



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**BRUNA BERNARDON**

**ANÁLISE MUTAGÊNICA DO CAPTOPRIL ATRAVÉS  
DA TÉCNICA DE MICRONÚCLEO EM *Allium cepa***

ARIQUEMES-RO

2011

**Bruna Bernardon**

**ANÁLISE MUTAGÊNICA DO CAPTOPRIL ATRAVÉS  
DA TÉCNICA DE MICRONÚCLEO EM *Allium cepa***

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Esp. Leandro José Ramos

Ariquemes - RO

2011

**Bruna Bernardon**

**ANÁLISE MUTAGÊNICA DO CAPTOPRIL ATRAVÉS DA  
TÉCNICA DE MICRONÚCLEO EM *Allium cepa***

Monografia apresentada ao curso de graduação em Fisioterapia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Orientador: Leandro José Ramos  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente -  
FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Ms. Fábila Maria Pereira de Sá  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente -  
FAEMA

---

Prof. Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente -  
FAEMA

Ariquemes, 02 de dezembro de 2011.

À minha Mãe: Rozi Fátima Bernardon  
(in memoriam), meu maior exemplo de garra,  
companheirismo e amor, mesmo em  
ausência física se fez presente em espírito,  
me guiando sempre.

## AGRADECIMENTOS

Tenho muito que agradecer, primeiramente à Deus pelo fato de estar viva, e de poder compartilhar este trabalho com outras pessoas.

Ao meu Pai, Beno Antonio Bernardon, meu verdadeiro herói, que nunca mediu esforços para que eu pudesse chegar aonde cheguei, abdicando muitas vezes de seus sonhos para que pudesse realizar os meus.

À minha Segunda Mãe, Sandra Mara Guedes, que muito mais que mãe, exerceu seu papel de amiga, tendo paciência e compreensão nas horas mais difíceis.

Ao meu irmão João Henrique Bernardon, que com apenas 10 anos soube lidar com a minha ausência e falta de tempo para com ele nesse momento.

A toda minha família que por meio de orações intercedeu por mim.

Ao meu Professor Orientador, Leandro José Ramos, à você agradeço toda a atenção, preocupação, dedicação e tempo oferecido, pois sem você este trabalho não se concluiria, e também por várias vezes tentar me mostrar como me tornar forte perante os obstáculos da vida.

A minha Coordenadora, Neide Garcia Ribeiro, que dentro do seu jeito alopado e despojado de ser, fez com que eu não desanimasse, sempre positivando cada palavra e atitude, e com seu bom humor recebendo cada aluno em sua casa para que pudéssemos concluir o presente trabalho, fosse no domingo, feriado, manhã, tarde, noite ou madrugada com muito bom humor, disposição e coca-cola.

A Professora Dr<sup>a</sup>. Rosicler Balduino Nogueira, que acreditou e deu suporte necessário para a elaboração do estudo.

A todos os professores que participaram da minha construção e vivência acadêmica, e alguns (não desmerecendo a importância de todos os outros) quero citar aqui como a professora Flaviany que acompanhou nossa caminhada desde o primeiro dia na Instituição, e que no momento do desespero mostrou que depois de subir a montanha, lá de cima a gente veria que valeu à pena. O professor Alessandro Augusto Franco de Souza que nunca mediu esforços para nos ajudar, fosse a assuntos relacionados à faculdade ou não.

A Bibliotecária Vanessa Leal Chaves, que sempre esteve disponível sem medir esforços para que pudéssemos concluir nossos trabalhos, se fazendo presente em reuniões dominicais com muita dedicação.

Aos meus colegas de faculdade, que me acompanharam por quatro anos e meio e que, se a vida seguir para um lado bonito, terão de me aturar por muito mais tempo ainda. Citar nomes, aqui, me levaria a uma obrigatória omissão ou esquecimento, portanto fica a mensagem: obrigado por terem crescido comigo.

Aos meus amigos que de uma maneira ou de outra não me permitiram fraquejar, compreenderam a ausência, souberam me acalmar sempre com palavras positivas, só tenho a agradecer.

*“Não devemos ter medo dos confrontos...  
até os planetas se chocam e do caos  
nascem as estrelas”.*

*Charles Chaplin*

## RESUMO

O Captopril é um medicamento com efeito vasodilatador usado por pacientes portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Insuficiência Cardíaca Congênita (ICC), sendo muito comercializado por ser de baixo custo e fácil aquisição. Mutações genéticas podem ser geradas pelo uso constante de drogas e outras substâncias, onde as mesmas podem ser identificadas pelo teste de micronúcleo em *Allium cepa* através da contagem de micronúcleos contabilizados nas células meristemáticas germinadas nas substâncias a serem analisadas, além de apresentar bons resultados quando comparado a células animais. O presente estudo objetivou analisar a atividade mutagênica do Captopril através do teste de micronúcleo em *Allium cepa*. Os meristemas de *A. cepa* foram postos a germinar em cinco concentrações diferentes sendo 20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L e 120 µg/L de Captopril em 50 ml de água destilada e um grupo de meristemas em apenas água destilada para controle negativo. Após a germinação dos meristemas nas devidas concentrações, os mesmos foram retirados e através da técnica de esfregaço foram preparadas 20 lâminas para cada concentração, onde em sequência, as lâminas foram analisadas em microscopia óptica, com lente objetiva de 40x e ocular de 10x tendo um aumento de 400x. Após a contagem de micronúcleos por 1000 células nas concentrações de 20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L e 120 µg/L foram obtidos respectivamente os seguintes resultados: 2,4 (p<0,001); 1,1 (p<0,001); 1 (p<0,001); 0,7 (p<0,001), sendo observado que as concentrações analisadas apresentaram efeitos anti- mutagênicos nas células meristemáticas analisadas.

**Palavras-chaves:** Captopril, Mutagenicidade, Micronúcleo, Hipertensão.



## ABSTRACT

Captopril is a drug with vasodilator used by patients with Systemic Arterial Hypertension (SH) and Congenital Heart Failure (CHF) the most being sold because of its low cost and easy purchase. Genetic mutations can be generated by the constant use of drugs and other substances, where they can be identified by the micronucleus test in *Allium cepa* strain by counting the micronucleus counted in meristematic cells germinated in the substances to be analyzed, besides to show good results when compared to animal cells. This study aimed is to analyze the mutagenic activity of Captopril by micronucleus test in *Allium cepa*. The meristems of *Allium cepa* were placed to germinate in five different concentrations was 20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L and 120 µg/L of Captopril in 50 ml of distilled water and a group of meristems in distilled water only for negative control. After germination of meristems in appropriate concentrations, they were removed and through the smear technique were prepared 20 slides for each concentration, in sequence, the slides were examined under an optical microscope, objective lens of 40x and eyepiece of 10x with an increase 400x. After counting of micronucleus per 1000 cells at concentrations of 20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L and 120 µg/L were obtained the following results respectively: 2.4 (p <0.001), 1.1 (p <0.001); 1 (p <0.001), 0.7 (p <0.001), and observed that concentrations analyzed showed anti-mutagenic effects in meristematic cells analyzed.

**Keywords:** Captopril, Mutagenicity, Micronucleus, Hypertension.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Fórmula estrutural do Captopril.....	21
Figura 2	- Formação de micronúcleos em células eucarióticas.....	23
Figura 3	- Demonstração do posicionamento dos <i>Allium cepa</i> , permitindo que somente os bulbos ficassem imersos na solução de água destilada com o captopril dissolvido.....	28
Figura 4	- Geminação de <i>Allium cepa</i> nas soluções de Captopril.....	28
Figura 5	- Geminação de <i>Allium cepa</i> nas soluções de Captopril .....	30
Figura 6	- Média de números de micronúcleo encontrados em 1000 células de <i>Allium cepa</i> , por concentrações de Captopril.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>A. cepa</i>	<i>Allium cepa</i>
AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVEH	Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico
AVEI	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
CM	Centímetros
DC	Débito Cardíaco
DCV	Doenças Cardio Vasculares
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiografia
FC	Frequência Cardíaca
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
g	Grama
g/m <sup>2</sup>	Gramas por metro quadrado
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCl	Ácido Clorídrico
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
kg	Quilograma
Kg/ m <sup>2</sup>	Quilograma por metros quadrado
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
m/s	Metros por segundo
mg	Miligramas
mg/dl	Miligramas por decilitro
ml/ min/ m <sup>2</sup>	Mililitros por minuto por metro quadrado
mm	Milímetros
MN	Micronúcleos

°C	Celsius
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RVP	Resistência Vascular Periférica

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1 CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) .....	15
<b>2.1.1 Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)</b> .....	<b>18</b>
2.2 FÁRMACO: CAPTOPRIL .....	21
2.3 ABORDAGEM DA MUTAGENICIDADE .....	22
2.4 TESTE DE MICRONÚCLEO EM <i>ALLIUM CEPA</i> .....	24
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>27</b>
4.1 OBTENÇÃO E PREPARO DO MEDICAMENTO UTILIZADO .....	27
4.2 PREPARO DO <i>Allium cepa</i> PARA A ANÁLISE MUTAGÊNICA .....	27
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica com alta prevalência na população mundial e brasileira apresentando elevado custo econômico-social principalmente em decorrência das suas complicações, contribuindo para um alto índice de morbidade e mortalidade (CORRÊA et al., 2006).

Os tratamentos medicamentosos com anti-hipertensivos devem reduzir a pressão arterial (PA), mas esse tipo de tratamento só é feito quando o paciente mesmo com as mudanças de hábito, não consegue atingir os níveis pressóricos adequados (GAZONI et al., 2009).

Dentre os medicamentos anti hipertensivos utilizados na população brasileira, encontra-se o Captopril, um vasodilatador utilizado por pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sendo muito utilizado devido à facilidade de aquisição e baixo custo (AZEVEDO; RIBEIRO; ARAÚJO, 2008). É o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina I (ECA) oralmente ativo, impedindo a conversão de angiotensina I (AI) em angiotensina II (AII), que é um potente vasoconstritor direto das arteríolas (ALMEIDA; OZAKI; SOUZA, 2009).

Danos genômicos são desencadeados pela exposição ambiental, devido a procedimentos médicos (radiação e produtos químicos), deficiência de nutrientes (Ex: ácido fólico), estilo de vida e até mesmo pelo uso de medicamentos, (TOLBERT et al., 1992). Sendo assim, é de extrema importância observar alterações genômicas através de biomarcadores facilitando o diagnóstico e tratamento de doenças causadas ou associadas a danos genéticos, sendo a observação de micronúcleos (MN), um excelente observador (HOLLAND et al., 2008).

Micronúcleos (MN) são pequenas quantidades de DNA presentes no citoplasma que surgem quando fragmentos de cromossomos, cromátides ou cromossomos inteiros não são incorporados ao núcleo principal da célula filha, por ocasião da mitose celular (DIETZ et al., 2000).

O teste de micronúcleo em *Allium cepa* é de baixo custo, fácil de manipular e pode demonstrar várias alterações celulares como as aberrações cromossômicas, devido a isso, têm sido utilizado para detectar genotoxicidade (BIANCHI, 2008).

Segundo DIETZ et al. (2000) alguns pesquisadores vêm explorando o benefício de realizar o teste de micronúcleos, com o intuito de tentar prevenir o crescimento de patologias advindas de células mutagênicas.

Portanto, diante da vasta utilização do uso do Captopril pela população mundial e brasileira, e por conter poucas informações no que se refere á possível indução de alterações no genoma celular em nível de mutação, é importante e necessária uma avaliação genotóxica do produto a fim de enriquecer o conhecimento científico do mesmo.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

A pressão é uma entidade física e defini-se como a força sobre uma unidade de área e, tratando-se da pressão arterial (PA), esta é uma variável que depende de fatores físicos, como o volume sanguíneo e a capacitância da circulação, resultante da combinação instantânea entre o volume minuto cardíaco ou débito cardíaco (DC) (sendo multiplicado pela frequência cardíaca (FC) e também pelo volume sistólico ou volume de ejeção) e a resistência vascular periférica (RVP), ou seja,  $[PA = DC \times RVP]$  (IRIGOYEN; KRIEGER; CONSOLIM-COLOMBO, 2005; SANJULIANI, 2002).

Adicionalmente, a PA equilibra a força contrátil do coração transmitida pelo sangue, e a mesma é expressa sob duas formas: a) Pressão Arterial Sistólica (PAS) – a qual atribui-se ao maior valor correspondendo à pressão existente no sistema arterial no momento exato da sístole cardíaca e, b) Pressão Arterial Diastólica (PAD) – corresponde à pressão existente no sistema arterial no momento da diástole (relaxamento) cardíaca. Sendo assim, PA expressa-se a partir de duas cifras pressóricas (PAS e PAD) representando, respectivamente, o pico e o nadir da curva de pressão, que traduzem o ponto máximo de expulsão de sangue pelo ventrículo esquerdo (sístole), e o ponto de fechamento da valva semilunar aórtica (diástole) (LUNA, 2002; VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

Desta forma, a partir das cifras pressóricas – PAS e PAD, é possível classificar a PA dos indivíduos com faixa etária acima dos 18 anos de idade levando em consideração uma medida casual no consultório em: ótima, normal, limítrofe, hipertensão estágio 1, hipertensão estágio 2, hipertensão estágio 3 e hipertensão sistólica isolada, conforme pode ser observado na Tabela 1 (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010).

Portanto, a partir da observação da Tabela 1, é possível constatar e afirmar que o indivíduo com hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta sua PAS  $\geq$  a 140 mmHg e/ou a PAD  $\geq$  a 90 mmHg.



Quadro 1 Classificação da pressão arterial em indivíduos com faixa etária acima de 18 anos de idade

CLASSIFICAÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)
	milímetros de mercúrio (mmHg)	
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130 - 139	85-89
Hipertensão Estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão Estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão Estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90
Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para a classificação da pressão arterial.		

Fonte: VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010, p. 15.

É imprescindível destacar que o indivíduo para ser considerado hipertenso é necessário que a(s) cifra(s) pressórica(s) de PAS e/ou PAD deve(m) manter-se elevada(s) persistentemente e, portanto, uma única medida não é possível diagnosticar a presença de HAS (MOURA et al., 2004). Contudo, Carvalho; Maia Filho e Bastos (2010), descreveram que a HAS pode ser entendida como uma síndrome multifatorial, de patogênese pouco elucidada, na qual interações complexas entre fatores genéticos e ambientais causam elevação sustentada da PA.

Desta forma, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010), embora qualquer atribuição de valor numérico seja arbitrária e qualquer classificação seja insuficiente, estabelece-se o diagnóstico de HAS a partir dos níveis tensionais, bem como, a associação de fatores de risco, lesões em órgãos-alvo, bem como condições clínicas associadas (co-morbidades) e, conforme pode ser verificado no Quadro 1.

<b>FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR</b>		
Faixa etária	Homem	> 55 anos de idade
	Mulher	> 65 anos de idade
Dislipidemias	Triglicérides	≥ 150 mg/dl
	LDL colesterol	> 100 mg/dl
	HDL colesterol	< 40 mg/dl
Diabetes <i>Mellitus</i>		
História Familiar prematura de doença cardiovascular	Homem	< 55 anos de idade
	Mulher	< 65 anos de idade
<b>Identificação de Lesões Subclínicas de Órgãos- Alvo</b>		
ECG com HVE	Homem	> 28 mm
	Mulher	> 20 mm
ECO com HVE (índice de massa de ventrículo esquerdo)	Homem	> 134 g/m <sup>2</sup>
	Mulher	> 110 g/m <sup>2</sup>
Espessura médio-intimal de carótida > 0,9 mm ou presença de placa de ateroma		
Índice tornozelo braquial < 0,9		
Depuração de creatinina estima < 60 ml/min/1.72 m <sup>2</sup>		
Baixo ritmo de filtração glomerular ou <i>clearance</i> de creatinina < 60 ml/min		
Microalbuminúria 30-300 mg/24 horas ou relação albumina/creatinina > 30 mg por g.		
Velocidade de onda de pulso (se disponível) > 12 m/s.		
<b>Condições Clínicas Associadas à Hipertensão Arterial Sistêmica</b>		
Doença cerebrovascular (AVE, AVEI, AVEH, alteração da função cognitiva)		
Doença cardíaca (infarto agudo do miocárdio, angina pectoris, revascularização coronária, insuficiência cardíaca)		
Doença renal: nefropatia diabética, déficit importante de função (clearance < 60 ml/min)		
Retinopatia avançada: hemorragias ou exsudatos, papiledema		
Doença arterial periférica		
LDL – low density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; mg/dl – miligramas por decilitro; ECG – eletrocardiograma; HVE – hipertrofia do ventrículo esquerdo; ECO – ecocardiografia; mm – milímetros; ml/min – mililitros por minuto; m <sup>2</sup> – metro quadrado; mg – miligramas; m/s – metros/segundos; AVE – acidente vascular encefálico; AVEI – acidente vascular encefálico isquêmico; AVEH – acidente vascular encefálico hemorrágico.		

Quadro 1 – Fatores associados a presença de hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010, p. 19.

É importante acrescentar que a HAS pode ser primária ou essencial e também secundária. A HAS primária ou essencial apresenta fatores etiológicos desconhecidos e corresponde à 95% dos casos. Em contrapartida, a HAS secundária relaciona-se a um processo patológico pré-existente, por exemplo: coarctação da artéria aorta, glomerulonefrite, hiperaldosteronismo, entre outros (PASA et al., 2008; PELLIZZARO; PANCHENIAK, 2003).

Segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010), os inquéritos populacionais realizados nas cidades brasileiras nos últimos 20 anos indicaram uma prevalência de HAS acima de 30% e, a partir do momento que considerou-se as cifras pressóricas de PA  $\geq$  140/90 mmHg, 22 estudos demonstraram uma prevalência entre 22,3% e 43,9%, com média correspondente à 32,5%. Além disso, verificou-se também que entre os casos de HAS mais de 50% acontecem com os indivíduos que encontram-se com faixa etária entre 60 e 69 anos de idade e 75%, ocorrem nos indivíduos com faixa etária acima dos 70 anos de idade. Sobretudo, considerando os gêneros, tem-se prevalência de 35,8% nos homens e 30% nas mulheres.

Contudo, Farinatti et al. (2005) enfatizaram que no Brasil, a HAS talvez seja a doença mais prevalente no adulto em diversas regiões, consistindo na primeira causa de aposentadoria por doença e 40% dos óbitos.

### 2.1.1 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

Atualmente, não existe cura definitiva para a HAS e, sendo assim, é importante e imprescindível fazer o uso de tratamentos não-medicamentosos e/ou medicamentosos, os quais possibilitam minimizar os sintomas e, sobretudo, impedem o desenvolvimento de alterações secundárias sobre o sistema cardiovascular e eleva a expectativa de vida do paciente (CORRÊA et al., 2006; PELLIZZARO; PANCHENIAK, 2003; TOSCANO, 2004; VIEIRA, 2003).

As intervenções não-farmacológicas, constituem em modificações importantes e drásticas no estilo de vida do paciente e, são apontadas na literatura pelo baixo custo, risco mínimo e pela eficácia na diminuição da PA e, dentre elas destacam-se : redução da massa corporal, dieta hiposódica e saudável (consumo de ácidos graxos insaturados, fibras, proteína de soja, laticíneos e vitaminas, alho, entre outros),

restrição alcoólica, abandono do tabaco e a prática regular de exercício físico, conforme pode ser observado na Tabela 2 (JARDIM, 2005; STURMER et al., 2006; ZAITUNE et al., 2006).

Quadro 2 Modificações no estilo de vida para alcançar níveis pressóricos desejáveis, especialmente da pressão arterial sistólica

<b>MODIFICAÇÃO (*)</b>	<b>RECOMENDAÇÃO</b>	<b>REDUÇÃO DA PAS</b>
Controle da massa corporal	Manter a massa corporal na faixa normal (índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 Kg/m <sup>2</sup> )	5 a 20 mmHg para cada 10 Kg de massa corporal reduzida.
Padrão alimentar	Consumir dieta rica em frutas e vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais.	8 a 14 mmHg
Redução do consumo de sal	Reduzir a ingestão de sódio para não mais de 2 g (5 g de sal/dia) = no máximo 3 colheres de café rasas de sal = 3 g + 2 g de sal dos próprios alimentos).	2 a 8 mmHg
Moderação no consumo de álcool	Limitar o consumo de 30 g/dia de etanol para os homens e 15 g/dia para as mulheres.	2 a 4 mmHg
Exercício físico	Habituar-se à prática regular de exercício físico aeróbico por, pelo menos, 30 min. por dia, 3 vezes/semana.	4 a 9 mmHg

(\*) Associar o abandono do tabagismo para reduzir o risco cardiovascular

Kg/m<sup>2</sup> – quilogramas por metros quadrado ; Kg – quilograma ; g – grama.

Em contrapartida, o tratamento farmacológico é indicado para os pacientes com HAS que tenha classificação moderada e/ou grave, bem como, para aqueles com expressivos fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCVs) e/ou lesões importantes sobre os órgãos-alvo. No entanto, poucos pacientes hipertensos conseguem o controle ideal da PA com um único agente farmacológico terapêutico e, muitas vezes, faz-se necessária a terapia farmacológica combinada, principalmente em indivíduos idosos e com comorbidades relevantes. A terapia medicamentosa, apesar de eficaz na redução das cifras pressóricas e da morbimortalidade, tem alto custo e pode ter efeitos colaterais motivando o abandono do tratamento (ZAITUNE et al., 2006).

Contudo, o uso de fármacos anti hipertensivos, quando necessários (e cada vez são mais necessários), deve ser bastante discutido (motivos para seu uso, tempo, tipo de medicamento, número de administrações diárias, horários, necessidade de associação, possibilidade de efeitos adversos e assim por diante) (JARDIM, 2005).

Atualmente, as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), enfatizam que há uma expressiva variedade de fármacos anti-hipertensivos comercialmente disponíveis no Brasil, que demonstra uma excelente eficácia e efetividade na redução das cifras pressóricas e, acima de tudo, na diminuição da morbimortalidade.

Entretanto, apresentam efeitos colaterais quando administrados isolados ou em associação e, é indispensável que o(s) mesmo(s) seja(m) ingerido(s) de forma regular e seguindo as recomendações médicas. Adicionalmente, uma vez decido qual fármaco será utilizado para o tratamento da HAS, é sempre necessário observar os seguintes critérios:

- a) o fármaco deve ser eficaz com o seu uso via oral;
- b) deve ser bem tolerado pelo paciente;
- c) é importante que ao iniciar o tratamento farmacológico, este seja realizado a partir da seleção do menor número possível de doses diárias (respeitando individualmente a situação clínica do paciente) e, deverá ser aumentado de forma gradativa, levando-se em conta que, quanto maior a dose administrada, maior a chance do paciente queixar-se dos efeitos indesejáveis (efeitos colaterais);
- d) é necessário sempre informar, orientar e esclarecer o paciente hipertenso sobre a doença, os efeitos colaterais dos fármacos, especificando os objetivos terapêuticos e,

e) é imperativo considerar as condições sócio-econômicas do paciente na seleção do fármaco.

Para o início do tratamento farmacológico da HAS é indicado que o mesmo seja realizado com fármacos pertencentes a uma das 7 classes farmacológicas anti hipertensivas disponíveis no Brasil, como: 1) diuréticos; 2) inibidores adrenérgicos; 3) vasodilatadores diretos; 4) bloqueadores dos canais de cálcio; 5) inibidores da enzima conversora de angiotensina (benazepril, **captopril**, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril e trandolapril; 6) bloqueadores do receptor AT1 e, 7) inibidor direto da renina (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, 2010 grifo do autor).

## 2.2 FÁRMACO: CAPTOPRIL

O captopril (Figura 1) é um fármaco amplamente utilizado para o tratamento dos pacientes com HAS e, entre os seus efeitos encontram-se: inibição da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), a qual é a responsável pela conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, sendo esta última um potente vasoconstritor e também um estimulador da glândula supra renal para a liberação do hormônio aldosterona. Este hormônio uma vez liberado no sistema circulatório promove uma importante retenção hídrica, contribuindo para o aumento expressivo da PA (SANTELLO et al., 1998).

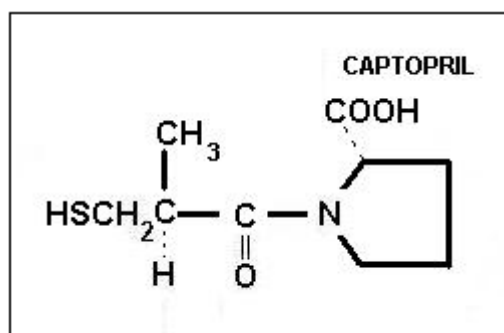


FIGURA 1- Fórmula estrutural do captopril

Fonte: LOURENÇÃO; MARCOLINO JUNIOR; FATIBELLO FILHO, 2008, p. 349.

Além disso, Lourenção, Marcolino Junior e Fatibello Filho (2008), acrescentaram que o captopril apresenta uma expressiva eficiência como inibidor de radicais livres no organismo por possuir um grupo funcional (-SH).

Em relação à absorção deste fármaco pelo organismo, Sucar (2000) descreveu que o mesmo apresenta uma ótima absorção no trato gastrointestinal, podendo ser reduzido em até 40% com a presença de alimentos. Além disso, o captopril demonstra uma boa interação medicamentosa com outros fármacos e, sua ligação com as proteínas plasmáticas corresponde à cerca de 30% sem apresentar metabolismo hepático.

Segundo Vertes e Haynie (1992), o captopril apresenta como efeitos colaterais a proteinúria e neutropênia e ambas atribuem-se ao grupamento de sulfidril em sua molécula. Adicionalmente, Ribeiro e Muscará (2001) enfatizaram que devido ao uso constante e/ou crônico do captopril, acredita-se que o mesmo pode promover uma expressiva concentração tecidual (acúmulo nos tecidos).

### 2.3 ABORDAGEM DA MUTAGENICIDADE

A exposição ambiental; alguns procedimentos médicos (utilização de radiações e produtos químicos); deficiência de nutrientes (ácido fólico); estilo de vida inadequado (consumo de tabaco, drogas, álcool, estresse, entre outros); fatores intrínsecos (defeitos hereditários do metabolismo do ácido desoxiribonucleico (DNA)), além de serem considerados como prováveis fatores etiológicos de doenças degenerativas ou doenças que prejudicam o desenvolvimento do ser humano, também são fontes de importantes danos genômicos (TOLBERT et al., 1992; SPEIT; SCHMID, 2006).

Contudo, quando uma substância é capaz de causar lesões nos materiais genéticos ela é conhecida como genotóxica (COSTA; MENK, 2000).

Segundos Antunes e Araújo (2000), enfatizaram que são inúmeras as substâncias genotóxicas que podem ser encontradas no meio em que o ser humano vive e, estas apresentam um respeitável efeito mutagênico e/ou carcinogênico. Os autores supracitados ainda acrescentaram que algumas das substâncias genotóxicas podem ser encontradas nos alimentos consumidos diariamente, os

quais podem induzir às mutações do DNA, favorecendo o desenvolvimento de diversas doenças.

As lesões do DNA podem ocorrer por reações químicas das próprias células e/ou agentes químicos e físicos provenientes do meio ambiente, sendo esses agentes descritos como genotóxicos ou carcinogênicos, podendo desencadear processos cancerosos e morte celular decorrentes à duplicação do DNA, além de aberrações cromossômicas e mutações celulares (COSTA; MENK, 2000).

O processo de mutação celular pode ser descrito como uma alteração no material genético, sendo que dependendo da linhagem celular envolvido, a mutação celular passará para as novas células ou as células filhas. Salienta-se ainda que o potencial de um agente mutagênico pode ser identificado pelo aumento na frequência de mutações em um organismo a ele exposto (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

Entretanto, Silva et al. (2011), definiram a mutação celular como uma alteração herdável e súbita na estrutura do material genético. Ressaltando que nos organismos multicelulares as alterações genéticas são quase sempre prejudiciais, pois, perturbam a fisiologia e o desenvolvimento do organismo afetado.

A ocorrência de mutação celular pode ser observada pela formação de micronúcleos (MN), sendo estruturas contendo DNA, presentes no citoplasma de células em divisão, possuindo características cromatínicas, semelhantes com às do núcleo principal quando observados a partir do uso de microscópio óptico, conforme pode ser observado na Figura 2 (MILLER, 1973).

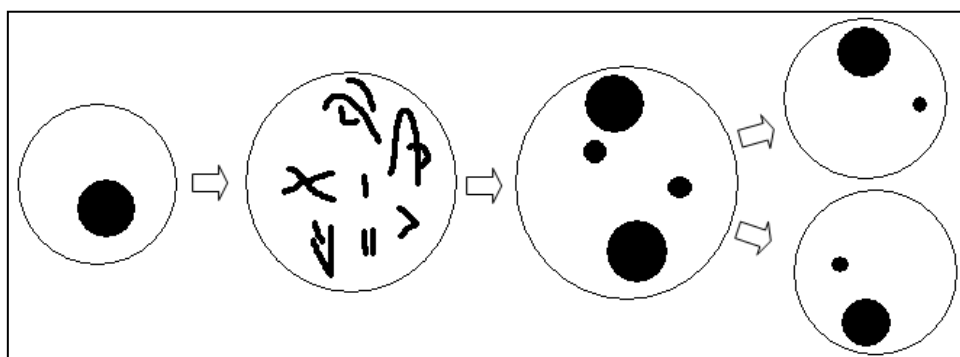


FIGURA 2 – Formação de micronúcleos em células eucarióticas  
 FONTE: Criação do autor da monografia.

Sendo assim, os MN são formados a partir de fragmentos cromossômicos ou cromossomos inteiros que não estão incluídos no núcleo principal durante a divisão



celular, podendo formar um pequeno núcleo individual. Sobretudo, sua formação é considerada um indicador de doenças e processos relacionados aos danos provocados sobre o DNA (FENECH et al., 1999).

#### 2.4 TESTE DE MICRONÚCLEO EM *Allium cepa*

Para a avaliação do nível de toxicidade celular e também o seu potencial mutagênico e carcinogênico, existem diversos testes disponíveis na literatura, porém o Teste de MN é amplamente utilizado, visto que apresenta uma grande vantagem comparado com os demais devido a sua grande sensibilidade quando expostos à agentes mutagênicos e, adicionalmente é um teste que permite a análise de um grande número de células (FLORES; YAMAGUCHI, 2008; GAVRONSKI, 2008; LEME; MARIN-MORALES, 2009; SAMUEL; OSUALA; ODEIGAH, 2010), além de ter baixo custo, fácil acesso, boa correlação com outros testes de genotoxicidade (TEDESCO, 2007; CHANDRA et al., 2005).

Segundo Fiskejő (1985), a sensibilidade do Teste de MN em *Allium cepa* é praticamente a mesma quando comparada com testes realizados em algas e linfócitos humanos. Adicionalmente, na pesquisa realizada por Migid, Azab e Ibrahim (2007) constatou-se que o Teste de MN em *Allium cepa* demonstrou maior sensibilidade em relação a outras plantas utilizadas em organismos-testes como *Vicia faba* e outras.

Não obstante, o Teste de MN em *Allium cepa* possui correlação de aproximadamente 82% quando comparados aos ensaios de carcinogenicidade em roedores, obtendo uma concordância de 91% entre os sistemas vegetais e em mamíferos (KRÜGER, 2009).

A detecção do potencial genotóxico pode ser observado pelo teste em células meristemáticas de *Allium cepa*, através do contato direto de suas raízes em soluções teste (chás), sendo indicado como um eficiente biomarcador para monitorar efeitos mutagênicos e, conseqüentemente vem sendo amplamente utilizado devido às vantagens descritas anteriormente e, também por detectar mutações ocasionadas por produtos químicos e materiais biológicos (ABU; MBA, 2011; BAGATINI; SILVA; TEDESCO, 2007; CHANDRA et al., 2005).

O Teste de MN em *Allium cepa* tem sido eficaz para detectar efeitos mutagênicos em células eucarióticas expostas à agentes clastogênicos e/ou aneugênicos, sendo que, além de detectar esses agentes, são bem aceitos por instituições governamentais e agências internacionais que utilizam o mesmo, principalmente para estabelecer a obtenção de novos medicamentos (FENECH, 2000; MANZANO, 2010; SOUZA et al., 2009).

El-Shahaby et al. (2003), salientaram que o Teste de MN utilizando o *Allium cepa*, é adequado para detectar tanto efeitos tóxicos e mutagênicos quanto para a avaliação de níveis de poluição ambiental, contribuindo, desta forma, para a diminuição dos riscos que a população humana encontra-se exposta.

Na pesquisa realizada por Sturbelle et al. no ano de 2008, foram utilizadas células meristemáticas de *Allium cepa* para avaliar a atividade mutagênica e anti-mutagênica da solução de *Aloe vera*, onde as mesmas apresentaram sensibilidade e capacidade de avaliar o índice e anomalias do ciclo mitótico.

Vale a pena enfatizar que as pesquisas científicas realizadas com o propósito de detectar a mutagenicidade, que se utilizam de outros testes, requerem vários ensaios e, estes necessitam de um tempo prolongado e alto custo para sua realização (GAVRONSKI, 2008; LEME; MARIN-MORALES, 2009; SAMUEL; OSUALA; ODEIGAH, 2010).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a atividade mutagênica do captopril através do Teste de Micronúcleo em *Allium cepa*.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Registrar a presença da atividade mutagênica do captopril através do Teste de Micronúcleo em *Allium cepa*, independentemente da dosagem do fármaco utilizada.
- Sustentar a eficácia do teste de micronúcleo em *A. cepa* como forma de identificar alterações mutagênicas;
- Gerar subsídios para futuras pesquisas genotóxicas do medicamento analisado.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 OBTENÇÃO E PREPARO DO MEDICAMENTO UTILIZADO

O medicamento captopril foi adquirido em uma farmácia da cidade. Ressalta-se que esta obtenção do fármaco ocorreu, especificamente, no dia 12 de agosto de 2011. Assim, após a obtenção, o mesmo foi encaminhado para o Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA) situada no mesmo Município, na Avenida Machadinho, nº. 4.349, Setor 06, CEP: 78.873-630.

No Laboratório de Farmacognosia, realizou-se a abertura do frasco do medicamento captopril (encontrava-se em forma de pó e com coloração esbranquiçada e cristalina) e, em seguida, o mesmo foi colocado em uma vasilha de aço inox esterilizado e dividido em diferentes concentrações com o uso de um bastão de vidro, também esterilizado, considerando as doses utilizadas pelos seres humanos diariamente, para o tratamento de HAS na mesma proporção do plasma sanguíneo correspondente a um indivíduo com massa corporal de 70 kg e estatura de 170 centímetros (cm). Posteriormente, as concentrações pré determinadas do fármaco utilizado (20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L e 120 µg/L) foram diluídas, cada uma delas, em 50 ml de água destilada.

O uso de 50 ml de água destilada utilizada para cada uma das dosagens de fármacos utilizados na pesquisa, baseou-se no volume plasmático de um adulto jovem.

### 4.2 PREPARO DO *Allium cepa* PARA A ANÁLISE MUTAGÊNICA

Para a análise da ação mutagênica do fármaco captopril, foram utilizados 50 exemplares de *Allium cepa* de tamanho pequeno e uniformes, sendo os mesmos de mesma origem, não germinadas e saudáveis, adquiridas no Mercado Municipal do Município de Ariquemes, Estado Rondônia, localizado na Avenida Tancredo Neves, no Setor de Áreas Institucionais, especificamente, no dia 12 de agosto de 2011.

Desta forma, após a seleção dos *Allium cepa*, com as características supracitadas, os mesmos foram prontamente, no mesmo dia, depositados nos

frascos com água destilada previamente preparados, com a parte inferior do bulbo mergulhada na solução aquosa (para germinar), a qual continha diferentes concentrações do fármaco captopril (20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L e 120 µg/L). Destaca-se que manter somente o bulbo imerso na solução preparada, o *Allium cepa* foi mantido estável através do uso de palitos de dente, conforme pode ser observado na Figura 3.



FIGURA 3 – Demonstração do posicionamento dos *Allium cepa*, permitindo que somente os bulbos ficassem imersos na solução de água destilada com o captopril dissolvido

Fonte: Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA)

Ressalta-se que do total de bulbos adquiridos (50) utilizou-se 10 deles para cada uma das concentrações do fármaco em questão, conforme demonstrado na Figura 4.



FIGURA 4 - Geminação de *Allium cepa* nas soluções de Captopril

Fonte: Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA)

Enfatiza-se que os bulbos dos *Allium cepa*, ficaram imersos na solução de água destilada com captopril (em diferentes concentrações) por um período de seis dias, em uma sala com temperatura controlada a 25 graus Celsius (°C) e, após este período constatou-se que os mesmos aumentaram o comprimento e, sobretudo, houve uma expressiva germinação. Deste modo, os meristemas foram coletados e colocados em um tubo de ensaio, e foram lavados em água destilada e hidrolisados com ácido clorídrico (HCl) a 1mol/L por 10 minutos em *banho-maria* a 60C°. Após estes procedimentos, os tubos de ensaio foram resfriados em água corrente.

Na sequência, confeccionou-se os esfregaços com lamínula em duas lâminas para cada *Allium cepa* em todas as dosagens do fármaco analisadas, totalizando 100 lâminas. Estas lâminas ficaram expostas em ambiente livre por 30 minutos, ocorrendo a secagem das mesmas e, em seguida foram coradas com o *Kit* Panótico Rápido LB, o qual é composto por três recipientes, sendo o primeiro de triarilmetano a 0,1%; o segundo com xantenos a 0,1% e o terceiro com tiazinas a 0,1%. O processo de coloração das lâminas procedeu-se da seguinte forma, cada uma das lâminas foi mergulhada 10 vezes em cada um dos recipientes com submersão de 1 segundo de duração, sequencialmente, conforme descrito anteriormente. Posteriormente, as lâminas foram lavadas em água destilada, com o objetivo de retirar o excesso de corante aplicado e, também foram secas à temperatura ambiente (MENEGETTI et al., 2011).

A avaliação das lâminas consistiu na observação da presença de MN em 1000 células em interfase por bulbo, através do uso da microscopia óptica, com objetiva de 40x e ocular de 10x, tendo um aumento de 400x, conforme pode ser observado na Figura 5.

A análise das lâminas ocorreu de forma individualizada e sempre pela mesma pessoa e, o objetivo desta análise foi a contabilização das células, mais especificamente dos fragmentos extra cromossômicos de DNA citoplasmáticos, contados como MN, conforme preconizado por Thomas et al. (2009) e demonstrado na Figura 5, ou seja, na análise das células, verificou-se que os MN eram caracterizadas pela presença de dois núcleos, sendo um núcleo principal e um núcleo menor (variação entre 03/01 e 16/01).



FIGURA 5 - Micronúcleo em célula de *Allium cepa* exposta  
(ocular:10x, objetiva 40x)  
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Para a análise estatística utilizou-se a variância (ANOVA), teste não-paramétrico TUKEY, realizado a partir do uso do Software Graphad PRISM 5.0.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados obtidos através da análise mutagênica em *Allium cepa* germinadas em diferentes concentrações de captopril, encontram-se representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Número de Micronúcleos encontrados a partir da análise do *Allium cepa* a cada 1000 células por lâminas, tanto no grupo controle quanto nas diferentes dosagens de captopril diluído em água destilada

FRASCOS	GRUPO CONTROLE NEGATIVO (*)	DOSAGENS DE CAPTOPRIL EM PÓ (EM µg/L) DILUÍDOS EM 50 ML DE ÁGUA DESTILADA			
		20	50	75	120
Frasco 01	3	4	0	1	1
	3	5	0	1	1
Frasco 02	5	4	1	1	1
	4	2	1	1	0
Frasco 03	4	2	2	2	0
	13	2	1	0	1
Frasco 04	8	3	0	0	2
	7	0	1	1	0
Frasco 05	6	0	1	0	1
	6	2	1	1	1
Frasco 06	4	2	0	2	0
	3	2	0	2	1
Frasco 07	6	2	2	1	1
	2	3	2	1	1
Frasco 08	4	3	2	1	0
	7	5	3	1	1
Frasco 09	1	4	2	0	0
	8	2	1	1	0
Frasco 10	8	0	1	1	1
	12	1	1	2	1
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>48</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>14</b>
<b>Média</b>	5,7	2,4	1,1	1	0,7
(*) <i>Allium cepa</i> germinado em água destilada, servindo como o grupo controle negativo.					

Desta forma, a partir da observação dos dados expostos na Tabela 3, constatou-se uma maior presença de MN (5,7) em cada 1000 células na



concentração de água destilada, comparado com as diferentes dosagens de captopril diluído em água destilada.

Para as diferentes dosagens de captopril diluído em água destilada (20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L e 120 µg/L) verificou-se, 2,4 ( $p < 0,001$ ); 1,1 ( $p < 0,001$ ); 1 ( $p < 0,001$ ) e 0,7 ( $p < 0,001$ ) de micronúcleos para cada 1000 células, respectivamente, apresentando diferenças estatisticamente significativas quando comparadas com o grupo controle negativo. Deste modo, pôde-se afirmar que, independentemente das dosagens de captopril diluídas em água destilada, não foi encontrado o efeito mutagênico nas células analisadas (Figura 6).

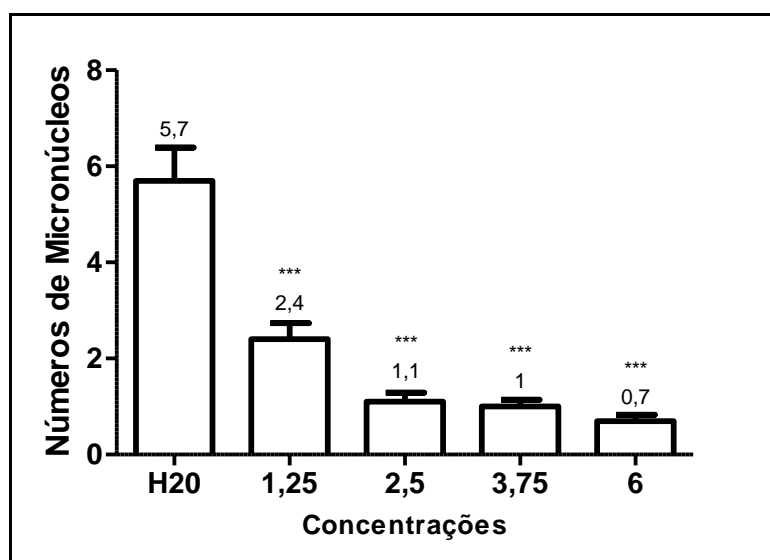


FIGURA 6 - Média de números de micronúcleo encontrados em 1000 células de *Allium cepa*, por concentrações de Captopril. Significativo para \*\*\* ( $p < 0,001$ ).

Contudo, é imprescindível acrescentar que para fins de exclusão de resultados falso-negativos, utilizou-se o mesmo lote de medicamentos de captopril e a mesma água destilada para todos os frascos.

Sendo assim, a partir dos resultados obtidos acredita-se que o uso do captopril não está diretamente relacionado aos efeitos mutagênicos e, portanto, considera-se que o uso do mesmo possui efeitos anti-mutagênicos em células animais, visto que o teste possui boa sensibilidade quando comparado há este tipo de células, e nesta pesquisa apresentou resultados positivos (FISKEJÖ, 1985; KRÜGER, 2009).

Vale ressaltar que as dosagens de captopril diluído em 50 ml de água destilada, estudadas na presente pesquisa, a partir do momento que se faz o uso

das mesmas pelo ser humano, ocorre absorção pelo epitélio intestinal, sendo diluída na corrente sanguínea em valores próximos a 3.500 ml de água em um adulto jovem normal, além de sofrer possíveis alterações pelas enzimas gastrointestinais durante o processo de digestão (GUYTON, 2006).

Sobretudo, uma vez que não existem trabalhos científicos similares a este que foi desenvolvido, é impossível a discussão dos resultados obtidos.

## CONCLUSÃO

Mediante o teste de Micronúcleos em *Allium cepa* que o Captopril apresenta efeitos anti- mutagênicos nas concentrações de 20 µg/L, 50 µg/L, 75 µg/L e 120 µg/L em 50 ml de água destilada quando comparadas com o controle negativo. Observou-se também que o teste de MN em *Allium cepa* apresentou resultados positivos.

Pela alta sensibilidade do teste de MN em *Allium cepa* quando comparado à células animais, acredita-se que o Captopril possui efeitos anti-mutagênicos no homem. Porém, devido o mesmo apresentar possíveis alterações em suas concentrações quando absorvidas no trato gastrointestinal pela ação de enzimas digestivas, sugere-se novos estudos *in vivo*, com concentrações e tempos de exposição diferentes a fim de minimizar possíveis efeitos limitadores.

## REFERÊNCIAS

ABU, Ngozi E.; MBA, K. C. Mutagenecity testing of phamarceutical effluents on Allium cepa root tip meristems. **Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences**, Nsukka, v. 3, n. 2, p. 44-51, febr. 2011. Disponível em: <<http://www.academicjournals.org/jtehs/PDF> >. Acesso em: 22 out. 2011.

ALMEIDA, Eros Antonio Inibidores et al.,da enzima de conversão da angiotensina e infarto agudo do miocárdio. Estudo experimental em ratos. , **Rev Bras Clin Med**, 2009;7:393-397. Disponível em: <<http://files.bvs.br> >. Acesso em: 09 de Set. 2011.

ANTUNES, Maria Lusânia Gregg; ARAÚJO, Maria Cristina Paiva. Mutagenicidade e Antimutagenicidade dos principais Corantes para Alimentos. **Revista de Nutrição, Campinas**, v. 13, n. 2, p. 81-88, mai./ago. 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732000000200002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732000000200002) >. Acesso em: 22 Junho 2011.

AZEVEDO, Roberta de Cássia Pimentel; RIBEIRO, Gislaine Pereira; ARAÚJO, Magali Benjamin de. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 44, n. 2, abr./jun., 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n2/a11.pdf>>. Acesso em: 25 Jun. 2011.

BAGATINI, Margarete D.; SILVA, Antonio C. F.; TEDESCO, Solange B. Uso do sistema teste de Allium cepa como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. João Pessoa, v.17, n. 3, p. 444-447, jul./set. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br> >. Acesso em 03 ago. 2011.

BIANCHI, Jaqueline. **Análise dos efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos do inseticida malation, utilizando os sistemas teste de Allium cepa e células de mamíferos. Biologia celular e molecular**. Dissertação (Pós-graduação em ciências biológicas) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Instituto de Biociências – Rio Claro, 2008. Disponível em: <<http://www.athena.biblioteca.unesp.br> >. Acesso em: 12 de Jun. 2011.

CARVALHO, Antonio Camargo de; MAIA FILHO, Ronald; BASTOS, Valquiria P. **Manual de Orientação Clínica- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)**, 2011. Disponível em: <<http://www2.saude.sp.gov.br>>. Acesso em: 23 de Jul. 2011.

CHANDRA, Saurabh. et al. Comparative biomonitoring of leachates from hazardous solid waste of two industries using Allium test. **Science of the Total Environment**, Faizabad, v. 347, p. 46-52, 2005. Disponível em: <<http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd43/panda.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2011.

CORREA, Thiago Domingos; NAMURA, Jose Jorge; SILVA, Camila Atallah Pontes da; CASTRO, Melina Gouveia, MENEGHINI, Adriano; FERREIRA Celso. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arq Med ABC**, vol. 31, n. 2, p. 91-101, 2006. Disponível em: <<http://site.fmabc.br/admin/files/revistas/31amabc91.pdf>>. Acesso em: 23 de Jul. 2011.

COSTA, Renata Maria Augusto; MENK, Carlos Frederico Martins. Biomonitoramento de Mutagênese Ambiental. Biotecnologia: **Ciência e Desenvolvimento**. v. 3, n. 12, p. 2-48, jan./fev. 2000. Disponível em: <<http://www.biotecnologia.com.br> >. Acesso em: 22 Junho 2011.

DIETZ, J; DIEHL, A.S; PROLLA, J.C; FURTADO, C.D; FURTADO, A.D. Pesquisa de micronúcleos na mucosa esofágica e sua relação com fatores de risco ao câncer de esôfago. Porto Alegre, RS. **Rev Ass Med Brasil**; vol. 46, n.3, p. 207-211, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br> >. Acesso em: 15 de Ago. 2011.

EL-SHAHABY, A. O. et al. Genotoxicity Screening of Industrial Wasterwater Using the Allium Cepa Chromosome Aberration Assay. Pakistan **Journal of Biological Sciences**, Mansoura, v. 42, n. 6, p. 23-28, 2003. Disponível em: <<http://198.170.104.138/pjbs/2003/23-28.pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2011.

FARINATTI, P. T. V. *et al.* Programa Domiciliar de Exercícios: Efeitos de Curto Prazo sobre a Aptidão Física e Pressão Arterial de Indivíduos Hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [S.l.:s.n.], v.84, n.6, p. 473-479, jun. 2005.

FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. **Mutation Research**, Austrália, v. 1, n. 2, p. 81-95, nov. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113469>>. Acesso em: 31 ago. 2011.

FENECH, M. et al. The HUman MicroNucleus Project—An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. **Mutation Research**, Austrália, v. 1, n. 2, p. 271-283, 1999. Disponível em: <[http://ehs.sph.berkeley.edu/Holland/humn/\\_documents/mutationResearch\\_428\\_1999.pdf](http://ehs.sph.berkeley.edu/Holland/humn/_documents/mutationResearch_428_1999.pdf)>. Acesso em 21 set. 2011.

FISKEJÖ, G. The Allium test as a Standard in Environmental Monitoring. *Hereditas*, New York, v. 102, p.99-112,1985.

FLORES, Monica; YAMAGUCHI, Mirian Ueda. Teste do micronúcleo: uma triagem para avaliação genotóxica. **Revista Saúde e Pesquisa**; v. 1, n. 3, p. 337-340, set./dez. 2008. Disponível em: <<http://www.cesumar.br>>. Acesso em: 15 de Ago. 2011.

GAVRONSKI, Léia. **Avaliação da Mutagenicidade de Amostras de Água do Rio dos Sinos através do Teste Allium cepa**. 2008. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Aplicada) – Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2008. Disponível em: <<http://www.dominiopublico.gov.br>>. Acesso em: 24 out. 2011.

GAZONI, Fernanda Martins et al., Hipertensão sistólica no idoso. **Rev Bras Hipertens**, vol.16, n.1, p. 34-37, 2009. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/>>. Acesso em: 16 de Ago. 2011.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HOLLAND, Nina et al., The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps.. **Rev. Mutat. Res. (2008)**. No of Pages 16. Disponível em: <[http://ehs.sph.berkeley.edu/Holland/Publication/Holland\\_2008.pdf](http://ehs.sph.berkeley.edu/Holland/Publication/Holland_2008.pdf)>. Acesso em: 05 de nov. 2011.

IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E. M.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**. [S.l.:s.n.], v.8, n.1, p. 6-10, 2005. Disponível em: <[http://www.sbh.org.br/revistas/2005\\_N1\\_V8/revista4Hipertensao2005.pdf](http://www.sbh.org.br/revistas/2005_N1_V8/revista4Hipertensao2005.pdf)>. Acesso em: 03 de dez. 2011.

JARDIM, Paulo Cesar Veiga. cuidando da hipertensão no consultório. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Goiânia-GO: [s.n.], v.85, n.5, p. 348-349, nov. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v85n5/26932.pdf>> . Acesso: 03 de dez. 2001.

KRÜGER, Rosangela Angelisa. **Análise da toxicidade e da genotoxicidade de agrotóxicos utilizados na agricultura utilizando bionsaios com Allium cepa**. 2009. 43 f. Dissertação (Mestrado em Qualidade Ambiental) – Centro Universitário

Feevale, Novo Hamburgo, 2009. Disponível em: <<https://aplicweb.feevale.br>>. Acesso em: 09 nov. 2011.

LEME, Daniela Moraes; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. **Mutation Research**, Rio Claro, v. 682, n. 1, p. 71-81, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574209000404>>. Acesso em: 23 out. 2011.

LOURENÇÃO, Bruna Cláudia; MARCOLINO-JUNIOR, Luiz Humberto; FATIBELLO-FILHO Orlando. Determinação Condutométrica de Captopril em Formulações Farmacêuticas Utilizando Sulfato de Cobre(II) como Titulante. **Quim. Nova**, Vol. 31, No. 2, 349-352, 2008 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n2/a30v31n2.pdf>>. Acesso em: 06 de Jun. 2011.

LUNA, R. L. Conceituação da hipertensão arterial e sua importância epidemiológica. **Revista da SOCERJ**. [S.l.:s.n.], v.15, n.4, p. 203-209, out./nov./dez. 2002.

MANDUKHAIL, S.R.; AZIZ, Nauman; GILANI, Anwarul-hassan. Studies on antidyslipidemic effects of Morinda citrifolia (Noni) fruit, leaves and root extracts. **Lipids in Health and Disease, Paquistão**, v. 9, n. 88, p. 1-6, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 12 set. 2011.

MANZANO, Barbara Cassu. **Avaliação dos Potenciais Citotóxico, Genotóxico e Mutagênico das Águas do Ribeirão Tatu, Região de Limeira/SP, após o recebimento de efluentes urbanos**. 2010. 115 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas Biologia Celular e Molecular. Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro. São Paulo, 2010. Biblioteca da UNESP. 2010. Disponível em: <[http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brc/33004137046P4/2010/manzано\\_bc\\_me\\_rcla.pdf](http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brc/33004137046P4/2010/manzано_bc_me_rcla.pdf)>. Acesso em: 22 Outubro 2011.

MENEGUETTI, D. U. O. et al. Adaptation of the technical micronucleus in **Allium cepa**, to future analysis of mutagenicity og the rivers of the vale do Jamari-Rondônia, Brasil. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MUTAGÊNESE CARCINOGÊNESE E TERATOGENESE AMBIENTAL, São Pedro Anais V-Sub-área: Genotoxicidade de contaminantes ambientais e relação ge ne-ambiente e saúde, 2011. p.6.

MIGID, Hala M. Abdel; AZAB, Yahia A.; IBRAHIM, Walel M. Use of plant genotoxicity bioassay for the evaluation of efficiency of algal biofilters in bioremediation of toxic

industrial effluent. **Ecotoxicology and Environmental Safety, Mansoura**, v. 66, p. 57-64, 2007. Disponível em: <<http://www.mendeley.com>>. Acesso em: 10 nov. 2011.

MILLER, Robert C. **The Micronucleus Test as an in Vivo Cytogenetic Method**. Environmental Health Perspectives, New Jersey, 1973. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1475553/pdf/envhper00503-0168.pdf>>. Acesso em 15 set. 2011.

MION JR, D.; PIERIN A.M. G.; GUIMARÃES, A. Tratamento da Hipertensão Arterial - Respostas De Médicos Brasileiros a um Inquérito. **Rev Ass Med Brasil** 2001; 47(3): 249-54. Disponível em:<<http://www.scielo.br> >. Acesso em: 09 de Set. 2011.

MOURA, A. A. *et al.* Prevalência da pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Maceió. **Jornal Pediátrico**. Rio de Janeiro-RJ: [s.n.], v.80, n.1. p. <35-45, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n1/v80n1a08.pdf> . Acesso em: 03 de dez. 2011.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia M. A.; BATISTUZZO, José A. O. Fundamentos de Toxicologia. São Paulo, 3. ed. Editora Atheneu, 2008.

PASA, Chrystiane Rodrigues et al., Análise de medicamentos anti-hipertensivos contendo captopril, propranolol e losartana manipulados por farmácias de Campo Grande-MS. **Rev. Bras. Farm**; vol. 89, n. 4, p. 322-326, 2008. Disponível em: <<http://www.revbrasfarm.org.br> >. Acesso em: 22 de Ago. 2011.

PELLIZZARO, Monica. Cordeiro.; PANCHENIAK, Elizete. Fatima. Reck. Assistência farmacêutica no tratamento de doenças cardiovasculares e hipertensão. **Infarma**. [S.l.:s.n.], v.15, n.9-10, p. 69-71, set./out. 2003. <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/86/infarma005.pdf>> . Acesso em: 03 de dez. 2011.

RIBEIRO, Wellington; MUSCARÁ, Marcelo Nicolás Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos **Rev. Bras. Hipertens** 8: 114- 24, 2001. Disponível em:<<http://bases.bireme.br> >. Acesso em: 24 nov.2001.

RIGATTO, Katya Vianna; BÖHLKE, Maristela; IRIGOYEN, Maria Cláudia. Sistema Renina Angiotensina: da Fisiologia ao Tratamento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul** - Ano XIII nº 03 Set/Out/Nov/Dez 2004. Disponível em: <<http://sociedades.cardiol.br> >. Acesso em: 08 de Jul. 2011.



SAMUEL, Olusegun B.; OSUALA, Fidelia L.; ODEIGAH, Peter G. C. Cytogenotoxicity evaluation of two industrial effluents using *Allium cepa* assay. **African Journal of Environmental Science and Technology**, Lagos, v. 4, n. 1, p. 021-027, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ajol.info/index.php/ajest/article/viewFile/56305/44747>>. Acesso em: 22 out. 2011.

SANJULIANI, A. F. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **Revista da SOCERJ**. [S.l.:s.n.], v.XV, n.4, p. 210-218, out./nov./dez. 2002.

SANTELLO, José Luiz; MION, Décio Jr. Captopril Associado à Hidroclorotiazida no tratamento da Hipertensão Leve e Moderada. Estudo Multicêntrico Brasileiro. São Paulo – SP. **Arq Bras Cardiol**; v. 71, n. 5, p. 713- 716,1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br> >. Acesso em: 09 de Set. 2011.

SILVA, Francisco Carlos et al., Avaliação de Mutagênese Provocada por Sulfato de Ferro através do Teste Micronúcleo em Células da Medula Óssea de Camundongos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente** 2(1):13-21, nov-abr, 2011. Disponível em: <<http://www.faema.edu.br>>. Acesso em: 10 de out. 2011.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2010; 95(1 supl.1): 1-51 Disponível em: <[http://www.anad.org.br/profissionais/images/VI\\_Diretrizes\\_Bras\\_Hipertens\\_RDHA\\_6485.pdf](http://www.anad.org.br/profissionais/images/VI_Diretrizes_Bras_Hipertens_RDHA_6485.pdf)>.

SOUZA, L. S. et al. **Teste do micronúcleo em medula óssea de roedores de soja convencional e transgênica**. In: 55º Congresso Brasileiro de Genética., 2009, Águas de Lindóia, p. 1-118. Disponível em: <<http://web2.sbg.org.br> >. Acesso em: 24 out. 2011.

SPEIT, G.; SCHMID, O. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. **Mutation Research**, Alemanha, v. 613, n. 1, p. 1-9, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638643>>. Acesso em: 09 nov 2011.

STURBELLE, Régis T. et al. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da Aloe vera em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Pelotas, v. 20, n. 3, p. 409-415, jun/jul. 2008. Disponível em:< <http://www.scielo.br> >. Acesso em 09 nov. 2011.

STURMER, Giovani. *et al.* O manejo não medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica no Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro-RJ: [s.n.], v.22, n.8, p. 1727-1737, ago. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n8/21.pdf>> . Acesso dia: 03 de dez. 2011.

SUCAR, Douglas D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. **Rev Bras Psiquiatr** 2000;22(3):134-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br> >. Acesso em: 16 out. 2011.

TOLBERT, P.E.; SHY, C.M.; ALLEN, J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. **Mutation Research**, v. 271, n. 1, p. 69-77, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371831>>. Acesso em 09 nov. 2011.

THOMAS, Philipi et al., Buccal Micronucleos Cytome Assay, 2009. Nature protocols. Vol.4 n. 6 2009. 825.

VERTES V, HAYNIE R. Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril, and quinapril. **Am J Cardiol**. 1992 Apr 2;69(10):8C-16C. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>> Acesso em: 03 de Dez. 2011.

VIEIRA, Vidigal Andrade. Hipertensão arterial e aspectos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos: implicações para a área da saúde. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**. Recife-PE: [s.n.], v.3, n.4, p. 481,488, out./dez. 2003. Disponível em: <<http://www.ufpel.tche.br>>. Acesso dia: 01 de dez. 2011.

ZAITUNE, Maria Paula Amaral *et al.* Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no Município de Campinas-SP, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro-RJ: [s.n.], v.22, n.2, p. 285-294, fev. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n2/06.pdf>> . Acesso dia: 01 de dez. 2011.