

Hiperplasia miointimal na artéria ilíaca em coelhos submetidos à angioplastia e tratados com *Moringa oleifera*

Iliac artery myointimal hyperplasia in rabbits submitted to angioplasty and treated with Moringa oleifera

JÂNIO CIPRIANO ROLIM¹; MANOEL RICARDO SENA NOGUEIRA¹; PAULO ROBERTO DA SILVA LIMA²; FRANCISCO CHAVIER VIEIRA BANDEIRA²; MIZAZEL ARMANDO ABRANTES PORDEUS¹; ALDEMAR ARAÚJO CASTRO³; GUILHERME BENJAMIN PITTA¹; MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ⁴; ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA, TCBC-RS¹

R E S U M O

Objetivo: determinar a diferença da média de hiperplasia miointimal pós-angioplastia na artéria ilíaca de coelhos tratados e não tratados com extrato das folhas de *Moringa oleifera*. **Métodos:** ensaio aleatório em animais de laboratório por cinco semanas de seguimento, desenvolvido no Biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba. Foram utilizadas coelhas da raça Nova Zelândia, submetidas à dieta hipercolesterolêmica e angioplastia da artéria ilíaca externa, randomizadas em dois grupos: Grupo M200 (n=10), coelhas tratadas com 200mg/kg/dia de extrato de folhas de *Moringa oleifera*, por via oral; Grupo SF (n=10), coelhas tratadas com soro fisiológico 0,9%, por via oral. Após cinco semanas, os animais foram eutanaziados e as artérias ilíacas preparadas para histologia. Os cortes histológicos foram analisados por morfometria digital. A análise estatística foi realizada com o teste t de *Student*. O nível de significância foi 0,05. **Resultados:** comparando as artérias ilíacas submetidas à angioplastia do grupo M200 com as do grupo SF, não houve diferença significativa da hiperplasia miointimal. **Conclusão:** não houve diferença da hiperplasia miointimal nos grupos tratados com soro fisiológico e *Moringa oleifera* após angioplastia.

Descritores: Hiperplasia. Artéria Ilíaca. *Moringa oleifera*. Angioplastia. Coelhos.

INTRODUÇÃO

A Cirurgia Vascular reconstrutiva tem enfrentado, na sua história, um fenômeno biológico complexo, comprometendo os resultados, que é a hiperplasia miointimal e a fibroplasia da anastomose, desenvolvida na anastomose vascular ou em seguida à angioplastia por balão, levando muitas vezes à oclusão vascular e insuficiência da revascularização. Diversas pesquisas têm sido dedicadas, ao longo dos anos, ao estudo dos mecanismos da íntima e tentativas de controlar o fenômeno por agentes farmacoterapêuticos, mas os resultados ainda estão longe de serem considerados satisfatórios¹.

Hiperplasia miointimal é a proliferação e migração de células musculares lisas da camada média arterial, além de células da medula óssea que migram para a camada íntima diminuindo, dessa forma, o lúmen vascular².

A *Moringa oleifera*, Lam (*M. oleifera*), também conhecida como *Moringa pterygosperma Gaertn*, é um membro da família de plantas *Moringaceae*, angiospermas perenes, que inclui 12 outras espécies. Nativa das partes sub-Himalaia do norte da Índia, é cultivada em todas as

áreas tropicais e subtropicais do mundo, e é conhecida por vários nomes populares: árvore de baqueta, árvore de rábano e malunggay, este o mais comumente encontrado na literatura³.

A *Moringa oleifera* é uma planta comestível. Uma grande variedade de virtudes nutricionais e medicinais tem sido atribuída às suas raízes, cascas, folhas, flores, frutos e sementes^{4,5}. Análises fitoquímicas têm evidenciado que as folhas são particularmente ricas em potássio, cálcio, fosfato *phorous*-ferro, vitaminas A e D, aminoácidos essenciais, bem como, conhecidos antioxidantes, como β -caroteno, vitamina C, e flavonóides⁶⁻¹⁰.

A flor da moringa tem alto valor medicinal, como estimulante, afrodisíaco, abortivo, anti-inflamatório. Age em doenças musculares, tem ação antitumoral, diminui os triglicérides, bem como, os colesterol sérico e suas frações – *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), melhorando o índice aterogênico. Diminui o perfil lipídico no coração, no fígado e na aorta de coelhos hipercolesterolêmicos e aumenta a excreção fecal de colesterol. Já a folha tem atividades purgativas, aplicada como cataplasma para feridas. Foi usada nos templos

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil; 2. Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Maceió, AL, Brasil; 3. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNICISAL, Maceió, AL, Brasil; 4. Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

para dores de cabeça, bem como, para hemorróidas, febre, dor de garganta, bronquite, olhos e infecções de ouvido, escorbuto e catarro. Acredita-se que o suco da folha é eficiente para controlar os níveis de glicose⁴.

Dados experimentais¹¹ e as primeiras pesquisas clínicas mostraram que a inibição da hiperplasia miointimal pode ser obtida por administração local de drogas antiproliferativas, como paclitaxel, carregados sobre a superfície de balões de angioplastia. Por conseguinte, os balões eluidores de medicamentos são uma ferramenta promissora para prevenir a reestenose e evitar a persistência indesejável dos polímeros dos *stents* eluidores de drogas na parede do vaso, aumentando assim, potencialmente, a segurança da intervenção coronariana percutânea¹²⁻¹⁴.

A presente pesquisa objetivou determinar a diferença de frequência de hiperplasia miointimal pós-angioplastia na artéria ilíaca de coelhos com aterosclerose experimental tratados e não tratados com extrato das folhas da *Moringa oleifera*.

MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal do Laboratório de Tecnologia Farmacológica (CEPA/LTF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus I, João Pessoa, PB (protocolo 602/2011), e a pesquisa desenvolvida no Biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica.

Tipo de estudo

Ensaio clínico aleatório em animais de experimentação por cinco semanas de seguimento.

Amostra

Critérios de inclusão

Foram incluídos 20 coelhos fêmeas adultos jovens (12 meses de idade e pesando mais de 2kg de peso corporal) da espécie *Oryctolagus cuniculus* da linhagem Nova Zelândia, submetidos ao processo de hiperplasia intimal da artéria ilíaca comum esquerda pós aterosclerose experimental por gema de ovo¹⁵.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os coelhos com idade superior a seis meses, peso corporal inferior aos 2kg e superior aos 4kg, portadores de doença prévia ou com alterações anatômicas das estruturas abordadas.

Amostragem

Foram estudados os coelhos selecionados, que formaram uma amostra probabilística.

Randomização

O sorteio dos animais para cada grupo foi feito aleatoriamente por permutação de bloco¹⁶ com o auxílio de um programa *Research Randomizer* (disponível em: <http://www.randomizer.org/form.htm>), sendo dois blocos com dez números. Cada bloco correspondeu a um grupo e os

números gerados aos animais. Constituíram dois grupos com dez coelhas cada.

Os animais receberam uma letra e um número correspondente ao grupo de administração e para identificação do animal (exemplo: M1 – animal 1 do grupo *Moringa*; C2 – animal 2 do grupo controle). Essa marcação foi feita por meio de escrita feita por tinta azul indelével na face interna da base da orelha com caneta tipo piloto permanente (permanent mark).

A aterosclerose foi induzida, utilizando uma dieta hipercolesterolêmica à base de gema de ovo; 20ml/dia, divididas em duas tomadas, por via oral, num período de 100 dias.

Optou-se pelo manejo fechado dos animais e a experimentação foi realizada no próprio biotério de origem, onde existe um ambiente propício, com sistema de ventilação-exaustão forçado, períodos de luminescência natural, temperatura média de 20°C, ruído mínimo e umidade em torno de 50%. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais apropriadas com área de 0,64m², sem contato com as secreções naturais, pois são adaptadas para que se mantenha a devida higiene. A dieta foi constituída de água e ração comercial granulada *ad libitum*, antes e durante o experimento, conforme literatura¹⁷.

A hiperplasia miointimal foi induzida pela seguinte técnica: as coelhas foram anestesiadas com xilazina na dose de 10mg/kg e ketamina na dose de 40mg/kg, por via intramuscular, na coxa, segunda técnica descrita na literatura. A oxigenação foi mantida por entubação orotraqueal seguindo a técnica de visão direta, acoplada à fonte de O₂ com o auxílio de anestesista¹⁸. Após indução anestésica, foram realizadas tricotomias nas regiões inferior do abdome e inguinal, seguidas de limpeza adequada do local, e antisepsia com álcool iodado. Procedeu-se, então, a incisão na pele com 2 a 3 cm de extensão no sentido longitudinal na prega inguinal com bisturi lâmina 15, para exposição da artéria femoral direita, que foi reparada com sutura simples de nylon 3.0, ao final do procedimento. Foi coletada amostra de sangue para dosagem de colesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), LDL, VLDL e triglicérides. Este sangue foi enviado ao laboratório de bioquímica do Biotério para a respectiva dosagem. Foi realizada pequena arteriotomia transversal com bisturi lâmina 11, por meio da qual foi introduzida uma guia metálica número 0,014" (polegadas), pela qual foi introduzido um cateter-balão de 3mm de diâmetro por 20mm de comprimento (raio balão/artéria de 2,5 a 3,0:1), que foi inserido no lúmen da artéria ilíaca direita (AID). Em cada artéria, o cateter-balão foi insuflado pelo tempo de um minuto, na pressão nominal, levando à distensão da parede arterial. Após desinsuflação do balão, foi realizada ligadura das artérias com fio algodão 3.0. Por fim, a pele foi suturada com fio de nylon 3.0. Foram administrados analgésicos (ibuprofeno 10mg/kg por via oral, por cinco dias) e antibióticos (cefaclor 20mg/kg/dia dividido em duas tomadas) para ambos os grupos no pós-operatório para evitar sofrimento do animal. Vinte e

quatro horas após a realização da lesão arterial, iniciou-se a administração das drogas de nossa pesquisa nos dois grupos.

O grupo M (*Moringa*) recebeu 200mg/kg de extrato etanólico bruto das folhas de *Moringa oleifera* por gavagem por cinco semanas e o grupo C (controle negativo) recebeu soro fisiológico 0,9% 10ml/dia por cinco semanas por gavagem.

Com o término do experimento, os animais foram submetidos à eutanásia sob dose letal do anestésico, e foram coletadas as artérias íliacas comuns com o seguimento que foi submetido à lesão pelo balão entre as excisões. Além disso, foi coletada nova amostra de sangue para dosagem de colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicérides. Os blocos arteriais foram fixados em formalina a 10% por no mínimo 24h e, em seguida, levados para o preparo rotineiro de lâminas histológicas para microscopia óptica: desidratação gradativa e crescente de álcool a 70% até o álcool absoluto – diafanização em xilol e embebição em parafina líquida a 60°C. Os blocos de parafina, assim preparados, foram cortados no micrótomo com espessura de 3µm e os cortes montados em lâminas de vidro extrafinas (76 x 25 mm). Em seguida foram coradas em hematoxilina-eosina (HE); depois, montadas com lamínulas e resina natural. As lâminas foram preparadas e examinadas por patologista devidamente credenciado com aumentos de 10 e 40 vezes.

O sangue foi enviado para o laboratório, onde foi realizada a dosagem padrão dos parâmetros acima.

O mascaramento para a microscopia foi realizado pela numeração sequencial, sendo que a verdadeira correlação era conhecida apenas por aquele que realizara a marcação das orelhas (pesquisador principal). A nova identificação foi guardada em envelope selado, que só foi aberto no momento da análise dos dados, após a mensuração da variável primária. O patologista não soube qual método foi utilizado no vaso alvo.

Após análise histológica, as lâminas foram fotografadas com câmera fotográfica digital (Canon Power Shot A640®) em aumento óptico de 4x associado a aumentos óptico do microscópio (Nikon®) de 2x e 10x.

As imagens dos cortes histológicos, coradas pelo método de HE, foram digitalizadas para análise morfométrica a partir da microscopia óptica convencional com objetiva de 2x, com lentes plano-acromáticas, câmera de circuito fechado colorida com zoom óptico de 4x, gerando arquivos de imagem com 3648 x 2736 pixels. As imagens foram digitalizadas com aumento microscópico de 2x. As medidas morfométricas foram realizadas por meio de sistema de processamento e análise digital "ImageJ64 NIH Image", sem a interferência do observador, mantido "cego" na mensuração. Para cada segmento analisado, foram medidas a área da luz e a área interna das lâminas elásticas interna e externa. Com base nesses resultados, foram calculados: 1) a área da camada médio intimal – subtraindo-se a região da parede do

vaso compreendida entre lâmina elástica externa e a luz do vaso; 2) o índice da hiperplasia médio intimal – dividindo-se a área da camada médio intimal pela sua soma com a luz do vaso.

A variável primária foi a diferença de frequência da média de hiperplasia miointimal.

Para a eficácia do tratamento, a hiperplasia miointimal foi avaliada por morfometria; os valores foram em área e em pixels, em seguida, realizada a média de cada grupo. A diferença dessas médias da área é que foi utilizada para afirmar qual tratamento é mais eficiente.

As variáveis secundárias foram o colesterol total e suas frações (HDL, LDL, VLDL) e triglicérides.

Como dados complementares, foram estudados o peso corporal do animal (massa ou quantidade de peso de um indivíduo, expresso em unidades de quilogramas). O quilograma é a quantidade de massa, que é igual à massa do protótipo internacional do quilograma¹⁹; idade (calculada, em meses completos, no último dia do mês de referência da pesquisa, com base no dia, mês e ano do nascimento do animal).

Método estatístico

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi arbitrado em 20 coelhos, baseado na literatura, onde há trabalhos que comprovam resultados estatísticos aceitáveis com um número menor de animais no experimento com modelo animal semelhante²⁰⁻²² e para respeitar as normas da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratórios (SBCAL). A análise estatística foi realizada com o teste t de Student e calculando o intervalo de confiança (IC) de 95% para cada ponto estimado.

Análise estatística

Os dados foram coletados em um formulário padronizado e os dados armazenados em uma planilha eletrônica de dados. A análise descritiva foi realizada calculando o intervalo de confiança de 95% para cada ponto estimado. Os cálculos foram realizados com o auxílio do aplicativo estatístico GraphPad InStat® Prism 5 (2012), versão para Mac.

Os dados são apresentados como média e desvio padrão. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste t de Student, para os dados histomorfométricos. Os cálculos foram realizados com o auxílio do aplicativo estatístico GraphPad InStat® Prism 5 (2012), versão para Mac.

RESULTADOS

Comparando-se a média do complexo médio intimal dos grupos estudados (Média SF = 35,74% da artéria) e (Média M 200 = 38,66% da artéria), não houve diferença estatística quando aplicamos o teste U de Mann-Whitney; P=0,33 (Tabela 1).

Tabela 1 - Complexo Médio Intimal das Artérias Ilíacas.

Grupo	Média (%)	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Min	Max
SF 0,9%	35,74	5,56	31,76 a 39,71	29,23	45,46
M 200	38,66	7,39	33,37 a 43,94	24,1	47,02

P = 0,33

Quando comparados os valores do colesterol total, HDL, LDL e Triglicérides, também não foram estatisticamente significativos.

Em relação ao peso, houve diferença nas médias de ambos os grupos quando comparamos os períodos pré e pós experimento (Tabelas 2 a 5 e Figura 1).

DISCUSSÃO

A pesquisa foi realizada em coelhos, uma vez que Yanni mostrou que os coelhos *New Zealand*

(*Oryctolagus cuniculus*) são muito sensíveis à indução de lesões ateroscleróticas e cita como um dos mais importantes modelos de estudo de aterosclerose²⁰. A construção de modelos induzindo a aterosclerose, farmacologicamente ou através de dietas aterogênicas, associada à lesão por balão de angioplastia, resulta em formação de placas similares àquelas encontradas em artérias coronárias humanas²⁰.

Brasselet *et al.*, também utilizaram artérias ilíacas de coelhos submetidos à aterosclerose experimental com dieta com alto teor de colesterol²¹. No entanto, a análise das artérias ilíacas de coelhos contrapôs a predominância

Tabela 2 - Lipidograma pré-medicação – Grupo SF.

	SF 0,9%				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	53,1	50,11	17,26 a 88,94	194	25
HDL (mg/dl)	20,87	6,966	15,887 a 25,853	32,8	3,9
LDL (mg/dl)	14,8	37,37	11,93 a 41,53	120	-6
VLDL (mg/dl)	17,5	18,65	4,16 a 30,54	70	9
Triglicérides (mg/dl)	88,5	95,44	20,22 a 156,78	269	39

Tabela 3 - Lipidograma pós-medicação – Grupo SF.

	SF 0,9%				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	46,4	19,66	32,33 a 60,47	97	31
HDL (mg/dl)	19,08	16,189	7,499 a 30,661	53,8	7,8
LDL (mg/dl)	11,17	9,815	4,149 a 18,191	38	4,7
VLDL (mg/dl)	16,15	6,627	11,409 a 20,891	26,7	5,2
Triglicérides (mg/dl)	95,4	80,95	37,49 a 153,31	269	39

Tabela 4 - Lipidograma pré-medicação Grupo M 200.

	M 200				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	44,75	11,23	35,36 a 54,14	61	29
HDL (mg/dl)	23,513	3,702	20,418 a 26,607	55	28
LDL (mg/dl)	5,13	12,02	4,92 a 15,17	25	-9
VLDL (mg/dl)	16,25	3,58	13,26 a 19,24	20	10
Triglicérides (mg/dl)	82,63	18,41	67,24 a 98,01	100	51

Tabela 5 - Lipidograma pós-medicação – Grupo M 200.

	M 200				
	Média	Desvio Padrão (+/-)	IC 95%	Max	Min
Colesterol Total (mg/dl)	42,56	11,2	33,94 a 51,17	55	28
HDL (mg/dl)	22,778	9,101	15,782 a 29,773	37,5	5,1
LDL (mg/dl)	3,889	8,525	2,664 a 10,442	22,7	-5,2
VLDL (mg/dl)	15,9	6,13	11,188 a 20,612	27,2	9,4
Triglicérides (mg/dl)	79,44	30,66	55,87 a 103,01	136	47

das lesões ateroscleróticas que se encontram, mais frequentemente, no arco aórtico e aorta torácica de coelhos submetidos à aterosclerose experimental, segundo Taylor e Fan²².

O território íliaco foi escolhido pela existência de dados que demonstram que esse sítio é um território em que a angioplastia pode ser realizada, inclusive com o implante seletivo de stent²³, o que não foi realizado nesta pesquisa, uma vez que se optou apenas por angioplastia por balão. Estudo, como o clássico de Indolfi *et al.*, que utilizou cateter de *Fogarty* para provocar a lesão endotelial mostrou que a reestenose após angioplastia com cateter balão era causada pelo remodelamento elástico negativo e pela proliferação e migração das células musculares lisas vasculares (CMLV)²⁴. No modelo citado, utilizando carótidas de ratos, a resposta da parede arterial ao dano provocado pela angioplastia é a liberação de fatores de crescimento e outros fatores, biologicamente ativos, que mudam a composição da matriz extracelular e promovem a mudança fenotípica das CMLV de contráteis para sintéticas (desdiferenciação), levando à proliferação das células na camada média e migração para a camada íntima, formando a neointima²⁴. Da mesma forma, Mongiardo *et al.* utilizam o balão de angioplastia para simular com maior fidedignidade o *stress* induzido pela

angioplastia²⁵. A presente investigação foi realizada com insuflação de um balão de angioplastia 3,0 x 20 mm na artéria íliaca de coelho, utilizando pressão nominal máxima (Pressão de ruptura) do balão por um período de um minuto e obedecendo a uma proporcionalidade (balão:artéria) de 2,5-3,0:1, enquanto o estudo de Taylor²² obedeceu à razão de 1,0-1,2:1.

O resultado da pesquisa não apresentou efeito significativo na redução de peso, colesterol ou triglicérides. Estas variáveis secundárias analisadas, ao contrário do trabalho de Metha *et al.*, que mostrou haver efeito hipolipidêmico e influiu na diminuição do peso dos coelhos²⁶. A presente pesquisa, assim como a de Metha *et al.*, utilizou a dosagem de 200mg/kg/dia de extrato alcoólico de folhas, sendo que aquele autor utilizou os frutos durante o período de 120 dias. Em nosso estudo, a intervenção foi feita em 35 dias, uma vez que o objetivo principal era a avaliação do efeito do extrato de folha *Moringa* na hiperplasia intimal, já que as fases da hiperplasia intimal giram em torno de quatro semanas, segundo literatura e de acordo com Indolfi *et al.*²⁴.

Karas *et al.* defende o modelo suíno como modelo ideal para a reprodução de hiperplasia²⁷. Entretanto, um bom modelo de reestenose necessita de animais mais baratos, acessíveis e fáceis de manusear. Assim como Le Tourneau *et al.*²⁸, optou-se por utilizar as artérias íliacas de coelhos hipercolesterolêmicos como modelo animal para aterosclerose e hiperplasia miointimal.

Jain *et al.* utilizaram até 600mg/kg/dia quando avaliaram a atividade hipolipidêmica da *Moringa oleífera Lam*²⁹. Dessa forma, outras concentrações maiores podem ser testadas.

Em relação aos níveis de lipídios, não se obteve, também, diferença estatística, talvez porque a dieta aterogênica tenha sido suspensa no período que sucedeu à angioplastia.

Por fim, a investigação não apresentou diferença significativa em relação à área miointimal quando se comparou o grupo controle, em que se utilizou o soro fisiológico, e o grupo em que se administrou o extrato de folhas de *moringa* na dosagem de 200mg/kg/dia, possivelmente devido à baixa dosagem do extrato de *moringa*.

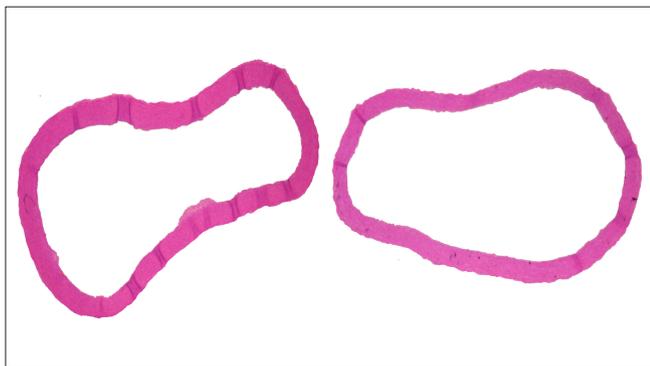


Figura 1 - Fotomicrografia do complexo miointimal das artérias de coelhos. Esquerda – Grupo da *Moringa oleífera* 200mg/Kg/dia. Direita – Grupo controle Aumento de 8x HE.

Estudos com dosagens maiores do extrato folha de *Moringa* devem ser realizados, podendo ainda submeter outras partes da planta a testes, uma vez que há uma série crescente de trabalhos mostrando efeitos benéficos quando se utiliza com intuítos medicinais.

Concluindo, não houve diferença de frequência de hiperplasia miointimal na artéria íliaca nos grupos tratados com soro fisiológico e *Moringa oleifera*, na concentração estudada, após angioplastia.

A B S T R A C T

Objective: to assess post-angioplasty myointimal hyperplasia in iliac artery of rabbits treated with extract of *Moringa oleifera* leaves. **Methods:** we conducted a randomized trial in laboratory animals for five weeks of follow-up, developed in the Vivarium of Pharmaceutical Technology Laboratory of the Universidade Federal da Paraíba. We used rabbits from the New Zealand breed, subjected to a hypercholesterolemic diet and angioplasty of the external iliac artery, randomized into two groups: M200 Group (n=10) – rabbits treated with 200mg/kg/day of *Moringa oleifera* leaves extract orally; SF group (n=10) – rabbits treated with 0.9% saline orally. After five weeks, the animals were euthanized and the iliac arteries prepared for histology. Histological sections were analyzed by digital morphometry. Statistical analysis was performed using the Student's t test. The significance level was 0.05. **Results:** there was no significant difference in myointimal hyperplasia between M200 and SF groups when comparing the iliac arteries submitted to angioplasty. **Conclusion:** there was no difference of myointimal hyperplasia between groups treated with saline and *Moringa oleifera* after angioplasty.

Key words: Hyperplasia. Iliac Artery. *Moringa oleifera*. Angioplasty. Rabbits.

REFERÊNCIAS

- Dinis da Gama A. New trends in the prevention of myointimal hyperplasia and anastomotic fibroplasia. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2007;14(4):211-5.
- Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation.* 1989;79(6):1374-87.
- Ramachandran C, Peter KV, Gopalakrishnan PK. Drumstick (*Moringa oleifera*): a multipurpose Indian vegetable. *Econ Bot.* 1980;34(3):276-83.
- Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH. *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res.* 2007;21(1):17-25.
- Kumar PS, Mishra D, Ghosh G, Panda CS. Medicinal uses and pharmacological properties of *Moringa oleifera*. *Int J Phytomed.* 2010;2(3):210-6.
- Bennett RN, Mellon FA, Foidl N, Pratt JH, Dupont MS, Perkins L, et al. Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa oleifera* L. (horseradish tree) and *Moringa stenopetala* L. *J Agric Food Chem.* 2003;51(12):3546-53.
- Aslam M, Anwar F, Nadeem R, Rashid U, Kazi TG, Nadeem M. Mineral Composition of *Moringa oleifera* Leaves and Pods from different regions of Punjab, Pakistan. *Asian J Plant Sci.* 2005;4(4):417-21.
- Manguro LO, Lemmen P. Phenolics of *Moringa oleifera* leaves. *Nat Prod Res.* 2007;21(1):56-68.
- Amaglo NK, Bennett RN, Lo Curto RB, Rosa EAS, Lo Turco V, Giuffrida A, et al. Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L., grown in Ghana. *Food Chem.* 2010;122(4):1047-54.
- Gowrishankar R, Kumar M, Menon V, Divi SM, Saravanan M, Magudapathy P, et al. Trace element studies on *Tinospora cordifolia* (Menispermaceae), *Ocimum sanctum* (Lamiaceae), *Moringa oleifera* (Moringaceae), and *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae) using PIXE. *Biol Trace Elem Res.* 2010;133(3):357-63.
- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004;110(7):810-4.
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009;119(23):2986-94.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2113-24.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(10):773-81.
- Santos JAB. Estudo da aterosclerose induzida por diferentes tipos de dieta hiperlipídica em coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*) [dissertação]. Macéio: Universidade Federal de Alagoas; 2008.
- Vieira S. Metodologia Científica Para a Área de Saúde. São Paulo: Sarvier; 1984.
- Harkness JE, Wagner JE. Procedimentos clínicos. In: Harkness JE, editor. *Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores*. 3a ed. São Paulo: Roca; 1993. p.57-85.
- Fonseca NM, Goldenberg S, Gomes PO, dePaulaLima CA. Anestesia em coelhos. *Acta Cir Bras.* 1996;11(2):85-104.
- INMETRO. Unidades Legais de Medida. Rio de Janeiro: Resolução nº 12 de 1988 do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial – Conmetro; 1988 [updated 2007]; 8a. (revisada):[O Sistema Internacional de Unidades - SI]. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/consumidor/unidLegaisMed.asp>.
- Yanni AE. The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim.* 2004;38(3):246-56.
- Brasselet C, Durand E, Addad F, Vitry F, Chatellier G, Demerens C, et al. Effect of local heating on restenosis and in-stent neointimal hyperplasia in the atherosclerotic rabbit model: a dose-ranging study. *Eur Heart J.* 2008;29(3):402-12.
- Taylor JM, Fan J. Transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *Front Biosci.* 1997;2:d298-308.
- Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):466-75.
- Indolfi C, Torella D, Coppola C, Stabile E, Esposito G, Curcio A, et al. Rat carotid artery dilation by PTCA balloon catheter induces neointima formation in presence of IEL rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(2):H760-7.

25. Mongiardo A, Curcio A, Spaccarotella C, Parise S, Indolfi C. Molecular mechanisms of restenosis after percutaneous peripheral angioplasty and approach to endovascular therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4(3): 275-87.
26. Mehta K, Balaraman R, Amin AH, Bafna PA, Gulati OD. Effect of fruits of *Moringa oleifera* on the lipid profile of normal and hypercholesterolaemic rabbits. *J Ethnopharmacol.* 2003;86(2-3):191-5.
27. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB 3rd. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):467-74.
28. Le Tourneau T, Van Belle E, Corseaux D, Vallet B, Lebuffe G, Dupuis B, et al. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: effects on neointimal hyperplasia and vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):876-82.
29. Jain PG, Patil SD, Haswani NG, Girase MV, Surana SJ. Hypolipidemic activity of *Moringa oleifera* Lam., Moringaceae, on high fat diet induced hyperlipidemia in albino rats. *Rev bras farmacogn.* 2010;20(6):969-73.

Recebido em 10/09/2015

Aceito para publicação em 02/12/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Jânio Cipriano Rolim

E-mail: janio_rolim@hotmail.com