

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA - DEFAR  
CURSO DE FARMÁCIA

JHÔNATA COSTA MOURA

**EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DO CARVACROL: PARÂMETROS  
HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS**

SÃO LUÍS – MA

2022

JHÔNATA COSTA MOURA

**EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DO CARVACROL: PARÂMETROS  
HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Maranhão como requisito para obtenção do grau  
de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rachel Melo Ribeiro  
Coorientador: Prof. Dr. Herikson Araújo Costa

SÃO LUÍS – MA

2022

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

Moura, Jhônata Costa.

Efeito anti-hipertensivo do carvacrol : parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos / Jhônata Costa Moura. - 2022.  
42 p.

Coorientador(a): Herikson Araújo Costa.

Orientador(a): Rachel Melo Ribeiro.

Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, 2022.

1. Anti-hipertensivo. 2. Carvacrol. 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. I. Costa, Herikson Araújo. II. Ribeiro, Rachel Melo. III. Título.

JHÔNATA COSTA MOURA

**EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DO CARVACROL: PARÂMETROS  
HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Maranhão como requisito para obtenção do grau  
de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rachel Melo Ribeiro  
Coorientador: Dr. Herikson Araújo Costa

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rachel Melo Ribeiro  
(Orientadora)

---

Prof. Dr. Carlos Jose Moraes Dias  
(Examinador 1)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Crisalida Machado Vilanova  
(Examinador 2)

SÃO LUÍS – MA

2022

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e dádiva da saúde, sem a qual não seria possível percorrer todo esse caminho, vivenciar experiências únicas e sentir distintas emoções.

Aos meus pais, Edvan Moura e Gilvanes Costa, por todo amor, carinho e incentivo, obrigado por nunca medirem esforços para me ajudar a realizar meus sonhos, sem vocês nada disso seria possível.

Agradeço a todos os meus queridos professores, que com muita dedicação e carinho foram ferramentas cruciais para minha formação enquanto profissional farmacêutico.

Agradeço a Daiane Silva, Herikson Costa e Vicenilma de Andrade por todo companheirismo, amizade, dedicação e tempo disponibilizado para que esse trabalho fosse concluído.

À minha grande amiga Ana Maria Oliveira, a qual eu conheci no primeiro dia de aula e resolvemos trilhar essa caminhada juntos até hoje. Obrigado por cada palavra de carinho proferida a mim, por cada abraço que acalenta meu coração, e por ser luz na minha vida. Agradeço a você e a toda sua família por me acolher como parte dela.

O meu grande e inestimável amigo e dupla Adenilson Galvão, por sempre acreditar no meu potencial nos momentos que nem eu mais acreditava, obrigado por segurar minha mão e percorrer comigo esses cinco anos de graduação. Você é peça fundamental para que eu chegasse até aqui.

A adorável Denise Karoline, Emanuel e Lucas, por toda alegria depositada em nossas vidas, e criarem um elo permanente sobre todos nós.

Aos meus preciosos amigos da graduação, William Teixeira, Tâmella Martins, Caroline Fernandes, Juliana Pereira e Adria Briana, com quem tive a honra de compartilhar os melhores 5 anos da minha vida; que me acompanharam nos momentos tristes e felizes da vida acadêmica, que me ajudaram e cuidaram de mim. Obrigado por cada sorriso compartilhado. Sem vocês essa passagem teria sido muito sem graça!

Aos meus companheiros de Diretório Acadêmico, Brendon Pinheiro e Marina Pimenta, obrigado por confiarem em mim para travar batalhas ao lado de vocês em busca de melhorias para o nosso curso.

À minha querida orientadora prof. Dr<sup>a</sup> Rachel Melo Ribeiro, por me abrir as portas da pesquisa científica e conduzir os meus passos por esse mundo com toda maestria e amor. Agradeço por cada palavra amiga e por cada voto de confiança.

A todos vocês a minha eterna gratidão.

*“Nenhum medicamento cura o que a felicidade não pode”*

Gabriel García Márquez

## RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é caracterizada como uma doença crônica não transmissível e multifatorial. A bioprospecção de produtos naturais envolvendo plantas medicinais proporcionou a descoberta de diversos fitoquímicos com potencial para o tratamento da hipertensão. Dentre as diversas espécies, intensificou-se o uso do carvacrol. Nesse sentido, trabalhos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa constatou que o tratamento com carvacrol evidenciou efeitos promissores sobre a expressão gênica dos receptores AT<sub>1</sub> e MAS em tecido cardíaco e renal, apontando uma provável interação do carvacrol com o SRAA. O presente estudo avaliou a ação do tratamento oral do carvacrol sobre parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos séricos de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Foram utilizados animais Wistar e SHR, randomizados em 4 grupos, cada um com 6 animais: G1-Wistar- controle normotenso tratado com sorbitol; G2-SHR- controle hipertenso tratado com sorbitol; G3-SHR- tratado com losartana (0,1 mL/100kg); G4-SHR- tratado com carvacrol 20mg/kg, onde receberam tratamento por gavagem durante 4 semanas. Os resultados mostraram que houve uma significativa redução da PA, onde os animais tratados com carvacrol 20 mg/Kg/dia apresentaram redução da PAS ( $162,2 \pm 23,3$  mmHg), PAD ( $129,6 \pm 22,74$  mmHg) e PAM ( $140,5 \pm 22,8$  mmHg). Além do mais, observou-se redução na atividade da ECA ( $9,0 \pm 3,13$  ng/mL), bem como redução nos níveis séricos de TG ( $56,83 \pm 15,16$  mg/dl), VLDL ( $11,37 \pm 3,03$  mg/dl), CT ( $2,14 \pm 0,18$  mg/dl), Ureia ( $48,60 \pm 5,89$  mg/dl) e AST ( $162,6 \pm 2,51$  mg/dl). Concluiu-se que a administração do carvacrol 20 mg/Kg/dia por via oral apresenta efeito anti-hipertensivo, possivelmente envolvendo a inibição da ECA I, além de melhorar os níveis lipídicos e em marcadores da função hepática e renal.

**Palavras-chaves:** Carvacrol; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Anti-hipertensivo.

## ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH) is a non-communicable and multifactorial chronic disease. A bioprospecting of specific products for discovered phytochemicals with potential for solution treatment. Among the different species, the use of carvacrol is intensified. In this sense, the work has progressed in our genetic research group, known that treatment with carvacrol showed effects on the expression of AT1 and MAS receptors in heart and kidney tissue, suggesting an interaction of carvacrol with the RAAS. The study evaluated the action of oral treatment with carvacrol on hemodynamic and serum biochemical parameters of spontaneously hypertensive rats (SHR). Wistar and SHR animals were randomized into 4 groups, each with 6 animals: G1-Wistar - normotensive control treated with sorbitol; G2-SHR- hypertensive control treated with sorbitol; G3-SHR-treated with losartan (0.1 mL/100kg); G4-SHR- treated with carvacrol 20mg/kg, where he received treatment by gavage for 4 weeks. The results show that there was a significant reduction in BP, where the treated animals (with vacrol carvacrol/day showed a reduction in SBP ( $16 \pm 2.0$  mmHg  $23.3$  mmHg), DBP  $129.6$   $22.74$  mmHg) and MAP ( $140.5 \pm 22.8$  mmHg). Furthermore, there was a reduction in ACE activity ( $9.0 \pm 3.13$  ng/mL), as well as a reduction in serum levels of TG ( $56.83 \pm 15.16$  mg/dl), VLDL ( $11, 37 \pm 3.03$  mg/dl), CT ( $2.14 \pm 0.18$  mg/dl), Urea ( $48.60 \pm 5.89$  mg/dl) and AST ( $162.6 \pm 2.51$  mg/dl ). When the oral administration of carvacrol 20 mg/K/K was concluded with the antihypertensive effect, there was a change in the modulation of ACE I, causing the antihypertensive effect to be modified. Showing improvements in lipid levels and markers of liver and kidney function.

**Keywords:** Carvacrol; Renin-angiotensin-aldosterone system; Antihypertensive.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	<b>18</b>
<b>Figura 2</b> - Fórmula estrutural do losartana potássico.....	<b>20</b>
<b>Figura 3</b> - Estrutura química bidimensional do carvacrol.....	<b>21</b>
<b>Figura 4</b> - Efeito do tratamento oral com carvacrol sobre a PAS.....	<b>27</b>
<b>Figura 5</b> - Efeito do tratamento com carvacrol sobre a PAD.....	<b>28</b>
<b>Figura 6</b> - Efeito do tratamento com carvacrol sobre a PAM.....	<b>29</b>
<b>Figura 7</b> - Efeito do tratamento com carvacrol sobre os níveis séricos da ECA.....	<b>31</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação da pressão arterial de acordo com a VIII Diretriz Brasileira de Hipertensão.....	<b>15</b>
<b>Tabela 2</b> - Efeito do tratamento oral com carvedilol sobre os parâmetros bioquímicos.....	<b>30</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>Ang (1-7)</b>	Angiotensina (1-7)
<b>ANG I</b>	Angiotensina I
<b>ANG II</b>	Angiotensina II
<b>ARA</b>	Antagonistas de Receptores de Angiotensina II
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>AT<sub>1</sub>R</b>	Receptores de Angiotensina do Tipo 1
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>DC</b>	Debito Cardíaco
<b>ECA</b>	Enzima Conversora de Angiotensina
<b>ECA II</b>	Enzima Conversora de Angiotensina II
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>IECA</b>	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>RVP</b>	Resistência Vascular Periférica
<b>SHR</b>	Ratos Espontaneamente Hipertensos
<b>SRAA</b>	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de densidade muito baixa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1 Hipertensão arterial sistêmica.....	<b>15</b>
2.2 Mecanismos de controle da pressão arterial.....	<b>16</b>
2.3 Antagonistas dos receptores de angiotensina II.....	<b>19</b>
2.4 Carvacrol.....	<b>20</b>
2.5 Utilização do carvacrol no tratamento da HAS.....	<b>22</b>
2.6 Ratos espontaneamente hipertensos como modelo experimental de hipertensão essencial humana.....	<b>23</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
3.1 Objetivo geral.....	<b>24</b>
3.2 Objetivos específicos.....	<b>24</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
4.1 Animais.....	<b>25</b>
4.2 Avaliação da pressão arterial.....	<b>25</b>
4.3 Determinação de parâmetros bioquímicos séricos.....	<b>26</b>
4.4 Análise estatística.....	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
5.1 Efeito do tratamento oral com carvacrol sobre a pressão arterial.....	<b>27</b>
5.2 Efeito do carvacrol sobre os parâmetros bioquímicos.....	<b>29</b>
5.3 Efeito do tratamento com carvacrol sobre a ECA.....	<b>30</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é caracterizada como uma doença crônica não transmissível e multifatorial (BRASIL, 2013). Conhecida por apresentar níveis sustentados e elevados de Pressão Arterial (PA), a HAS é considerada um problema de saúde pública por apresentar diagnóstico geralmente tardio, e tratar-se de uma patologia silenciosa com altos índices de morbimortalidade (ROSÁRIO *et al.*, 2009; BRASIL, 2013; MEIRA *et al.*, 2017).

Existe um arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAS, sendo os medicamentos Antagonistas de Receptores de Angiotensina (ARA) um dos grupos utilizados para o tratamento desta patologia (POWERS; GREENE; BALFE, 2011). A losartana faz parte desse grupo e segue sendo um dos medicamentos empregados no tratamento da HAS, insuficiência cardíaca, prevenção de acidente vascular encefálico e nos pacientes com diabetes mellitus que tenham comprometimento renal (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Recentemente, o notável avanço científico na bioprospecção de produtos naturais envolvendo plantas usadas tradicionalmente como medicinais ou na alimentação, proporcionou a descoberta de diversos fitoquímicos com potencial para o tratamento da hipertensão (TOMAZZONI *et al.*, 2006; BAKKALI *et al.*, 2008; MELO *et al.*, 2010; RAJPUT *et al.*, 2018; SAMAHA *et al.*, 2019). Dentre as diversas espécies na literatura, há interesse em intensificar o uso do carvacrol (MELO *et al.*, 2010; RAJPUT *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2020).

O carvacrol é um composto monoterpenoide (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O) fenólico presente nos óleos essenciais advindos do orégano (*Origanum vulgares*, *O. dictamnus* e *O. majorana*) e tomilho (*Thymus vulgaris*, *T. capitatus* e *T. serpyllum*) sendo esse composto reconhecido pela *Food and Drug Administration* como uma substância segura (BASER, 2008; SANTOS *et al.*, 2011; SUNTRES *et al.*, 2015). Em relação as suas propriedades sobre o sistema cardiovascular, Aydin *et al.* (2007) e Dantas *et al.* (2015) observaram em seus estudos que o carvacrol desempenhou ação vasorelaxante e efeito hipotensor em ratos normotensos. Além disso, Costa *et al.* (2021) observaram que o uso do carvacrol por via oral e treinamento aeróbico reduz a PA e parâmetros cardiovasculares, sugerindo efeito anti-hipertensivo comparáveis a amlodipina.

Considerando os estudos já existentes sobre a PA, é importante salientar que o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) é crucial para o controle da hipertensão (REN *et al.*, 2016). Na modulação do SRAA destacam-se três principais mecanismos relacionados com esse controle, sendo eles, 1) A Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) capaz de transformar Angiotensina I (ANG I) em Angiotensina II (ANG II), cuja função principal é promover vasoconstrição; 2) A ANG II, é um peptídeo com capacidade de estimular a

vasoconstricção, levando ao aumento da PA e 3) a Angiotensina (1-7) (Ang (1-7)) um agente que desempenha função vasodilatadora e cardioprotetora, proporcionando redução da PA.

Sabe-se também que o aumento do nível de Ang (1-7) durante a inibição da ECA e o bloqueio do receptor  $AT_1$  possa resultar na ativação dos receptores MAS e na indução de efeitos anti-hipertensivos e cardioprotetores (PESSÔA *et al.*, 2013). Nesse sentido, trabalhos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa constatou que o tratamento com carvacrol evidenciou efeitos promissores sobre a expressão gênica dos receptores  $AT_1$  (receptor de ANG II) e MAS (receptor de Ang 1-7) em tecido renal, apontando uma provável interação do carvacrol com o SRAA (DIAS *et al.*, 2021).

O presente estudo propôs verificar o efeito do tratamento oral do carvacrol sobre a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e possível efeito sobre a atividade sérica da ECA I, parâmetros lipídicos, bem como avaliar a função hepática e renal dos animais ao final do tratamento.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Hipertensão arterial sistêmica

#### 2.1.1 Classificação e Epidemiologia

Considerada como uma doença crônica não transmissível de caráter multifatorial, a HAS define-se pela elevação dos níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento, seja ele medicamentoso ou não, superam os riscos. Estando relacionada com diversos fatores, tais como sua elevada prevalência na população, envelhecimento populacional, exposição a comportamentos de risco, como os maus hábitos alimentares, consumo de tabaco e álcool, exposição crônica ao estresse, bem como fatores genéticos e socioeconômicos (MALACHIAS *et al.*, 2016; LOBO *et al.*, 2017; SANTIAGO *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2020), a HAS vem mostrando-se como um problema de saúde pública tanto no Brasil como no mundo (BRASIL, 2013; MEIRA *et al.*, 2017).

De acordo com a Barroso *et al.* (2020) a HAS é descrita pela elevação persistente da pressão arterial, isto é, Pressão Arterial Sistólica (PAS) apresentando níveis maiores ou igual a 140mmHg e/ou a Pressão Arterial Diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, sendo possível classificá-la em normal; pré-hipertensão; hipertensão estágio 1; hipertensão estágio 2; hipertensão estágio 3 e hipertensão sistólica isolada, tendo cada uma dessas classificações valores específicos tanto para a PAS quanto para a PAD, como observado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Classificação da pressão arterial de acordo com a VIII Diretriz Brasileira de Hipertensão.

Classificação	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121 – 139	81 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 169	100 -109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Fonte: BARROSO *et al.*, 2020.

Estudos sinalizam que em 2025, 29% da população adulta do mundo, ou aproximadamente 1,56 bilhão de pessoas estarão hipertensas (CALZERRA *et al.*, 2018). Segundo a OMS (2019) a HAS atinge cerca de 1,13 bilhão de pessoas no mundo e menos de 20% dos hipertensos possui essa doença sob controle.

De acordo com Instituto de Medicina dos EUA, a hipertensão arterial é considerada uma enfermidade negligenciada tanto pela população, quanto pelos profissionais de saúde (COSTA *et al.*, 2020). Mesmo sendo facilmente diagnosticada, prevenida e tratada, ela progride como uma das principais causas de morte no país. Vale frisar que ela apresenta-se também como um importante fator de risco de morbimortalidade cardiovascular, além do mais, apresenta uma baixa taxa de controle no Brasil (18% a 19,6%) atingindo 25% da população com mais de 20 anos de idade (BEZERRA *et al.*, 2018; MALACHIAS, 2019).

### **2.1.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica**

A fisiopatologia da HAS apresenta-se como o aumento do Débito Cardíaco (DC) e/ou aumento da Resistência Vascular Periférica (RVP), alterações nos mecanismos barorreflexo, maior atividade simpática, disfunções endoteliais e alterações no SRAA (CALZERRA *et al.*, 2018; LIMA, 2021). O aumento da descarga adrenérgica através da estimulação simpática, ocasiona aumento do DC, resultando no aumento da PAS. Em contrapartida, a vasoconstrição ocasionada tanto por fatores neurais, hormonais e intrínsecos a musculatura lisa vascular, elevam a RVP e principalmente a PAD. Portanto, a manutenção dos níveis pressóricos elevados é ocasionada por disfunções nos mecanismos reguladores do DC e da RVP de maneira isolada e/ou associada (SILVERTHORN, 2017).

A HAS apresenta-se como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas, aterosclerose e doenças renais crônicas, estando diretamente ligada ao surgimento prematuro de morbidades e mortalidades cardiovasculares. Dessa forma, torna-se extremamente essencial e importante o conhecimento fisiopatológico da HAS para o desenvolvimento de novas terapias a serem empregadas no tratamento dessa patologia (CALZERRA *et al.*, 2018; DI GIOSIA *et al.*, 2018).

### **2.2 Mecanismos de controle da pressão arterial**

A regulação da PA é mediada por diversos mecanismos fisiológicos, tendo sua atuação a nível vascular, neural e hormonal. Sobre o mecanismo vascular de controle da PA, podemos destacar a participação dos vasos sanguíneos, possuindo capacidade de autoajuste do seu diâmetro, promovendo alterações no fluxo sanguíneo e PA. Estas modificações estão ligadas diretamente a capacidade contrátil da musculatura lisa vascular, tendo o endotélio um papel significativo nesse controle. O mesmo tem a capacidade de controlar o tônus da musculatura



lisa vascular através da produção de mediadores que podem promover vasodilatação ou vasoconstrição (CARVALHO *et al.*, 2001).

O óxido nítrico é considerado o principal fator vasorrelaxante derivado do endotélio, seguido do fator hiperpolarizante e da prostaciclina, enquanto a prostaglandina H<sub>2</sub>, tromboxana A<sub>2</sub>, endotelina – 1 e espécies reativas de oxigênio, são os principais fatores de contração derivados do endotélio. Em condições fisiológicas, existe um equilíbrio para a produção dos fatores vasorrelaxantes e vasoconstritores derivados do endotélio, sendo que os fatores vasorrelaxantes são predominantes. Contudo, o aumento demasiado dos fatores vasoconstritores está associado a disfunção endotelial e aumento da PA (CARVALHO *et al.*, 2001; PEREIRA, 2019).

Sobre os mecanismos neurais envolvidos no controle da PA, destacamos o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). As flutuações na PA ocorrem a cada ciclo cardíaco, e desse modo, o SNA é responsável pelo monitoramento e ajustes imediatos dessas oscilações hemodinâmicas (KRIEGER, 2013). O SNA é composto por projeções neurais aferentes, eferentes e centro integrador. O centro integrador localiza-se no bulbo, o qual recebe informações a respeito do nível pressórico através de vias neurais sensoriais aferentes (quimiorreceptores e barorreceptores) e as processa, elaborando uma resposta eferente que culminará em modificações sistêmicas com o propósito de controlar as alterações percebidas nos níveis pressóricos e, assim regulando a PA (SILVERTHORN, 2017).

### **2.2.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona**

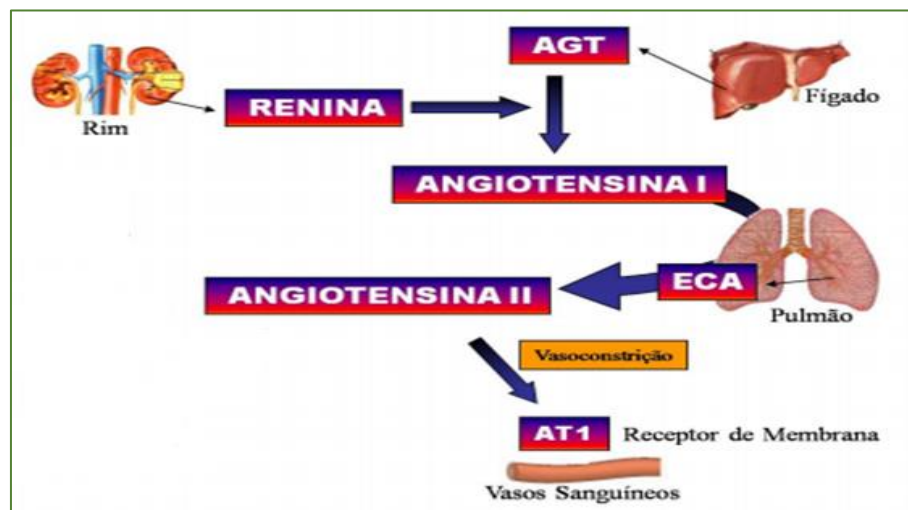
As pesquisas sobre as ações do SRAA apresentam sólidas informações sobre como esse sistema é capaz de contribuir na homeostase hidroeletrolítica, controle da PA e regulação de processos metabólicos (OLIVEIRA, 2019). Os principais elementos do SRAA são: renina, angiotensinogênio, ANG I, ECA e ANG II (CALZERRA *et al.*, 2018; TOUYZ; MONTEZANO, 2018).

O SRAA é um sistema fisiológico de enzimas e peptídeos que se inter-relacionam com a finalidade de regular a vasoconstrição. Esse sistema é iniciado a partir do angiotensinogênio, uma glicoproteína formada por 14 aminoácidos, sintetizado principalmente pelo fígado, o qual serve de substrato para renina. A renina cliva a porção N-terminal do angiotensinogênio para formar o decapeptídeo inativo, ANG I. A ECA é proveniente, principalmente do endotélio capilar dos pulmões, e é responsável por converter cerca de 60% da ANG I em ANG II, um octapeptídeo biologicamente ativo, sendo o restante de ANG II sintetizada a partir da ação de

outras enzimas (quinase, catepsina G e outras proteases serinas) (GIESTAS *et al.*, 2010; DE KLOET *et al.*, 2010).

A ANG II promove efeito vasoconstritor, que se deve a sua ligação a Receptores de Angiotensina do Tipo 1 (AT<sub>1</sub>R). Os AT<sub>1</sub>R medeiam a maioria dos efeitos fisiológicos e patológicos atribuídos a ANG II, levando a vasoconstrição, inflamação, stress oxidativo, transcrição de fatores de crescimento responsáveis pela proliferação celular, e efeitos cardiovasculares (aterogenicidade, inotropismo cardíaco positivo, hipertrofia ventricular e aumento de arritmias) (GIESTAS *et al.*, 2010; SILVA, 2016; TOUYZ; MONTEZANO, 2018). Abaixo, a Figura 1 apresenta um resumo do SRAA.

**Figura 1** – Representação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Fonte: BONFIM-SILVA, 2012.

Contudo, existe um heptapeptídeo, a Ang (1-7), sintetizada pela Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), com ações antagonísticas a ANG II. A Ang (1-7) atua em receptores específicos (receptor Mas), exercendo função vaso-protetiva, cardioprotetora e anti-inflamatória, podendo diminuir a PA e os riscos para doenças cardiovasculares (TOUYZ; MONTEZANO, 2018).

A ANG II circulante regula a pressão arterial por duas maneiras, 1) realizando vasoconstrição das arteríolas e veias, 2) estimulando a retenção de líquido e sódio pelos rins. Sua atuação sobre a retenção hídrica e sódio ocorre por ação direta nas arteríolas renais, promovendo constrição das mesmas, o que diminui o fluxo sanguíneo para os rins, e consecutivamente reduz a pressão nos capilares peritubulares, provocando a rápida reabsorção

de água e sódio pelos túbulos renais (GIESTAS *et al.*, 2010; OPARIL *et al.*, 2018; TOUYZ; MONTEZANO, 2018). A ANG II também é um potente estimulante da liberação de aldosterona pelas glândulas adrenais. A aldosterona promove absorção acentuada de água e sódio pelos túbulos renais, o que a longo prazo eleva a PA (OPARIL *et al.*, 2018).

A hiperatividade do SRAA compõe uma das vias da fisiopatologia da HAS e de outros fatores de risco cardiovascular, como aterosclerose, disfunção endotelial, hipertrofia ventricular, podendo culminar em insuficiência cardíaca. Os mecanismos contrarreguladores desse sistema, parecem estar ligados a interação Ang (1-7) - Mas, bem como a mecanismos inibitórios da ECA e AT<sub>1</sub>R (GIESTAS *et al.*, 2010; OPARIL *et al.*, 2018).

### 2.3 Antagonistas dos receptores de angiotensina II

O antagonismo do SRAA é uma estratégia fundamental no tratamento e prevenção de diversas doenças cardíacas. As principais diretrizes sugerem várias terapias medicamentosas para o tratamento da hipertensão arterial, dentre elas, destacam-se os ARA, que em relação a hipertensão arterial, vão agir diretamente no SRAA, promovendo a homeostase cardiovascular. Ademais, eles apresentam algumas vantagens, como a alta tolerabilidade, quando comparados a outras classes, trazendo benefícios funcionais e clínicos para pacientes com insuficiência cardíaca (MANGINI *et al.*, 2013; WELLS *et al.*, 2016).

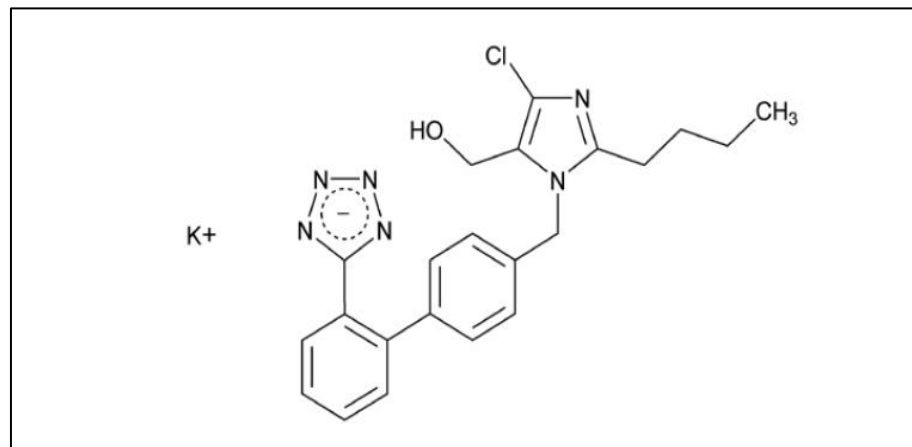
Atuando seletivamente por meio da inibição da atividade da ANG II sobre os AT<sub>1</sub>R, os ARA apresentam efeitos vasculares semelhantes aos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA). Porém, ao contrário desses, os ARA não atuam sobre o sistema cininacalicroína, e a ausência do acúmulo de cininas poderiam ser responsáveis pelas ausências de reações adversas comum aos IECA, como a tosse seca (WELLS *et al.*, 2016; SILVA, 2019).

Os medicamentos que representam essa classe são, Losartana, Valsartana, Candesartana, Irbesartana e Telmisartana. São medicamentos denominados sartanas, antagonistas não peptídicos dos AT<sub>1</sub>R, onde sua ação ocorre por meio do relaxamento do músculo liso dado ao seu efeito de prevenção da ação da ANG II, o que promove vasodilatação, aumento da excreção renal de água e sal, redução do volume plasmático e diminuição da hipertrofia celular (HILAL-DANDAN, BRUNTON, 2013; WELLS *et al.*, 2016; RANG; DALE, 2020).

Dentre os medicamentos citados acima, destaca-se a utilização da losartana potássica. A losartana potássica, mais especificamente o sal monopotássico do 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il) difenil-4-il)metil]imidazol (TAMAKI *et al.*, 1997)

apresenta massa molecular de 461g/mol, pKa de 4,9 e fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub> (Figura 2). É caracterizado como um pó cristalino branco ou quase branco, solúvel em solventes orgânicos polares e metanol, e muito solúvel em água (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).

**Figura 2** - Fórmula estrutural do losartana potássica



Fonte: THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017.

A losartana apresenta baixa biodisponibilidade oral e alta variabilidade, além de alta solubilidade e alta permeabilidade (BONFILIO *et al.*, 2010). É administrado na sua forma ativa, e convertida parcialmente no metabólito EXP3174 (ácido 2-n-butil-4-cloro-1-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il) difenil-4- il) metil]imidazol-5-carboxílico), também ativo, sendo mais potente que o princípio ativo e conferindo a ela um efeito mais potente e prolongado (TAMAKI *et al.*, 1997; PEDROSO, 2009).

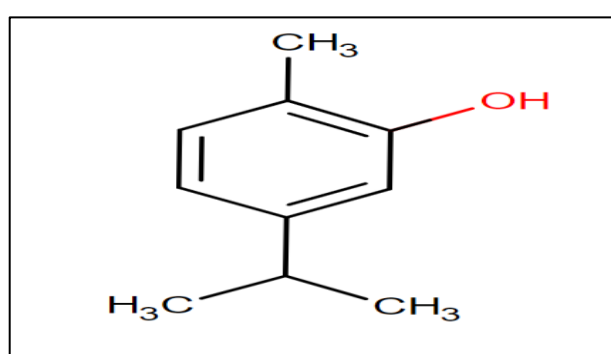
## 2.4 Carvacrol

Os óleos essenciais são misturas complexas de compostos lipofílicos, possuem baixo peso molecular e geralmente são odoríferos. Sendo explorados a cerca de 3500 anos, e amplamente utilizados pela indústria cosmética e alimentícia (DE MATOS *et al.*, 2019). Esses compostos podem ser encontrados em todos os órgãos das plantas, desde as flores até as raízes, mas geralmente encontram-se armazenados em células secretoras, canais, cavidades ou tricomas glandulares. Apresentam diversas atividades bioativas, como antimicrobiana, antioxidante, anti-hipertensiva, entre outras (SHARIFI-RAD *et al.*, 2018).

Entre os diversos compostos presentes nos óleos essenciais podemos encontrar o carvacrol, um composto monoterpreno (5-isopropil-2-metil-fenol) com peso molecular de 150,21 g/mol; encontrado em diversas plantas aromáticas, sendo o composto majoritário dos óleos essenciais do orégano (*Origanum vulgares*, *O. dictamnus* e *O. majorana*) e tomilho (*Thymus vulgaris*, *T. capitatus* e *T. serpyllum*). O carvacrol vem sendo utilizado em diversas concentrações como ingrediente aromático e como conservante de alimentos, bem como utilizado como fragrâncias em formulações cosméticas. Todavia, nos últimos anos o carvacrol vem sendo foco de diversos estudos para a elucidação de suas ações biofarmacológicas e assim ter sua utilização empregada na prática clínica (BASER, 2008; SANTOS *et al.*, 2011; SUNTRES *et al.*, 2015).

O carvacrol e o timol apresentam estrutura química semelhantes, diferenciando-se apenas na posição do grupo hidroxila no anel aromático. O timol (2-isopropil-5-metil-fenol) é um composto sólido branco cristalino, já o carvacrol (5-isopropil-2-metil-fenol), como observado na Figura 3, é identificado por ser um líquido de coloração amarelada quando em temperatura ambiente, apresenta característica pungente e odor aromático similar ao orégano, possui baixa solubilidade e é considerado seguro para o consumo humano (NOSTRO; PAPALIA, 2012; LLANA-RUIZ-CABELLO *et al.*, 2014; FRIEDMAN, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2016; SHARIFI-RAD *et al.*, 2018).

**Figura 3** - Estrutura química bidimensional do carvacrol.



Fonte: SOUZA; FERRAZ-FREITAS, 2016.

Os grandes avanços científicos sobre síntese de novos análogos biologicamente ativos derivadas de produtos naturais apontam para o carvacrol como um candidato de possíveis modificações estruturais, conferindo a ele a introdução de grupamentos que conferem novas propriedades químico-farmacológicas. Nesse sentido, é notável que produtos naturais tenham

potencial no desenvolvimento de novas drogas, assim, a síntese do carvacrol é bastante estudada e explorada com o objetivo de validar suas aplicações medicinais (MELO *et al.*, 2010; RAJPUT *et al.*, 2018).

As diversas literaturas presentes sobre o carvacrol destacam suas propriedades antimicrobiana, antifúngica (LIU *et al.*, 2017; GONELIMALI *et al.*, 2018), anti-inflamatória (LIU *et al.*, 2018), anticancerígenas (ARUNASREE, 2010; BARANAUSKAITE *et al.*, 2017) e antioxidantes (BELLÉS *et al.*, 2019). Em relação a suas propriedades sobre o sistema cardiovascular, sabe-se que em ratos normotensos foi possível observar vasorrelaxamento e efeito hipotensor (AYDIN *et al.*, 2007; DANTAS *et al.*, 2015).

## **2.5 Utilização do carvacrol no tratamento da HAS**

Estudos demonstram uma variedade de ações farmacológicas para os monoterpenos, evidenciando assim alguns mecanismos de ação sobre o sistema cardiovascular e efeito hipotensor do carvacrol. Aydim *et al.* (2007) apresentaram em seu estudo que a administração intraperitoneal do carvacrol em animais com hipertensão induzida pelo L-NAME ocasionou imediata redução da PA, porém, esse estudo foi realizado em animais anestesiados. Em estudos mais recentes, Dantas *et al.* (2015), observaram efeito hipotensor em animais normotensos através da administração do carvacrol por via intravenosa, evidenciando o bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem como o principal mecanismo de ação.

O carvacrol é descrito como um agonista/antagonista de diferentes canais de potencial receptor transitório (TRP) e canais de cálcio dependentes de voltagem. Atuando principalmente no bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo o influxo de cálcio na célula e a tensão vascular. Assim exposto, é possível afirmar que o carvacrol apresenta ação vasorelaxante que se relaciona com o controle da PA (DANTAS *et al.*, 2015).

Atualmente, estudos desenvolvidos por Costa *et al.* (2021) evidenciaram que o uso do carvacrol por via oral (20 mg/kg/dia) associado ao treinamento físico aeróbio tem a capacidade de controlar a hipertensão sustentada em ratos espontaneamente hipertensos. Mais recentemente, Dias *et al.* (2021) observaram a capacidade do carvacrol em reduzir a pressão sanguínea, evidenciando que o efeito anti-hipertensivo do carvacrol é evidente após 18 dias de tratamento, com diminuição das variáveis hemodinâmicas, onde este efeito permaneceu constante após 30 dias. Desse modo, evidenciando mais uma vez o potencial do carvacrol sobre as desordens cardiovasculares, apontando para esse monoterpeno como uma possível alternativa a ser empregada no tratamento medicamentoso da hipertensão.

## **2.6 Ratos espontaneamente hipertensos como modelo experimental de hipertensão essencial humana**

A busca por um modelo de hipertensão em animais que melhor mimetiza a hipertensão essencial em humanos, é um caminho importante para a melhor compreensão da fisiopatologia, bem como o desenvolvimento de terapias que auxiliem no controle dos níveis elevados de PA. A descoberta realizada por Hering em 1927 evidenciou que a desnervação sino-aórtica aguda, em animais de experimentação, levava ao aumento da PA, proporcionando assim, o surgimento e a defesa da hipótese de que a disfunção barorreflexa pudesse ser a causa da hipertensão essencial no ser humano (HERING, 1927). A partir da conclusão desse trabalho, diversos pesquisadores no mundo começaram a propor outros modelos para estudar hipertensão em animais.

Em 1963, Okamoto e Aoki introduziram um novo modelo experimental de hipertensão, sem que nenhum recurso fisiológico, farmacológico ou cirúrgico fosse necessário, surgindo assim um modelo de hipertensão genética em ratos, conhecido como hipertensão espontânea (SHR). Esta cepa configura um dos modelos mais estudados na literatura pertinente, devido principalmente à similaridade da sua fisiopatogenia com a hipertensão essencial em humanos, embora a hipertensão em humanos não seja causada exclusivamente por fatores genéticos (OKAMOTO; AOKI, 1963). O modelo de hipertensão espontânea possibilita estudar diversas terapias com alvo tanto na regularização dos mecanismos de controle da PA, quanto nos órgãos alvos afetados nesse modelo (THOMAS *et al.*, 1997).

Dessa forma, os animais SHR começam a desenvolver hipertensão a partir da quinta semana de vida, já apresentando valores pressóricos que caracterizam a hipertensão entre a 7<sup>a</sup> e 15<sup>a</sup> semanas, com níveis pressóricos altos estabilizados entre a 20<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas (YAMORI, 2013). Neste modelo é possível observar aumento da resistência vascular periférica, hiperatividade simpática, hiperatividade do SRAA, bem como desbalanço de fatores natriuréticos, gerando lesão em órgãos alvos e disfunção vascular, desse modo, tornando-o reconhecido como um excelente modelo de hipertensão experimental e servindo como modelo de estudo clínico da hipertensão essencial humana (FAZAN JR *et al.*, 2001).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a ação do tratamento oral do carvedilol sobre parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos séricos de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- ✓ Avaliar o efeito do tratamento oral do carvedilol sobre os parâmetros hemodinâmicos de ratos;
- ✓ Determinar o efeito do tratamento oral do carvedilol sobre os parâmetros bioquímicos séricos hepáticos e renais;
- ✓ Estudar o efeito do tratamento oral do carvedilol sobre os níveis séricos de ECA.



## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Animais**

Para realização de todos os estudos propostos foram utilizados animais SHR e normotensos da linhagem Wistar, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão, Brasil, machos, com peso de 200 a 250g.

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas contendo, no máximo quatro animais em cada uma, em ambiente com temperatura controlada de 22° - 24°C, sob ciclo claro/escuro de 12 horas, tiveram livre acesso à água e ração. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as Diretrizes para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, publicado pelo *National Institutes of Health* (NIH Publication No. 85-23, revisto 1996). Este trabalho encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal/UFMA, de acordo com as Diretrizes para Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, sobre o protocolo de nº 23115.004102/2019-21.

Foram utilizados 4 grupos, cada um com 6 animais: G1-Wistar- controle normotenso tratado com água; G2-SHR- controle hipertenso tratado com água; G3-SHR- tratado com losartana 50 mg/Kg; G4-SHR- tratado com carvedilol 20mg/Kg. Os animais receberam tratamento com administração por gavagem durante 4 semanas.

Para eutanásia, os animais foram anestesiados com cetamina (50 mg/Kg) e xilazina (10 mg/Kg). As carcaças foram acondicionadas em freezer devidamente identificadas e encaminhada ao Biotério Central da UFMA, de acordo com normas estabelecidas. O carvedilol foi obtido da Sigma, com massa molecular de 150,217 g/mol e densidade de 0,98 g/ml. O carvedilol foi ressuspenso em solução de sorbitol com as devidas doses do protocolo experimental.

### **4.2 Avaliação da pressão arterial**

A Pressão Arterial Média (PAM), PAS e PAD foram registradas pelo método indireto de pletismografia de pulso de cauda. De acordo com este protocolo, um manguito de oclusão de tamanho apropriado foi colocado ao redor da cauda dos animais e conectado a um pletismógrafo (LE 5001 Pressure Meter, Panlab, Cornella, Spain). Uma média de três aferições foi obtida para cada animal. Para a aferição da PA, os animais foram aquecidos a 42°C por 3 min em uma gaiola de confinamento. Os animais foram submetidos a um período de adaptação

por 15 dias antes dos experimentos e apenas SHR com PAS > 170 mmHg foram selecionados para este estudo. Além disso, o peso do animal e a ingestão de ração foram determinados semanalmente e o tratamento dos animais foi sempre precedido de aferição da PA, durante 04 semanas.

### **4.3 Determinação de parâmetros bioquímicos séricos**

As amostras sanguíneas utilizadas para as análises bioquímicas foram coletadas a partir de um jejum de 12 horas. A glicemia foi obtida a partir de um corte na ponta da cauda do animal momentos antes da anestesia, a qual foi analisada através de fitas reagentes e um monitor digital de glicose (On Call® Plus). Após anestesiados, o sangue para as demais análises foi coletado da artéria abdominal em tubos sem anticoagulantes e posteriormente centrifugados a 3500 rpm por 10 minutos para separar o soro. As concentrações dos marcadores bioquímicos como Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), ureia, creatinina, Colesterol Total (CT), Triglicerídeos (TG), Lipoproteína de alta densidade (HDL), Lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) foram analisadas utilizando kits Labtest® (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil), através de análise em aparelho semiautomático Bioplus (BIO-200®).

#### **4.3.1 Concentração séricas de ECA I**

A ECA I foi medida com os kits de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para ratos (Nanjing Jiancheng Bioengineering Institute) de acordo com as instruções do fabricante.

### **4.4 Análise estatística**

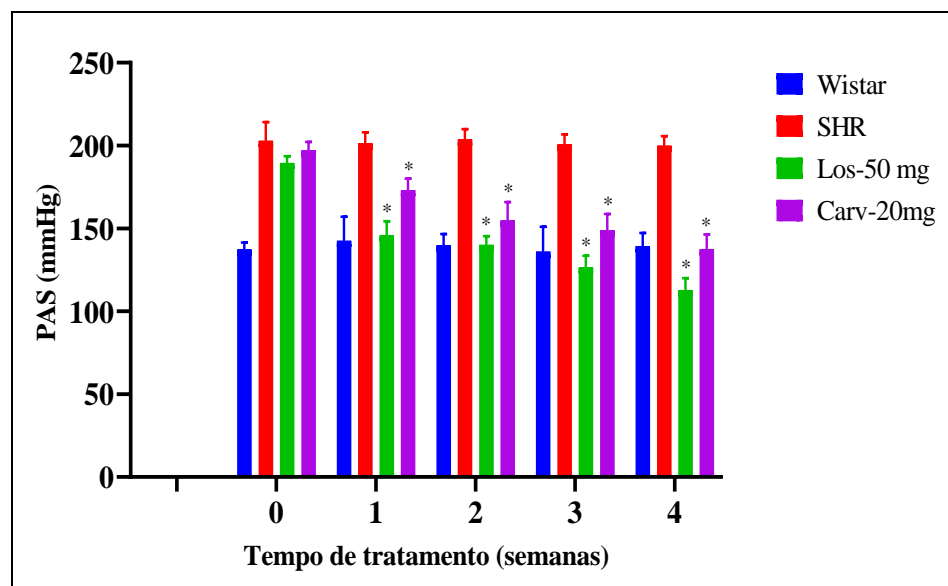
Os resultados foram apresentados através de média e desvio padrão das médias. Para a análise dos momentos de tratamento foram utilizados os testes one-way e two-way ANOVA com o post-hoc de Tukey, considerando estatisticamente significativo o intervalo de confiança de 95% e o  $p \leq 0,05$ . Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism 9.0.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Efeito do tratamento oral com carvedilol sobre a pressão arterial

A Figura 4 apresenta os resultados da PAS. Os animais normotensos apresentaram  $142,0 \pm 14,7$  mmHg de valor médio de PAS. Para o grupo Carv-20 mg ( $173,3 \pm 6,9$  mmHg), observou-se efeito anti-hipertensivo a partir da primeira semana de tratamento quando comparado ao grupo SHR ( $201,0 \pm 6,6$  mmHg), onde esse efeito permanece até o 30° dia de tratamento. Além do mais, foi possível observar que o grupo Carv-20 mg apresentou redução da PAS com valores pressóricos semelhantes ao grupo Los-50 mg ( $145,8 \pm 8,4$  mmHg), empregado neste trabalho como anti-hipertensivo padrão.

**Figura 4** - Efeito do tratamento oral com carvedilol sobre a PAS.



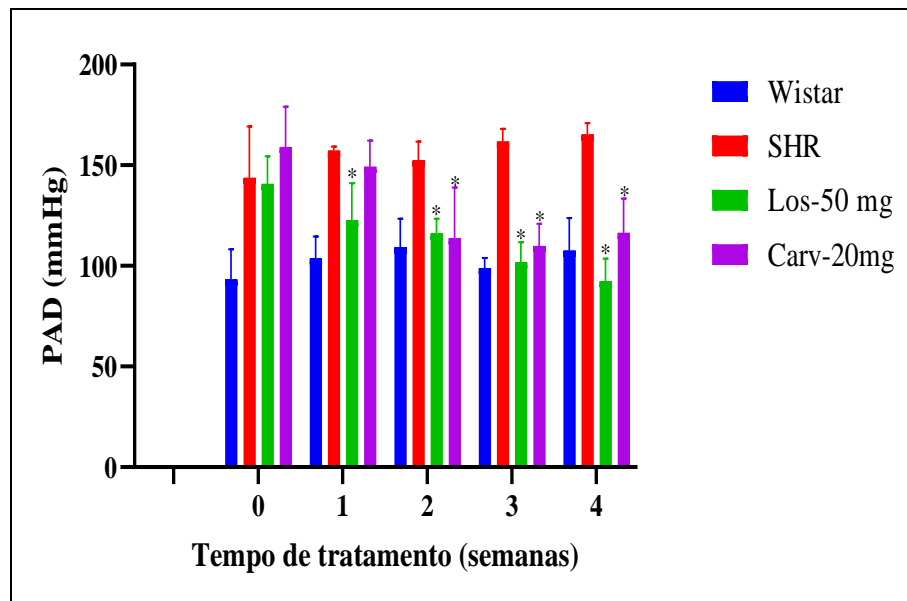
Os resultados estão expressos como média  $\pm$  DP. Two-way ANOVA. \* $p \leq 0,05$  vs SHR. Tempo 0- período basal.

A Figura 5 mostra o comportamento da PAD em animais tratados com carvedilol 20 mg/Kg/dia ao longo de quatro semanas.

O grupo Wistar apresentou valor médio para PAD de  $103,0 \pm 10,7$  mmHg. Para o grupo Carv-20mg ( $114,0 \pm 25,2$  mmHg), observou-se efeito anti-hipertensivo a partir da segunda semana de tratamento, quando comparado ao grupo SHR ( $157,0 \pm 2,0$  mmHg) onde esse efeito permanece até o 30° dia de tratamento. Além do mais, foi possível observar que o grupo Carv-

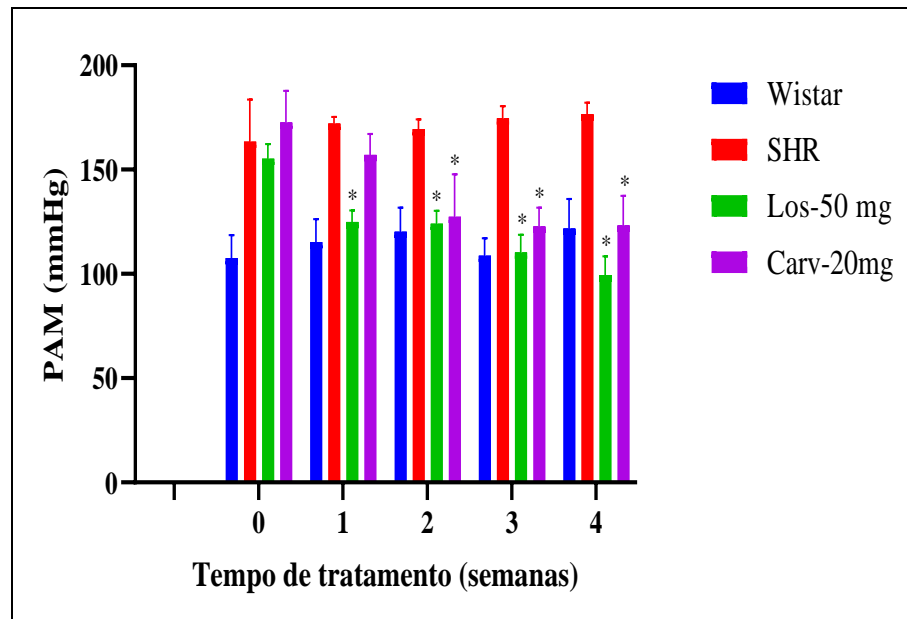
20 mg apresentou redução da PAS com valores pressóricos semelhantes ao grupo Los-50 mg ( $116,0 \pm 7,4$  mmHg), empregado neste trabalho como anti-hipertensivo padrão.

**Figura 5** - Efeito do tratamento oral com carvacrol sobre a PAD



Os resultados estão expressos como média  $\pm$  DP. Two-way ANOVA. \* $p \leq 0,05$  vs SHR. Tempo 0- período basal.

A Figura 6 apresenta os valores da PAM. O grupo Wistar apresentou valores pressóricos de  $115,0 \pm 11,0$  mmHg. Para o grupo Carv-20mg ( $124,0 \pm 6,2$  mmHg), observou-se efeito anti-hipertensivo a partir da segunda semana de tratamento, quando comparado ao grupo SHR ( $115,0 \pm 11,0$  mmHg). Além do mais, foi possível observar que o grupo Carv-20 mg apresentou redução da pressão arterial, assim como o grupo Losartana 50 mg/Kg/dia ( $99,33 \pm 9,0$  mmHg) no decorrer das quatro semanas de tratamento.

**Figura 6** - Efeito do tratamento com carvacrol sobre a PAM

Os resultados estão expressos como média  $\pm$  DP. Two-way ANOVA. \* $p \leq 0,05$  vs SHR. Tempo 0- período basal.

De modo geral, os resultados obtidos para os parâmetros hemodinâmicos evidenciam que o grupo Carv-20mg apresentou diferença significativa nos valores pressóricos sobre a PAS desde a primeira semana de intervenção, onde para a PAD e PAM essa diferença significativa foi evidenciada a partir da segunda semana de tratamento, indicando que o tratamento com carvacrol é eficaz para o controle da hipertensão, atingindo valores ótimos de PA, e comparáveis aos valores já esperados e obtidos pela droga anti-hipertensiva losartana, cuja magnitude de pressão foi semelhante ao grupo Wistar empregado nesse estudo como padrão normotenso.

## 5.2 Efeito do carvacrol sobre os parâmetros bioquímicos

Para a Tabela 2 é possível observar os valores relacionados aos parâmetros bioquímicos expressos em média  $\pm$  desvio padrão para Glicose, TG, CT, HDL, LDL, VLDL, TG/HDL, CT/HDL, Ureia, Creatinina, ALT e AST.

A realização do tratamento por quatro semanas ocasionou redução nos níveis de TG e VLDL para os animais pertencentes ao grupo Carv-20mg. Em continuidade, foi possível observar reduções significativa dos níveis de CT, TG/HDL e CT/HDL.

Em relação aos parâmetros referentes a função renal e hepática, observou-se redução para os níveis séricos de Ureia e AST, evidenciando para o grupo Carv-20mg melhoras significativas para esses parâmetros.

**Tabela 2** - Efeito do tratamento oral com carvacrol sobre os parâmetros bioquímicos.

	<b>Wistar</b>	<b>SHR</b>	<b>Los-50mg</b>	<b>Carv-20mg</b>
<b>Glicose</b>	82,83±8,06	77,50±4,80	79,33±5,50	74,83±3,86
<b>TG (mg/dl)</b>	66,37±14,66	76,00±14,21	62,50±12,91	56,83±15,16*
<b>CT (mg/dl)</b>	2,46±0,21	2,63±0,16	2,18±0,21	2,14±0,18*
<b>HDL (mg/dl)</b>	24,35±5,30	20,50±1,97	22,33±5,57	24,00±5,32
<b>LDL (mg/dl)</b>	42,22±15,10	31,07±10,07	22,60±3,90	35,37±5,78
<b>VLDL (mg/dl)</b>	13,27±2,93	15,20±2,84	14,83±4,50	11,37±3,03*
<b>TG/HDL (mg/dl)</b>	2,73±0,21	3,69±0,58	2,12±0,52*	2,51±1,13*
<b>CT/HDL (mg/dl)</b>	2,46±0,21	2,63±0,16	2,18±0,21	2,14±0,18*
<b>Ureia (mg/ml)</b>	57,00±14,87	61,50±9,05	46,77±8,33	48,60±5,89*
<b>Creatinina(mg/ml)</b>	0,78±0,04	0,48±0,04	0,46±0,05	0,53±0,13
<b>ALT (UL/I)</b>	61,00±6,87	67,08±7,18	74,33±19,91	60,38±7,02
<b>AST (UL/I)</b>	128,3±5,53	174,2±4,21	161,8±3,25*	162,6±2,51*

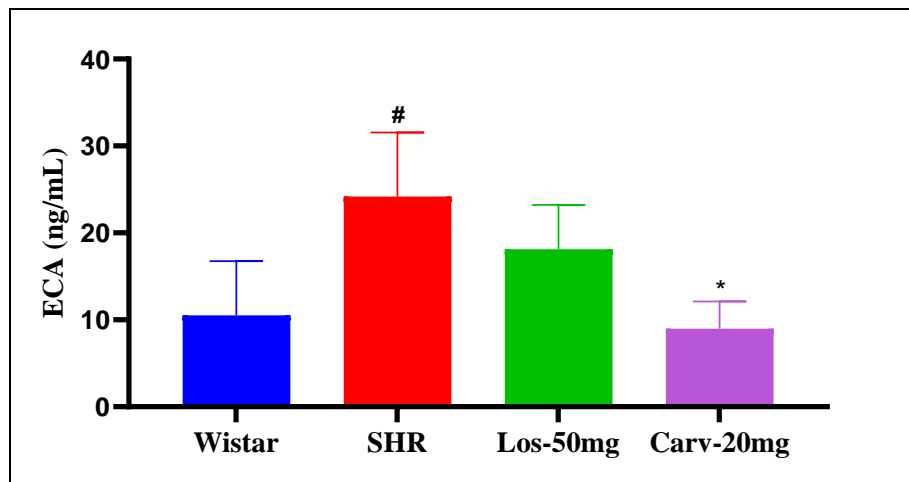
Os resultados estão expressos como média ± DP. One Way ANOVA. \* $p \leq 0,05$  vs SHR.

### 5.3 Efeito do tratamento com carvacrol sobre a ECA

A Figura 7 mostra o efeito do carvacrol por via oral na atividade da ECA I. Os SHR apresentaram aumento dos níveis plasmáticos da enzima ( $24,19 \pm 7,4$  ng/mL). O tratamento com o ARA (Losartana 50 mg/Kg/dia) não mostrou reduzir a atividade da ECA I dos animais hipertensos ( $18,10 \pm 5,1$  ng/mL), porém sem diferir estatisticamente dos animais Wistar ( $10,5 \pm 6,24$  ng/mL). Em continuidade, o tratamento com carvacrol 20 mg/Kg/dia, por 30 dias, reduziu a atividade da ECA I ( $9,0 \pm 3,13$  ng/mL), a níveis semelhantes dos animais Wistar.

Os dados sugerem que o efeito anti-hipertensivo do carvacrol possa envolver a inibição da ECA I, modulando assim o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Figura 7** - Efeito do tratamento com carvedilol sobre os níveis séricos da ECA.



Os resultados estão expressos como média  $\pm$  DP. One-way ANOVA, Tukey. \* $p \leq 0,05$  vs SHR, #  $p \leq 0,05$  vs Wistar.

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo é pioneiro em avaliar o efeito anti-hipertensivo do carvacrol sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona através de parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos em SHR, durante quatro semanas de tratamento. Os resultados evidenciam que o tratamento com carvacrol 20 mg/Kg diariamente foi capaz de reduzir a PAS, PAD e PAM, além de promover melhoras significante sobre os marcadores renais, hepáticos e lipídicos, bem como as doses diárias de carvacrol foram capazes de inibir significativamente a ECA I.

Com relação aos efeitos anti-hipertensivos desempenhados pelo carvacrol, outros estudos têm demonstrado que os monoterpenos promovem efeitos cardiovasculares por meio da combinação da atividade vasodilatadora, anti-inflamatória e antioxidante (Santos *et al.*, 2011; El-Sayed *et al.*, 2016). Dessa forma, estudos farmacológicos anteriores desenvolvidos por Aydym *et al.* (2007) e Dantas *et al.* (2015) observaram atividade hipotensora e anti-hipertensiva do carvacrol no modelo de hipertensão induzida por L-NAME, no entanto, nesses estudos, o carvacrol foi administrado por via intravenosa e intraperitoneal, cujo mecanismo de ação proposto foi a inibição de canais de cálcio.

Recentemente, Costa *et al.* (2021), corroborando com nossos achados, observaram que o uso do carvacrol 20 mg/Kg/dia por via oral associado ao treinamento aeróbico foi capaz de reduzir a pressão arterial e parâmetros cardiovasculares, sugerindo efeito anti-hipertensivo comparável a amlodipina, possivelmente por ação inibidora de influxo de cálcio pela membrana celular.

Semelhantemente aos nossos resultados, Dias *et al.* (2021) apontaram em seu estudo que 30 dias de tratamento com o carvacrol 20 mg/Kg/dia por via oral, foi capaz de induzir efeito anti-hipertensivo associado a menor RVP, com redução da PA a níveis comparáveis aos da droga anti-hipertensiva padrão (Losartana 50 mg/Kg), e aumento na expressão dos receptores MAS no tecido renal. Esses resultados corroboram com nosso estudo, onde é possível evidenciar que quatro semanas de tratamento com carvacrol foram eficazes na regulação da PA, cujo efeito mostra-se promissor na modulação do SRAA, contribuindo para esclarecer o mecanismo de ação anti-hipertensivo desse monoterpeno.

Outro efeito importante observado através do presente estudo, foi a capacidade do carvacrol em reduzir a atividade da ECA I, atingindo níveis semelhantes aos dos animais Wistar. Corroborando com esses resultados, Alcaide-Hidalgo *et al.*, (2020), evidenciaram em seu trabalho que a utilização de peptídeos do extrato de azeite extra virgem apresentou atividade inibitória da ECA e efeito anti-hipertensivo. Wu *et al.*, (2020), estudaram o efeito anti-



hipertensivo de peptídeos presentes no extrato de *Astragalus membranaceus* em SHR, onde evidenciou que a presença de peptídeos no extrato apresentou efeito inibidor da ECA e reduziu a pressão arterial. A partir dessas análises, infere-se que o carvacrol é capaz de inibir a atividade da ECA I, demonstrando que sua ação anti-hipertensiva possa ocorrer por esse mecanismo.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, foi observado que a administração do carvacrol 20 mg/Kg/dia foi capaz de reduzir os níveis séricos de TG, VLDL, CT, TG/HDL, CT/HDL, uréia e AST. Indo ao encontro dos nossos resultados, Aristatile *et al.* (2009) revelaram em seu estudo que o tratamento realizado com carvacrol no período de 21 dias reduziu marcadores de lesão hepática, renal e lipídicos. Esse achado foi corroborado por Kim *et al.* (2013), onde a administração do carvacrol em camundongos apontou efeito hepatoprotetor, bem como reduções dos marcadores lipídicos e hepáticos.

Em conjunto, nossos achados evidenciam que quatro semanas de tratamento com carvacrol 20 mg/kg/dia mostra ação anti-hipertensiva, possivelmente atuando como inibidor da ECA I. Foi possível observar magnitude de redução da pressão arterial em ratos hipertensos semelhante à losartana 50 mg/kg (anti-hipertensivo antagonista dos receptores de angiotensina já empregado na prática clínica no tratamento da hipertensão), sem ação deletéria sobre o metabolismo lipídico, ainda com efeito renoprotetor e hepatoprotetor.

## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a administração do carvacrol 20 mg/Kg/dia por via oral por quatro semanas de tratamento promove ação anti-hipertensiva.

Além disso, o carvacrol desempenhou atividade inibitória da ECA I, com níveis semelhantes ao Wistar. Desse modo, sugerindo que o efeito anti-hipertensivo do carvacrol possa envolver a inibição da ECA I, modulando assim o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por fim, a administração do carvacrol ainda proporcionou efeitos benéficos sobre os parâmetros bioquímicos, onde foi evidenciado melhoras nos níveis lipídicos, em marcadores da função hepática e renal.

## REFERÊNCIAS

- ALCAIDE-HIDALGO, Juan María et al. Virgin olive oil (unfiltered) extract contains peptides and possesses ACE inhibitory and antihypertensive activity. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 1242-1249, 2020.
- ARAÚJO, N. et al. Avaliação da atividade esquistossomicida do carvacrol em experimentos in vitro e in vivo. **Revista de Patologia Tropical**, v. 45, n. 2, p. 179-191. 2016.
- ARISTATILE, B. et al. Antihyperlipidemic effect of carvacrol on D-galactosamine induced hepatotoxic rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, v. 20, n. 1, p. 15-28, 2009.
- ARUNASREE K. Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. **Phytomedicine**, 17: 581-588; 2010.
- AYDIN Y; KUTLAY Ö; ARI S; DUMAN S; UZUNER K; AYDIN S. Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. **Planta medica**, 73: 1365-1371; 2007.
- BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.
- BARANAUSKAITE J; KUBILIENE A; MARKSA M; PETRIKAITE V; VITKEVIČIUS K; BARANAUSKAS A; BERNATONIENE J. The influence of different Oregano species on the antioxidant activity determined using HPLC postcolumn DPPH method and anticancer activity of carvacrol and rosmarinic acid. **BioMed research international**, 2017.
- BARROSO WKS; ISSA AFC; NASCIMENTO BR; CORREA FILHO H; VIEIRA MLC; RODRIGUES CS; BORTOLOTO LA; GOMES MM. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial—2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2020.
- BASER, K. Can. Biological and Pharmacological Activities of Carvacrol and Carvacrol Bearing Essential Oils. **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, n. 29, p. 3106-3119, 1 out. 2008.
- BELLÉS M; ALONSO V; RONCALÉS P; BELTRÁN JA. Sulfite-free lamb burger meat: antimicrobial and antioxidant properties of green tea and carvacrol. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 99: 464-472; 2019.
- BEZERRA, Álef Lamark Alves *et al.* Perfil epidemiológico de idosos hipertensos no Brasil: uma revisão integrativa. **Revista de Medicina**, [S.L.], v. 97, n. 1, p. 103, 15 mar. 2018.
- BONFILIO, Rudy et al. Losartan potassium dissolution test for drug release evaluation in pharmaceutical capsules using HPLC and UV spectrophotometry. **Química Nova**, v. 33, p. 377-383, 2010.
- BONFIM-SILVA, Ricardo. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 28-40, 26 jul. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, **Departamento de Atenção Básica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CALZERRA, Natalia Tabosa Machado; GOMES, Camila Figueiredo; DE QUEIROZ, Thyago Moreira. Physiological aspects of angiotensin II-dependent hypertension: an overview. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n. 2, p. 69-73, 2018.

CARVALHO, Maria Helena Catelli et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 76-88, 2001.

COSTA, Geandra Diogo da *et al.* Estudo epidemiológico da prevalência simultânea de hipertensão e diabetes de pacientes cadastrados no Hiperdia em uma cidade do estado do Piauí. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 1-2, 1 jan. 2020.

COSTA, Herikson Araujo et al. Effect of treatment with carvedilol and aerobic training on cardiovascular function in spontaneously hypertensive rats. **Experimental Physiology**, v. 106, n. 4, p. 891-901, 2021.

DANTAS BPV; ALVES QL; DE ASSIS KS; RIBEIRO TP; DE ALMEIDA MM; DE VASCONCELOS AP; DE ARAÚJO DAM; DE ANDRADE BRAGA V; DE MEDEIROS IA; ALENCAR JL. Participation of the TRP channel in the cardiovascular effects induced by carvedilol in normotensive rat. **Vascular pharmacology**, 67: 48-58; 2015.

DE KLOET, Annette D.; KRAUSE, Eric G.; WOODS, Stephen C. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. **Physiology & behavior**, v. 100, n. 5, p. 525-534, 2010.

DE MATOS SP; TEIXEIRA HF; DE LIMA ÁA; VEIGA-JUNIOR VF; KOESTER LS. Essential oils and isolated terpenes in nanosystems designed for topical administration: A review. **Biomolecules**, 9: 138; 2019.

DI GIOSIA, Paolo et al. Gender differences in epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension. **Current atherosclerosis reports**, v. 20, n. 3, p. 1-7, 2018.

DIAS, Carlos José et al. Carvedilol reduces blood pressure, arterial responsiveness and increases expression of MAS receptors in spontaneously hypertensive rats. **European Journal of Pharmacology**, 2021.

EL-SAYED, El-Sayed M.; MANSOUR, Ahmed M.; ABDUL-HAMEED, Mohammed S. Thymol and carvedilol prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 30, n. 1, p. 37-44, 2016.

FAZAN JR, Rubens; SILVA, V. J. D.; SALGADO, Helio Cesar. Modelos de hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 19-29, 2001.

FRIEDMAN, Mendel. Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvedilol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component of essential oils produced by aromatic plants and spices. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 31, p. 7652-7670, 2014.

GIESTAS A; PALMA I; RAMOS M. Sistema renina-angiotensina-Aldosterona e sua modulação farmacológica. **Acta Médica Portuguesa**, 677-688; 2010.

GONELIMALI, F. D. et al. Antimicrobial Properties and Mechanism of Action of Some Plant Extracts Against Food Pathogens and Spoilage Microorganisms. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 24 jul. 2018.

HILAL-DANDAN, R; BRUNTON, L. **Goodman and Gilman manual of pharmacology and therapeutics**. 12. ed. Philadelphia: McGraw Hill Professional; 2013.

KIM, E. et al. Carvacrol protects against hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet by enhancing SIRT1-AMPK signaling. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2013.

KRIEGER, E. M. Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica. **São Paulo: Editora Atheneu**, 2013.

LI, Wei *et al.* Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47000 people from China. **Journal Of Hypertension**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 39-46, jan. 2016.

LIMA, Josicleiton Moraes de; SANTOS, Amanda Camboim de Sá; RAFAEL, João Paulo Soares; GALINDO, Victor Lucas Avelino; SOUSA, Milena Nunes Alves de. Dificuldades no Acompanhamento de Portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica Utilizando a Ferramenta de Monitoramento Residencial da Pressão Arterial / Difficulties in Monitoring Patients with Systemic Arterial Hypertension Using the Home Blood Pressure Monitoring Tool. **Id On Line Revista de Psicologia**, v. 15, n. 54, p. 448-456, 2021.

LIMA, Renato Abreu *et al.* A importância da taxonomia, fitoquímica e bioprospecção de espécies vegetais visando o combate e enfrentamento ao covid-19. **South American Journal Of Basic Education, Technical And Technological**, Rio Branco, v. 7, n. 01, p. 607-617, jun. 2020.

LIU S; SONG M; YUN W; LEE J; KIM H; CHO J. Effect of carvacrol essential oils on immune response and inflammation-related genes expression in broilers challenged by lipopolysaccharide. **Poultry Science**, 2018.

LIU, Qing et al. Antibacterial and antifungal activities of spices. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 6, p. 1283, 2017.

LLANA-RUIZ-CABELLO, Maria et al. Evaluation of the mutagenicity and genotoxic potential of carvacrol and thymol using the Ames Salmonella test and alkaline, Endo III-and FPG-modified comet assays with the human cell line Caco-2. **Food and chemical toxicology**, v. 72, p. 122-128, 2014.

LOBO, Larissa Aline Carneiro *et al.* Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], 2017.

MALACHIAS, Marcus Vinicius Bolivar. The Challenges of Controlling Arterial Hypertension in the Elderly. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], 2019.

MALACHIAS, Mvb *et al.* Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 107, n. 3, 2016.

MANGINI, S. et al. Insuficiência cardíaca descompensada. **Einstein**, v. 11, n. 3, p. 383-91, 2013.

MEIRA, Elisângela et al. O Uso de Fitoterápicos na Redução e no Tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica. ID on line **Revista de Psicologia**, v. 11, n. 37, p. 27-36, 2017.

MELO, Francisca Helvira Cavalcante *et al.* Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with gabaergic transmission. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 24, n. 4, p. 437-443, 2010.

NOSTRO, Antonia; PAPALIA, Teresa. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future prospectives. **Recent patents on anti-infective drug discovery**, v. 7, n. 1, p. 28-35, 2012.

OKAMOTO, Kozo; AOKI, Kyuzo. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japanese circulation journal**, v. 27, n. 3, p. 282-293, 1963.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) **Hypertension**. (2019). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Acesso em 26 de outubro de 2020.

OLIVEIRA, Arissa Pickler. ESTUDO DE ALTERAÇÕES EM ARTÉRIAS DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS APÓS O TRATAMENTO COM BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II USANDO MICROSCOPIA DE RAIOS X DE BAIXA ENERGIA COM RADIAÇÃO SÍNCROTRON. 2019. **Tese de Doutorado**. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

OPARIL, S.; ACELAJADO, M. C.; BAKRIS, G. L.; BERLOWITZ, D. R. et al. Hypertension. **Nat Rev Dis Primers**, 4, p. 18014, 2018.

PEDROSO, C. et al. A validated RP–LC method for simultaneous determination of losartan potassium and amlodipine besilate in pharmaceutical preparations. **Chromatographia**, v. 69, n. 2, p.201-206, 2009.

PEREIRA, Nariana Regina et al. Efeito vasodilatador de um hidrolisado de soro de leite (Whey protein) após digestão in vitro: importância do endotélio e do óxido nítrico. 2019.

PESSÔA, Bruno Sevá et al. Key developments in renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. **Nature Reviews Nephrology**, v. 9, n. 1, p. 26-36, 2013.

POWERS, Benjamin; GREENE, Laurence; BALFE, Lisa. Updates on the Treatment of Essential Hypertension: a summary of ahrq’s comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin ii receptor blockers, and direct renin inhibitors. **Journal Of Managed Care Pharmacy**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 1-14, out. 2011.

RAJPUT, Jamatsing D. *et al.* Perspectives on medicinal properties of natural phenolic monoterpenoids and their hybrids. **Molecular Diversity**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 225-245, 7 out. 2018.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

REN, Chang-zhen et al. Exercise training improves the altered renin-angiotensin system in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

ROSÁRIO, Tânia Maria do et al. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres-MT. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 93, n. 6, p. 672-678, 2009.

SAMAHA, A. A. et al. Antihypertensive indigenous lebanese plants: Ethnopharmacology and a clinical trial. **Biomolecules**, v. 9, n. 7, p. 292, 2019

SANTIAGO, Emerson Rogério Costa *et al.* Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Associated Factors Among Adults from the Semi-Arid Region of Pernambuco, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], 2019.

SANTOS, Márcio R. V. *et al.* Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 764-771, ago. 2011.

SANTOS, Robson Augusto. Angiotensin-(1-7). **Hypertension**, v. 63, n. 6, p. 1138-1147, 2014.

SHARIFI-RAD, Mehdi et al. Carvacrol and human health: a comprehensive review. **Phytotherapy Research**, [S.L.], 2018.

SILVA, Cintia do Carmo et al. Receptor Mas contribui para o desenvolvimento do remodelamento cardíaco. 2016.

SILVA, Bruno Vinícius Diniz e *et al.* Farmacoterapia De Pacientes Portadores De Hipertensão Arterial Sistêmica Na Região Brasil Central. **Acta Biologica Brasiliensia**, 2019.

SILVERTHORN DU. **Fisiologia humana**: uma abordagem integrada. 7ª ed. Artmed editora, 2017.

SOUZA, C. R. F.; FERRAZ-FREITAS, P. N.; OLIVEIRA, W. P. Complexos de inclusão binários, ternários e quaternários contendo óleo essencial de Lippia sidoides. **Química Nova**, v. 39, p. 979-986, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016.

SUNTRES, Zacharias E. et al. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 55, n. 3, p. 304-318, 2015.

SUNTRES, Zacharias E. *et al.* The Bioactivity and Toxicological Actions of Carvacrol. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 304-318, 30 set. 2014.

TAMAKI, T. et al. EXP3174: the major active metabolite of losartan. **Cardiovascular Drug Reviews**, v. 15, n. 2, p.122-136, 1997.

THE UNITED States Pharmacopeia 40. National Formulary 35: 2017. Rockville: U.S. **Pharmacopeia**, 2017.

THOMAS, Colleen J. et al. ANP enhances bradycardic reflexes in normotensive but not spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 29, n. 5, p. 1126-1132, 1997.

TOMAZZONI, Marisa Ines; NEGRELLE, Raquel Rejane Bonato; CENTA, Maria de Lourdes. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 15, p. 115-121, 2006.

TOUYZ RM; MONTEZANO AC. Angiotensin-(1-7) and vascular function: the clinical context. Am Heart Assoc 2018.

WELLS, B. G. et al. **Manual de farmacoterapia**. Tradução de Ademar Valadares Fonseca; Beatriz Araújo do Rosário; Patricia Lydie Voeux. 9. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

WU, Jing-Shan et al. Anti-hypertensive and angiotensin-converting enzyme inhibitory effects of Radix Astragali and its bioactive peptide AM-1. **Journal of ethnopharmacology**, v. 254, p. 112724, 2020

YAMORI, Yukio. Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications. **Handbook of hypertension**, v. 4, p. 224-239, 2013.



**ANEXOS**

## ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA**  
**CIAEP: 01.0341.2014**



Comissão de Ética no Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada: **"EFEITO DO TRATAMENTO COM CARVACROL E SUA INTERAÇÃO COM EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO SOBRE AS VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES, AUTONÔMICAS E HEMODINÂMICAS EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR)"**, Processo nº **23115.004102/2019-21**, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. Natalino Salgado Filho** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão.

Comissão de Ética no Uso de Animais

FINALIDADE	( ) ENSINO (X) PESQUISA ( ) EXTENSÃO
Vigência da autorização	30/06/2019 a 30/07/2020
Espécie/linhagem/raça	Ratos – Wistar – <i>Rattus norvegicus</i>
Nº de animais	100 animais (20 Wistar e 80 SHR)
Peso/Idade	250 a 350g/60 dias
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UFMA

*Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho*  
 Presidente da Comissão de Ética no uso de Animais – CEUA/UFMA