

# HIPERTENSÃO ARTERIAL: PRODUTOS NATURAIS, UMA NOVA PERSPECTIVA DE TRATAMENTO

MELISSA NEGRO LUCIANO<sup>1</sup>  
VERA LUCIA PEREIRA DOS SANTOS<sup>2</sup>  
EUNICE KYOSEN NAKAMURA<sup>3</sup>  
MAICON NEGRO-LUCIANO<sup>4</sup>  
MARCOS JUKLINSKI<sup>4</sup>

1. Docente de Pós-Graduação da Academia Brasileira de Ciências da Educação-ABRASCE, Av. Cândido de Abreu, 427 CJ 1409, Curitiba, PR, 80.530-903
2. Docente das Faculdades Integradas do Brasil-Unibrasil, Rua Konrad Adenauer, 442, Tarumã, Curitiba, PR., 82.820-540 903.
3. Coordenadora do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Campos de Andrade-Uniandrade, Rua Marumby, 283, Santa Quitéria, Curitiba, PR., 81.220-090.
4. Acadêmicos do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Campos de Andrade (Uniandrade) – Rua Marumby, 283 – Santa Quitéria – Curitiba – PR – Brasil – CEP: 81220-090.

Autor responsável: M.N. Luciano.  
E-mail: melissanegroLuciano@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma condição clínica na qual a pressão do sangue está acima das medidas consideradas normais por um período longo de tempo (KAPLAN, 2001).

É um importante fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se exteriorizam, predominantemente, por acometimento cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico. É responsável por 25 e 40% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica e dos acidentes vasculares cerebrais, respectivamente. Essa multiplicidade de conseqüências coloca a hipertensão arterial na origem das doenças cardiovasculares e, portanto, caracteriza-a como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (PASSOS et al., 2006).

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 33% dos óbitos com causas conhecidas. Além disso, essas doenças foram as primeiras causas de hospitalização no setor público, entre 1996 e 1999, e responderam por 17% das internações de pessoas com idade entre 40 e 59 anos e 29% daquelas com 60 ou mais anos (LIMA e COSTA et al., 2000) e as projeções da Organização das Nações Unidas (ONU) (2002) indicam que a mediana da idade populacional passará, de 25,4 anos em 2000 a 38,2 anos em 2050. Uma das conseqüências desse envelhecimento populacional é o aumento das prevalências de doenças crônicas, entre elas a hipertensão (WHO, 1998).

Estudos de prevalência da hipertensão no Brasil, entre 1970 e início dos anos 90, revelam valores de prevalência entre 7,2 e 40,3% na Região Nordeste, 5,04 a 37,9% na Região Sudeste, 1,28 a 27,1% na Região Sul e 6,3 a 16,75% na Região Centro-Oeste (LESSA, 1993).

As alterações na pressão arterial que desencadeiam o estado hipertensivo decorrem, em parte, do aumento da contratilidade da camada muscular lisa que forma a parede da artéria. Algumas substâncias químicas do próprio organismo promovem a contração das artérias. Em situações de desequilíbrio dessas substâncias, ou da alteração dessa camada muscular ocorre aumento da pressão do sangue dentro dos vasos (KAPLAN, 2001).

São descritas anormalidades no músculo liso vascular e no endotélio associadas ao comprometimento da função dessas estruturas. Entre essas disfunções, podemos considerar o aumento da vasoconstrição e a redução da vasodilatação, tanto dependente como independente do endotélio vascular. A perda do equilíbrio entre o relaxamento e a contração é freqüentemente citada como uma das causas do aumento do tônus vascular na hipertensão (DOGGRELL & BROWN, 1998).

Na literatura, encontramos outras associações com o estado hipertensivo e anomalias cardiovasculares (FOLKON, 1982). Estas anomalias incluem aumento da parede em relação à luz das artérias (SAFAR et al., 1981), aumento da resistência periférica e diminuição da complacência venosa (TAKESHITA & MARK, 1979), aumento da quantidade de massa cardíaca e muscular lisa (FOLKON, 1982)., como

também anomalias intrínsecas na função renal (COLEMAM et al., 1994).

Um dos principais fatores de risco para complicações cardiovasculares é a hipertensão arterial, pois atua diretamente na parede das artérias, podendo produzir lesões. Deste fato, percebemos a importância do tratamento anti-hipertensivo na redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares, principalmente na prevenção de acidentes vasculares, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (PESSUTO & CARVALHO, 1998).

Nas duas últimas décadas, o aprofundamento do conhecimento científico dos mecanismos de controle da pressão arterial, principalmente dos mediadores endógenos, permitiu a obtenção de medicamentos inovadores com novas possibilidades terapêuticas para a hipertensão arterial. O entendimento da função fisiopatológica da angiotensina II (ANDERSON et al., 1990; JEUNEMAITRE et al, 1992), do óxido nítrico (PALMER et al, 1997), das endotelinas (YANAGISAWA & MASAKI, 1989) do peptídeo natriurético atrial (BRENNER et al, 1990) e dos metabólitos do ácido araquidônico (McGIFF et al., 1991), abriu fronteiras no estudo de novas formas de intervenção na pressão arterial.

Atualmente, diversos medicamentos com diferentes tipos de mecanismos de ação são amplamente utilizados para o tratamento da hipertensão arterial, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina I, antagonistas dos receptores de angiotensina II, antagonistas dos canais de cálcio, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, nitrovasodiladores e diuréticos (BRUNTON et al, 2006).

As plantas, desde o início dos tempos, são fundamentais para a alimentação e a cura de enfermidades. A utilização de plantas é baseada na crença popular e nas várias formações culturais que as usa como recursos terapêuticos. O emprego das plantas medicinais é predominantemente empírico, mas apesar disso, elas continuam a serem utilizadas pela população e não foram substituídas pelos fármacos sintéticos. São vários os motivos que levam a população a optar pelo uso de plantas medicinais, entre eles: insatisfação com a eficácia, custo elevado dos medicamentos e efeitos indesejáveis dos medicamentos alopatícos convencionais. Tal valorização das plantas medicinais impulsionou a busca de informações comprovadas cientificamente sobre a segurança e eficácia terapêutica destas plantas (SIMÕES et al., 2000).

Em diversos países no mundo, bem como no Brasil, plantas vem sendo utilizadas como fonte alternativa de medicamentos. Estimativas mostram que o mercado mundial de produtos farmacêuticos movimentava cerca de 320

bilhões/ano, dos quais 22 bilhões são provindos de fontes naturais. No Brasil, estima-se que 25% dos 8 bilhões do faturamento da indústria farmacêutica sejam derivados de plantas (SIMÕES et al., 2000). Estes dados revelam o interesse da população mundial por plantas medicinais.

A flora brasileira é a mais rica do mundo em matéria prima para a produção de fitofármacos (cerca de 1/3 do total), porém apenas 8% dessa flora é objeto de estudo atual. Assim, é de suma importância que pesquisadores brasileiros foquem seus estudos nessa área, com o objetivo de buscar uma fonte alternativa de medicamentos e novos fármacos mais eficazes e específicos (SIMÕES et al., 2000)..

Das doenças que afetam a população, aquelas que acometem o sistema cardiovascular têm despertado bastante interesse. O uso de terapias alternativas, de ervas e de suplementos é comum entre os pacientes com algum tipo de doença cardiovascular. A preocupação com a possibilidade de essas terapias causarem interações com os medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão arterial e outras doenças, tem sido relatada na literatura (MANSOOR, 2001). Essa preocupação tem impulsionado a comunidade científica a avaliar possíveis efeitos cardiovasculares de plantas utilizadas pela população para o tratamento da hipertensão arterial.

No Brasil, o problema geral no tratamento da hipertensão arterial está ligado principalmente ao fato de que a industrialização dessas drogas depende de instituições multinacionais, o que encarece substancialmente o custo da droga. Outro agravante é o fato da maior parte da população não ter poder aquisitivo para dispor de um plano de saúde ou mesmo comprar o medicamento. Desse modo, é indispensável o estudo das plantas medicinais com a finalidade de buscar alternativas terapêuticas eficazes, seguras e de baixo custo para o tratamento da hipertensão arterial.

## MATERIAL E MÉTODOS

---

Revisar a literatura científica publicada por pesquisadores nacionais sobre perspectivas de tratamento da hipertensão arterial com produtos naturais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

A literatura nos mostra diferentes grupos farmacológicos que proporcionam atividade vasodilatadora por diferentes mecanismos de ações de drogas utilizadas atu-

almente para o tratamento da hipertensão arterial (BRUNTON et al, 2006).

Os produtos naturais provocam vasodilatação por uma série de mecanismos diferentes. Mecanismos dependentes do endotélio vascular são avaliados na literatura. Estudos mostram envolvimento dos canais de potássio, dos canais de sódio, do óxido nítrico, da guanilato-ciclastase, da via das ciclooxigenases (MCNEILL & JURGENS, 2006).

A inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA) é um alvo terapêutico moderno e eficaz no tratamento da hipertensão arterial. Na cascata enzimática que envolve o sistema renina-angiotensina, a ECA promove a remoção dos aminoácidos histidil-leucina da angiotensina I para formar o octapeptídeo angiotensina II, a qual é fisiologicamente ativa em diversos sistemas, e considerada como um dos mais potentes vasoconstritores endógenos conhecido. Portanto, uma racionalidade no tratamento da hipertensão seria administrar drogas ou compostos de origem natural que inibam seletivamente a ECA. Em cima desse mecanismo, trabalhos demonstram baseados na observação *in vitro*, que no Brasil há várias espécies de plantas e moléculas de origem natural com potencial anti-hipertensivo, baseados na inibição da enzima conversora de angiotensina (BARBOSA-FILHO et al., 2006). Alguns desses mecanismos serão demonstrados e comprovados nos estudos abaixo.

O tônus vascular de pequenas artérias e arteríolas contribuem para a resistência periférica na circulação e controle da pressão arterial. Canais de potássio parecem ter um papel crucial no potencial de membrana celular e um importante papel no controle do tônus vascular, sendo assim, os efeitos dos canais de potássio podem ser utilizados para controle da pressão arterial. Neste mesmo trabalho, o autor demonstra que a diocleína, um flavonóide extraído da *Dioclea grandiflora*, apresentou efeito inotrópico negativo quando testada em ratos e induziu vasodilatação associada à diminuição da resistência periférica total. Os efeitos da diocleína foram endotélio-independente e foram inibidos por bloqueadores de canais de potássio. Como conclusão, este estudo, ao qual foi utilizado metodologia *in vivo* e *in vitro*, mostrou que a diocleína diminui a pressão arterial em ratos normotensos com diminuição da resistência periférica total. A ação vasodilatadora da diocleína é mediada por canais de potássio e hiperpolarização de membrana (CÔRTEZ et al., 2001).

Os efeitos cardiovasculares induzidos pela fração aquosa do extrato etanólico de *Solanum stipulaceum* foram estudados em ratos. Em ratos não anestesiados,

o extrato produziu hipotensão significativa e dose-dependente, associada ao aumento da frequência cardíaca. No anel isolado da artéria mesentérica superior de ratos, o extrato foi capaz de antagonizar as contrações induzidas pela administração de fenilefrina e KCl. A atividade vasodilatadora do extrato não foi inibida pela remoção do endotélio, administração de atropina ou indometacina. No átrio isolado de ratos, o extrato produziu efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos, dependentes da concentração. Os resultados sugerem que o efeito hipotensivo está relacionado com a vasodilatação periférica, não podendo ser atribuído à participação do endotélio vascular. Por último, o extrato atua no coração diminuindo a contratilidade cardíaca (RIBEIRO et al., 2002).

A fração aquosa do extrato etanólico de folhas de *Albizia inopinata* foi testado em ratas normotensas e hipertensas. Nas ratas normotensas, provocou uma diminuição da pressão arterial, acompanhada de um aumento da frequência cardíaca, dependente da dose. Nas ratas hipertensas, o extrato provocou hipotensão aguda, sem modificações significativas da frequência cardíaca. Nos anéis da aorta isolados, concentrações crescentes do extrato antagonizaram as contrações provocadas pela fenilefrina e KCl. Os resultados sugerem que o efeito vasodilatador parece ser claramente dependente da liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular. Como conclusão, o extrato demonstra a diminuição da pressão arterial em ratas normotensas e hipertensas, provavelmente devido à diminuição da resistência periférica total. O efeito hipotensor maior demonstrado em ratas hipertensas é causado provavelmente por vasodilatação potencializada (MACIEL et al, 2002).

A vasicina, um alcalóide isolado das folhas de *Sida cordifolia* L. teve seus efeitos cardiovasculares avaliados. Em ratos não anestesiados, a vasicina induziu hipotensão associada com intensa bradicardia. Ambas as respostas foram abolidas após a administração de atropina e atenuadas após a administração de hexametônio. Em anéis da artéria mesentérica isolada de ratos, a vasicina induziu relaxamento do tônus dependente da concentração promovida pela administração prévia da fenilefrina. Em conclusão, os resultados mostrarão que a vasicina produz hipotensão e bradicardia que parecem ocorrer devido à excitação de receptores muscarínicos cardíacos (direta ou indiretamente) e por uma diminuição da resistência periférica (SILVEIRA et al., 2003).

Um óleo essencial obtido das partes aéreas da *Mentha x villosa* foi avaliado pelos seus efeitos cardiovasculares utilizando uma combinação de testes *in vivo*

e *in vitro*. Em ratos não anestesiados normotensos, o óleo induziu significativa hipotensão e bradicardia dependente da dose. O efeito hipotensor e a bradicardia foram atenuadas e bloqueadas pelo pré-tratamento dos animais com atropina. No átrio isolado de rato, o óleo produziu efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos. Em anéis isolados da aorta de ratos, com aumento da concentração, o óleo foi capaz de antagonizar as contrações induzidas pela administração da fenilefrina, da prostaglandina  $F_{2a}$  e do KCL. O efeito vasodilatador da substância foi atenuado significativamente pela remoção do endotélio, administração de NG-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME) (inibidor da síntese de óxido nítrico) ou indometacina, mas não foi afetado pela administração de atropina. Esses resultados sugerem que a ação vasodilatadora ocorre principalmente pela ação cardiodepressora direta e vasodilatação periférica, podendo ser atribuído tanto a mecanismos dependentes do endotélio (pelo fator relaxante derivado do endotélio, óxido nítrico e prostaciclina) e mecanismos independentes do endotélio (como o bloqueio do canal de cálcio) (NUNES et al., 2004).

A atividade farmacológica cardiovascular do extrato hidroalcoólico das folhas de *Sida cordifolia* foram avaliados. Em ratos normotensos não anestesiados, houve a indução de hipotensão e bradicardia. A resposta hipotensora foi completamente abolida depois da administração de atropina e potencializada após a administração de hexametônio, enquanto que a bradicardia foi abolida após a administração de atropina e atenuada após a administração de hexametônio. Em ratos tratados com hexametônio, a resposta hipotensora foi significativamente atenuada. Em ratos normotensos, anestesiados e vagotomizados, tanto a resposta hipotensora quanto a bradicardia foram significativamente atenuadas. A anestesia com tiopental não afetou a resposta induzida pelo extrato, quando comparada com a resposta induzida em ratos não-anestesiados. Como conclusão, os resultados obtidos mostram que o extrato hidroalcoólico das folhas de *Sida cordifolia* produz hipotensão e bradicardia, principalmente pela estimulação direta de receptores muscarínicos no endotélio vascular e ativação indireta re receptores muscarínicos cardíacos (MEDEIROS et al., 2006).

- Efeitos cardiovasculares do extrato hidroalcoólico do caule de *Xylopiya cayennensis* foram testados em ratos utilizando abordagens *in vivo* e *in vitro*. Em ratos não anestesiados, ocorreu hipotensão dose independente associado a um aumento da frequência cardíaca. Esta resposta hipotensora não foi atenuada depois do blo-

queio com L-NAME. Em anéis de aorta isolados de ratos, o extrato foi capaz de relaxar o tônus induzido pela fenilefrina. A atividade vasorelaxante não foi inibida pela remoção do endotélio vascular e antagonizou as contrações induzidas por  $CaCl_2$  em meio despolarizante nominalmente sem  $Ca^{+2}$ . O extrato antagonizou dependente de concentrações as contrações transientes induzidas pela administração de cafeína em meio livre de  $Ca^{+2}$ , contudo não alterou aquelas induzidas pela noradrenalina. Em átrio isolado de rato, promoveu efeito inotrópico e cronotrópico negativo. Esses resultados demonstraram que o extrato hidroalcoólico do caule de *Xylopiya cayennensis* apresenta um potente efeito hipotensor, provavelmente em consequência a diminuição da resistência periférica total, que parece em parte, devido a uma ação inibitória sobre o influxo de  $Ca^{+2}$  através de canais de cálcio dependentes de voltagem e também através da liberação de  $Ca^{+2}$  dos estoques intracelulares sensíveis à cafeína. Atua diretamente no coração diminuindo a contratilidade e a frequência cardíaca, sendo que estes efeitos apresentam pequena importância na expressão da resposta hipotensiva induzida pelo extrato (NASCIMENTO et al., 2006).

A atividade farmacológica cardiovascular do extrato etanólico de folhas da *Hancornia speciosa* Gomes foi avaliada em anéis de artéria mesentérica superior de ratos. O extrato produziu uma vasodilatação dependente da dose em anéis pré-contraídos com fenilefrina, que foi totalmente abolida em anéis isolados de seu endotélio. A vasodilatação dependente de endotélio induzida pelo extrato foi fortemente reduzida pela administração de L-NAME, mas não por atropina, um antagonista de receptor muscarínico, nem indometacina, um inibidor da ciclooxygenase. Em anéis pré-contraídos com KCL, o efeito vasodilatador foi deslocado para a direita e totalmente abolido na presença de L-NAME. Efeitos semelhantes foram obtidos em anéis de mesentérica superior de ratos pré-contraídos com fenilefrina, na presença de KCL isoladamente ou em complemento com L-NAME. Na presença de  $BaCl_2$ , a resposta vasodilatadora induzida pelo extrato foi completamente abolida. Em conjuntos, essas constatações levaram a conclusão de que o extrato induz uma vasodilatação dependente de endotélio, por mecanismo dependente de óxido nítrico sobre a ativação dos canais de potássio e da liberação do fator hiperpolarizante derivado de endotélio. Rutina, o alcalóide do extrato identificado com o maior pico na cromatografia líquida de alta eficiência, pode estar contribuindo para o efeito vasodilatador observado (FERREIRA et al., 2007).

Em ratos não anestesiados normotensos, o óleo essencial de *Hyptis fruticosa* induziu hipotensão associada com taquicardia. Em anéis isolados da artéria mesentérica superior de ratos pré-tratados com fenilefrina induziu relaxamento do tônus dependente da concentração e também foi capaz de antagonizar as curvas de concentração-resposta para  $\text{CaCl}_2$  dependente da dose (SANTOS et al., 2007).

O óleo essencial obtido da destilação por vapor de água das folhas, raiz e frutos da *Ocotea duckei* teve sua composição química e atividade farmacológica avaliada mostrando significantes efeitos cardiovasculares. O principal componente encontrado nas folhas foi o *trans*-cariofileno, nas cascas do caule foi o beta-eudesmol e nos frutos o dl-limoneno. O componente predominante do óleo essencial das raízes foi o elemol. Em ratos normotensos e não anestesiados, o óleo essencial de diferentes partes induziu significativamente hipotensão seguida de bradicardia (BARBOSA-FILHO et al., 2008).

## CONCLUSÃO

Sabemos que a medicina popular, principalmente em países em via de desenvolvimento, desfruta posição relevante nos dias de hoje. A medicina popular desempenha um papel fundamental para a descoberta de novos produtos naturais.

O Brasil, além de apresentar uma flora extremamente rica e com potencial para o desenvolvimento desses novos medicamentos, apresenta uma população onde a maior parte dela não tem acesso à medicina moderna e que muitas vezes, não tem condições financeiras de manutenção de tratamento com os medicamentos atualmente utilizados.

Este trabalho nos mostra o potencial do Brasil para o desenvolvimento de novos fármacos a base de produtos naturais para o tratamento da hipertensão arterial, com pesquisadores capacitados e substâncias da nossa flora com potencial comprovado para essa finalidade, porém, os investimentos para a pesquisa em desenvolvimento de novos fármacos, tanto com ações farmacológicas no sistema cardiovascular ou em outros sistemas, ainda são insuficientes.

## AGRADECIMENTOS

Prof. Isac Almeida de Medeiros (UFPB) e Prof. José Osmar Carolino (ABRASCE).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, P. W., MACAULAY, L., DO, Y. S. Extrarenal renin-secreting tumors: insights into hypertension and ovarian renin production. *Medicine*, 68: 257-268, 1990.
- BARBOSA-FILHO, J. M., CUNHA, R. M., DIAS, C. S., ATHAYDE-FILHO, P. F., SILVA, M. S., DA-CUNHA, E. V. L., MACHADO, M. I. L., CRAVEIRO, A. A., MEDEIROS, I. A. GC-MS analysis and cardiovascular activity of the essential oil of *Ocotea duckei*. *Braz J Pharmacog.* 18 (1): 37-41, 2008.
- BARBOSA-FILHO, J. M., MARTINS, V. K. M., RABELO, L. A., MOURA, M. D., SILVA, M. S., CUNHA, E. V. L., SOUZA, M. F. V., ALMEIDA, R. N., MEDEIROS, I. A. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme. A review bwtween 1980-2000. *Braz J Pharmacog.* 16 (3): 421-446, 2006.
- BRENNER, B. M., BALLERMANN, B. J., GUNNING, M. E., ZEIDEL, M. L. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physio Rev*, 70: 665-699, 1990.
- BRUNTON, L. L., LAZO, J. S., PARKER, K. L. Ed: *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: Mc-Graw-Hill, 2006. 1821p.
- COLEMAM, R. A., SMITH, W. L., NARUMIYA, S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev*, 46: 205-229, 1994.
- CÔRTEZ, S. F., REZENDE, B. A., CORRIU, C., MEDEIROS, I. A., TEIXEIRA, M. M., LOPES, M. J., LEMOS, V. S. Pharmacological evidence for the activation of potassium channels as the mechanism involved in the hypotensive and vasorelaxant effect of dioclein in rat small resistance arteries. *Brit J Pharm.* 133: 849-858, 2001.
- DOGGRELL, S. A., BROWN, L. Rat model of hypertension cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovas Res*, 39: 89-105, 1998.
- FERREIRA, H. C., SERRA, C. P., ENDRINGER, D. C., LEMOS, V. S., BRAGA, F. C., CÔRTEZ, S. F. Endothelium-dependent vasodilation induced by *Hancornia speciosa* in rat superior mesenteric artery. *Phyto-med*, 14 (7-8): 473-478, 2007.
- FOLKON B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*, 62: 347-504, 1982.
- JEUNEMAITRE, X., SOUBRIER, F., KOTELEVTSOV, Y. V. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, 71: 169-180, 1992.
- KAPLAN, N. M. Systemic Hypertension: Ed: *Mechanisms and diagnostics in Braunwald, Zips, Libby*. In: Heart Disease: Saunders, 28: 954-960, 2001.
- LESSA I. Estudos brasileiros sobre a epidemiologia da hipertensão arterial: análise crítica dos estudos de prevalência. Informe Epidemiológico do SUS, 3: 59-75, 1993.
- LIMA E COSTA, M. F. F., GUERRA, H. L., BARRETO, S. M., GUIMARÃES, R. M. Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. Informe epidemiológico do SUS. 9 (1): 23-41, 2000.

- MACIEL, S. S., DIAS, K. L. G., ALMEIDA, R. N., MEDEIROS, I. A. Comparison of the hypotensive effect induced by the ethanol extract of *Albizia inopinata* G. P. Lewis in normotensive and chronically L-NAME hypertensive rats. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 21 (1): 75-79, 2002.
- MANSOOR, G. A. Herbs and alternative therapies in the hypertension clinic. *Am J of Hyperten*. 14 (9): 971-975, 2001.
- MCGIFF, J. C., CARROL, M. A., ESCALANTE, B. Arachidonate metabolites and kinins in blood pressure regulation. *Hypertension*, 18: III 150 – III 170, 1991.
- MCNEILL, J. F., JURGENS, T. M. A systematic review of mechanisms by which natural products of plant origin evoke vasodilatation. *Can J Physio Pharmacol*. 84: 803-821, 2006.
- MEDEIROS, I. A., SANTOS, M. R., NASCIMENTO, N. M., DUARTE, J. C. Cardiovascular effects of *Sida cordifolia* leaves extract in rats. *Fitoterapia*. 77 (1): 19-27, 2006.
- NASCIMENTO, A. A., RIBEIRO, E. A. N., OLIVEIRA, J. M., MEDEIROS, F. A., SILVA, M. S., MEDEIROS, I. A. Cardiovascular effects induced by the hydroalcoholic extract of the stem of *Xylopia cayennensis* in rats. *Braz J Pharmacog*. 16 (1): 17-21, 2006.
- NUNES, G. D., SILVA, D. F., BARBOSA-FILHO, J. M., MEDEIROS, I. A. Endothelium-dependent hypotensive and vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of *Mentha x villosa* in rats. *Phytomedicine*. 11 (6): 490-497, 2004.
- PALMER, R. M. J., FERRIGE, A. G., MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-dependent relaxation. *Nature*, 327: 524-526, 1987.
- PASSOS, V. M. A., ASSIS, T. D., BARRETO, S. M. Hypertension in Brasil: Estimates from population-based prevalence studies. *Epidemiol e Serv de Saúde*, 15 (1): 35-45, 2006.
- PESSUTO, J., CARVALHO, E. C. Fatores de risco em indivíduos com hipertensão arterial. *Rev Lat Am de Enf*. 6: 33-39, 1998.
- RIBEIRO, E. A. N., BATITUCCI, M. C. P., LIMA, J. A. T., ARAÚJO, I. G. A., MAUAD, H., MEDEIROS, I. A. Cardiovascular effects induced by the aqueous fraction of the ethanol extract of the stem of *Solanum stipulaceum* in rats. *Braz J Pharmacog*. 12: 34-35, 2002.
- SAFAR, M. E., PERONNEAU, P. P., LEVENSON, J. A., TOTO-MOUKOUO, J. A., SIMON, A. C. Pulsed Doppler: diameter, blood flow velocity and volumic flow of the brachial artery in sustained essential hypertension. *Circulation*. 66: 393-400, 1981.
- SANTOS, M. R. V., CARVALHO, A. A., MEDEIROS, I. A., ALVES, P.B., MARCHIORO, M., ANTONIOLLI, A. R. Cardiovascular effects of *Hypoxis fruticosa* essential oil in rats. *Fitoterapia*, 78: 186-191, 2007.
- SILVEIRA, A. L., GOMES, M. A. S., SILVA-FILHO, R. N., SANTOS, M. R. V., MEDEIROS, I. A., BARBOSA-FILHO, J. M. Evaluation of the cardiovascular effects of vasicine, na alkaloid isolated from the leaves of *Sida cordifolia* L. (Malvaceae). *Braz J Pharmacog*. 14: 37-39, 2003.
- SIMÕES, C. M. O., MENTZ, L.A., SCHENKEL, E. P., GOSMANN G., MELLO, J. C. P., PETROVICK, P. R. In: *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2000. 1102p.
- TAKESHITA, A., MARK, A. L. Decrease venous distensibility in borderline hypertension. *Hypertension*. 1: 202-206, 1979.
- YANAGISAWA, M., MASAKI, T. Endothelium, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control. *Biochem Pharmacol*, 38 (12): 1877-83, 1989.
- World Health Organization. Population aging; a public health challenge. Geneva: WHO, 1998.