



**Universidade Federal do Maranhão**  
**Pró-Reitora de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação**  
**Programa de Pós-Graduação em Educação Física**  
**Mestrado Acadêmico**

**PPGEF**  
Programa de Pós-Graduação  
em Educação Física

**EFEITO DA COMBINAÇÃO DO TREINAMENTO FÍSICO  
AERÓBIO E CARVACROL SOBRE MODULAÇÃO DO  
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA NA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

**DAIANE PEREIRA DA SILVA**

**São Luís**  
**2022**

**DAIANE PEREIRA DA SILVA**

**EFEITO DA COMBINAÇÃO DO TREINAMENTO FÍSICO  
AERÓBIO E CARVACROL SOBRE MODULAÇÃO DO  
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA NA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

Área de Concentração: Biodinâmica do Movimento Humano

Linha de Pesquisa: Atividade Física Aplicada As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (L1)

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

Prof. Dr. Herikson Araújo Costa (Coorientador)

**São Luís  
2022**

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

PEREIRA DA SILVA, DAIANE.

EFEITO DA COMBINAÇÃO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E  
CARVACROL SOBRE MODULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINAALDOSTERONA NA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA / DAIANE PEREIRA DA SILVA. - 2022.

56 p.

Coorientador(a): Herikson Araújo Costa.

Orientador(a): Rachel Melo Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Educação  
Física/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO, 2022.

1. Carvacrol. 2. Hipertensão. 3. Sistema renina angiotensina-  
aldosterona. 4. Treinamento físico aeróbio.

I. Araújo Costa, Herikson. II. Melo Ribeiro, Rachel.

III. Título.

**DAIANE PEREIRA DA SILVA**

**EFEITO DA COMBINAÇÃO DO TREINAMENTO FÍSICO  
AERÓBIO E CARVACROL SOBRE MODULAÇÃO DO  
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA NA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, defesa para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

A Banca Examinadora de Defesa da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Prof. Dra. Rachel Melo Ribeiro (Orientadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dra. Débora Luana Ribeiro Pessoa (Examinador-Externo)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Carlos Jose Moraes Dias (Examinador-Interno)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Thiago Teixeira Mendes (Examinador-Interno)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Antônio Carlos Romão Borges (Examinador-Suplente)  
Universidade Federal do Maranhão

São Luís  
2022

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais, José Pereira da Silva e Rosália Pereira da Silva, que nunca mediram esforços para proporcionar acesso à educação, sempre com dedicação e sabedoria.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por nos conceder o dom da vida conduzindo-nos sempre com sabedoria, permitindo caminhar na pós-graduação com fé e determinação vencendo as diversidades ao lado de pessoas que fizeram esse caminho mais leve.

A minha família agradeço pelo afeto, carinho, orações e cada palavra de incentivo. Aos meus queridos pais, donos da minha eterna gratidão, sem eles, nada disso seria possível. Agradeço imensamente ao apoio e amor incondicional. As minhas queridas irmãs que sempre estiveram do meu lado apoiando e dando forças.

Agradeço a família que me acolheu em São Luís, em nome do seu Jusselino Moreno Costa e Antônia Auricélia Araujo Costa, pois sem eles essa jornada teria sido mais árdua.

Ao Prof. Dr. Herikson Araújo Costa (meu Coorientador) que me apresentou a Prof. Dr<sup>a</sup>. Rachel Melo Ribeiro, a qual ceitou o desafio de me orientar no desenvolvimento desta pesquisa. Ambos colaboraram de forma significativa com meu amadurecimento científico durante todo o processo de formação. Nunca mediram esforços para ensinar, corrigir e orientar no caminho certo.

Aos Prof. Dr. Thiago Mendes e Prof. Dr. Carlos José Moraes Dias pelo apoio e incentivo de sempre. A Vicenilma de Andrade Martins e ao Jhônata Moura, pelo companheirismo, incentivo e ajuda nessa jornada.

Muito obrigada!

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito da combinação do treinamento físico aeróbio e carvacrol sobre modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na hipertensão arterial sistêmica. **Método:** Foram utilizados seis grupos, cada um com seis animais: G1- Wistar- controle normotenso tratado com sorbitol; G2- SHR- controle hipertenso tratado com sorbitol; G3- SHR- tratado com losartana (50mg); G4- SHR- tratado com Carvacrol (20mg); G5-SHR- treinado com exercício aeróbio 60 minutos; G6-SHR- tratado com Carvacrol (20mg) + 60 minutos de exercício aeróbio. Os animais receberam tratamento com administração por gavagem durante 4 semanas e um protocolo de exercício físico aeróbio sendo a intensidade ajustada a cada semana e com registro semanal de peso, consumo de ração, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média. Ao final do tratamento, foram realizadas dosagens bioquímicas sanguíneas para parâmetros renais, hepáticos, lipídicos e dosagens séricas de angiotensina 1-7 e ECA I. **Resultados:** Observamos que o tratamento proposto foi capaz de reduzir níveis pressóricos dos animais hipertensos, sendo a hipertensão controlada após 4 semanas de intervenção. O grupo ExerCarv, apresentou maiores magnitudes de redução da PA, quando comparado aos demais grupos, apresentando valores pressóricos de PAS  $122,0 \pm 3,8$  mmHg, PAD  $97 \pm 3,0$  mmHg, PAM  $105,5 \pm 2,3$  mmHg. Ainda, o grupo ExerCarv ocasionou reduções nos níveis de TG, CT, VLDL, TG/HDL e CT/HDL assim como, nos níveis de ureia e AST. O tratamento isolado com carvacrol, assim como sua combinação com treinamento físico aeróbio, foram capazes de reduzir atividade da ECA I em comparação com o grupo SHR com  $p < 0,001$ . A Ang 1-7 não apresentou aumento, porém não diferiu estatisticamente dos animais normotensos. **Discussão:** Nossos achados evidenciam que quatro semanas de treinamento físico aeróbio combinado com administração via oral de carvacrol 20mg/kg/dia mostra ação anti-hipertensiva. Com melhoras nos níveis lipídicos e em marcadores da função hepática e função renal. Ainda, sugere-se que o carvacrol combinado com treinamento aeróbio, exerça ação anti-hipertensiva por inibição da ECA I modulando assim o SRAA, sem influência do braço contrarregulador da Ang 1-7. **Conclusão:** Quatro semanas de tratamento com carvacrol combinado com treinamento físico aeróbio mostraram efeito anti-hipertensivo, associado com inibição da ECA. Além disso, o tratamento melhorou os parâmetros renais, hepáticos e lipídicos.

**Palavras-Chave:** Carvacrol; Treinamento físico aeróbio; sistema renina-angiotensina-aldosterona; Hipertensão.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effect of the combination of aerobic physical training and carvedilol on modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in systemic arterial hypertension. **Method:** 6 groups were used, each with 6 animals: G1- Wistar-normotensive control treated with sorbitol; G2- SHR hypertensive control treated with sorbitol; G3- SHR- treated with losartan (50mg); G4- SHR- treated with carvedilol (20mg); G5-SHR- trained with 60 minutes aerobic exercise; G6-SHR- treated with carvedilol (20mg) + 60 minutes of aerobic exercise. The animals received treatment with administration by gavage for 4 weeks and a protocol of aerobic exercise being the intensity adjusted each week and with weekly recording of weight, feed consumption, heart rate, systolic, diastolic and mean blood pressure. At the end of treatment, biochemical measurements were performed for renal, hepatic, lipid parameters and serum levels of angiotensin 1-7 and ACE I. **Results:** of the hypertensive animals, and the hypertension was controlled after 4 weeks of intervention. The ExerCarv group presented greater magnitudes of BP reduction, when compared to the other groups, presenting pressure values of SBP  $122.0 \pm 3.8$  mmHg, DBP  $97 \pm 3.0$  mmHg, MAP  $105.5 \pm 2.3$  mmHg. Furthermore, the ExerCarv group caused reductions in TG, CT, VLDL, TG/HDL and CT/HDL levels, as well as urea and AST levels. The treatment with carvedilol alone, as well as its combination with aerobic physical training, were able to reduce ACE I activity compared to the SHR group with  $p < 0.001$ . Ang 1-7 showed no increase, but did not differ statistically from normotensive animals. **Discussion:** Our findings show that four weeks of aerobic physical training combined with oral administration of carvedilol 20mg/kg/day shows antihypertensive action. With improvements in lipid levels and markers of liver and kidney function. Furthermore, it is suggested that carvedilol combined with aerobic training exerts antihypertensive action by inhibiting ACE I, thus modulating the RAAS, without the influence of the counter-regulatory arm of Ang 1-7. **Conclusion:** Four treatments of carvedilol of intensive aerobic exercise training with anti-hyper effect combined with combined weeks of ACE. In addition, the treatment improved liver and lipid parameters.

**Keywords:** Carvedilol; Aerobic physical training; renin-angiotensin-aldosterone system; Hypertension.



## LISTA DE ABREVIações

<b>Ang 1-7</b>	Angiotensina (1-7)
<b>Ang I</b>	Angiotensina I
<b>Ang II</b>	Angiotensina II
<b>AT<sub>1</sub>R</b>	Receptor de Ang II
<b>AT<sub>2</sub>R</b>	Receptor de Ang II
<b>DC</b>	Débito Cardíaco
<b>ECA</b>	Enzima Conversora de Angiotensina
<b>ECA2</b>	Enzima Conversora de Angiotensina 2
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>MAS</b>	Receptor de Ang (1-7)
<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>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Simpático
<b>SRAA</b>	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação da ação de ECA/Ang II e Angiotensina 1-7.....	20
<b>Figura 2:</b> Estrutura química do Carvacrol.....	22
<b>Figura 3:</b> Desenho Experimental.....	29
<b>Figura 4:</b> Efeito do tratamento oral com carvacrol combinado com treinamento físico aeróbio sobre consumo de ração e evolução ponderal. ....	33
<b>Figura 5:</b> Efeito do treinamento físico aeróbio sobre o desempenho físico de animais espontaneamente hipertensos.....	34
<b>Figura 6:</b> Efeito do tratamento oral com carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca de ratos SHR.....	35
<b>Figura 7:</b> Efeito do tratamento oral com carvacrol combinado com treinamento aeróbio sobre a pressão arterial de ratos SHR. ....	38
<b>Figura 8:</b> Efeito do tratamento oral do carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre os níveis séricos de ECA I.....	40
<b>Figura 9:</b> Efeito do tratamento oral do carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre os níveis séricos de Ang 1-7.....	41

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Classificação da pressão arterial de acordo com as Diretrizes Brasileira de Hipertensão ..... 17

**Tabela 2:** Efeito do tratamento carvedilol combinado ao treinamento físico aeróbio sobre parâmetros bioquímicos séricos em animais SHR. .... 39

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
2.1	Objetivo Geral	14
2.2	Objetivos Específicos	14
<b>3</b>	<b>HIPÓTESES</b>	<b>15</b>
3.1	Hipótese 1	15
3.2	Hipótese nula	15
<b>4</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>16</b>
4.1	Mecanismos de controle da pressão arterial	16
4.2	Hipertensão Arterial Sistêmica	16
4.2.1	Classificação e epidemiologia	16
4.2.2	Fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica	18
4.2.3	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	18
4.2.3	Ratos espontaneamente hipertensos como modelo experimental na hipertensão essencial humana	20
4.3	Carvacrol	22
4.3.1	Uso do carvacrol no tratamento da HAS	23
4.4	Adaptações ao exercício físico aeróbio	24
4.4.1	Adaptações aguda do exercício físico aeróbio sobre pressão arterial	24
4.4.2	Adaptações crônica do exercício físico aeróbio sobre pressão arterial	25
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODO</b>	<b>28</b>
5.1	Animais	28
5.2	Delineamento experimental	28
5.3	Avaliação do consumo de ração e evolução ponderal	29
5.4	Protocolo de Treinamento Aeróbio	29
5.5	Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca	30
5.6	Avaliação de parâmetros bioquímicos séricos	30
5.6.1	Concentrações séricas de Ang (1-7) e ECA	31
5.7	Análise estatística	31
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>32</b>
6.1	Carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre consumo de ração e evolução ponderal	32
6.2	Carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre o desempenho físico	33
6.3	Carvacrol combinado a treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca	34

6.4	Efeito do tratamento oral com carvedilol combinado com treinamento físico aeróbio sobre a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos.....	35
6.5	Carvedilol combinado a exercício aeróbio sobre parâmetros bioquímicos .....	38
6.6	Carvedilol combinado ao treinamento aeróbio sobre a ECA I e Ang (1-7).....	39
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>45</b>
<b>10</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>
	<b>Anexo .....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica conhecida por apresentar níveis sustentados e elevados de Pressão Arterial (PA), sendo uma patologia silenciosa com morbimortalidade preocupante, considerada um problema de saúde pública de diagnóstico geralmente tardio (ROSÁRIO *et al.*, 2009; MEIRA *et al.*, 2017).

Atualmente, existe um amplo arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAS, sendo os medicamentos Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA) uma das classes utilizadas para o tratamento dessa patologia (POWERS; GREENE; BALFE, 2011). A losartana faz parte desse grupo e segue sendo um dos medicamentos comumente 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).

Nos últimos anos, o notável avanço científico na bioprospecção de produtos naturais envolvendo plantas usadas tradicionalmente como medicinais e seus metabólitos secundários, proporcionou a descoberta de diversos fitoquímicos com potencial de tratar a HAS (TOMAZZONI *et al.*, 2006; BAKKALI *et al.*, 2008; MELO *et al.*, 2010; RAJPUT *et al.*, 2018; SAMAHA *et al.*, 2019). Dentre os diversos compostos já reportados 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 monoterpeneo presente nos óleos essenciais, oriundo do orégano (*Origanum vulgares*, *Origanum dictamnus* e *Origanum majorana*) e tomilho (*Thymus vulgaris*, *Thymus capitatus* e *Thymus serpyllum*) (BASER, 2008; SANTOS *et al.*, 2011; SUNTRES *et al.*, 2015). Entre as ações biológicas do carvacrol, destacam-se as propriedades anti-inflamatória (LIU *et al.*, 2018) e antioxidante (BELLÉS *et al.*, 2019). Em relação a suas propriedades sobre o sistema cardiovascular, foi possível observar ação vasorelaxante e efeito hipotensor em ratos (AYDIN *et al.*, 2007; DANTAS *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) é um ponto chave para o controle da hipertensão (REN *et al.*, 2016). Do SRAA, destacam-se a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), capaz de transformar Angiotensina I (Ang I) em Angiotensina II (Ang II), sendo esse um

peptídeo que estimula a vasoconstrição, levando ao aumento da pressão arterial (PA), e por fim, a Angiotensina 1-7 (Ang 1-7) que é um agente que desempenha função vasodilatadora e cardioprotetora, proporcionando redução da PA.

Em continuidade, sabe-se que o aumento do nível de Ang 1-7 durante a inibição da ECA I e o bloqueio do receptor AT<sub>1</sub>R (receptor da Ang II) pode resultar na ativação dos receptores MAS (receptor de Ang 1-7) e na indução de efeitos anti-hipertensivos e cardioprotetores (PESSÔA *et al.*, 2013).

Nesse sentido, trabalhos desenvolvidos recentemente por nosso grupo de pesquisa, mostram que a administração oral de carvacrol diariamente, associado ou não ao treinamento aeróbio, reduziu a PA de animais espontaneamente hipertensos (SHR), sugerindo efeito anti-hipertensivo comparáveis a amlodipina e losartana, drogas empregadas como padrão de tratamento anti-hipertensivo, com efeitos promissores sobre a expressão gênica dos receptores AT<sub>1</sub> e MAS em tecido renal, apontando uma provável interação do carvacrol com o SRAA (COSTA *et al.*, 2021; DIAS *et al.*, 2022).

Paralelamente à terapia medicamentosa, tem-se o treinamento físico aeróbio, o qual já é consenso na literatura os seus efeitos sobre a PA, atuando na prevenção e tratamento da HAS, modulando a atividade do SRAA, como demonstrado em vários estudos pré-clínicos (PESCATELLO *et al.*, 2004; FERNANDES *et al.*, 2012; SHAH *et al.*, 2012; ALMEIDA *et al.*, 2020) e estudos clínicos (JONES *et al.*, 2006; PESCATELLO *et al.*, 2007; MAGALHÃES *et al.*, 2020). Adicionalmente, estudos mostram que o treinamento aeróbio pode induzir a mecanismos cardioprotetores e anti-hipertensivos associados a reduções na atividade da ECA I e nos níveis de Ang II (NEGRÃO; MIDDLEKAUFF, 2008; KAR *et al.*, 2010), além de aumentar a expressão de Ang 1-7 (FILHO *et al.*, 2008).

Diante do exposto, ainda são limitados estudos que abordem o efeito do carvacrol e sua combinação com treinamento físico aeróbio na hipertensão arterial sistêmica, bem como seu possível efeito na modulação do SRAA. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da combinação do treinamento físico aeróbio e carvacrol sobre níveis pressóricos de SHR, avaliação bioquímica sérica de parâmetros lipídicos, além do efeito sobre a ECA I e Ang 1-7. Esses resultados são úteis para respaldar o carvacrol como fitoquímico promissor como matéria prima na geração de novos medicamentos anti-hipertensivos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da combinação do treinamento físico aeróbio e carvedilol sobre modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na hipertensão arterial sistêmica.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar efeito da combinação treinamento físico aeróbio e carvedilol quanto ao consumo de ração e evolução ponderal de SHR;
- Mensurar os padrões hemodinâmicos de SHR tratados com carvedilol e submetidos ao treinamento físico aeróbio;
- Analisar o efeito da combinação treinamento físico aeróbio e carvedilol sobre os parâmetros bioquímicos séricos em SHR;
- Quantificar o efeito da combinação treinamento físico aeróbio e carvedilol sobre a atividade da ECA I e Ang 1-7.



### **3 HIPÓTESES**

#### **3.1 Hipótese 1**

Espera-se que a interação do carvedilol com treinamento físico aeróbio reduza a pressão arterial de maneira mais proeminente, aumente a síntese de angiotensina (1-7) e reduza as concentrações séricas da enzima conversora de angiotensina (ECA), regulando os níveis de pressão arterial em SHR.

#### **3.2 Hipótese nula**

Espera-se que a interação do carvedilol com treinamento físico aeróbio não aumente a síntese de angiotensina (1-7) e não reduza as concentrações séricas da enzima conversora de angiotensina (ECA), não alcançando a regulação dos níveis de pressão arterial em SHR.

## **4 REFERENCIAL TEÓRICO**

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

A regulação da PA é mediada por diversos mecanismos fisiológicos, dentre eles temos atuação a nível vascular, neural e hormonal. A nível vascular podemos destacar a participação dos vasos sanguíneos, possuindo capacidade de autoajuste do seu diâmetro, promovendo alterações no fluxo sanguíneo e na PA. Essas modificações estão ligadas diretamente a capacidade contrátil da musculatura lisa vascular, tendo participação significativa do endotélio nesse controle. Assim, o óxido nítrico é considerado o principal fator vasorrelaxante derivado do endotélio, seguido do fator hiperpolarizante, prostaciclina, e espécies reativas de oxigênios, sendo os principais fatores de contração derivados do endotélio (CARVALHO *et al.*, 2001; PEREIRA, 2019).

Estas substâncias liberadas pelo endotélio vascular, atuam promovendo vasodilatação e/ou vasoconstrição, controlando o diâmetro dos vasos e da resistência vascular, contribuindo assim com a regulação da PA (CARVALHO *et al.*, 2001; KIM *et al.*, 2013).

A regulação a nível neural, atua sobre atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) associado aos barorreceptores e quimiorreceptores. 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, 2010). No coração modulam o DC por meio da atividade inotrópica e cronotrópica, e nos vasos atuam sobre a RVP (WAISMAN, 2018).

### **4.2 Hipertensão Arterial Sistêmica**

#### **4.2.1 Classificação e epidemiologia**

A HAS é uma doença crônica não transmissível de caráter multifatorial caracterizada por apresentar nível pressóricos elevados e sustentados da PA. A HAS quando não controlada, leva a danos a órgãos alvos, distúrbios metabólicos,

alterações funcionais, infarto agudo do miocárdio e doenças renais crônicas (MALACHIAS *et al.*, 2016; BARROSO *et al.*, 2021). A HAS é um problema de saúde pública tanto no Brasil como no mundo (BRASIL, 2013; MEIRA *et al.*, 2017).

Segundo Barroso *et al.* (2021), a HAS caracteriza-se por apresentar elevação persistente da PA, ou seja Pressão Arterial Sistólica (PAS) igual ou superior que 140mmHg e Pressão Arterial Diastólica (PAD) superior ou igual a 90 mmHg, sendo possível classifica-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 as Diretrizes 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.* (2021).

Estudos mostram que a HAS está relacionada com diversos fatores, como elevada prevalência na população, atribuída ao crescimento da população mundial, envelhecimento populacional, além da exposição a comportamentos de risco, como os maus hábitos alimentares, sedentarismo, consumo de tabaco, álcool, e exposição crônica ao estresse, bem como fatores genéticos e socioeconômico (MALACHIAS *et al.*, 2016; LOBO *et al.*, 2017; SANTIAGO *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021).

Assim, 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 tem essa doença sob controle. Mesmo sendo facilmente diagnosticada, prevenida e tratada, ela progride como uma das principais causas de morte no país. Vale ressaltar, que ela apresenta um 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).

#### **4.2.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica**

A fisiopatologia da HAS envolve alterações no controle nos mecanismos rápidos (barorreflexo), aumento do Débito Cardíaco (DC) e Resistência Vascular Periférica (RVP), maior ativação simpática, disfunções endoteliais e alterações no SRAA (MACHADO; GOMES; QUEIROZ, 2018; LIMA, 2021).

Assim, o aumento da descarga adrenérgica através da estimulação simpática, ocasiona aumento do DC, e conseqüentemente aumento da PAS. E 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 ou associada (SILVERTHORN, 2010), predispondo para o desenvolvimento de doença coronariana, aterosclerose e doença renal crônica, levando a um fator determinante para o surgimento prematuro de morbidade e mortalidade cardiovascular. Desse modo, é extremamente importante o conhecimento fisiopatológico da doença para desenvolvimento de novas terapias para o tratamento medicamentoso ou não dessa patologia (GIOSIA *et al.*, 2018; MACHADO; GOMES; QUEIROZ, 2018).

#### **4.2.3 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

O SRAA é conhecido por apresentar regulação fisiológica da PA, controlando alterações hidroeletrólíticas. Os principais elementos do SRAA são: renina, angiotensinogênio, Ang I, ECA, Ang II e Ang 1-7 (CALZERRA *et al.*, 2018; TOUYZ; MONTEZANO, 2018).

A enzima renina, é sintetizada e liberada pelas células justaglomerulares dos rins, que agem através de estímulos incluindo o aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), a renina realiza a clivagem do angiotensinogênio, um peptídeo liberado pelo fígado, em Ang I, que por sua vez sofrerá ação da ECA, produzida na superfície do endotélio pulmonar que converte a Ang I em Ang II, além de degradar a bradicinina em fragmentos inativos, aumentando assim, a produção de um potente vasoconstrictor, a Ang II, e simultaneamente, degradando uma substância natriurética e vasodilatadora, a bradicinina (KURTZ, 2011; REN *et al.*, 2016).

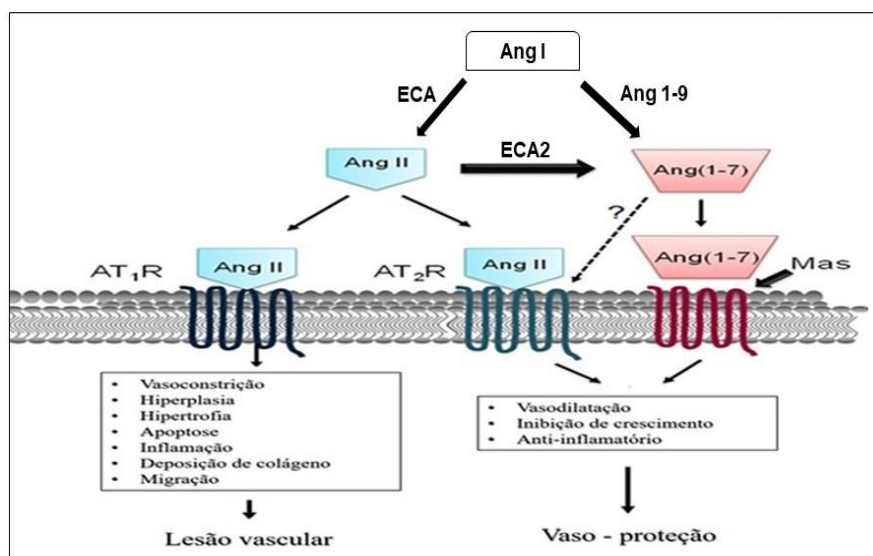
Embora não seja considerado um fator limitante para a síntese de Ang II, a ECA, todavia, é a maior e, certamente, o determinante final da existência dos níveis de Ang II na circulação e em tecidos. Contudo, ação inibitória da ECA pode promover redução na PA, através da interferência na redução da conversão de Ang I em Ang II e pela inibição da degradação da bradicinina, diminuindo assim a resistência vascular periférica (RVP) (SANJULIANI *et al.*, 2011).

Assim, a Ang II pode realizar ação através de dois receptores distintos acoplados a proteína G o AT<sub>1</sub>R e AT<sub>2</sub>R (PATEL *et al.*, 2017). A ativação dos receptores AT<sub>1</sub>R estão relacionados a regulação fisiológica sistêmica e da homeostase, através da vasoconstrição, em condições disfuncionais está associado ao aumento do estresse oxidativo, inflamação e desenvolvimento de doenças cardiovasculares (TÓTH *et al.*, 2018). Os AT<sub>2</sub>R têm efeitos opostos aos AT<sub>1</sub>R, onde sua ativação estimula a vasodilatação e efeitos anti-inflamatórios, levando assim a modulação de doenças cardiovasculares, progressão das ateroscleroses e regulação da PA (KURTZ, 2011; WANG *et al.*, 2017; MILLER; ARNOLD, 2019).

A Ang II circulante age na 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).

Contudo, no SRAA existe um braço vasodilador, que se caracteriza pelo heptapeptídeo Ang 1-7 que se opõe às ações deletérias da ECA/Ang II. A Ang 1-7 é formada a partir da degradação de Ang II por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) e Ang I por meio da angiotensina (1-9). A Ang 1-7 atua em receptores específicos (receptor Mas), exercendo função vasoprotetora, cardioprotetora e anti-inflamatória, podendo diminuir a PA (TOUYZ; MONTEZANO, 2018). A Figura 2 abaixo, apresenta um resumo da ação da ECA/Ang II e Ang 1-7.



Fonte: Touz; Monteiro (2018)

**Figura 1:** Representação da ação de ECA/Ang II e Angiotensina 1-7.

Diante disso, a hiperatividade do SRAA compõe uma das vias da fisiopatologia da HAS e de outros fatores como aterosclerose e disfunção endotelial. Os mecanismos contrarreguladores desse sistema, parecem estar ligados a interação Ang 1-7 - Mas, bem como a mecanismos inibitórios da ECA e receptores AT<sub>1</sub>R (GIESTAS; RAMOS, 2010; OPARIL *et al.*, 2018).

#### 4.2.3 Ratos espontaneamente hipertensos como modelo experimental na hipertensão essencial humana

Estudos sobre hipertensão em modelos animais que melhor mimetize a hipertensão essencial no ser humano, é um passo importante para melhor

compreensão da fisiopatologia, bem como desenvolvimento de novas terapias que auxiliem no controle da PA.

Assim, Okamoto & Aoki (1963) introduziram um novo modelo experimental de hipertensão, sem que nenhum recurso fisiológico, farmacológico ou cirúrgico fosse necessário. Os ratos espontaneamente hipertensos (SHR), foram desenvolvidos por uma reprodução genética. Desde então, os SHR são reconhecidos como um excelente modelo de hipertensão experimental e pode servir como modelo de estudos clínicos da hipertensão essencial humana.

Esse modelo experimental configura um dos modelos mais estudados na literatura, devido, principalmente, à similaridade da sua fisiopatogênica com a hipertensão essencial em humanos, embora a hipertensão em humanos não seja causada exclusivamente por fatores genéticos (OKAMOTO; AOKI, 1963). A semelhança entre a hipertensão humana observada no SHR, inclui: predisposição genética para hipertensão sem etiologia específica, o aumento da resistência periférica total sem expansão de volume, igual resposta a tratamentos com drogas (TRIPPODO; FROHLICH, 1981).

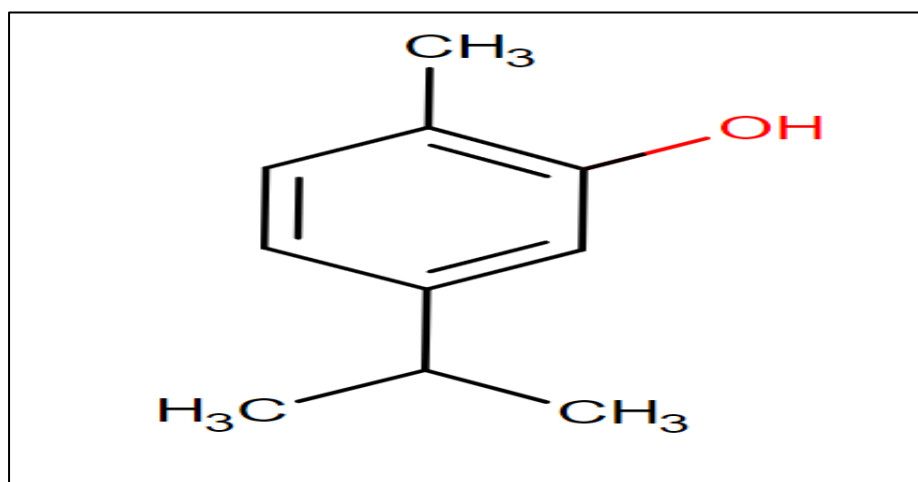
Estudos mostram que os animais SHR, começam a desenvolver hipertensão a partir da quinta semana de vida, apresentando valores pressóricos que caracterizam a hipertensão entre 7<sup>a</sup> e 15<sup>a</sup> semanas com níveis pressóricos altos estabilizados entre 20<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas de idade, com média da pressão arterial sistólica para SRH de aproximadamente 190 – 200 mmHg, comparada com 115-130 mmHg para os animais wistar (ZICHA; KUNES, 1999; YAMORI, 2013).

Nesse 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. 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). Assim, 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).

### 4.3 Carvacrol

O carvacrol é um monoterpreno produzido por plantas aromáticas, oriundo do orégano (*Origanum vulgares*, *O. dictamnus* e *O. majorana*) e tomilho (*Thymus vulgaris*, *T. capitatus* e *T. serpyllum*). O carvacrol é usado em concentrações como ingrediente aromatizante e conservantes de alimentos, assim como ingredientes de fragrância em formulações cosméticas. Contudo, nos últimos anos estão sendo realizadas estudos para estabelecer ações biológicas do carvacrol para aplicações clínicas (SANTOS *et al.*, 2011; SUNTRES *et al.*, 2015).

O carvacrol ou 2-metil-5-(1-metiletil)- fenol, tem fórmula molecular  $C_{10}H_{14}O$ , com massa molecular de 150 g/mol, sendo um líquido amarelo em temperatura ambiente (LLANA-RUIZ-CABELLO *et al.*, 2014).



Fonte: (SOUZA; FERRAZ-FREITAS, 2016).

**Figura 2:** Estrutura química do Carvacrol.

Acerca do grande avanço científico sobre síntese de novas moléculas derivadas de produtos naturais, o carvacrol representa grande possibilidade de modificações estruturais, sendo realizada pela introdução de grupos 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 (MELO *et al.*, 2010; RAJPUT *et al.*, 2018).

A literatura tem mostrado múltiplas atividades biológicas do carvacrol, tais como, antimicrobiana, antifúngica (LIU *et al.*, 2017; GONELIMALI *et al.*, 2018), anti-



proliferativa (ARUNASREE, 2010; BARANAUSKAITE *et al.*, 2017), anti-inflamatória (LIU *et al.*, 2019), antioxidante, agindo sobre os radicais livres, produzindo estabilidade eletrônica (BELLÉS *et al.*, 2019), e ações anti-hipertensivas (AYDIN *et al.*, 2007; DANTAS *et al.*, 2015).

#### 4.3.1 Uso do carvacrol no tratamento da HAS

Estudos demonstram ações dos monoterpenos em diferentes atividades farmacológicas, evidenciando alguns mecanismos de ação sobre o sistema cardiovascular e efeito hipotensor do carvacrol. Assim, Aydim *et al.* (2007) apresentaram em seu estudo que administração intraperitoneal do carvacrol em animais induzidos pelo tratamento com L-NAME causou imediata ação hipotensora, contudo o experimento foi realizado em animais anestesiados. Logo após, Dantas *et al.* (2015) observou em seu estudo redução da PA em animais normotensos, através da administração do carvacrol por via intravenosa, demonstrando o principal mecanismo de ação os receptores de cálcio transientes voltagem-dependentes.

Assim, o carvacrol é caracterizado como um agonista-antagonista de canais de potencial receptor transitório (TRP) e canais de cálcio dependentes de voltagem. Agindo principalmente no bloqueio dos canais de cálcio voltagem-dependente, diminuindo o influxo de cálcio na célula reduzindo assim a tensão vascular, apresentando ações vasorrelaxantes que estão relacionadas ao controle da PA (DANTAS *et al.*, 2015).

Recentemente, Costa *et al.* (2021) apresentaram em seu estudo que o uso do carvacrol por via oral (20 mg/kg/dia) associado ao treinamento físico aeróbio pode controlar a hipertensão sustentada em ratos SHR, sugerindo efeito anti-hipertensivo comparado ao fármaco anlodipino. Ainda, Dias *et al.* (2022) mostraram em seu estudo que administração oral do carvacrol (20 mg/kg/dia) apresentou efeito anti-hipertensivo, associado a menor resistência vascular periférica e aumento na expressão dos receptores MAS em tecido renal. Contudo, ainda não encontramos estudos na literatura com a proposta em avaliar o carvacrol de maneira isolada ou associada a outras terapias anti-hipertensivas sobre atividade da ECA e da Ang (1-7) na regulação da PA.

## **4.4 Adaptações ao exercício físico aeróbio**

### **4.4.1 Adaptações aguda do exercício físico aeróbio sobre pressão arterial**

O exercício físico caracteriza-se por uma situação de estresse que retira o organismo de sua homeostase, uma vez que, esse estímulo gera um aumento instantâneo do gasto energético, exigindo do organismo como um todo adaptações agudas que possam ajudar a suprir a necessidade metabólica estabelecida. Durante o exercício físico, é esperado aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da ventilação pulmonar e da temperatura interna do corpo (BRUM *et al.*, 2004; CARDOSO *et al.*, 2010). Esses ajustes são classificados como adaptações agudas ao exercício físico.

Assim, as adaptações agudas ao exercício físico aeróbio ressaltam o aumento no aporte de oxigênio e nutrientes para o músculo esquelético, bem como reduções nas concentrações de CO<sub>2</sub> na circulação e na temperatura corporal. No entanto, essas respostas fisiológicas durante o exercício físico são dependentes da intensidade, duração, volume, e a da massa muscular exercitada, sendo maior quanto maiores forem esses fatores (FORJAZ; TINUCCI, 2000; CARPIO-RIVERA *et al.*, 2016).

Durante os exercícios físicos ocorrem vários ajustes, dentre eles, temos o envolvimento do sistema nervoso autônomo (SNA), através da modulação simpática que é desencadeado pela ativação do comando central, mecanorreceptores musculares e, dependendo da intensidade do exercício, metaborreceptores musculares (CIOLAC *et al.*, 2008; CARPIO-RIVERA *et al.*, 2016). Assim, a modulação simpática age nos vasos, permitindo redistribuição do fluxo sanguíneo para áreas metabólicas mais ativas (LIMA *et al.*, 2011; SANTOS; COSTA, 2020).

Diante disso, durante os exercícios físicos observa-se aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e manutenção ou redução da diastólica (CARPIO-RIVERA *et al.*, 2016). Além das adaptações sobre o sistema cardiovascular, os benefícios do exercício aeróbio se estendem desde as adaptações morfológicas, até às adaptações fisiológicas, que envolvem principalmente a manutenção da homeostase hemodinâmica (MCARDLE *et al.*, 2015).

Nesse sentido, além das adaptações fisiológicas durante a execução dos exercícios físicos aeróbios, ocorrem modificações pós-exercício. Essas alterações podem ser denominadas agudos imediatos (quando acontece em associação direta com a sessão de exercícios), agudos tardios (ocorrem ao longo das primeiras 24 ou 48 horas após uma sessão de exercício) e crônicos (resultam da prática regular do exercício físico) (CIOLAC *et al.*, 2008). As alterações pós-exercício caracterizam-se pela redução da pressão arterial durante o período de recuperação, fazendo com que os valores pressóricos observados pós-exercícios permaneçam inferiores àqueles medidos antes do exercício ou mesmo aqueles medidos em um dia controle, sem a execução de exercícios (CARDOSO *et al.*, 2010; CARPIO-RIVERA *et al.*, 2016).

Alguns estudos demonstram que a magnitude desses efeitos sobre a PA pode variar de acordo com a população, sendo mais significativa em indivíduos hipertensos (NEGRÃO, 2001; WALLACE *et al.*, 2003; CASONATTO, 2009). Contudo, alguns autores sugerem que a duração do exercício é um fator determinante para obter um efeito hipotensor prolongado, sendo observado nas práticas agudas mais prolongadas e em intensidades baixa ou moderada (FORJAZ *et al.*, 1998; NEGRÃO, 2001). Diante do exposto, observa-se que mesmo agudamente, o exercício físico tem um papel hipotensor de relevância clínica, principalmente para indivíduos hipertensos, o que sugere que o exercício físico aeróbio deve ser indicado no tratamento não-farmacológico da HAS.

#### **4.4.2 Adaptações crônica do exercício físico aeróbio sobre pressão arterial**

A realização de várias sessões de exercício físico aeróbio, produz adaptações crônicas que podem ser denominadas de respostas ao treinamento físico. Assim, a prática regular de exercícios físicos resulta em importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que influenciam, o sistema cardiovascular, atuando diretamente na prevenção e no tratamento de diversas patologias, entre elas a HAS (PONTES JÚNIOR *et al.*, 2010; KRIEGER, 2013).

Assim, já é consenso na literatura que o exercício físico aeróbio é capaz de melhorar a incidência da HAS, além de apresentar reduções de 27 a 50% no risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (BARROSO *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, o treinamento físico aeróbio possui efeito na redução da PAS/PAD de

consultório em -12,3/-6,1 mmHg e ambulatorial -8,8/-4,9 mmHg. Esses benefícios se justificam, a partir da prática regular de exercícios, assim, as recomendações são que todos os adultos devem praticar pelo menos 150 min/semana de atividades físicas moderadas ou 75 min/semana de vigorosas. Os exercícios aeróbicos (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) podem ser praticados por 30 minutos em 5 a 7 dias por semana (CARVALHO *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021).

Cronicamente ocorre adaptações fisiológicas, que proporciona reduções da hiperatividade simpática, aumentando atividade parassimpática, levando a um melhor controle das variáveis hemodinâmicas, como redução da frequência cardíaca de repouso, redução da resistência vascular periférica, o que resulta em melhor controle sobre a flutuação da pressão arterial, ajudando a diminuir o risco de doenças cardiovasculares (PONTES JÚNIOR *et al.*, 2010; KRIEGER, 2013).

As adaptações, pós-exercício físico aeróbio, estão relacionadas com a combinação da redução da atividade simpática cardíaca e vascular, aumentando o fluxo sanguíneo, reduzindo espécies reativas de oxigênio, aumentando assim atividade de óxido nítrico no endotélio vascular, assim como, aumento da atividade parassimpática, refletindo na redução da resistência vascular periférica (LARSEN; MATCHKOV, 2016). Esses ajustes fazem do treinamento físico aeróbio uma ferramenta não farmacológica, que pode ser usada tanto na prevenção quanto no tratamento da HAS.

Nesse sentido, a literatura apresenta diversos mecanismos de controle sobre a PA, dentre eles temos a modulação na atividade do SRAA. Atuando na redução da atividade da ECA e nos níveis de Ang II (NEGRÃO; MIDDLEKAUFF, 2008; KAR *et al.*, 2010), assim como, aumento na expressão de Ang (1-7), que tem papel de vasodilatação (FILHO *et al.*, 2008; MAGALHÃES *et al.*, 2020). Os bloqueadores do SRAA estão entre os mais eficazes na regulação e tratamento da pressão arterial.

Dessa forma, estudos mostram que a combinação do exercício físico aeróbio com medicamentos anti-hipertensivos como captopril e losartana mostram efeitos anti-hipertensivos e cardioprotetores (CASTRO *et al.*, 2021). Ainda, Costa *et al.* (2021) mostraram em seu estudo que o exercício físico aeróbio em combinação com o monoterpeno carvacrol, sugeriu efeito anti-hipertensivo e

cardioprotetores, contudo, nesse estudo se utilizou como droga anti-hipertensiva padrão o amlodipino. Dessa maneira, ambos os tratamentos medicamentoso ou não-medicamentoso são eficazes e sua combinação potencializa ainda mais a regulação da PA, porém há uma necessidade de mais estudos, sobre as vias de controle da HAS.

## 5 MATERIAIS E MÉTODO

### 5.1 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, sob o protocolo de nº 23115.004102/2019-21.

### 5.2 Delineamento experimental

Os animais Wistar (n = 6) e SHR (n =30), antes de iniciar o experimento foram adaptados e monitorados por um período de 15 dias. Assim, foram submetidos a adaptação por Gavagem (administração oral), contensor para aferição da PA caudal (15 dias) e esteira (07 dias). Logo após, foram subdivididos em 6 grupos, cada um com 6 animais:

G1- Wistar- controle normotenso tratado com sorbitol (Wistar);

G2- SHR- controle hipertenso tratado com sorbitol (SHR-Veículo);

G3- SHR- tratado com losartana ( Los-50mg);

G4- SHR- tratado com Carvacrol (Carv-20mg);

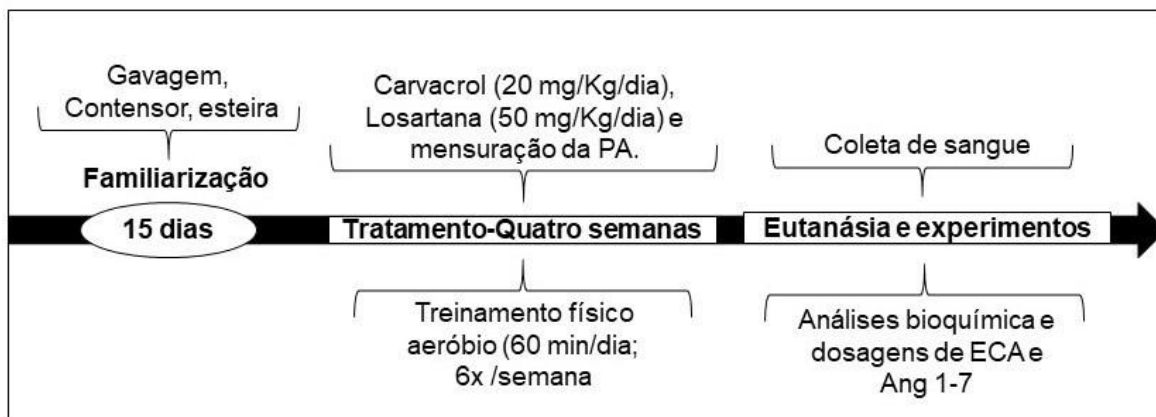
G5-SHR- treinado com exercício aeróbio 60 minutos (Exer-Veículo);

G6-SHR- tratado com Carvacrol (20mg/kg) + 60 minutos de exercício aeróbio (ExerCarv).

O carvacrol foi obtido da Sigma, com massa molecular de 150,217 g/mol e densidade de 0,98 g/ml. O carvacrol foi ressuspenso em solução de sorbitol com as devidas doses do protocolo experimental. Para eutanásia, os animais foram anestesiados com cetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). As carcaças foram

aconditionadas em freezer devidamente identificadas e encaminhada ao Biotério Central da UFMA, de acordo com normas estabelecidas.

### Desenho Experimental



**Figura 3:** Desenho Experimental

### 5.3 Avaliação do consumo de ração e evolução ponderal

Durante o procedimento experimental, o consumo de ração e evolução ponderal dos animais foram avaliados três vezes por semana, utilizando balança analítica, sendo essa verificação posterior à mensuração dos parâmetros hemodinâmicos e anterior à gavagem.

### 5.4 Protocolo de Treinamento Aeróbio

Antes de iniciar o protocolo de treinamento, os animais foram familiarizados em esteira ergométrica (IMBRAMED), sem uso de choque elétrico, por sete dias (30 minutos/dia a 8 m/min). E no décimo dia, os animais realizaram um teste de esforço máximo em esteira ergométrica, começando a 5m/min, com zero grau de inclinação com incrementos de 3 m/min a cada 3 minutos até a fadiga de cada animal. A fadiga foi definida e o teste interrompido quando os animais não mantiveram a corrida de acordo com a velocidade da esteira (ROQUE *et al.*, 2013; QIU *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2018). Apenas os animais dos grupos Exer e ExerCarv realizaram o programa de treinamento físico aeróbico, que consistiu em quatro semanas (6x/semana), com intensidade moderada (55 a 70% da velocidade máxima obtida no teste de esforço máximo), com duração de cinco minutos de aquecimento a 8m/min antes de cada sessão de treino e 55 minutos de treino,

utilizando uma adaptação do programa de treinamento aeróbio contínuo descrito por Jakovljevic *et al.* (2019). A intensidade do treinamento era ajustada a cada semana sendo 10m/min na primeira semana, 12 m/min na segunda, 13 m/min na terceira e 15 m/min na quarta semana.

### **5.5 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca**

A Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Frequência Cardíaca (FC) foram registradas pelo método indireto 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 medidas foi obtida para cada animal. Para a medição da pressão arterial, 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. A aferição da pressão arterial foi realizada durante 4 semanas.

### **5.6 Avaliação 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®).



### **5.6.1 Concentrações séricas de Ang (1-7) e ECA**

A Ang (1-7) e ECA foram medidas com os kits de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) em ratos (Nanjing Jiancheng Bioengineering Institute) de acordo com as instruções do fabricante.

### **5.7 Análise estatística**

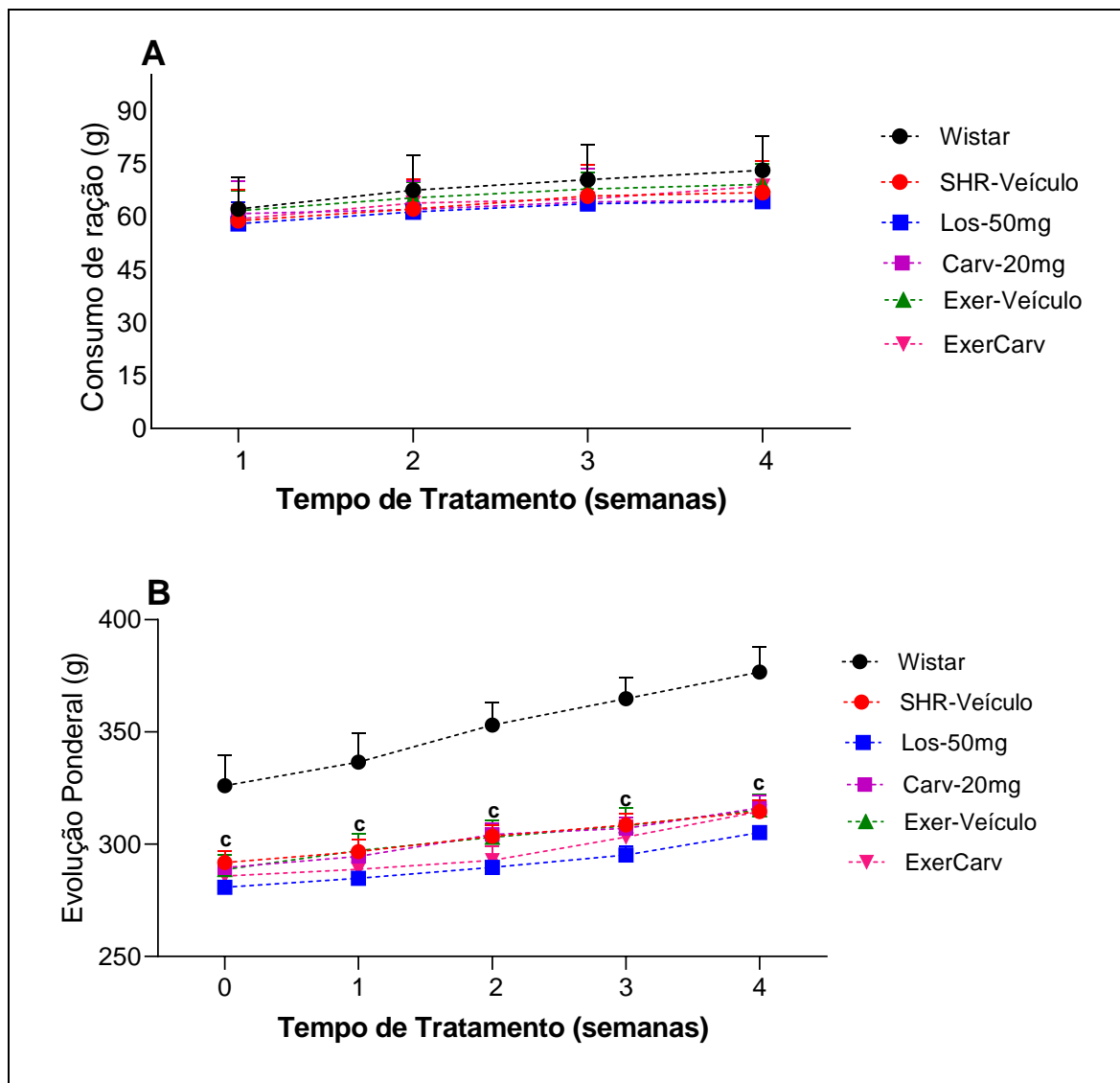
Inicialmente foi realizado teste de normalidade Shapiro-Wilk, os resultados foram apresentados através de média e desvio padrão das médias. Para a análise dos momentos de tratamento, foram utilizados os testes one-way e two way ANOVA com o post-hoc de Tukey, considerando estatisticamente significante o intervalo de confiança de 95% e o  $p \leq 0,05$ . Os dados foram analisados utilizando o software SigmaPlot 14.0.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre consumo de ração e evolução ponderal

A Figura 4 mostra o consumo de ração e a evolução ponderal ao longo das quatro semanas de tratamento, além da comparação com os grupos SHR-Veículo e Wistar controle. Quanto ao consumo de ração, verificou-se que todos os animais apresentaram padrão no consumo de ração ao longo das 4 semanas.

A evolução ponderal também teve um padrão semelhante entre os grupos SHR-Veículo ( $303,7 \pm 9,5$  g), Los-50mg ( $291,1 \pm 9,0$  g), Carv-20mg ( $302,3 \pm 10,4$  g), Exer-Veículo ( $302,5 \pm 11,5$  g) e ExerCarv ( $297,0 \pm 12,3$  g), onde os animais apresentaram aumento de peso até a quarta semana de intervenção, diferindo apenas do grupo Wistar ( $353,3 \pm 21,8$  g). Em conjunto, esses resultados mostram que o carvacrol semelhante a droga padrão losartana não interferiu no consumo de ração e evolução ponderal, além disso os grupos Exer-Veículo e ExerCarv tiveram o mesmo padrão.



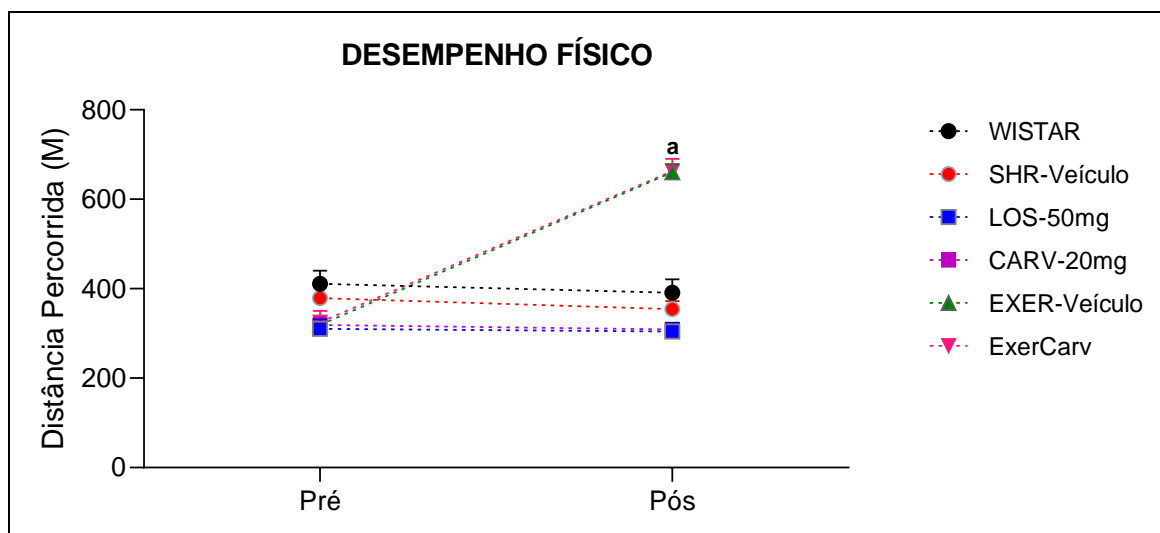
Média  $\pm$  DP; **A**, valores do consumo de ração; **B**, valores da evolução ponderal; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle de hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo tratado com Carvacrol; Exer-Veículo, grupo tratado com exercícios; ExerCarv, grupo tratado com Exercício + Carvacrol; 0- repouso; 1-semana 1; 2-semana 2; 3-semana 3; 4-semana 4; c, comparação com o grupo Wistar; Two-way ANOVA,  $p \leq 0,05$ .

**Figura 4:** Efeito do tratamento oral com carvacrol combinado com treinamento físico aeróbio sobre consumo de ração e evolução ponderal.

## 6.2 Carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre o desempenho físico

A Figura 5 apresenta o efeito do tratamento oral do carvacrol com combinação com treinamento físico aeróbio no desempenho físico (distância percorrida em metros) entre momento basal e pós-treinamento entre os grupos avaliados. Observou-se que o programa de treinamento físico melhorou a

capacidade de corrida, para os animais dos grupos Exer-Veículo e ExerCarv. Por outro lado, não houve mudança no desempenho físico para os demais grupos analisados.

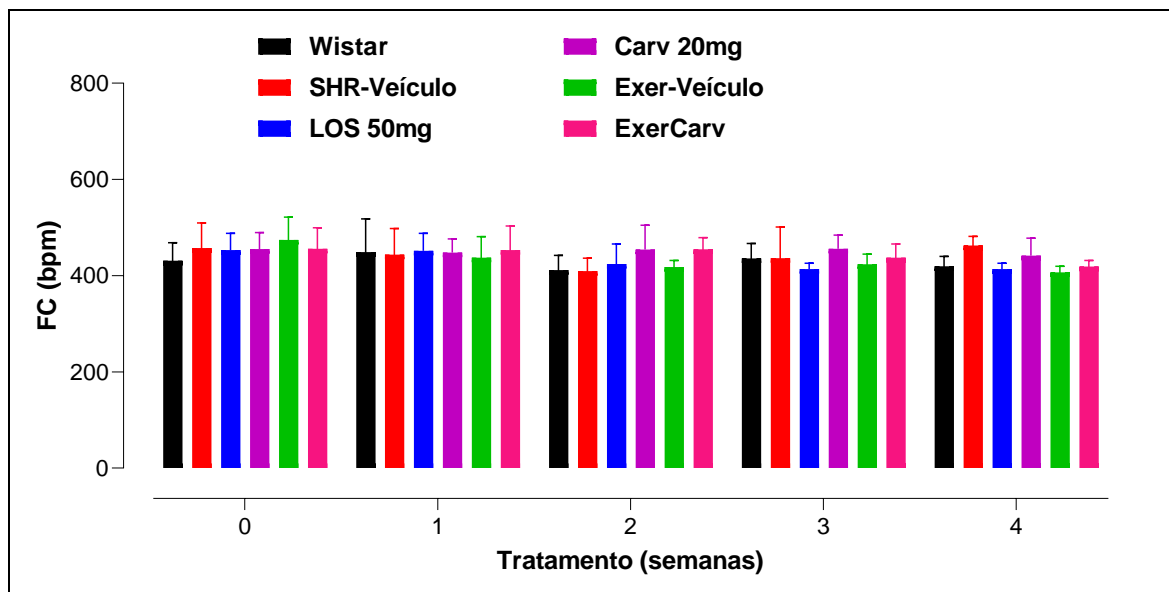


Média  $\pm$  DP; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo tratado com Carvacrol; Exer-Veículo, grupo tratado com exercício; ExerCarv, grupo tratado com Exercício + Carvacrol; **a**, comparação entre momento basal e pós treinamento; two-way ANOVA,  $p \leq 0,05$ .

**Figura 5:** Efeito do treinamento físico aeróbio sobre o desempenho físico de animais espontaneamente hipertensos.

### 6.3 Carvacrol combinado a treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca

A Figura 6 apresenta os resultados da FC. Observou-se que o tratamento oral de carvacrol combinado com treinamento físico aeróbio durante quatro semanas, não apresentou diferença significativa para FC entre os grupos estudados.



Média  $\pm$  DP; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo tratado com Carvacrol; Exer-Veículo, grupo tratado com exercícios; ExerCarv, grupo tratado Exercício + Carvacrol; two-way; 0- repouso; 1-semana 1; 2-semana 2; 3-semana 3; 4-semana 4; two-way ANOVA,  $p \leq 0,05$ .

**Figura 6:** Efeito do tratamento oral com carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca de ratos SHR.

#### 6.4 Efeito do tratamento oral com carvacrol combinado com treinamento físico aeróbio sobre a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos

A Figura 7 apresenta o comportamento da PAS, PAD e PAM em animais tratados com carvacrol 20 mg/Kg/dia combinado com treinamento físico aeróbio, ao longo de quatro semanas.

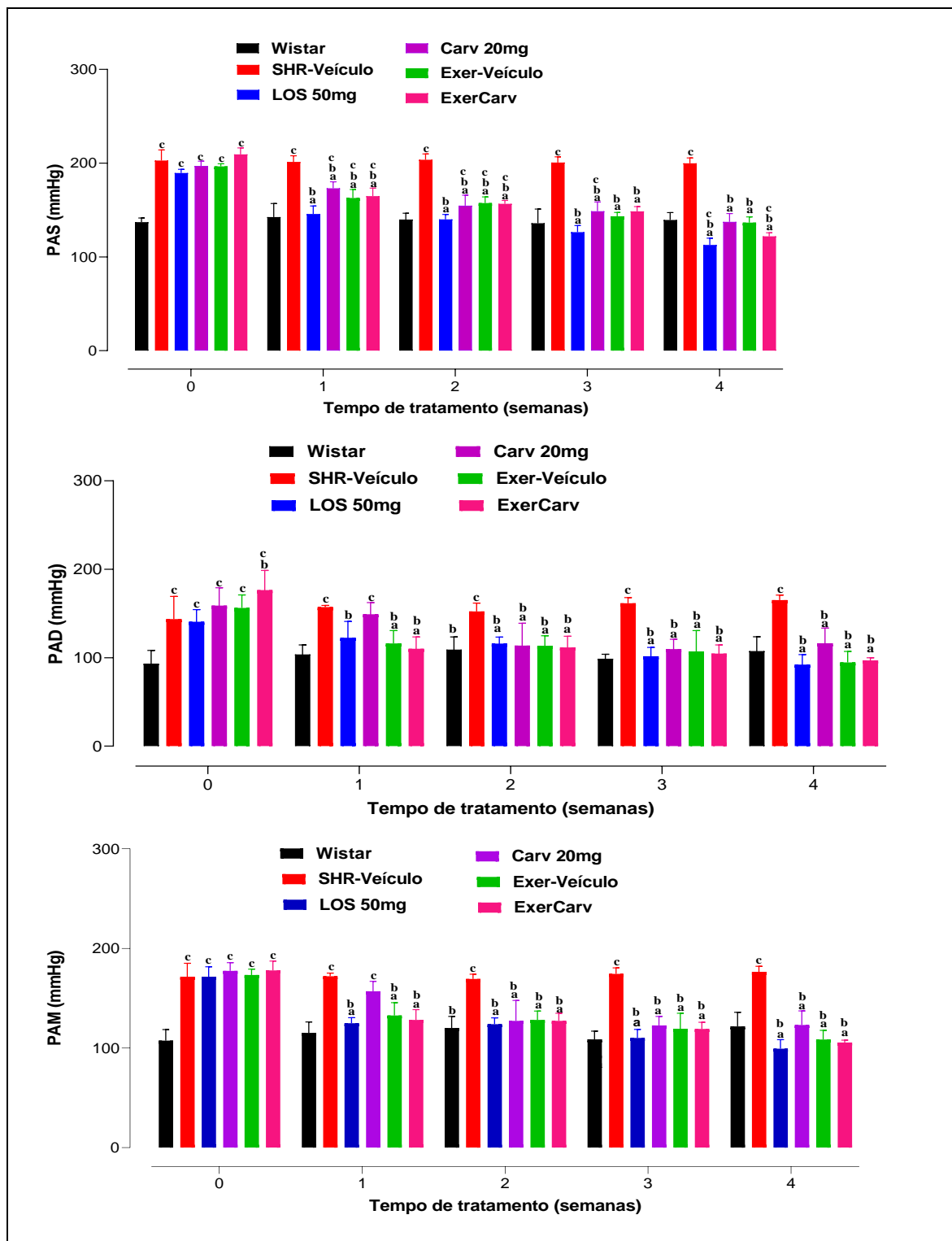
Na PAS, os animais normotensos (Wistar) apresentaram média de ( $139,3 \pm 7,9$  mmHg). Para o grupo ExerCarv ( $164,8 \pm 8,5$  mmHg), observou-se efeito anti-hipertensivo a partir da primeira semana de tratamento quando comparado ao grupo SHR-Veículo ( $201,3 \pm 6,7$  mmHg), onde esse efeito permanece até o 30º dia de tratamento. Além do mais, foi possível observar que o grupo ExerCarv apresentou magnitude de redução da PAS com valores pressóricos semelhantes ao grupo Los-50 mg ( $145,8 \pm 8,5$ ).

Para a PAD verificou-se valores para o grupo wistar ( $107,5 \pm 16,3$  mmHg), com reduções significativas para os grupos Exer-Veículo ( $116 \pm 14,6$  mmHg) e ExerCarv ( $110,2 \pm 13,3$  mmHg) a partir da 1ª semana de tratamento e, ainda, para os grupos Carv-20mg ( $113,7 \pm 25,3$  mmHg) e Los-50mg ( $116,0 \pm 7,4$  mmHg) a partir

da segunda semana, apresentando efeito anti-hipertensivo acentuado no decorrer das quatro semanas em comparação ao grupo SHR-Veículo ( $157,2 \pm 2,0$  mmHg).

Na PAM, os animais normotensos (Wistar) apresentaram valores pressóricos de  $121,7 \pm 14,2$  mmHg. Em relação ao efeito anti-hipertensivo, o grupo Los-50mg ( $99,3 \pm 9,0$  mmHg), Exer-Veículo ( $108,5 \pm 9,3$  mmHg) e ExerCarv ( $105,5 \pm 2,3$  mmHg) destacaram valores pressóricos ótimos, evidenciando redução na PA a partir da primeira semana de intervenção, enquanto o grupo Carv-20mg ( $123,2 \pm 14,2$  mmHg), apresentou redução a partir da segunda semana, quando comparados ao grupo SHR-Veículo ( $176,5 \pm 5,5$  mmHg) no decorrer das quatro semanas de tratamento.

De forma geral, os resultados obtidos para os parâmetros hemodinâmicos, evidenciam que o grupo ExerCarv apresentou diferença significativa nos valores pressóricos deste a primeira semana de intervenção para a PAS, PAD e PAM, enquanto o grupo Carv-20mg de forma individualizada, promoveu redução para a PAD e PAM a partir da segunda semana, indicando que o tratamento combinado (ExerCarv) é mais eficaz para o controle da hipertensão, atingindo valores ótimos de PA, comparáveis aos valores já esperados e obtidos pelos animais normotensos e pelos tratados com a droga anti-hipertensiva losartana.



Média  $\pm$  DP; **A**, valores da pressão arterial sistólica; **B**, valores da pressão arterial diastólica; **C**, valores da pressão arterial média; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo tratado com Carvacrol; Exer-Veículo, grupo tratado com exercícios; ExerCarv, grupo tratado Exercício + Carvacrol; 0- repouso; 1- semana 1; 2- semana 2; 3- semana 3; 4- semana 4; **a**, comparação tempo com repouso; **b**, comparação com o grupo SHR controle; **c**, comparação com o grupo wistar; two-way ANOVA  $\leq 0,05$ .

**Figura 7:** Efeito do tratamento oral com carvedilol combinado com treinamento aeróbico sobre a pressão arterial de ratos SHR.

### **6.5 Carvedilol combinado a exercício aeróbico sobre parâmetros bioquímicos**

Na 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 reduções nos níveis de TG para os grupos Carv-20mg, Exer-Veículo, ExerCarv. Em continuidade, os grupos Exer-Veículo e ExerCarv apresentaram reduções para os níveis VLDL, TG/HDL, CT/HDL em comparação aos demais grupos e somente o grupo ExerCarv apresentou diferença significativa para os parâmetros CT com decréscimos proeminentes.

Em relação aos parâmetros renais e hepáticos, observou-se redução para os níveis séricos de Ureia e AST, mostrando melhoras na função renal e hepática nos grupos Los-50mg, Carv-20mg, Exer-Veículo e ExerCarv, evidenciando melhoras significativas para esses parâmetros nos grupos Exer-Veículo e ExerCarv. Não observamos diferença significativa para os níveis de ALT nos grupos avaliados.



**Tabela 2:** Efeito do tratamento carvacrol combinado ao treinamento físico aeróbio sobre parâmetros bioquímicos séricos em animais SHR.

	Wistar	SHR-Veículo	Los-50mg	Carv20mg	Exer-Veículo	ExerCarv
Glicose	82,8±8,1	77,5±4,8	79,3±5,5	74,8±3,9	76,7±4,9	74,2±1,7
TG	66,4±14,7	76,0±14,2	62,5±12,9	56,8±15,2 <sup>a</sup>	40,2±2,8 <sup>a,b,c</sup>	39,5±6,9 <sup>a,b,c</sup>
CT (mg/dl)	62,7±19,0	53,7±4,5	54,0 ±2,9	54,0±2,9	49,2±4,0	48,7±2,5 <sup>a</sup>
HDL (mg/dl)	25,0±5,3	20,7±2,4	21,2±6,2	22,7±5,7	27,0±3,2	26,0±4,1
LDL (mg/dl)	38,3±17,3	29,2±10,0	22,0±4,1	22,0±4,1	21,0±2,66 <sup>b</sup>	22,5±3,4
VLDL (mg/dl)	13,6±2,7	15,8±2,9	14,5±4,5	12,0±3,1	8,2±0,6 <sup>a,b,c</sup>	8,0±1,3 <sup>a,b,c</sup>
TG/HDL (mg/dl)	2,7±0,3	3,8±0,6	2,2±0,6	2,2±0,6	1,5±0,3 <sup>a</sup>	1,6±0,2 <sup>a,b</sup>
CT/HDL (mg/dl)	2,5±0,8	2,6±0,2	2,2±0,2	2,2±0,2	1,8±0,3 <sup>a</sup>	1,9±0,3 <sup>a,b</sup>
Ureia (mg/ml)	58,5±14,5	59,1±9,6	47,9±8,0	47,6±7,2	47,9±5,6 <sup>a</sup>	48,4±8,8 <sup>a</sup>
Creatinina (mg/ml)	0,8±0,05	0,5±0,05 <sup>b</sup>	0,5±0,05 <sup>b</sup>	0,5±0,1 <sup>b</sup>	0,5±0,05 <sup>b</sup>	0,4±0,1 <sup>b</sup>
ALT (UL/l)	60,7±6,4	67,6±8,2	75,0±19,4	62,2±7,5	62,0±3,2	63,9±7,8
AST (UL/l)	127,5±6,5	174,6±4,6 <sup>b</sup>	162,2±4,0 <sup>a,b</sup>	163,0±2,5 <sup>a,b</sup>	160,2±2,5 <sup>a,b</sup>	161,4±4 <sup>a,b</sup>

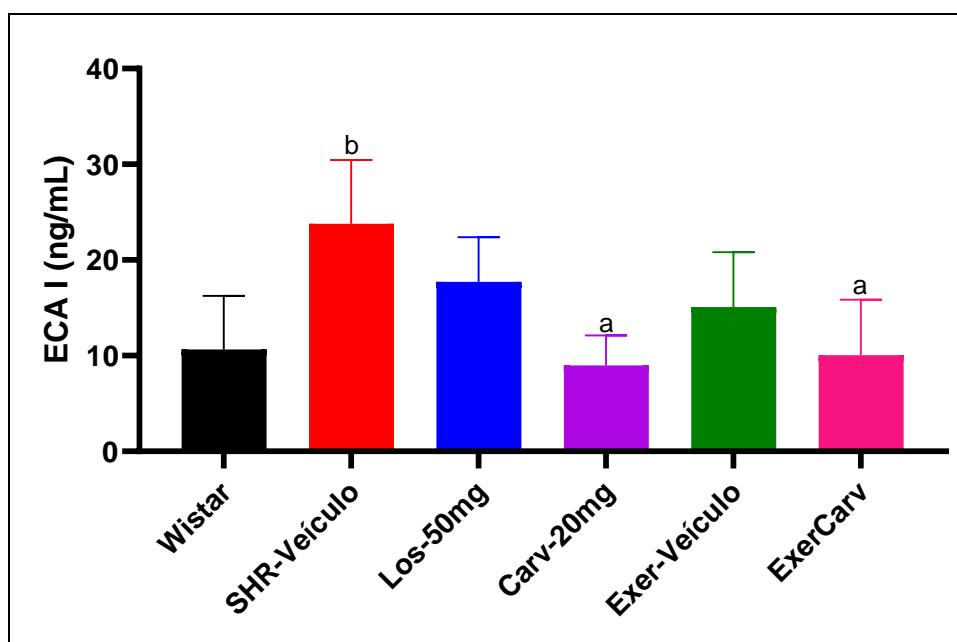
Média ± DP; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle de hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo Carvacrol; Exer-Veículo, grupo de exercícios; ExerCarv, grupo Exercício + Carvacrol; **a**, comparação com o grupo SHR controle; **b**, comparação com o grupo wistar; **c**, comparação com o grupo Losartana; One Way ANOVA,  $p \leq 0,05$ .

## 6.6 Carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre a ECA I e Ang (1-7)

A Figura 8 mostra o efeito do tratamento carvacrol por via oral combinado ao treinamento aeróbio na atividade da ECA I. O grupo SHR-Veículo apresentou aumento dos níveis plasmáticos da enzima ( $23,8 \pm 6,7$  ng/mL). O tratamento com Losartana 50 mg/Kg/dia ( $17,7 \pm 4,7$  ng/mL), assim como, o grupo treinado somente com Exer-veículo ( $15,1 \pm 5,7$  ng/mL), apresentou atividade da ECA I inferior aos

animais SHR que receberam apenas o veículo, porém sem diferença estatística. Em continuidade, o tratamento isolado com carvacrol 20 mg/Kg/dia ( $9,0 \pm 3,1$  ng/mL) e o ExerCarv 20 mg/Kg/dia ( $10,0 \pm 5,8$  ng/mL), mostraram menor atividade da ECA I, com valores semelhantes aos animais Wistar.

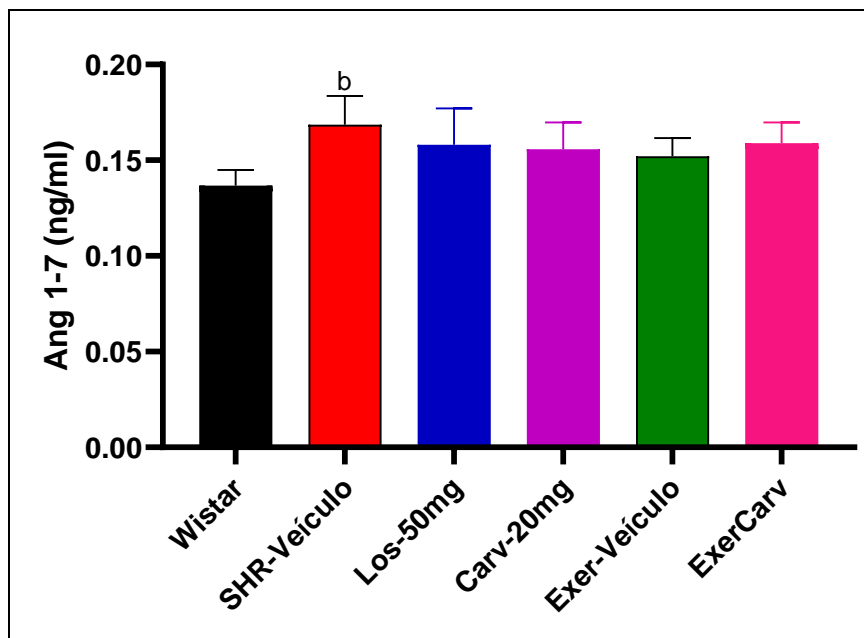
Os dados sugerem que o efeito anti-hipertensivo do carvacrol isolado, assim como sua combinação com exercício físico aeróbio possa envolver a inibição da ECA I, modulando assim o sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Média  $\pm$  DP; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo Carvacrol; Exer-Veículo, grupo de exercícios; ExerCarv, grupo Exercício + Carvacrol; a, comparação com o grupo SHR controle; b, comparação com o grupo wistar; One Way ANOVA,  $p \leq 0,05$ .

**Figura 8:** Efeito do tratamento oral do carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre os níveis séricos de ECA I.

A Figura 9, mostra efeito do tratamento oral com carvacrol 20 mg/Kg/dia em combinação com o treinamento físico aeróbio durante 4 semanas sobre atividade da Ang (1-7), onde observa-se diferença significativa entre o grupo SHR-Veículo e Wistar ( $p < 0,006$ ). Por outro lado, os demais grupos Los-50mg ( $0,158 \pm 0,019$  ng/ml), Carv-20mg ( $0,156 \pm 0,014$  ng/ml), Exer-Veículo ( $0,152 \pm 0,009$  ng/ml) e ExerCarv ( $0,159 \pm 0,011$  ng/ml), apresentaram níveis séricos semelhantes entre si, porém sem diferença estatística ao grupo SHR-veículo.



Média  $\pm$  DP; Wistar, grupo controle normotenso; SHR-Veículo, grupo controle hipertensão; Los-50mg, grupo controle positivo tratado com Losartana; Carv-20mg, grupo Carvacrol; Exer-Veículo, grupo de exercícios; ExerCarv, grupo Exercício + Carvacrol; **b**, comparação com o grupo wistar; One Way ANOVA,  $p \leq 0,05$ .

**Figura 9:** Efeito do tratamento oral do carvacrol combinado ao treinamento aeróbio sobre os níveis séricos de Ang 1-7.

## 7 DISCUSSÃO

Este estudo é pioneiro em avaliar o efeito anti-hipertensivo do carvacrol combinado com treinamento físico aeróbio sobre a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na hipertensão arterial sistêmica em animais SHR, durante quatro semanas de tratamento. Os resultados evidenciam que o tratamento com carvacrol 20mg/kg/dia combinado ao treinamento físico aeróbio foi capaz de reduzir a PAS, PAD e PAM com valores semelhantes aos animais normotensos, além de promover melhoras significativas sobre os marcadores renais, hepáticos e lipídico, bem como inibição significativa na ECA I, sem interferir no consumo de ração e evolução ponderal dos animais. A Ang 1-7 não apresentou aumento, porém não diferiu estatisticamente dos animais Wistar.

Com relação ao desempenho físico, observamos que somente os grupos Exer-Veículo e ExerCarv, mantiveram um desempenho maior comparado com os outros grupos, isso já era de se esperar pois mostra que o treinamento físico aeróbio de quatro semanas foi eficaz e capaz de aumentar o desempenho físico aumentando a distância percorrida em metros. Assim, em relação a resposta hemodinâmica ao treinamento aeróbio, o protocolo adotado foi eficaz na normalização da PA de animais hipertensos.

Semelhante aos nossos resultados, a literatura nos mostra que o exercício físico aeróbio é eficaz no controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica, controlando padrões hemodinâmicos (HAS), e demonstrando que esse controle pode ocorrer através da atividade do SRAA (ALMEIDA *et al.*, 2020; MAGALHÃES *et al.*, 2020; JAKOVLJEVIC *et al.*, 2019; FERNANDES *et al.*, 2012; KAR *et al.*, 2010). Dessa forma, Azadpour *et al.* (2017), mostraram em seu estudo que o exercício físico aeróbio pode atuar na redução da atividade da ECA I e dos níveis de Ang II, levando assim a redução da PA.

Em relação aos efeitos anti-hipertensivos desempenhados pelo carvacrol, estudos têm demonstrado que os monoterpenos promovem efeito 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.

Mais recentemente, Costa *et al.* (2021), corroborando com nossos achados, observou 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.* (2022) apontam em seu estudo que 30 dias de tratamento com o carvacrol 20 mg/kg por via oral, foi capaz de induzir efeito anti-hipertensivo associado a menor RVP, onde o carvacrol apresentou redução da PA a níveis comparáveis aos da droga anti-hipertensiva padrão (Losartana 50mg/Kg), e aumento na expressão dos receptores MAS no tecido renal. Esses achados colaboram com nosso estudo, onde observamos que quatro semanas de treinamento aeróbio combinado com administração oral do carvacrol foi possível reduzir a PA, apresentando valores semelhantes a droga padrão anti-hipertensiva Losartana 50mg/Kg/dia.

Outro efeito importante observado em nosso estudo, foi a capacidade do carvacrol isolado e combinado ao treinamento físico aeróbio em reduzir a atividade da ECA I, atingindo níveis semelhantes aos dos animais Wistar, sem influência do aumento da Ang 1-7. Assim, estudos anteriores Hamming *et al.* (2008) e Ferrario *et al.* (2005) indicam que inibidores da ECA I podem sugerir efeitos benéficos na redução da atividade da ECA I reduzindo a PA, sem influência do eixo ECA 2/Ang 1-7.

Corroborando esses resultados, Alcaide-Hidalgo *et al.* (2020), evidenciaram em seu trabalho que a utilização de peptídeos do extrato de azeite extravirgem apresentou atividade inibitória da ECA I e efeito anti-hipertensivo in vivo. WU, Jing-Shan *et al.* (2020), estudaram o efeito anti-hipertensivo de peptídeos presentes no extrato de *Astragalus Membranaceus* em SHR, onde evidenciou que a presença desses peptídeos no extrato apresentou efeito inibidor da ECA I e reduziu a pressão arterial. A partir dessas análises, infere-se que o carvacrol é capaz de inibir a expressão da ECA I, demonstrando efeito anti-hipertensivo e interação com o SRAA.

Entendemos que tanto o exercício físico aeróbio como sua combinação com o carvedilol é eficaz na redução da HAS. Esses achados colaboram com estudos que combinam exercício físico com outros medicamentos anti-hipertensivos. Corroborando assim, Castro *et al.* (2021) observaram durante oito semanas um protocolo de treinamento aeróbio combinado com bloqueadores do SRAA, tais como o captopril e losartana, indicando para uma melhor redução e normalização da PA.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, foi observado que a administração do carvedilol 20 mg/kg/dia combinado com treinamento físico aeróbio durante quatro semanas, foi capaz de reduzir os níveis séricos de TG, VLDL, CT, TG/HDL, CT/HDL, ureia e AST. Indo ao encontro de nossos resultados, Aristatile *et al.* (2009), demonstraram em seu estudo que o tratamento com carvedilol por 21 dias reduziu marcadores de lesão hepática, bilirrubina, AST, ALT e marcadores de VLDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos. Kim *et al.* (2013) também observaram efeito hepatoprotetora do carvedilol suplementados em camundongos, observando reduções nos níveis lipídicos e hepáticos.

Ademais, nossos resultados mostram que quatro semanas de treinamento físico aeróbio melhora a modulação lipídica independentemente do uso de carvedilol, estando de acordo com estudos já reportados na literatura que mostram eficácia na redução de parâmetros lipídicos e de síndromes metabólicas (CONTI *et al.*, 2015; KAZEMINASAB *et al.*, 2017).

Em conjunto, nossos achados evidenciam que quatro semanas de treinamento físico aeróbio combinado com administração oral de carvedilol 20mg/kg/dia mostra ação anti-hipertensiva. Podendo observar redução da pressão arterial em ratos hipertensos semelhante à losartana 50 mg/kg (anti-hipertensivo antagonista dos receptores de angiotensina II já empregado na prática clínica no tratamento da hipertensão), com melhoras nos níveis lipídicos e em marcadores da função hepática e função renal. Ainda, sugere-se que o monoterpene combinado com treinamento aeróbio, exerça ação anti-hipertensiva por inibição da ECA I modulando assim o SRAA, sem influência do braço contrarregulador da Ang (1-7).

## **8 CONCLUSÃO**

Em conclusão, a administração por via oral do carvedilol 20mg/kg/dia combinado ao treinamento físico aeróbio por quatro semanas, provocou efeito anti-hipertensivo sobre a PAS, PAD e PAM, observando valores semelhantes ao antagonista dos receptores de angiotensina (Losartana 50mg/Kg) empregado no estudo.

Além disso, o tratamento com carvedilol combinado ao treinamento aeróbio desempenhou atividade inibitória da ECA I, onde apresentou níveis semelhantes ao dos animais Wistar, sem influência no aumento da Ang 1-7. Desse modo, sugerindo que o efeito anti-hipertensivo do carvedilol combinado ao treinamento aeróbio possa envolver a inibição da ECA I, modulando assim o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por fim, a administração do carvedilol assim como sua combinação com treinamento aeróbio, proporcionou efeitos benéficos sobre os parâmetros renais hepáticos e lipídicos. Mais estudos são necessários para esclarecer melhor esse mecanismo de ação.

## **9 LIMITAÇÕES**

Este estudo possui algumas limitações que afetam nossas discussões e conclusões. Sendo uma delas a não avaliação das dosagens séricas de Ang II, e dos receptores AT<sub>1</sub>R e MAS. Limitando assim, nossas interferências sobre os resultados.

## **10 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Investigar o efeito do carvedilol combinado ao treinamento aeróbio, sobre atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona através de dosagens séricas de angiotensina II.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. A. *et al.* High-intensity aerobic training lowers blood pressure and modulates the renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 42, n. 3, p. 233-238, 2020.
- 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. M. Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. **Phytomedicine**, v. 17, n. 8-9, p. 581-588, 2010.
- AYDIN, Y. *et al.* Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. **Planta medica**, v. 73, n. 13, p. 1365-1371, 2007.
- AZADPOUR, N.; TARTIBIAN, B.; KOSAR, S. N.. Effects of aerobic exercise training on ACE and ADRB2 gene expression, plasma angiotensin II level, and flow-mediated dilation: a study on obese postmenopausal women with prehypertension. **Menopause**, v. 24, n. 3, p. 269-277, 2017.
- 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. *et al.* 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**, v. 2017, 2017.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial—2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
- 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. *et al.* Sulfite-free lamb burger meat: antimicrobial and antioxidant properties of green tea and carvacrol. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 99, n. 1, p. 464-472, 2019.
- BEZERRA, Á. L. A. *et al.* Perfil epidemiológico de idosos hipertensos no Brasil: uma revisão integrativa. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 1, p. 103-107, 2018.
- BOCALINI, D. S. *et al.* Post-exercise hypotension and heart rate variability response after water-and land-ergometry exercise in hypertensive patients. **PLoS one**, v. 12, n. 6, p. e0180216, 2017.
- 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.

BRUM, P. C. *et al.* Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Rev Paul Educ Fís**, v. 18, n. 1, p. 21-31, 2004.

CALZERRA, N. T. M.; GOMES, C. F.; DE QUEIROZ, T. M. Aspectos fisiopatológicos da hipertensão arterial dependente de angiotensina II: revisão integrada da literatura. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n. 2, p. 69-73, 2018.

CARVALHO, R. S. T. *et al.* Hypotensive response magnitude and duration in hypertensives: continuous and interval exercise. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 104, n. 3, p. 234-241, 2015.

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

CAPUTO, F. *et al.* Exercício aeróbio: Aspectos bioenergéticos, ajustes fisiológicos, fadiga e índices de desempenho. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 11, n. 1, p. 94-102, 2009.

CARDOSO JR, C. G. *et al.* Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. **Clinics**, v. 65, n. 3, p. 317-325, 2010.

CARPIO-RIVERA, E. *et al.* Acute effects of exercise on blood pressure: a meta-analytic investigation. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, p. 422-433, 2016.

CASTRO, Q. J. T. *et al.* Effects of physical exercise combined with captopril or losartan on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, p. 1-14, 2021.

CAO, L. *et al.* The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 21, n. 7, p. 868-876, 2019.

CIOLAC, E. G. *et al.* Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. **Clinics**, v. 63, n. 6, p. 753-758, 2008.

CONTI, F. F. *et al.* Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 309, n. 12, p. R1532-R1539, 2015.

COSTA, H. A. *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, B. P. V. *et al.* Participation of the TRP channel in the cardiovascular effects induced by carvacrol in normotensive rat. **Vascular pharmacology**, v. 67, p. 48-58, 2015.

DIAS, Carlos José *et al.* Carvacrol reduces blood pressure, arterial responsiveness and increases expression of MAS receptors in spontaneously hypertensive rats. **European journal of pharmacology**, v. 917, p. 174717, 2022.

DIACONU, C. C. *et al.* New approaches and perspectives for the pharmacological treatment of arterial hypertension. **Farmacía**, v. 66, n. 3, p. 408-415, 2018.

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

FERNANDES, T. *et al.* Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. **Hypertension**, v. 59, n. 2, p. 513-20, 2012.

FILHO, A.G. *et al.* Selective increase of angiotensin (1–7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. **Experimental physiology**, v. 93, n. 5, p. 589-598, 2008.

GIESTAS, A. P.; RAMOS, I. M. Sistema renina-angiotensina-Aldosterona e sua modulação farmacológica. **Acta Médica Portuguesa**, n. 23 (4), p. 677-688, 2010.

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

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.

HAMMING, I. *et al.* Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. **Experimental physiology**, v. 93, n. 5, p. 631-638, 2008.

JAKOVLJEVIC, B. *et al.* The impact of aerobic and anaerobic training regimes on blood pressure in normotensive and hypertensive rats: focus on redox changes. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 454, n. 1, p. 111-121, 2019.

JONES, J. M. *et al.* Renin-angiotensin system genes and exercise training-induced changes in sodium excretion in African American hypertensives. **Ethnicity & disease**, v. 16, n. 3, p. 666, 2006.

KAR, S.; GAO, L.; ZUCKER, I. H. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 4, p. 923-932, 2010.

KAZEMINASAB, F. *et al.* Effects of a 4-week aerobic exercise on lipid profile and expression of LXR $\alpha$  in rat liver. **Cell Journal (Yakhteh)**, v. 19, n. 1, p. 45, 2017.

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**, v. 2013, 2013.

KURTZ, A. Renin release: sites, mechanisms, and control. **Annual review of physiology**, v. 73, p. 377-399, 2011.

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

LARSEN, M. K.; MATCHKOV, V. V. Hypertension and physical exercise: the role of oxidative stress. **Medicina**, v. 52, n. 1, p. 19-27, 2016.

LIU, Q. *et al.* Antibacterial and antifungal activities of spices. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, 16 jun. 2017.

LIU, S. *et al.* Effect of carvacrol essential oils on immune response and inflammation-related genes expression in broilers challenged by lipopolysaccharide. **Poultry Science**, 2018.

LIU, S. D. *et al.* Effect of carvacrol essential oils on immune response and inflammation-related genes expression in broilers challenged by lipopolysaccharide. **Poultry science**, v. 98, n. 5, p. 2026-2033, 2019.

LLANA-RUIZ-CABELLO, M. *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.

LIMA, A. H. R. A. *et al.* Efeito agudo da intensidade do exercício de força na modulação autonômica cardíaca pós-exercício. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 96, p. 498-503, 2011.

LIMA, J. M. *et al.* 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.

LOBO, L. A. C. *et al.* Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, 2017.

MACHADO CALZERRA, N. T.; GOMES, C. F.; DE QUEIROZ, T. M. Physiological aspects of angiotensin II-dependent hypertension: an overview. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n. 2, p. 69-73, 2018.

MAGALHÃES, D. M. *et al.* Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. e03208, 2020.

MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 8-Hipertensão e Condições Clínicas Associadas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 44-48, 2016.

MALACHIAS, M. V. B. The Challenges of Controlling Arterial Hypertension in the Elderly. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, p. 279-280, 2019.

MARTELLI, A. Sistema renal e sua influência no controle em longo prazo da pressão arterial. **Journal of Health Sciences**, v. 15, n. 1, 2013.

MEIRA, E. *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, F. H. C. *et al.* Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 24, n. 4, p. 437-443, 2010.

MILLER, A. J.; ARNOLD, A. C. The renin–angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. **Clinical Autonomic Research**, v. 29, n. 2, p. 231-243, 2019.

MCARDLE, William D.; KATCH, Frank I.; KATCH, Victor L. **Fisiologia do exercício**. Wolters Kluwer Health, 2015.

NEGRAO, C. E.; MIDDLEKAUFF, H. R. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. 2008.

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.

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

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

- PASSOS-SILVA, D. G.; BRANDAN, E.; SANTOS, R. A. S. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. **Trends in Pharmacological sciences**, v. 36, n. 5, p. 310-320, 2015.
- PATEL, Sanket N. *et al.* Angiotensin II type 2 receptor and receptor mas are colocalized and functionally interdependent in obese zucker rat kidney. **Hypertension**, v. 70, n. 4, p. 831-838, 2017.
- PESSÔA, B. S. *et al.* Key developments in renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. **Nature Reviews Nephrology**, v. 9, n. 1, p. 26-36, 2013.
- PEIXOTO-NEVES, D. *et al.* Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. **Fundam Clin Pharmacol.** v.24, n.3, p.341-50, 2010.
- PESCATELLO, L. S. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 3, p. 533-53, 2004.
- PEREIRA, N. R. *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.
- PESCATELLO, L. S. *et al.* Dietary calcium intake and renin angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. **Nutrition & metabolism**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2007.
- PONTES JÚNIOR, F. L. *et al.* Influência do treinamento aeróbio nos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 32, p. 229-244, 2010.
- POWERS, B.; GREENE, L.; BALFE, L. 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, J. D. *et al.* Perspectives on medicinal properties of natural phenolic monoterpenoids and their hybrids. **Molecular diversity**, v. 22, n. 1, p. 225-245, 2018.
- REN, C. Z. *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.
- RODRIGUES, J. A. *et al.* Physical exercise and regulation of intracellular calcium in cardiomyocytes of hypertensive rats. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 111, p. 172-179, 2018.

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

SABBAHI, A. *et al.* Exercise and hypertension: uncovering the mechanisms of vascular control. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 59, n. 3, p. 226-234, 2016.

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

SANJULIANI, A. *et al.* Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)**, v. 10, n. 3, 2011.

SANTIAGO, E. R. C. *et al.* Prevalence of systemic arterial hypertension and associated factors among adults from the semi-arid region of Pernambuco, Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 113, p. 687-695, 2019.

SANTOS, M. R. V. *et al.* Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, p. 764-771, 2011.

SANTOS, R. A. Angiotensin-(1–7). **Hypertension**, v. 63, n. 6, p. 1138-1147, 2014.

SAVOIA, C. *et al.* Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. **Expert Rev Mol Med**. 2011.

SANTOS, R. A. S. *et al.* The ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). **Physiological reviews**, 2017.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora, 2010.

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.

SUNTRES, Z. E.; COCCIMIGLIO, J.; ALIPOUR, M. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 55, n. 3, p. 304-318, 2015.

SHAH, A. *et al.* Angiotensin-(1–7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 11, p. H2372-H2380, 2012.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 15, p. 115-121, 2006.

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.

TOUYZ, R. M.; MONTEZANO, A. C. Angiotensin-(1–7) and vascular function: the clinical context. 2018.

TÓTH, A. D. *et al.* Novel mechanisms of G-protein-coupled receptors functions: AT1 angiotensin receptor acts as a signaling hub and focal point of receptor cross-talk. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 32, n. 2, p. 69-82, 2018.

TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circulation research**, v. 48, n. 3, p. 309-319, 1981.

WAISMAN, G. Estado actual de la hemodinamia no invasiva en hipertensión arterial. **Hipertensión y riesgo vascular**, v. 35, n. 1, p. 30-36, 2018.

WANG, J. *et al.* The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. **Molecular medicine reports**, v. 16, n. 2, p. 1973-1981, 2017.

YAMORI, Y. 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.

ZICHA, J.; KUNES, J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat. **Physiological Reviews**, v. 79, n. 4, p. 1227-1282, 1999.

## Anexo



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

**C E R T I F I C A D O**

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