEYWORDS:** *Lippia alba* essential oil, blood pressure.

## 1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais significa para uma boa parte das pessoas a única opção terapêutica para o tratamento das diversas patologias, sendo que este fato está ligado ao acúmulo do conhecimento popular por várias gerações (1).

Nesse cenário, o Brasil se destaca por possuir  $\frac{1}{4}$  das espécies vegetais até o momento catalogadas, ou seja, existem cerca de 60.000 espécies brasileiras (2). Dentre as razões favorecedoras para isso estão vasto território, situação climática diversificada e geomorfologia apropriada (3).

O mercado de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos tem crescido expressivamente nos últimos anos. Essa comercialização movimentou no ano 2000 cerca de 22 bilhões de dólares em escala mundial (4). Pouco mais tarde, em 2001 movimentou cerca de US\$ 3,9 bilhões na América do Norte, US\$ 6,9 bilhões na Europa, US\$ 5,1 bilhões na Ásia, US\$ 2,3 bilhões no Japão e US\$ 600 milhões na América do Sul (5).

A *Lippia alba* é uma das espécies da Mata Atlântica citada como espécie a ser conservada (3). Estudos etnobotânicos revelam que a *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown é uma das plantas mais usadas pelos brasileiros como forma de terapia para variadas patologias, inclusive na prevenção e controle da hipertensão arterial (6).

O óleo essencial de *Lippia Alba* é composto basicamente por monoterpenos e sesquiterpenos (7,8). As suas substâncias mais frequentes são o citral, limoneno,  $\beta$ -mirceno carvona e linalol (8). A partir de cromatografia gasosa foi comprovada a existência de terpineno, r-cimeno, b-cariofileno, mirceno, geranial e neral, além do predomínio de compostos aminados, esteroidais, terpênicos e fenólicos (8).

As pesquisas atuais buscam demonstrar sua efetividade na ação cardioprotetora e anti-hipertensiva devido à morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (9, 10). Achados científicos levam a proposições da ação inespecífica da *Lippia alba* sobre o sistema nervoso central, por uma ação fisiológica periférica que leva hipotensão e hipotermia (11).

Dessa maneira, fica evidenciada a importância do estudo da *Lippia Alba*, principalmente no que se refere ao uso adequado da planta. A sua indicação contra a hipertensão deve estar baseada em estudos científicos evitando qualquer tipo de dano ao paciente. Partindo então desse pressuposto, o presente estudo objetiva avaliar o efeito hipotensor do óleo essencial de *Lippia alba* e descrever as principais áreas centrais envolvidas nessas possível ação.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizados 42 ratos *Wistar* (200 a 250 g) com idade entre 4 a 8 semanas, advindos do Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFS (CEPA/UFS # 56/2011). Os animais foram mantidos em ciclo claro escuro de 12:00h/12:00h (claro: 6 às 18 hs; escuro: 18 às 6 hs), à temperatura de  $25^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , com dieta balanceada com ração do tipo “pallet” e acesso livre a água. No presente estudo serão respeitados os princípios éticos estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Ciência em Animal de Laboratório (SBCAL)

### Procedimentos experimentais

#### *Canulação da artéria e veia femoral*

Os animais foram anestesiados com tiopental sódico (45 mg/kg, i.p.) e, após, a artéria e a veia femoral foram cuidadosamente dissecadas e expostas para evitar danos aos nervos localizados nas proximidades. Um cateter de polietileno (PE 50, Intramedic, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA) preenchido com heparina (100 UI/mL) foi inserido na artéria femoral esquerda para registros de pressão arterial (PA).

Um cateter de polietileno (PE 50, Intramedic, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA) preenchido com heparina (100 UI/mL) foi inserido na veia femoral esquerda para aplicação de OELA. Os cateteres foram posicionados subcutaneamente e exteriorizado na face

dorsal do pescoço. Ao término da cirurgia, os animais receberam uma dose (1,1 mg/kg ip) de Banamine.

#### *Avaliação das funções hemodinâmicas*

Após 24 horas da realização da cateterização arterial a PA foi mesurada continuamente pela conexão do cateter arterial a um transdutor de pressão (Edwards Lifescience, Irvine, CA, EUA) pré-calibrado e acoplado a um amplificador (Modelo BD-01, BioData, Joao Pessoa, PB, Brasil) conectado a um microcomputador equipado com placa conversora analógico-digital (Windaq, Dataq Instruments Inc., Akron, OH, USA) e com programa computacional (Advanced CODAS/Windaq, Dataq Instruments Inc., Akron, OH, USA). O sinal de PA foi mostrado a uma frequência fixa de 2 kHz. Para cada ciclo cardíaco, o computador calculou PA sistólica, diastólica e média, e o intervalo de pulso (referido como frequência cardíaca).

#### *Perfusão, crioproteção e congelamento*

Os animais foram anestesiados com Cetamina (80 mg/kg) e Xilasina (10 mg/kg) para perfusão intracárdica, a qual consistirá na injeção, no ventrículo esquerdo, de uma agulha sem bixel conectada a um sistema de perfusão que tem por objetivo trocar o tecido sanguíneo por PBS (pH 7,4 ; 10 mM) à temperatura ambiente, por um período de 5 min, a um fluxo de 6 mL/min. Após perfusão por 5 minutos, o PBS foi substituído por uma solução de formalina tamponada 10% (pH 7,4) à temperatura ambiente, por um período de 30 min a um fluxo de 6 mL/min. Após a perfusão, os animais foram decapitados e os cérebros extraídos para o processo de pós-fixação, crioproteção e congelamento. A pós-fixação consistiu em submergir os cérebros e as medulas em formalina tamponada 10% por 2 h. Após o processo de pós-fixação, os cérebros foram submetidos ao processo de crioproteção que consiste em transferi-los para uma solução de sacarose 30% em PBS (pH 7,4), por 48 h. Após a crioproteção, os cérebros foram congelado à -22 °C.

#### *Imunofluorescência para proteína Fos*

Os cérebros foram levados ao criostato a -23 °C para obtenção de secções com 20 µm, as quais foram montadas em lâminas previamente gelatinizadas. Todas as secções cerebrais e medulares foram processadas a temperatura ambiente (22 °C) e lavadas em PBS (pH 7,4; 5 x 5 min) após cada etapa de exposição aos reagentes, a qual teve início com a lavagem em glicina (0,01 M) diluída em PBS, por 10 min, para reduzir a autofluorescência do tecido. Em seguida, as ligações para gamaglobulina foram bloqueadas com BSA (2%) em PBS por 30 min. Após a realização dessas etapas para bloqueio de reações inespecíficas, seguiram-se as incubações com os anticorpos primários e secundários. As secções cerebrais foram incubadas com o anticorpo primário policlonal produzido em cabra específico contra a proteína Fos k - 25 +, diluídos 1:2000 em PBS, triton (0,2%) e BSA (1%), por 16 h. Em seguida, os cortes foram expostos ao segundo anticorpo anti-IgG de cabra produzido em coelho conjugado com Alexa Fluor 594, diluídos 1:2000 em PBS, por 2 h. Finalmente, os cortes foram montados em solução de glicerol (89% glicerol + 1% DABCO + 10% PBS).

#### *Aquisição das imagens*

As secções cerebrais contendo neurônios marcados positivamente foram adquiridas e classificadas em regiões de acordo com o Atlas Paxinos & Watson (1997) e fotografadas utilizando-se um microscópio de fluorescência com câmera (Axioskop 2 plus, Alemanha).

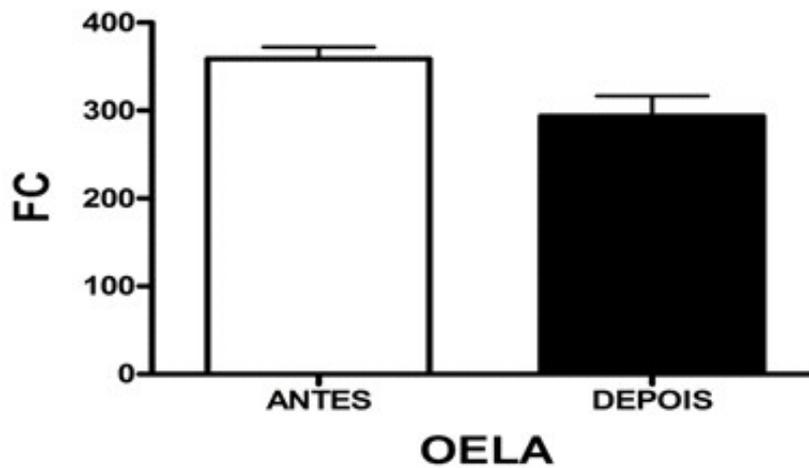
### **Análise Estatística**

Os resultados foram expressos como média ± EPM. As diferenças entre os grupos foram analisadas através do test t para medidas repetidas. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

### **3. RESULTADOS**

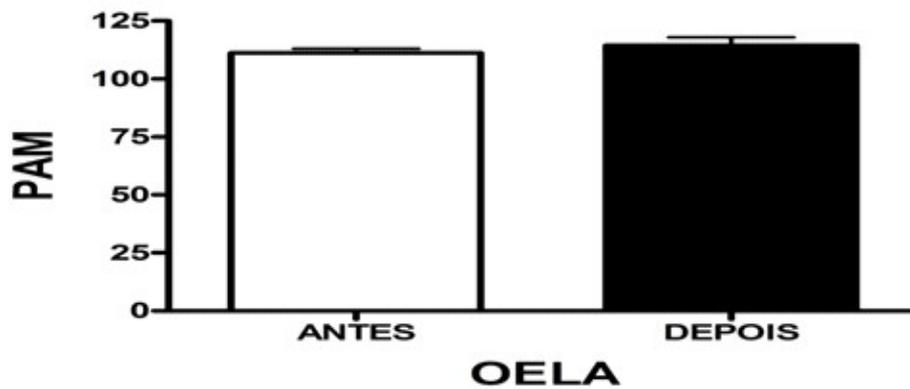
A figura 1 demonstra uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) na frequência cardíaca

quando comparado ao registro antes da administração do óleo.

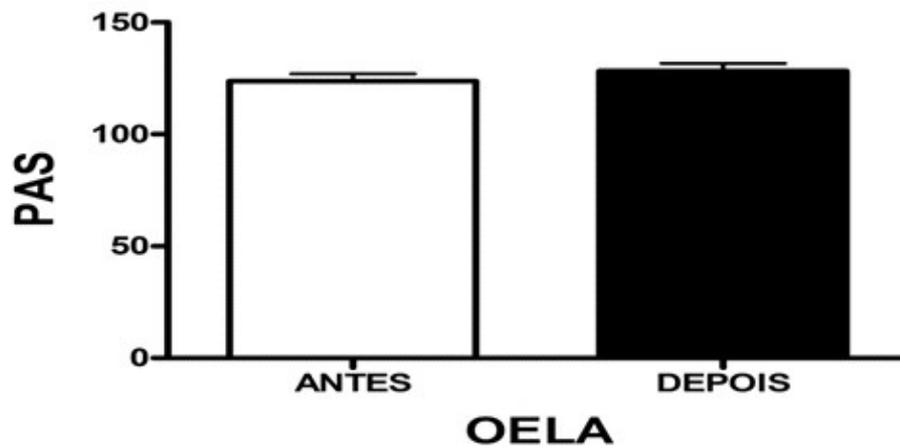


**Figura 1.** Expressão gráfica da frequência cardíaca (FC) dos animais do grupo experimental ( $n=5$ ), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intravenosa. \* $p < 0,05$ .

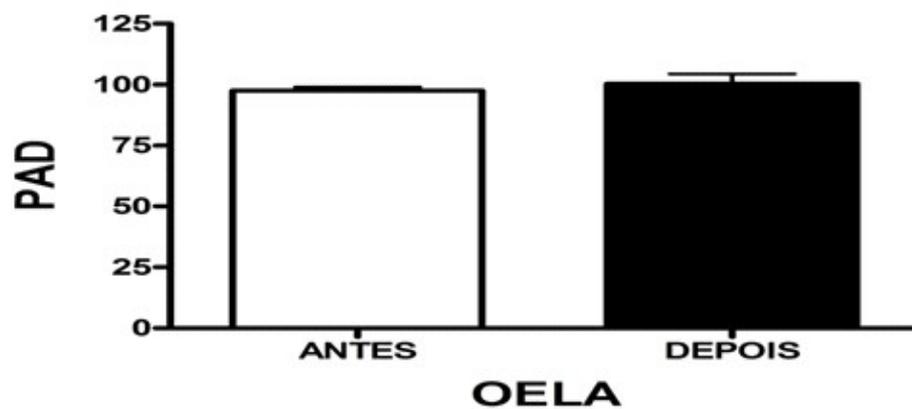
Não foram observadas alterações significativas na pressão arterial média, sistólica e diastólica, conforme descrito nas figuras 2, 3 e 4.



**Figura 2.** Expressão gráfica da pressão arterial média (PAM) dos animais do grupo experimental ( $n=5$ ), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intravenosa.

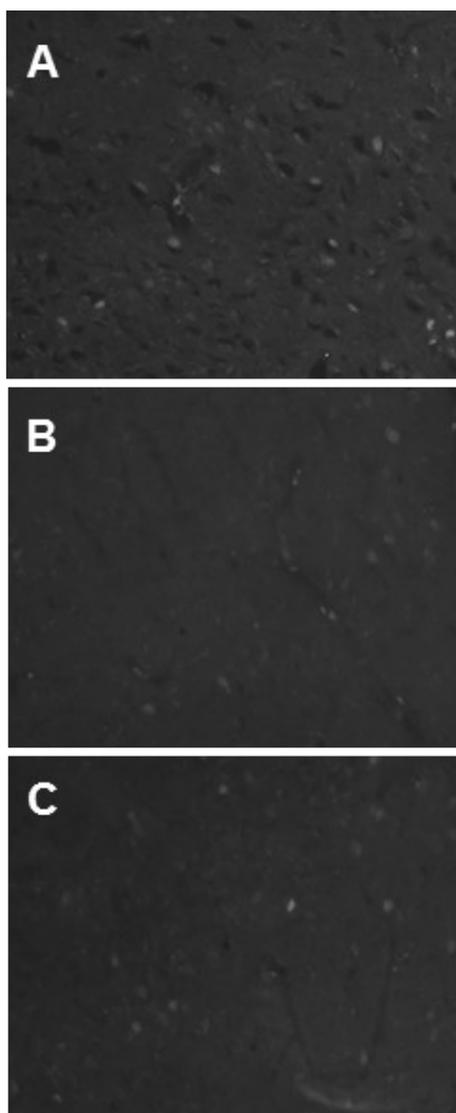


**Figura 3.** Expressão gráfica da pressão arterial sistólica (PAS) dos animais do grupo experimental ( $n=5$ ), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intra-venosa



**Figura 4.** Expressão gráfica da pressão arterial diastólica (PAD) dos animais do grupo experimental ( $n=5$ ), submetidos à dose de 40 mg/Kg de Óleo Essencial de *Lippia alba* (OELA) administrado por via intra-venosa

Através da imunofluorescência para proteína Fos, foram observados neurônios marcados positivamente nas áreas paraventricular, córtex piriforme e no córtex cingulado (Figura 5).



**Figura 5.** Neurônios Fos positivos na área paraventricular (A), córtex piriforme (B) e córtex cingulado (C) após a administração do OELA.

#### 4. DISCUSSÃO

A busca de planos terapêuticos alternativos ao uso de medicações vem crescendo nos últimos anos, um exemplo é a utilização das plantas medicinais. Países como o Brasil, que possuem vasta biodiversidade e conhecimentos populares, têm contribuído em estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso desses vegetais que são usados na forma de chás, extratos brutos e macerados (12).

A *Lippia alba* foi a planta de escolha do estudo por apresentar diversos usos, sendo recomendada popularmente em casos de hipertensão arterial (13; 6). Além disso, o mecanismo de ação da espécie sobre as funções hemodinâmicas não é bem elucidado. Ela apresenta uma variedade morfológica e química que permite diferenciá-la em diversos quimiotipos tais como: geranial, limoneno, linalol, mirceno e carvona. No presente estudo foi utilizado o quimiotipo geranial (OELA<sub>G</sub>) para a avaliação das funções hemodinâmicas.

Apesar de estudos anteriores demonstrando a ação da *Lippia alba* na redução da pressão arterial e da frequência cardíaca (14 e 15), no presente estudo não foi observada significativa resposta hipotensora após sua administração intravenosa *in bolus* nos ratos, entretanto, foi

evidente sua ação bradicárdica em ratos saudáveis não-anestesiados.

## 5. CONCLUSÃO

Certamente, os resultados obtidos tornam estudos posteriores viáveis no sentido de caracterizar o exato mecanismo de ação do OELA, visto que, ficou evidenciada sua ação bradicárdica. Foi observado marcação Fos positiva nas áreas paraventricular, córtex piriforme e no córtex cingulado, sugerindo ação do OELA nessas áreas. Portanto, conclui-se que o OELA apresenta ação bradicárdica, possivelmente devido por via central.

## 6. REFERÊNCIAS

1. PINTO, E. P. P.; AMOROZO, M. C. M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica – Itacaré, BA, Brasil. São Paulo, **Acta Bot. Bras.**, v.20, n. 4, Oct./Dec., 2006.
2. CORRÊA JÚNIOR, C., MING, L.C., SCHEFFER, M.C. **Cultivo de plantas medicinais, condimentares e aromáticas**. 2. ed. Jaboticabal: UNESP/FUNEP, p.151, 2000.
3. CAMÊLO, Lídia Cristina Alves. (2010) Germplasm characterization and seasonality in *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. 2010. Chap. II. Thesis - **Master of Science in Agroecosystems** - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.
4. YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Quim Nova**, v.24, p. 147-152, 2001.
5. FUNARI, C.S.; FERRO, V.O. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. **Rev. Bras. Farmacogn.**; v.15, n.2, p. 178-182, 2005.
6. PÉRTILE, R. **Isolamento e elucidação estrutural de compostos polares de *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown Ex Britt. & Wils.** Dissertação apresentada como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2007.
7. SANTOS-MENDES, M.F.B. dos, **Caracterização morfo-anatômica, fitoquímica e molecular de oito formas de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. ex Br. & Wilson (Verbenaceae)**. 2001. Tese (Doutorado) - Universidade Paulista, Botucatu, 2001.
8. SCHOCKEN, N. R.L. **Obtenção de quimiotipos híbridos de *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown**. 2007. 96f. Dissertação (Mestrado em Agricultura Tropical e Subtropical Área de Concentração em Genética, Melhoramento Vegetal e Biotecnologia) – Instituto Agronômico, curso de Pós-graduação em Agricultura Tropical e Subtropical, Campinas, São Paulo. 2007.
9. TESTAI, L.; CHERICONI, S.; CALDERONE, V.; NENCIONI, G.; NIERI, P.; MORELLI, I.; MARTINOTTI, E. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. **Journal of Ethnopharmacology**; v.81, n.1, p.105-109, 2002.
10. MOHAMED, D. A.; HAMED, T.E.; AL-OKBI, S. Y. Reduction in hypercholesterolemia and risk of cardiovascular diseases by mixtures of plant food extracts: a study on plasma lipid profile, oxidative stress and testosterone in rats. **Grasas y Aceites**, 61 (4), octubre-diciembre, 378-389, 2010.

11. ZETOLA, M.; DE LIMA, T.;SONAGLIO, G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; LIMBERGER, R.; PETROVICK, P. e BASSANI, V. CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false melissa) – **Journal of Ethnopharmacology**; 82: 207-215, 2002.
12. HEINZMANN, B.M.; BARROS, F.M.C. Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). **Saúde, Santa Maria**, v.33, n.1, p. 43-48, 2007.
13. RODRIGUES, A.C.C., GUEDES, M.L.S. Utilizacao de plantas medicinais no Povoado Sapucaia, Cruz das Almas—Bahia. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s; v.8, p. 1–7, 2006.
14. GUERRERO, M. F.; PUEBLA, P.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M. L.; ARTEAGA, L.; SAN ROMÁN, L. Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**; 80 (1): 37-42, April,2002.
15. OLIVEIRA, D. R.; LEITAO, G. G.; SANTOS, S. S.; BIZZO, H. R.; LOPES, D.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S.; LEITAO, S. G. Ethnopharmacological study of two *Lippia* species from Oriximina, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.108, p. 103-108, 2006.