



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE BIOTECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM

CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS



RAYANE MARIA PESSOA DE SOUZA

**EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM
CANABIDIOL NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR DE RATOS COM
HIPERTENSÃO RENOVASCULAR**

JOÃO PESSOA-PB

2022

RAYANE MARIA PESSOA DE SOUZA

**EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM
CANABIDIOL NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR DE RATOS COM
HIPERTENSÃO RENOVASCULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB/SBFis), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas. Área de concentração: Fisiologia cardiorrenal.

Orientadora: Prof^a Dr^a Josiane de Campos Cruz.

JOÃO PESSOA-PB



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE BIOTECOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS



Ata da Sessão de Defesa Pública de Dissertação de Mestrado do Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Associada Universidade Federal da Paraíba, realizada em 20 de abril de 2022.

Na data de vinte de abril do ano de dois mil e vinte e dois, às 09h (horário local), foi realizada remotamente através da plataforma Google Meet, a defesa pública da Dissertação de Mestrado do(a) discente **Rayane Maria Pessoa de Souza**, com o trabalho intitulado EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR DE RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR. A banca examinadora foi constituída pela orientadora Prof.^a Dr.^a Josiane de Campos Cruz (UFPB) na qualidade de presidente da banca, pelo 1º examinador (examinador externo) Prof. Dr. André Henrique Freiria de Oliveira (UFG), 2º examinadora (examinador interno) Profa. Dra. Maria do Socorro de França Falcão (UFPB). Após a apresentação pública do trabalho, iniciou-se a arguição do(a) candidato(a) por cada membro da banca examinadora, tendo o(a) candidato(a) o mesmo tempo para responder a cada questionamento. Na sequência, a banca examinadora se reuniu em caráter sigiloso e considerou o(a) candidato(a) APROVADO(A). De acordo com o Artigo 98 §1 §2 da Resolução 35/2019 do CONSEPE, o(a) discente terá até 60 (sessenta) dias, a partir da presente data, para fazer as correções solicitadas pela banca examinadora e entregar as cópias corrigidas da dissertação à Biblioteca Central da UFPB e à secretaria deste programa, contendo obrigatoriamente a ficha catalográfica fornecida pela Biblioteca Central da UFPB.


Prof.^a Dr.^a Josiane de Campos Cruz


Prof.^a Dr.^a Maria do Socorro de
França Falcão


Prof. Dr. André Henrique Freiria de Oliveira

Emitido em 07/06/2022

ATA Nº 1/2022 - PMPGCF (11.01.44.03)
(Nº do Documento: 1)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 07/06/2022 09:43)
DAYANA ROSA BRANDAO PIRES
ASSISTENTE EM ADMINISTRACAO
2095379

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufpb.br/documentos/> informando seu número: **1**,
ano: **2022**, documento (espécie): **ATA**, data de emissão: **07/06/2022** e o código de verificação: **a5f5bf3e4c**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S719e Souza, Rayane Maria Pessoa de.
Efeitos do tratamento crônico com extrato de
Cannabis rico em canabidiol na modulação cardiovascular
de ratos com hipertensão renovascular / Rayane Maria
Pessoa de Souza. - João Pessoa, 2022.
89 f. : il.

Orientação: Josiane de Campos Cruz.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CBIOTEC.

1. Cannabis medicinal. 2. Hipertensão secundária. 3.
Canabidiol. 4. Quimiorreflexo. 5. Barorreflexo. I.
Cruz, Josiane de Campos. II. Título.

UFPB/BC

CDU 582.635.38(043)

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Eliane e Lula, vocês são a fonte de inspiração da minha vida. Obrigada por todo esforço para que eu conseguisse seguir os meus sonhos, que se tornaram os seus. Eu amo vocês mais do que tudo nessa vida.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

À Deus, por nunca ter me abandonado e ter me abençoado com muita saúde física e mental durante a execução desse trabalho que ocorreu num cenário caótico de pandemia, enquanto eu dividia meu tempo como estudante, pesquisadora e profissional da linha de frente. Só Ele sabe das lutas internas que precisei vencer para chegar até aqui. O que seria de mim se não fosse o teu amor e misericórdia, Senhor?!

Aos meus pais por serem os meus maiores incentivadores e meu alicerce, toda e qualquer conquista da minha vida será sempre atribuída a vocês, porque vocês dão sentido a tudo que faço. Obrigada por tudo, vocês são os grandes amores da minha vida.

À minha irmã, Cássia, que apesar das nossas grandes diferenças estimula o que tem de melhor dentro de mim, obrigada pelo incentivo, principalmente no início desse curso.

Ao meu namorado, Segundo, por estar sempre ao meu lado, me apoiar e me acalantar nos momentos de angústia e ansiedade (que não foram poucos), por compreender minha vida corrida, por estar sempre disposto a me ajudar da melhor forma e mostrar que sou capaz de muitas coisas.

À minha orientadora, Josiane Cruz, por ter me acolhido e me recebido tão bem no laboratório, obrigada pelas orientações não só para execução deste trabalho, mas também para vida. Para mim, a senhora é sinônimo de determinação, competência e sabedoria.

As amigas Atalia e Francineide, os pilares fundamentais para a construção desse trabalho, me ensinaram técnicas, me orientaram, me aconselharam e tiraram minhas dúvidas. Obrigada por tanta paciência e doação, por saírem de suas casas em meio a uma pandemia para me ajudar na execução experimental, sem vocês eu jamais conseguiria, minha gratidão é eterna! Espero um dia ser uma aluna e pesquisadora tão competente quanto vocês duas.

Aos colegas do Laboratório de controle neural da circulação e hipertensão arterial (LACONCHA), alunos e técnicos, obrigada pela contribuição e por todas as vezes que estiveram dispostos a me ajudar e orientar.

Aos colegas da iniciação científica, Samuel, Brenda e Adhonias, que muito me ajudaram na execução desse trabalho e compartilharam conhecimento e experiência, desejo muito sucesso na jornada de vocês.

Aos professores da banca de qualificação e defesa, Maria do Socorro, Camille Balarini e André Freiria, obrigada pela disponibilidade, sugestões e recomendações para melhoria desse trabalho.

Aos meus coordenadores do trabalho, Kissia e Francisco, pela empatia e ajuda, adaptando minha escala de serviço da melhor forma possível para que eu tivesse disponibilidade de executar essa pesquisa.

Aos meus colegas e amigos de trabalho, por entenderem as muitas vezes que precisei de trocas dos dias de trabalho e estarem dispostos a me ajudar.

À minha amiga Larissa Lins, que essa vida de pesquisa me presenteou, obrigada pela parceria nos trabalhos das disciplinas, por dividir as angústias de fazer um mestrado em meio a uma pandemia, compartilhar conhecimento e pela amizade de sempre.

À minha amiga Laís Forte, por estar ao meu lado, pelas palavras de incentivo e pela sua amizade tão valiosa.

À minha amiga Luana Moraes, minha eterna companheira da iniciação científica, obrigada por me presentear com sua amizade e por me acolher na sua casa quando mais precisei.

Ao meu orientador da graduação, Luís Paulo, obrigada por ter me presenteado com tantas palavras de incentivo, por ter me orientado para a vida e por me encaminhar a iniciação científica. Você foi o grande incentivador para que eu trilhasse esse caminho no qual estou hoje, sou eternamente grata.

As professoras da graduação, em especial, Zênia Trindade, Nícia Farias, Rosa Camila e Rafaela Gerbasi, obrigada por contribuírem com tanto carinho na minha formação, pela paciência e amizade. Vocês marcaram a minha vida acadêmica e são as minhas referências na fisioterapia e docência.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que passaram pela minha vida e que me ajudaram direta ou indiretamente nesse processo.

“O uso de animais em pesquisa é um privilégio. Estes animais que estão nos ajudando a desvendar os mistérios da Ciência merecem nosso respeito e o melhor cuidado possível. Um animal bem tratado irá proporcionar resultados científicos mais confiáveis, o que deve ser o objetivo de todos os pesquisadores”.

(Marco Aurélio Guimarães)

Resumo

Efeitos do tratamento crônico com Extrato de Cannabis rico em canabidiol na modulação cardiovascular de ratos com hipertensão renovascular. SOUZA, R.M.P. Dissertação de mestrado, Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, PPGMCF/CBIOTEC/UFPB (2022).

RESUMO

A *Cannabis* sativa (CS) é um gênero de plantas que é muito utilizada desde a antiguidade, atualmente seu uso medicinal é liberado no Brasil, a partir dela são derivados fitocanabinóides, como o canabidiol (CBD) que tem efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e antioxidantes. Alguns estudos sugerem que o CBD derivado da CS possa influenciar o sistema cardiovascular. Neste trabalho foi verificado os efeitos de um Extrato de Cannabis rico em canabidiol (Ecbd) na modulação cardiovascular de ratos com hipertensão modelo 2R1C. Para isso, foram utilizados protocolos *in vivo* com ratos Wistar submetidos a cirurgias 2R1C ou SHAM, que após quatro semanas receberam o Ecbd foi administrado por gavagem (2x ao dia, durante duas semanas), a partir dos seguintes grupos: SHAM, SHAM+Ecbd, 2R1C e 2R1C+Ecbd. Assim após seis semanas das cirurgias, avaliou-se o efeito do tratamento crônico com Ecbd sobre a pressão arterial média (PAM, mmHg), frequência cardíaca (FC, bpm), quimiorreflexo, sensibilidade do barorreflexo e atividade autonômica. Os resultados mostraram que o tratamento com Ecbd promoveu redução da PAM dos ratos 2R1C+Ecbd (2R1C+Ecbd: $138,7 \pm 9,6$ vs. 2R1C: $170,8 \pm 7,5$ mmHg) mas não alterou a FC dos animais. O tratamento com Ecbd melhorou a sensibilidade do barorreflexo (2R1C+Ecbd: $-2,1 \pm 0,1$ vs. 2R1C: $-1,8 \pm 0,06$ bpm.mmHg-1), bem como reduziu a resposta hipotensora induzida pelo bloqueio ganglionar nos animais 2R1C+Ecbd (2R1C+Ecbd: $\Delta -50,0 \pm 3,4$ vs. 2R1C: $\Delta -92,5 \pm 13,4$ mmHg), no entanto não houve alteração das respostas cardiovasculares à ativação do quimiorreflexo periférico. Nossos estudos sugerem o potencial hipotensor do tratamento com Ecbd em ratos com hipertensão renovascular modelo 2R1C.

Palavras-chave: Hipertensão secundária. Canabidiol. Quimiorreflexo. Barorreflexo.

Abstract

Effects of treatment on hypertension with Cannabis Extract rich in cannabidiol cardiovascular modulation with renovascular hypertension. SOUZA, R.M.P. Masters dissertation, Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, PPGMCF/CBIOTEC/UFPB (2022).

ABSTRACT

Cannabis sativa (CS) is a genus of plants that has been widely used since antiquity, currently its medicinal use is released in Brazil, from which phytocannabinoids are derived, such as cannabidiol (CBD), which has neuroprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects. Some studies suggest that CS-derived CBD may influence the cardiovascular system. In this work, the effects of a Cannabis Extract rich in cannabidiol (Ecbd) were verified in cardiovascular modulation of rats with model 2K1C hypertension. For this, in vivo protocols were used with Wistar rats submitted to surgical 2K1C or SHAM who after four weeks received Ecbd was administered by gavage (twice a day for two weeks), from the following groups: SHAM, SHAM+Ecbd, 2K1C e 2K1C+Ecbd. Thus, after six weeks of surgery, the effect of chronic treatment with Ecbd on mean arterial pressure (MAP, mmHg), heart rate (HR, bpm), chemoreflex, baroreflex sensitivity and autonomic activity was evaluated. The results showed that the treatment with Ecbd promoted a reduction in the MAP of the rats 2K1C+Ecbd (2K1C+Ecbd: $138,7 \pm 9,6$ vs. 2K1C: $170,8 \pm 7,5$ mmHg) but did not change the HR of the animals. Ecbd treatment improved baroreflex sensitivity (2K1C+Ecbd: $-2,1 \pm 0,1$ vs. 2K1C: $-1,8 \pm 0,06$ bpm.mmHg⁻¹), as well as reduced the hypotensive response induced by the ganglionic block in the animals 2K1C+Ecbd (2K1C+Ecbd: $\Delta -50,0 \pm 3,4$ vs. 2K1C: $\Delta -92,5 \pm 13,4$ mmHg), however, there was no change in cardiovascular responses to peripheral chemoreflex activation. Our studies suggest the hypotensive potential of Ecbd treatment in rats with renovascular hypertension model 2K1C.

KEYWORDS: Secondary hypertension. Cannabidiol. Chemoreflex. Baroreflex.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura química dos fitocanabinóides.....	28
Figura 2 -	Ativação do receptor canabinóide.....	30
Figura 3 -	Estrutura química dos endocanabinoides.....	31
Figura 4 -	Sinalização endocanabinóide retrógrada.....	32
Figura 5 -	Resposta cardiovascular trifásica pela injeção iv de anandamida.....	34
Figura 6 -	Mecanismo de regulação central da PA e FC.....	36
Figura 7 -	Esquema da formação da Ang II e seus efeitos.....	38
Figura 8 -	Tratamento medicamentoso para HAS.....	41
Figura 9 -	Esquema do procedimento cirúrgico para inserção do clipe de prata na artéria renal.....	48
Figura 10 -	Esquema da implantação dos cateteres vasculares.....	50
Figura 11 -	Representação dos instrumentos utilizados para aquisição de dados.....	51
Figura 12 -	Esquema temporal do protocolo experimental.....	53
Figura 13 -	Pressão arterial média basal (Painel A) e Frequência cardíaca basal (Painel B)	58
Figura 14 -	Variação da pressão arterial promovida pela injeção i.v de hexametônio.....	59
Figura 15 -	Índice de sensibilidade do barorreflexo.....	60
Figura 16 -	Ativação do quimiorreflexo periférico com cianeto de potássio.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição do óleo de Extrato integral do gênero <i>Cannabis</i> (Broad Spectrum).....	49
Tabela 2 - Variação dos pesos corporais (Δ g) e a média dos pesos renais nos diferentes grupos.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG - 2-araquidonoilglicerol

2R1C – Modelo de hipertensão 2 rins 1 clipe

5-HT1A e 5-HT2A - Receptores da serotonina

AA – Ácido araquidônico

ABRACE - Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança

AC - Adenilil ciclase

AMPC - Adenosina monofosfato cíclica.

ANANDAMIDA/AEA - aN-araquidonoiletanolamina

Ang-I - Angiotensina I

Ang-II - Angiotensina II

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AT1_r - Receptor de Angiotensina tipo 1

ATP - Trifosfato de adenosina.

BB - Betabloqueadores

BCC - Bloqueadores dos canais de cálcio

BHE - Barreira hematoencefálica

BRA - Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

CBC - Canabicromeno

CBD - Canabidiol

CBDV - Canabidivarina

CBG - Canabigerol

CBN - Canabinol

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

CS – Cannabis sativa

CVLM - Núcleo caudal ventrolateral do bulbo

DAG - Diacilglicerol

DAG - Diacilglicerol

DAGL α - Diacilglicerol lipase- α

DC - Débito cardíaco

DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis

DIU - Diuréticos

ECA - Enzima conversora de angiotensina

ECA – Enzima conversora de angiotensina

Ecdb - extrato de cannabis rico em canabidiol

EDHF - fator hiperpolarizante derivado do endotélio

EtNH₂ - Etanolamina

FAAH - Amida hidrolase de ácidos graxos

FC - Frequência cardíaca

FEN - Cloridrato de L (-) fenilefrina

GIRK - Canais de potássio retificadores de entrada sensíveis a proteína G (GIRK)

GPCR - Receptores acoplados a proteína G

GPR18 - Receptores acoplados a proteína G órfã

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HEXA - Hexametônio

HRV - Hipertensão renovascular

Hsp70 - Proteínas de choque térmico

ip - Intraperitoneal

iv - Via intravenosa

IECA - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IL-6 - Interleucina-6

iNOS - Óxido nítrico sintase induzida

IP₃ - Trifosfato de Inositol

IPeFarM - Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos

KCN - Cianeto de Potássio

LACONCHA - Laboratório de Controle Neural da Circulação e Hipertensão arterial

MAGL - Monoacilglicerol lipase

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno

NA - Núcleo ambíguo

NAPE - N-acil-fosfatidiletanolamina

NAPE-PLD - Fosfolipase D específica de NAPE

Nf-AEA - Anandamida nanoformulada

NOS - óxido nítrico sintase (NOS)

NPS - Nitroprussiato de sódio

NTS - Núcleo do trato solitário

OE – Óleo essencial

OVLT - Órgão vascular da lâmina terminal

PA - Pressão arterial

PAM - Pressão arterial média

PAP - Pressão arterial pulsátil

PGI₂ - prostaciclina (PGI₂)

PIP₂ - Bifosfato de Inositol

PKA - Proteína quinase A

PKC - Proteína cinase C

PLC - Fosfolipase C

PPAR γ - Receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma

PVN - Núcleo paraventricular do hipotálamo

rCB - Receptores canabinoides

rCB₁ - Receptor canabinóide tipo 1

rCB₂ - Receptor canabinóide tipo 2

ROS - Espécies reativas de oxigênio

RP - Resistência periférica

RVLM - Região rostral ventrolateral do bulbo

sbsp. – Subespécie

SFO - órgão subfornical

SHAM - Animais controle cirúrgico

SNC - Sistema nervoso central

SRA - Sistema renina-angiotensina

TRPA1 - Potencial receptor transitório da subfamília da anquirina membro 1

TRPV1–4 - Potencial receptor transitório membros da subfamília vaniloide 1-4

VGCC - Canais de cálcio ativados por voltagem

VM - Volume minuto

XO - Xantina oxidase

Δ 9-THC - Δ 9-tetrahydrocannabinol

Sumário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	26
1.1 GÊNERO <i>Cannabis</i> E SISTEMA CANABINÓIDE	27
1.2 MODULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	35
1.3 EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	39
1.3 MODELO DE HIPERTENSÃO RENOVASCULAR	41
1.4 Hipótese	43
2 OBJETIVOS	45
2.1 OBJETIVO GERAL	45
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3. MATERIAS E MÉTODOS	47
3.1 DROGAS UTILIZADAS	47
3.2 ANIMAIS	47
3.3 CIRURGIA 2R1C PARA A INDUÇÃO DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR	47
3.4 DILUIÇÃO DO Ecdb	48
3.5 CATETERIZAÇÃO DA ARTÉRIA E DA VEIA FEMORAL PARA O REGISTRO DIRETO DAS VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES	49
3.6 REGISTRO DIRETO E SIMULTÂNEO DA PA (mmHg) E FC (bpm)	50
3.7 EUTANÁSIA	51
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
3.9 DESIGN EXPERIMENTAL	52
3.9.1. Avaliação do quimiorreflexo, barorreflexo e atividade simpática nos animais	52
4 RESULTADOS	55
4.1 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS SOBRE A VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E RENAL	55
4.2 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES BASAIS EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS	57
4.3 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE A RESPOSTA NO CONTROLE AUTÔNOMICO EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS	59
4.4 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE A AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS	60
4.5 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE A RESPOSTA QUIORREFLEXA EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS	61
5 DISCUSSÃO	64

5.1 ANÁLISE DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecbd NO GANHO DE PESO CORPORAL DE RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS	65
5.2 POTENCIAL HIPOTENSOR E VASODILATADOR DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecbd EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS	66
5.3 TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecbd MELHORA A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA EM RATOS HIPERTENSOS.....	69
6 CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS.....	74
.....	89
APÊNDICES.....	89
 APÊNDICE I - ARTIGO PUBLICADO NÃO RELACIONADO À DISSERTAÇÃO.....	90
ANEXOS.....	91
 ANEXO I – CERTIDÃO DO CEUA.....	92

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Cannabis é um gênero de plantas muito utilizado pelos homens, existem relatos do seu uso há cerca de 10.000 anos. Ela pode ser utilizada como fibra, comida, servir de matéria-prima para a fabricação de cordas, tecidos e papeis, além do seu conhecido uso medicinal e psicoativo (OKAZAKI et al., 2011). Um dos livros chineses mais antigo do mundo, o "Shennong Ben Cao Jing", contém relato do primeiro uso medicinal da *Cannabis* (JIANG et al., 2006). Os relatórios modernos que citam o seu uso são do século XIX, o médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy realizou experimentos e a sugeriu como uma alternativa de tratamento para o tétano e convulsão. No entanto, foi só após a descoberta da estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) que houve avanço nos estudos sobre a capacidade medicinal da planta (MACGILLIVRAY, 2017; ZUARDI, 2006; GAONI e MECHOULAM, 1964).

No Brasil, a utilização de compostos ativos do gênero *Cannabis* ainda é carregada de muitos preconceitos, isso porque até pouco tempo atrás, a planta estava incluída numa lista da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como substância entorpecente e/ou psicotrópica, incluindo também, um dos seus princípios ativos conhecidos, o canabidiol (CBD) (ALVES, 2020). No ano de 2014, casos de crianças com crises epiléticas tratadas com CBD ganharam destaque nacional, após entrar em pauta na Justiça, a utilização de extratos medicinais do gênero *Cannabis* foi regulamentada pela ANVISA, através da Resolução da Diretoria Colegiada Nº 17/2015 e também pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), pela Resolução CFM Nº 2.113/2014, permitindo a prescrição médica de CBD para o tratamento de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. Atualmente o CBD já não consta na lista de substância entorpecente e/ou psicotrópica da ANVISA (JESUS et al., 2017; CARVALHO et al., 2020).

Os estudos mostraram que o Δ^9 -THC era o principal responsável pelo efeito mais conhecido atribuído à planta, o efeito psicoativo, por isso as pesquisas realizadas nas próximas décadas foram rapidamente direcionadas para sua estrutura química, bioquímica, farmacologia e efeitos clínicos. Quanto ao CBD, os trabalhos mostraram que embora ele não promovesse efeitos psicoativos, possuía importantes efeitos terapêuticos, os quais incluíam efeito anti-inflamatório, anticonvulsivante, antioxidante, ansiolítico e antiemético. O CBD também promove proteção contra

danos neurológicos (YÜCEL et al., 2016; MAROON e BOST, 2018), sugerindo um efeito de neuroproteção (BEALE et al., 2018; CAMPOS et al., 2016).

No estudo com porcos, Garbet et al. (2017) mostrou que o CBD além de gerar efeitos neuroprotetores após hipóxia-isquemia perinatal, também acarretou efeitos na função cardiovascular, os animais que receberam 50 mg/kg por via intravenosa (iv) de CBD apresentaram hipotensão grave, os animais que receberam a dose de 25 mg/kg iv também evoluíram com hipotensão só que em grau menor, e os que receberam a dose de 10 mg/kg iv apresentaram efeitos cardiovasculares mais toleráveis, sendo assim a menor dose administrada pareceu ser a mais indicada, nessa situação.

O trabalho com execução experimental *in vivo* de Resstel et al., (2009) observou que uma única injeção intraperitoneal (ip) de CBD (10 ou 20mg/kg) foi eficaz de reduzir a resposta pressora e taquicárdica induzidas por estímulo estressante hipertensor (contenção em um tubo cilíndrico) em ratos não anestesiados. Além disso, os efeitos cardiovasculares dos canabinóides também podem ser observados com a ativação dos receptores canabinoides (rCB) centrais. Estudos de Granjeiro et. al., (2011) observaram que a microinjeção intracisterna magna de CBD foi eficaz em atenuar o aumento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) causados pelo estresse agudo de restrição.

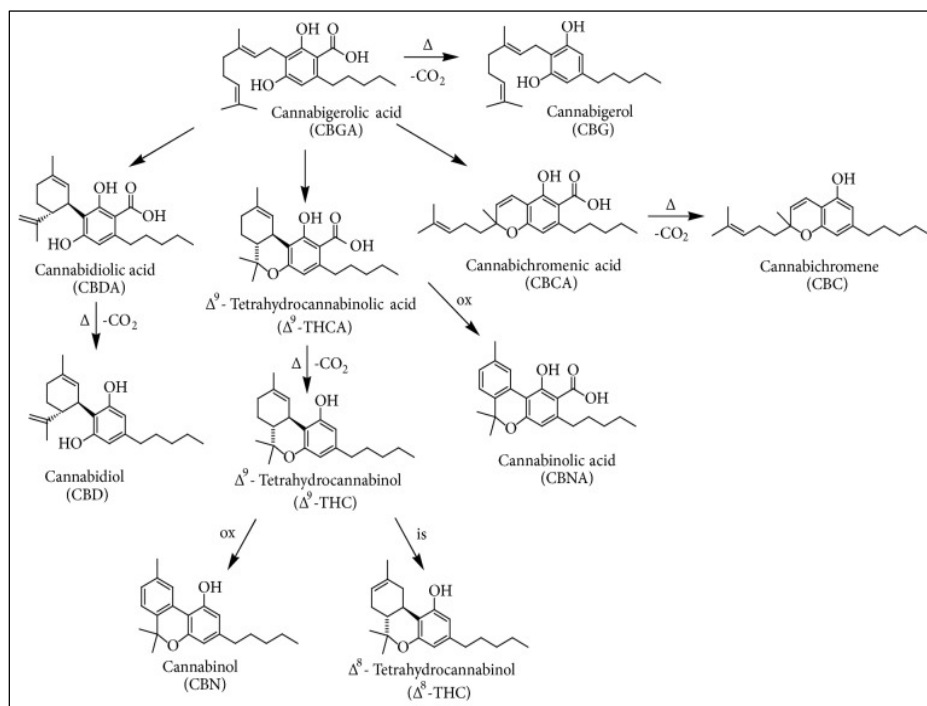
Os trabalhos citados nos levam a entender que o CBD além dos seus efeitos neuroprotetores, também pode ser capaz de influenciar o sistema cardiovascular, principalmente quando consideramos a hipertensão arterial sistêmica (HAS), cuja patogênese é complexa, envolvendo disfunção endotelial, injúria vascular, inflamação crônica, liberação de citocinas pró-inflamatórias (PEETERS et al., 2001; BAUTISTA et al., 2005; DURST et al., 2007; TANASE et al., 2019), superativação do sistema renina-angiotensina (SRA) (BRAGA et al., 2011; CAMPAGNARO et al., 2012), e desbalanço na produção de mediadores inflamatórios (BATLOUNI, 2001; LIU et al., 2015).

1.1 GÊNERO *Cannabis* E SISTEMA CANABINÓIDE

O gênero de planta *Cannabis* atualmente é diferenciado em duas principais subespécies, a sbsp. *sativa* e a sbsp. *indica* (STASIŁOWICZ et al., 2021). Morfologicamente, a *C. sativa* é mais alta com tronco mais fibroso, enquanto a *C.*

indica é menor e de aspecto lenhoso. Em relação a fitoquímica, a *subsp. sativa* apresenta maior quantidade de Δ^9 -THC do que canabidiol, e a *subsp. indica*, o seu inverso. As subespécies das plantas também diferem em relação a região geográfica original, sendo a *sativa* da Europa e *indica* na Ásia (MCPARTLAND, 2018). Atualmente, mais de 100 canabinóides foram identificados no gênero de plantas *Cannabis*, como o canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidivarina (CBDV) e canabinol (CBN) e os mais conhecidos devido aos seus efeitos, o Δ^9 -THC e o CBD (NAMДАР et al., 2019) (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura química dos fitocanabinóides



Fonte: PELLATI ET AL., 2018.

Para obtenção dos compostos ativos, a planta é submetida a algumas técnicas de preparação que podem incluir análise químico-farmacológica, procedimentos cromatográficos, testes biológicos e modificações estruturais (CECHINEL-FILHO; YUNES, 1998). Para chegar até a forma do Δ^9 -THC e do CBD, que são as formas ácidas do gênero *Cannabis*, é preciso submetê-la a descarboxilação por altas temperaturas (RUSSO, 2011). Além disso, existem outros compostos que também podem ser extraídos da planta, como terpenos, triterpenos, assim como açúcares,

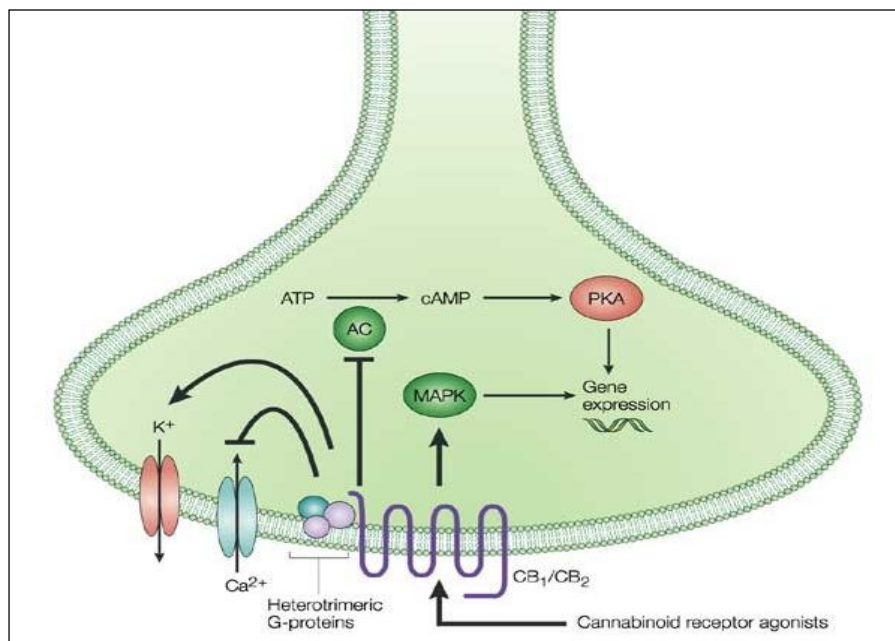
esteróides, ácidos graxos, fenóis não canabinóides, flavonóides, fenilpropanóides, alcanos e compostos nitrogenados (BOOTH e BOHLMANN, 2019).

A interação dos terpenos e outras substâncias junto aos fitocanabinóides leva a uma potencialização dos seus efeitos, conhecido por “efeito entourage” ou “efeito de comitiva”, descrito pela primeira vez por Mechoulam e Ben-Shabat no final do século XX (FERBER et al., 2020; BEN-SHABAT et al., 1998). Existe uma ligação fitocanabinóides-terpenóides, os terpenóides são os principais metabólitos secundários encontrados em óleos essenciais, no gênero *Cannabis* são encontrados três tipos de terpenos/terpenóides que são os monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos (SOMMANO et al., 2020). A combinação dos metabólitos secundários encontrados nos fitocanabinóides podem operar de forma conjunta com o sistema endocanabinóide, indicando que em algumas situações, as plantas com todos os seus compostos, podem ser mais eficazes do que um ativo natural isolado a partir delas (RUSSO, 2011), assim como é evidenciado em alguns estudos (CARLINI et al., 1974; RYAN et al., 2006; WILKINSON et al., 2003).

Os receptores para os canabinóides são acoplados a proteína G (GPCR), com dois subtipos, o receptor canabinóide tipo 1 (rCB1) e o tipo 2 (rCB2). O rCB1 é mais expresso no SNC: no córtex, cerebelo, hipocampo, hipotálamo e gânglios basais, regiões importantes para o controle de funções motoras, cognitivas, emocionais e sensoriais, ao contrário do rCB2, que pode ser encontrado principalmente no tecido linfóide (baço, tonsilas, timo, linfócitos, monócitos e mastócitos) e na micróglia. A ativação dos rCB depende da proteína Gi/o, sua ativação leva a inativação do adenilato ciclase (AC) e consequentemente inativação da via de fosforilação da proteína quinase A (PKA) ou a estimulação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), isso leva a regulação da expressão de genes. Também, a estimulação do receptor de proteína Gi/o pode promover a inibição de canais de cálcio ativados por voltagem (VGCC) e estimulação dos canais de K⁺ retificadores (GIRK), com isso há hiperpolarização da membrana e consequentemente inibição da liberação de neurotransmissores (Figura 2). O tipo de ligante é quem vai determinar a via ativada pelo receptor. Os rCB2 também são vinculados a proteína Gi/o mas não são ligados aos canais de cálcio ativados por voltagem, acredita-se que sua ativação possa contribuir para a inibição da proliferação de linfócitos T derivada de canabinóides, além de influenciar a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a atividade de linfócitos

B (DI MARZO, BIFULCO e DE PETROCELLIS, 2004; CUNHA et al., 2011; HOWLETT et al., 2002).

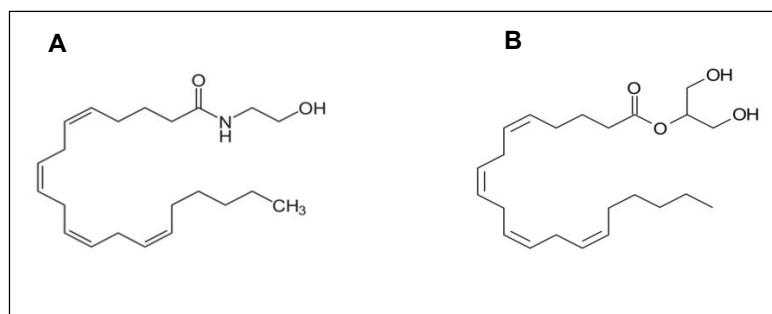
Figura 2 – Ativação do receptor canabinóide



Fonte: DI MARZO, BIFULCO e DE PETROCELLIS, 2004. Traços com seta indicam a ativação e sem seta indicam inibição. ATP: Trifosfato de adenosina. cAMP: Adenosina monofosfato cíclica.

Paralelamente a descoberta dos receptores canabinóides, foram reconhecidas duas substâncias endógenas produzidas a partir da metabolização do ácido araquidônico (AA) na membrana plasmática e que eram capazes de estimular os rCB, são eles, a aN-araquidonoiletanolamina (ANANDAMIDA/AEA) isolada do cérebro de porco e a 2-araquidonoilglicerol (2-AG) isolado do intestino de cães (DEVANE et al. 1992; MECHOULAM et al. 1995) (Figura 3). Sendo assim, os canabinóides passaram a ser classificados como endógenos (chamados Endocanabinóides, como a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol) e exógenos (chamados Fitocanabinóides isolados da *Cannabis*, como o CBD e Δ^9 -THC) (CUNHA et al., 2011).

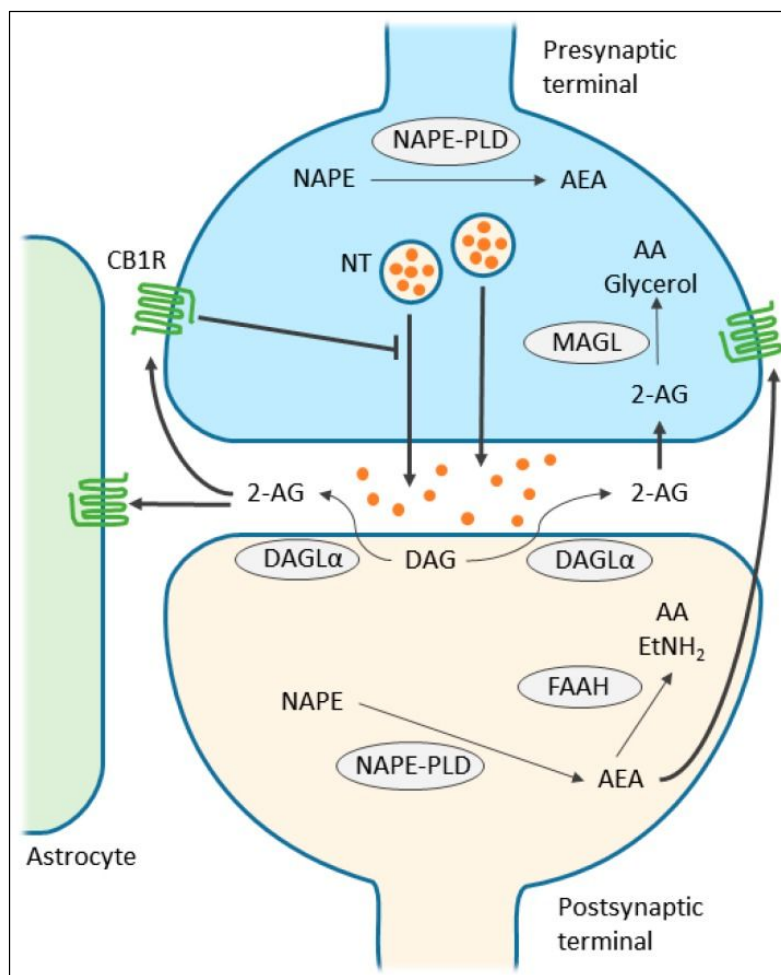
Figura 3 – Estrutura química dos endocanabinoides



Fonte: HALL, 2019. A: aN-araquidonoiletanolamina. B: 2-araquidonoilglicerol.

Canabinóides endógenos são produzidos a partir de terminais pós-sinápticos após ativação neural (Figura 4). O 2-AG é biossintetizado a partir do diacilglicerol (DAG) pela diacilglicerol lipase- α (DAGL α), e a anandamida é sintetizada a partir do N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) por fosfolipase D específica de NAPE (NAPE-PLD). Os endocanabinóides, especialmente o 2-AG, atravessam a membrana celular e alcançam de forma retrógrada os rCB nos terminais pré-sinápticos. Com os rCB ativados, há a inibição da liberação de neurotransmissores devido a inativação dos canais de cálcio. O 2-AG também pode ativar rCB localizados nos astrócitos, ocasionando a liberação de glutamato. O 2-AG livre na fenda sináptica é captado nos terminais pré-sinápticos, e degradado em AA e glicerol pela monoacilglicerol lipase (MAGL). Já a anandamida sintetizada no terminal pós-sináptico, ativa o rCB intracelular e outros receptores, como a subfamília V do canal de cátions de potencial receptor transiente 1 (TRPV1). A amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) é encontrada principalmente nos terminais pós-sinápticos e é responsável pela degradação de AEA em AA e etanolamina (EtNH₂) (ZOU e KUMAR, 2018).

Figura 4 – Sinalização endocanabinóide retrógrada



Fonte: ZOU e KUMAR, 2018. Setas finas indicam processo enzimático. setas grossas indicam translocação. Traço indica inibição. CB1R: Receptor canabinóide tipo 1. NAPE-PLD: Fosfolipase D específica de NAPE. NAPE: N-acil-fosfatidiletanolamina. AEA: Anandamida. AA: Ácido araquidônico. Glycerol: Glicerol. MAGL: Monoacilglicerol lipase. 2-AG: 2-araquidonoilglicerol. NT: Inibição do neurotransmissor. DAG: Diacilglicerol. DAGLα: Diacilglicerol lipase-α. EtNH₂: Etanolamina. Astrocyte: Astrócitos. Postsynaptic terminal: Terminal pós-sináptico. FAAH: Amida hidrolase de ácidos graxos.

O CBD tem estrutura química parecida com o Δ⁹-THC, porém, são diferentes quanto as propriedades farmacológicas (BURSTEIN, 2015). O CBD é lipofílico e tem pouca biodisponibilidade oral, se liga a proteínas e se dissemina rapidamente para órgãos vitais, demais sistemas e tecidos, podendo ser armazenado no tecido adiposo, se ingerido de forma crônica (SAMANTA, 2019). O índice de absorção do CBD é modificável, enzimas hepáticas realizam a primeira metabolização, depois da

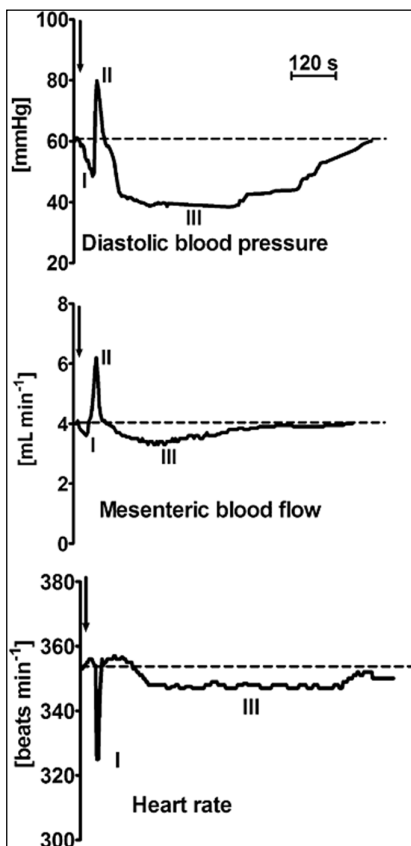
hidroxilação ele se transforma em 7-hidroxi CBD passando por outra metabolização hepática e eliminação por meio das fezes (PERUCCA e BIALER, 2020).

O CBD é um agonista inverso do rCB2, assim, sua ação leva a supressão da atividade intrínseca (tônica) do receptor. Além disso, ele também é um modulador alostérico negativo do rCB1, apresentando afinidade pelo sítio alostérico do receptor e inibindo a sua atividade (THOMAS et al., 2007; LAPRAIRIE et al., 2015; ROSE; GOLAN, 2015; CONN; CHRISTOPOULOS; LINDSLEY, 2009). Em preparações de membrana com a presença da FAAH, o CBD foi capaz de inibir a degradação de AEA (WATANABE et al., 1996), apesar desse efeito ocorrer em altas concentrações de μM , acredita-se que o principal efeito do CBD é a sua função indireta canabinomimética, já que a sua administração exógena tende a aumentar a concentração de canabinóides endógenos (LEISHMAN et al., 2018; LEWEKE et al., 2012).

Adicionalmente, a ação agonista do CBD foi encontrada em diversos receptores como o potencial receptor transitório da subfamília da anquirina membro 1 (TRPA1) e membros da subfamília vaniloide 1-4 (TRPV1–4), receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) e como agonista parcial dos receptores acoplados a proteína G órfã - GPR18 e dos receptores 5-HT1A e 5-HT2A da serotonina (KICMAN e TOCZEK, 2020).

Uma vez conhecendo os mecanismos endocanabinóides, alguns estudos buscaram analisar se o sistema endocanabinóide poderia exercer efeitos cardiovasculares. Os estudos mostraram que a administração iv em bolus de anandamida (1-57 $\mu\text{mol/kg}$) promoveu uma complexa resposta cardiovascular trifásica (Figura 5) (VARGA et al., 1995; LAKE et al. 1997; MALINOWSKA; KWOLEK; KWOLEK et al., 2005; ZAKRZESKA et al., 2010). Primeiro, a resposta foi uma bradicardia rápida com redução transiente na PA associada à redução da contratilidade e aumento da resistência periférica total, em seguida foi observada uma breve resposta pressora (até aproximadamente 30-60s) correlacionada a um aumento da contratilidade e fluxo sanguíneo na artéria mesentérica e renal, a terceira resposta foi uma prolongada hipotensão (com duração de até 10 min.) acompanhada por um aumento da frequência cardíaca (FC) e resistência periférica (MALINOWSKA, BARANOWSKA-KUCZKO e SCHILIKER, 2012). O padrão de respostas encontrado indica que esse sistema possui mecanismos múltiplos e complexos para a modulação cardiovascular.

Figura 5 - Resposta cardiovascular trifásica pela injeção iv de anandamida



Fonte: MALINOWSKA, BARANOWSKA-KUCZKO e SCHILIKER, 2012. Padrão de resposta a injeção i.v de anandamida em ratos anestesiados. Diastolic blood pressure: Pressão sanguínea diastólica. Mesenteric blood flow: Fluxo sanguíneo mesentérico. Heart rate: Frequência cardíaca.

Com isso, diversos grupos se interessaram em avaliar o potencial terapêutico para a hipertensão dos fitocanabinóides, em especial o Δ^9 -THC e o CBD (LAKE et al., 1997; STANLEY, HIND e O'SULLIVAN, 2013). Entretanto, embora o Δ^9 -THC tenha efeito hipotensor Nahas et al., (1972) observaram desenvolvimento de tolerância aos efeitos hipotensivos de 5 para 25 mg/kg de Δ^9 -THC administrado por via oral em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) durante o tratamento de 9 dias. Dessa forma, o CBD parece ser o mais indicado para avaliação do efeito hipotensor, uma vez que é livre de efeitos neurocomportamentais e aparentemente não induz à tolerância ou possui efeito psicotrópico (ADAMS et al., 1977; HAYAKAWA et al., 2007).

Estudos também têm mostrado o efeito anti-oxidante do CBD, o qual promove aumento na expressão do RNAm da superóxido dismutase (uma importante enzima anti-oxidante que neutraliza os radicais livres), reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e reduz a ativação da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e da óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (duas enzimas ligadas ao processo inflamatório) no cérebro de animais com doenças neurodegenerativas (GARCÍA- ARENCIBIA et al., 2007; CASTILLO et al., 2010).

Em modelos de doenças cardiovasculares, Durst et al., (2007) observaram que o tratamento com CBD ip (5mg/kg) por 7 dias além de reduzir o tamanho do infarto e preservar a fração de encurtamento, também reduziu a inflamação, o infiltrado de leucócitos no miocárdio e os níveis da citocina interleucina-6 (IL-6) em ratos infartados seguidos de reperfusão. Além disto, estudos de Walsh et al., (2010) também observaram que o tratamento crônico de 11 dias com CBD ip (20 mg/kg) promoveu redução da disfunção cardíaca, associada a redução da inflamação e estresse oxidativo em camundongos com cardiopatia diabética do tipo I. Em conjunto, esses dados mostram que o tratamento *in vivo* com CBD, além de melhorar o perfil inflamatório nas doenças neurodegenerativas, também exerce efeito cardioprotetor que pode estar relacionado à sua ação direta no coração, vasos ou via mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes.

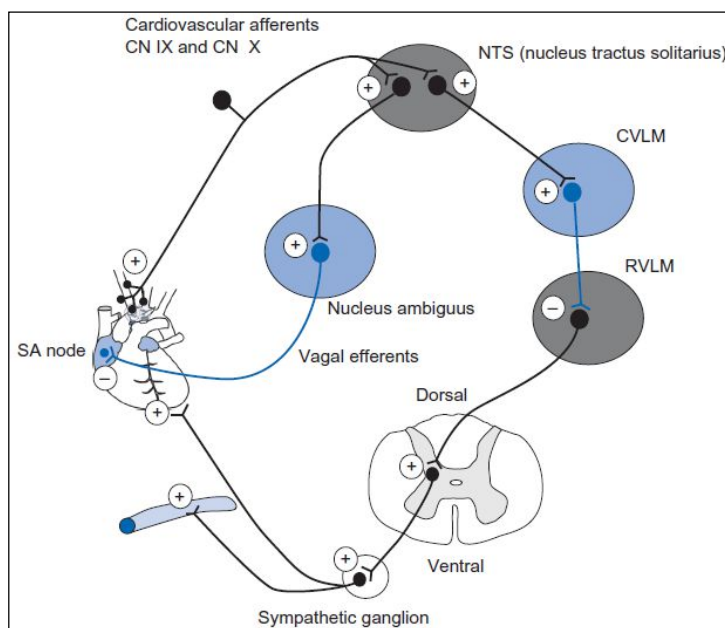
1.2 MODULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

O fluxo sanguíneo e a pressão arterial sucedem a partir da contração do ventrículo esquerdo e por meio do estiramento da aorta e demais artérias. Apesar do volume sanguíneo ser basicamente constante, consumo de líquidos e alimentos durante o dia geram discretos aumentos no volume sanguíneo (WOLFF et al. 2016). Com isso, a modulação da PA acontece de modo a manter a homeostase do organismo em diferentes situações, o que pode ser feito através de mecanismos neurais e hormonais, de curto e médio prazo ou mecanismos a longo prazo, a partir do controle renal (MARCAS, 2012).

O barorreflexo modula a PA diante de suas alterações, através de ajustes neurais (GUYENET, 2006). Receptores mecânicos estão localizados no arco aórtico e seio carotídeo (na camada adventícia dessas artérias) detectam mudanças na

pressão sanguínea por meio do estiramento e distensão das artérias, a partir disso, inicia-se uma resposta do tipo retroalimentação (Figura 6). Os barorreceptores aórticos e carotídeos têm canais iônicos mecanossensíveis a modificação da PA, pequenas mudanças nos níveis pressóricos são capazes de estimular esses receptores e gerar uma resposta reflexa, a qual através dos nervos vago e glossofaríngeo enviam sinais ao centro integrador do sistema nervoso central (SNC); o núcleo do trato solitário (NTS) localizado na região dorsal do bulbo (ANDRESEN, 1994; SVED; GORDON, 1994).

Figura 6 – Mecanismo de regulação central da PA e FC.



Fonte: FEHER, 2012. Sinal positivo: Ativação. Sinal negativo: Inibição. SA node: Nó sinoatrial. NTS: Núcleo do trato solitário. CLVM: núcleo caudal ventrolateral do bulbo. RVLM: região rostral ventrolateral do bulbo. Nucleus ambiguus: Núcleo ambíguo. Vagal efferents: Eferentes vagais. Sympathetic ganglion: Gânglio simpático.

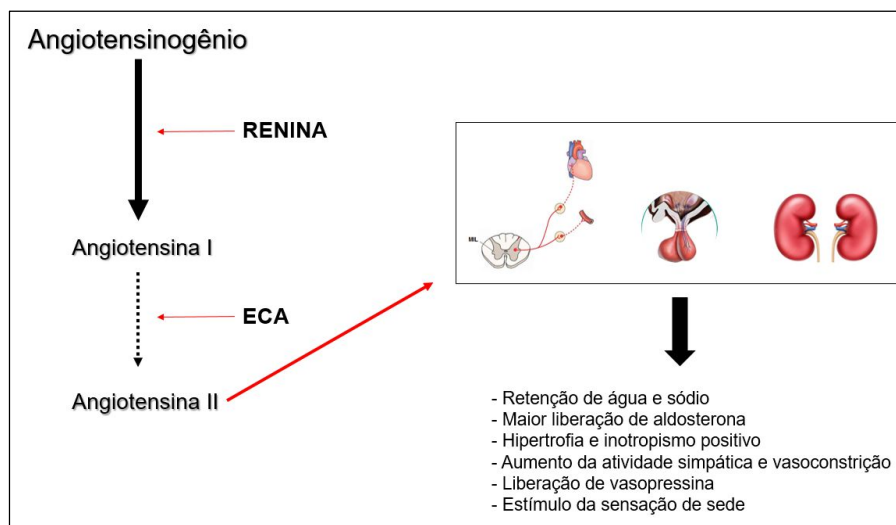
As informações dos nervos vago e glossofaríngeo, estimulam duas vias diferentes a partir do NTS, a via parassimpato-excitatória e a via simpato-inibitória. Na via parassimpato-excitatória, a partir do núcleo motor dorsal do vago, os neurônios do NTS influenciam, com suas projeções, o núcleo ambíguo (NA) que dispõe de neurônios pré-ganglionares parassimpáticos. Na via simpato-inibitória, os neurônios do NTS projetam-se para a região vasodepressora da medula, o núcleo caudal

ventrolateral do bulbo (CVLM) ativando neurônios GABAérgicos que têm projeções inibitórias para a região pressora da medula, a região rostral ventrolateral do bulbo (RVLM), promovendo então redução da atividade simpática (MAGALHÃES, 1980; CORREA et al., 2008; COLOMBARI et al., 2001; BOTELHO-ONO et al., 2011; BRAGA et al., 2012).

A regulação a curto prazo da pressão arterial também envolve a ativação de receptores periféricos químicos, os quimiorreceptores cujas aferências estimulam o núcleo do trato solitário e são ativados em situações de hipóxia (WADE et al., 1970; LUGLIANI et al., 1971). Quando ativado, o quimiorreflexo promove bradicardia, hipertensão, taquipneia e aumento da locomoção, assemelhando-se a um ataque de pânico. Assim, o quimiorreflexo periférico gera complexas e múltiplas respostas cardiovasculares e respiratórias (CAMPAGNOLE-SANTOS e HAIBARA, 2001; BATISTA et al., 2017).

Em relação a regulação a longo prazo da PA, o sistema renal tem um papel principal através da ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) e regulação do volume extracelular. Nesse sistema acontece várias reações enzima-substrato que formam hormônios indispensáveis para a regulação da função cardiovascular. Os rins, quando expostos a alguns estímulos como: aumento da atividade simpática renal (I), redução da perfusão das arteríolas aferentes (II) e hipovolemia e/ou menor concentração de Na⁺ nas células da mácula densa (III), sintetizam e liberam a enzima renina, que é responsável pela catalisação do angiotensinogênio em angiotensina I (Ang-I), logo esse decapeptídeo será catalisado em um octapeptídeo, a angiotensina II (Ang-II), pela enzima conversora de angiotensina (ECA) presente no endotélio pulmonar, assim como em outras regiões (coração e rim) (Figura 7) (KURTZ, 2011; LAVOIE e SIGMUND, 2003).

Figura 7 – Esquema da formação da Ang II e seus efeitos



Fonte: Adaptado de FEITOSA, 2001 e LUZ, 2022. ECA: Enzima conversora de angiotensina.

A Ang-II está presente e tem ações importantes na vasculatura, rins, glândula adrenal, coração e cérebro, ela desenvolve suas ações a partir do seu do receptor de Angiotensina tipo 1 (AT₁_r) (LI et al., 2019; MILLER e ARNOLD, 2019). O AT₁_r é um receptor acoplado a proteína Gq/11, que age pelo segundo mensageiro, quando ativado pela ligação da Ang II, a enzima fosfolipase C (PLC) passa a sua forma ativa e realiza a hidrólise do bifosfato de Inositol (PIP₂) em trifosfato de Inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG), ambos são responsáveis pelo aumento de cálcio intracelular através dos canais de cálcio dependentes da proteína cinase C (PKC) (HORWITZ e WEBB, 2003).

Mesmo que a Ang-II circulante não seja capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), ela pode ser formada no SNC (HIROOKA et al., 2013). A Ang-II periférica pode atuar no SNC através dos seus receptores localizados em áreas desprovidas de BHE, tal como o órgão subfornical (SFO), área postrema, eminência mediana e órgão vascular da lâmina terminal (OVLT). Através de um mecanismo denominado “de novo”, a Ang-II periférica estimula a produção central de Ang II, sobretudo através do eixo SFO-OVLT-PVN-RVLM (YOUNG e DAVISSON, 2015). Atividades exacerbadas da Ang-II no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e RVLM promove simpatotoexcitação em ratos hipertensos por ativar vias imunológicas e induz o estresse oxidativo através da ativação do AT₁_r que resulta em ativação

glutamatérgica e inibição de interneurônios GABAérgicos, participando da ativação de neurônios pré-simpáticos que aumentam a atividade do sistema simpático e resultam na elevação da PA (NAVAR et al., 1998; MARTINEZ-MALDONADO, 1991).

Além disso, o aumento crônico da Ang-II plasmática também pode promover aumento da permeabilidade da BHE, possibilitando o acesso direto da Ang II ao NTS, RVLM e PVN, em um outro eixo no qual a Ang-II circulante pode influenciar diretamente os núcleos bulbares e hipotalâmicos envolvidos no controle cardiovascular e que podem ser responsáveis pela manutenção/desenvolvimento da hipertensão “neurogênica” (STERN et al., 2016; BIANCARDI et al., 2014; BRAGA et al., 2011; OLIVEIRA-SALES et al., 2008; MELO et al., 2019).

1.3 EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos acometimentos circulatórios mais prevalentes e é continuamente relacionada a alterações metabólicas que podem gerar maior risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares nocivas e lesões de diversos órgãos alvos. À vista disso, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a maior causa de morbimortalidade (63%) de todo o mundo (RIBEIRO; PLAVNIK, 2007; MALTA et al., 2017). No Brasil as DCNT têm ganhado cada vez mais atenção uma vez que representam cerca de 72% do total de mortes, e dentre elas, a HAS é a causa mais recorrente, que mesmo sendo uma doença fácil de diagnosticar, ainda tem baixas taxas de controle (DUNCAN et al., 2012; SUPIYEV et al., 2017; CHOW et al., 2013).

A fisiopatologia da HAS é bastante complexa e inclui diversos mecanismos, como disfunção do músculo liso vascular com prejuízo endotelial, estresse oxidativo, hiperatividade do sistema simpático e alteração no funcionamento do sistema renina angiotensina (KLIMCZAK; JAZDZEWSKI; KUCH, 2017). Há uma atividade periférica do SRA, como também uma atividade central, que contribui para a instalação da hipertensão. Os receptores de Ang II estão presentes em grande quantidade em neurônios pré-ganglionares, gânglios, terminações nervosas e em regiões regulatórias cerebrais, a Ang II estimula respostas vasoconstritoras, a partir do estímulo da liberação pré-sináptica de norepinefrina e epinefrina em nervos simpáticos, favorecendo a transmissão ganglionar simpática (AVERILL; DIZ, 2000; REID, 1992).

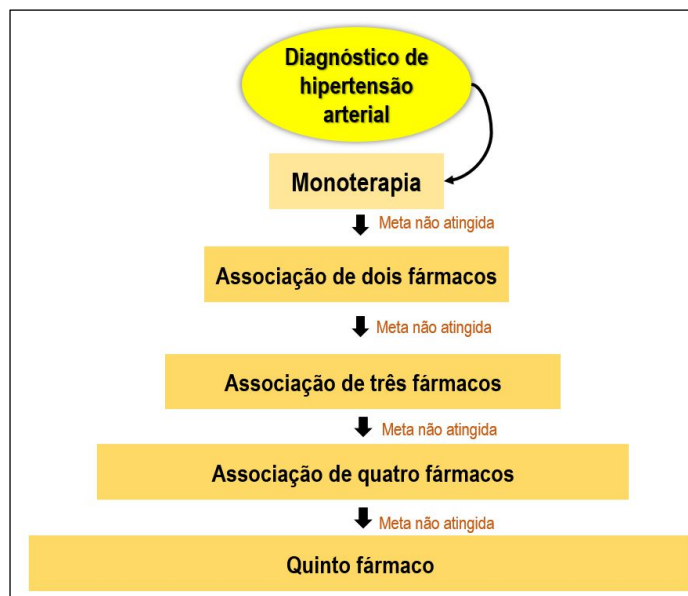
A pesquisa de Lobo et al. (2017) estudou a tendência temporal da HAS no Brasil, desde o século XX que o país tem vivenciado um processo de transição demográfica, epidemiológica e social e um dos efeitos disso é o aumento da expectativa de vida. O envelhecimento dos brasileiros também gerou um aumento expressivo das doenças cardiovasculares, para os autores do estudo, há uma relação entre o aumento da idade e o aparecimento da HAS. Segundo Costa et al. (2016) e Andrade et al. (2015), cerca de 50% da população idosa brasileira é hipertensa.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia através das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2020) aponta alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a obesidade, sedentarismo, consumo excessivo de álcool, tabaco e exposição ao estresse, podem ser alvo de intervenções terapêuticas não convencionais, nas quais estão sendo investigadas atualmente, são elas: padrões alimentares saudáveis, controle do peso corporal, prática regular de atividade física, exercícios de respiração lenta/guiada juntamente com o controle do estresse.

No entanto, algumas vezes é necessário a utilização adicional de tratamento farmacológico. O tratamento precisa ser individual, embasado nas características dos fármacos e na singularidade do indivíduo, se há a presença de doenças associadas e lesões de órgãos-alvo, bem como na condição social e econômica. As cinco principais classes de fármacos anti-hipertensivos utilizadas são: diuréticos (DIU), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB) (Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2020).

Geralmente o tratamento medicamentoso para HAS é iniciado com monoterapia, mas se houver necessidade pode haver a combinação de fármacos (Figura 8). A monoterapia é utilizada em pacientes com risco cardiovascular baixo. Já a combinação de medicamentos anti-hipertensivos é uma estratégia preferencial para grande parte dos hipertensos, o fármaco deve ser associado com outro de mecanismo de ação diferente, e se ainda assim houver persistência de níveis pressóricos elevados deve ser adicionado outro medicamento até que o controle da PA seja atingido. No entanto, sabe-se que, o uso de mais de um fármaco aumenta o risco de efeitos adversos no usuário (ZHAO et al., 2020; WHELTON et al., 2017; MALACHIAS et al., 2016; MANCIA et al., 2019; LAW et al., 2003; WANG et al., 2019).

Figura 8 – Tratamento medicamentoso para HAS



Fonte: Adaptado de diretrizes brasileiras de Hipertensão arterial, 2020.

Nesse tipo de situação, produtos naturais podem ter um papel imprescindível. Inclusive a Food and Drug Administration aprovou inúmeros compostos para tratar doenças humanas, e em relação ao tratamento para HAS, 82 compostos foram aprovados (NEWMANN e CRAGG, 2020). Sendo assim, o uso de compostos naturais pode ser uma alternativa ao uso de combinações de classes de medicamentos, como acontece na HAS.

1.3 MODELO DE HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

A hipertensão renovascular (HRV) clínica é uma condição secundária HAS, causada por displasia fibromuscular ou ainda doença arterial aterosclerótica da artéria renal, sendo esta a principal, cerca de 90% (KUMRAL et al., 2016; RODRIGUES, 2019). Geralmente, a placa de ateroma que provoca a estenose da artéria renal tem início na artéria aorta (SCARIN, 2004). Praxedes (2002) enfatiza que a HRV é uma condição clínica subdiagnosticada quando se leva em consideração avaliações fundamentadas em exames de necrópsia, arteriografia periférica e angiografia coronariana, é apontado que 25 a 30% dos casos de estenose da artéria renal não foram diagnosticados com bases clínicas.

Em 1934, o patologista Harry Goldblatt propôs um modelo experimental para estudar a HRV, onde um clipe de prata é inserido em uma das artérias renais, o modelo 2 rins 1 clipe (2R1C) (GOLDBLATT et al., 1934; PIJACKA et al., 2016). A inserção do clipe leva a uma redução do suprimento sanguíneo renal, ocasionando um quadro hipertensivo (FAZAN-JR; DIAS-SILVA; SALGADO, 2001). Alguns mecanismos estão relacionados com a patogênese da hipertensão nesse modelo, como hiperatividade do SRA, seus efeitos periféricos promovem aumento da vasoconstrição, maior reabsorção de sódio e água e estímulo comportamental da sede; seus efeitos centrais levam a elevação da atividade simpática, disfunção do barorreflexo e aumento sistêmico do estresse oxidativo (OLIVEIRA-SALES, 2016; MARTINEZ-MALDONADO, 1991; LERMAN et al., 2005).

São diferenciadas três fases no modelo de hipertensão 2R1C: aguda (quatro semanas após a clipagem), transitória (de cinco a oito semanas da clipagem) e crônica (a partir de nove semanas após a clipagem). Na primeira fase desse modelo, o que estabelece a elevação dos níveis pressóricos é a Ang II (que está com expressão elevada somente nos primeiros 20 a 25 dias). Na segunda e terceira fase, os valores de renina e Ang II se normalizam, e os valores pressóricos continuam elevados, esses mecanismos ainda não são completamente esclarecidos (BARTOSIEWICZ et al., 2017; PLOTH, 1983; ZIMMERMAN; ROBERTSON; JACKSON, 1987).

No modelo animal de hipertensão 2R1C em ratos, foi encontrada maior expressão do mRNA de AT₁r e NADPH oxidase no RVLM e PVN, em relação ao seu grupo controle (OLIVEIRA-SALES, 2009). A Ang-II promove elevação na produção de superóxidos mediados pela NADPH oxidases, onde suas isoformas (NADPH oxidase 2 e NADPH oxidase 4) estimulam efeitos pressores no cérebro (BRAGA et al., 2011). Assim, a presença de Ang-II em núcleos centrais (SFO-PVN-RVLM) é um mecanismo chave para desenvolvimento e manutenção da hipertensão porque ela pode ativar vias de sinalização de ROS, o que pode promover a simpatoexcitação e consequente aumento da PA.

Baltatu et al. (2000) estudou a relevância do SRA cerebral na indução da hipertensão arterial- Ang-II dependente. Um total de 15 ratos adultos foram avaliados, os animais receberam por meio de uma bomba osmótica de infusão, implantada na região retroescapular, doses de Ang-II, durante 7 dias (1µL/h), promovendo um aumento gradual na pressão arterial sistólica. Com isso, foi possível observar que para o aparecimento da hipertensão induzida pela Ang-II, deve-se em parte a ação do SRA

no cérebro, isso porque é provável que o sistema nervoso central receba sinais da Ang-II periférica por meio dos órgãos circumventriculares.

1.4 Hipótese

A nossa hipótese é que o fitocanabinóide, canabidiol, na condição da hipertensão arterial possa melhorar a função vasomotora, a sensibilidade do barorreflexo e a atividade autonômica. O nosso objetivo foi avaliar o efeito do tratamento crônico com um Extrato de *Cannabis* rico em canabidiol (Ecbd) sobre os parâmetros cardiovasculares de ratos Wistar normotensos e com hipertensão modelo 2R1C por meio de abordagens *in vivo*.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial terapêutico do tratamento crônico oral com extrato de *Cannabis* rico em canabidiol (Ecbd) na modulação cardiovascular de ratos com hipertensão renovascular (modelo 2R1C).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito do tratamento crônico oral do Ecbd (20 mg extrato de *Cannabis* spp e 0,2% de tetrahydrocanabinol - THC) em ratos normotensos e ratos hipertensos 2R1C sobre:

- os parâmetros cardiovasculares basais como pressão arterial média (PAM, mmHg) e a frequência cardíaca (FC, bpm);
- as respostas cardiovasculares a ativação do quimiorreflexo periférico induzido por cianeto de potássio (KCN 40 µg/mL);
- as respostas cardiovasculares à ativação do barorreflexo induzido por fenilefrina (PHE 8ug/kg) e nitropussiato de sódio (NPS 25 ug/kg);
- as respostas cardiovasculares à injeção do hexametônio (30 mg/kg - bloqueador ganglionar).

Materiais e métodos

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 DROGAS UTILIZADAS

Foram utilizadas as seguintes substâncias: Heparina – 10% (Parinex ®5000 U.I./mL - Laboratório Hipolabor Brasil) (FLÔR et al., 2018); Cloridrato de cetamina - 75 mg/Kg (Quetamina ® Laboratório – Vetnil, Brasil) (FLÔR et al., 2018); Xilazina – 10mg/Kg (Dopaser - Laboratório Calier, Espanha) (FLÔR et al., 2018); Cianeto de Potássio – 40µg/Kg (KCN) para avaliar a ativação do quimiorreflexo; Cloridrato de L (-) fenilefrina – 8ug/Kg (FEN) e nitroprussiato de sódio – 25 ug/Kg (NPS) para avaliar a sensibilidade do barorreflexo (CARVALHO-GALVÃO et al., 2019); Hexametônio – 30 mg/kg (HEXA) para avaliar a influência simpátovagal. Todos obtidos da Sigma-Aldrich®, São Paulo-Brasil.

3.2 ANIMAIS

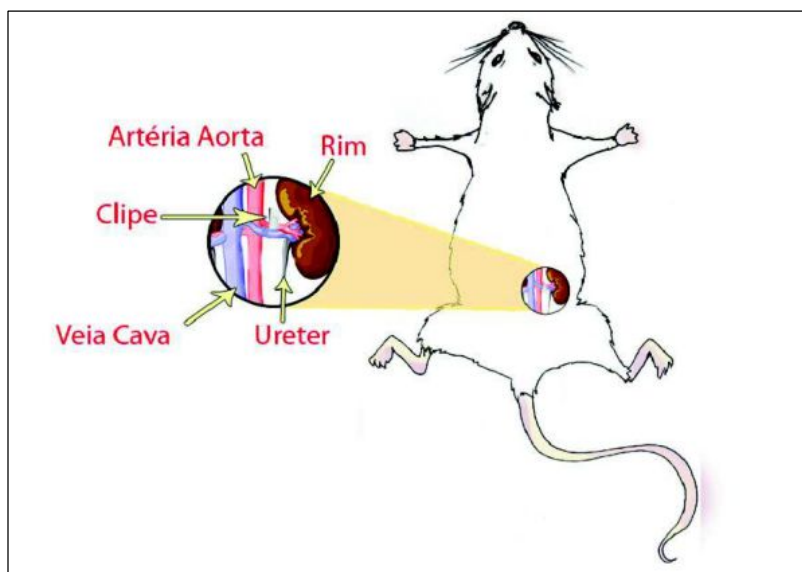
Foram utilizados ratos Wistar, pesando cerca de 180-250g, naturais da unidade de produção animal do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM). Os animais foram mantidos, durante os experimentos, no biotério do Laboratório de Controle Neural da Circulação e Hipertensão arterial (LACONCHA) da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, uma sala com temperatura de 21 ± 1 °C e com ciclo claro-escuro de 12 horas (luzes acesas das 6 às 18h), com acesso à água e ração “*ad-libitum*” (Labina®, Purina). O estudo foi iniciado após a aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA Nº 5531250320–UFPB).

3.3 CIRURGIA 2R1C PARA A INDUÇÃO DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

A indução da hipertensão renovascular foi realizada conforme descrito em estudos anteriores de nosso laboratório (CAVALCANTI et al., 2016; CARVALHO-GALVÃO et al., 2019). Antes da realização da cirurgia os animais foram anestesiados com uma mistura de cetamina e xiazina (0,2: 0,1 vv, 0,4 ml/100g, ip). Foi realizada uma incisão na região mais inferior do dorso para a visualização e identificação da

artéria renal direita. Um clipe de prata em forma de U (abertura com 0,2 mm de largura) foi posicionado ao redor da artéria renal para diminuir o fluxo sanguíneo renal (Figura 9). Após o posicionamento do clipe, a musculatura e a pele dos animais foram suturadas com fio de sutura fino. O mesmo procedimento foi realizado com os animais controle cirúrgico (SHAM), exceto o clipe inserido na artéria renal direita. Logo após, foi administrado 0,1 ml/100g (intramuscular) de Pentabiótico Veterinário de amplo espectro (Associação de penicilina e estreptomicina 1.200.000 UI, Fort Dodge, Campinas, SP, Brasil) e Flunixin [(Banamine 2,2 mg/kg, sc.), Schering Arado, SP, Brasil]. Os animais foram mantidos em caixas até o desenvolvimento da hipertensão, onde em seguida receberam o tratamento, durante 2 semanas.

Figura 9 – Esquema do procedimento cirúrgico para inserção do clipe de prata na artéria renal



Fonte: MENDES-JÚNIOR et al., 2013.

3.4 DILUIÇÃO DO Ecdb

O Ecdb foi doado pela Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança – ABRACE (Tabela 1). Apresentado na forma de óleo em *Broad Spectrum*, de cor amarelada. Utilizamos a dose de 20 mg/Kg [(0,1 ml/100 mg)] (RESSTEL et al., 2009), a qual foi administrada diariamente durante 14 dias (2 semanas), duas vezes ao dia

(em um intervalo médio de 6h), via gavagem entre a 4ª e 6ª semana após a cirurgia 2R1C. Para o veículo, foi utilizada a solução de salina (0,9%, NaCl).

Tabela 1 – Composição do óleo de Extrato integral do gênero *Cannabis* (Broad Spectrum)

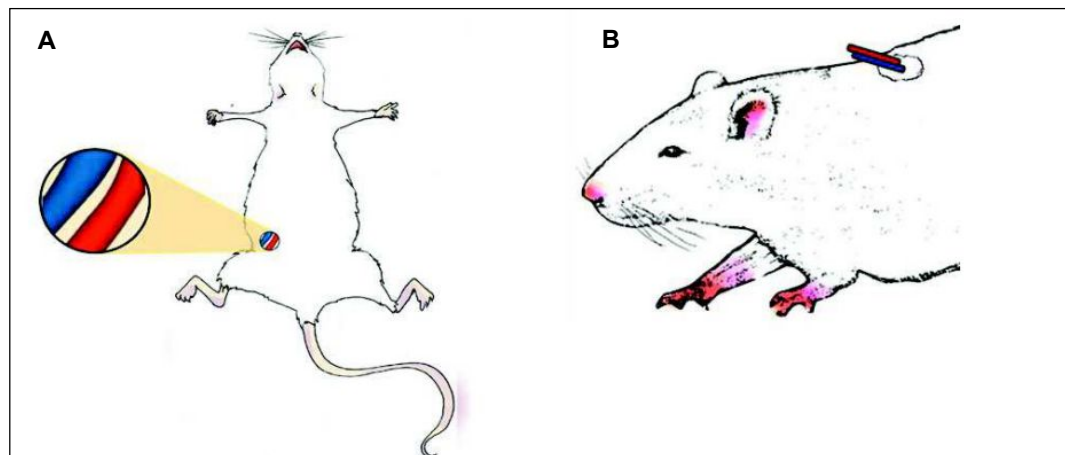
	Quantidade (Por mililitro)
Extrato de <i>Cannabis spp.</i> rico em CBD	20 mg
Tetrahydrocannabinol	<0,2%
Veículo	q.s.q

Fonte: ABRACE, 2022. Elaborado pela autora, 2021.

3.5 CATETERIZAÇÃO DA ARTÉRIA E DA VEIA FEMORAL PARA O REGISTRO DIRETO DAS VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES

A cateterização da artéria e veia foi realizada um dia antes dos experimentos para a obtenção dos registros cardiovasculares (Figura 10). Os cateteres foram confeccionados a partir de tubos de polietileno [PE-10 Clay Adams, Parsippany, NJ, EUA (5 cm para a artéria e 3 cm para a veia)], soldadas a outro tubo de polietileno PE-50 de aproximadamente 18 cm. Antes de iniciar a cateterização, os cateteres foram preenchidos com solução fisiológica [salina (0,9%)] e obstruídos com pino de metal (Extremidade livre do PE-50). Após a anestesia com a mistura de cetamina e xilazina (75 e 10 mg/kg, respectivamente, ip) e somente após a ausência de reflexos dos membros inferiores e da córnea foi iniciada a cirurgia, foi realizada uma pequena incisão na região inguinal, em seguida, separando a musculatura, foi localizado o feixe vasculo-nervoso femoral. A artéria e veia femorais foram dissecadas e isoladas para posterior inserção e fixação do cateter. As extremidades livres dos cateteres foram dirigidas subcutaneamente com o auxílio de um trocater para a cintura escapular, onde foram cuidadosamente exteriorizados e fixados com linha de sutura fina. Logo após, foi administrado o analgésico Flunixin [(Banamine 2,2 mg/kg, sc.), Schering Arado, SP, Brasil].

Figura 10 – Esquema da implantação dos cateteres vasculares

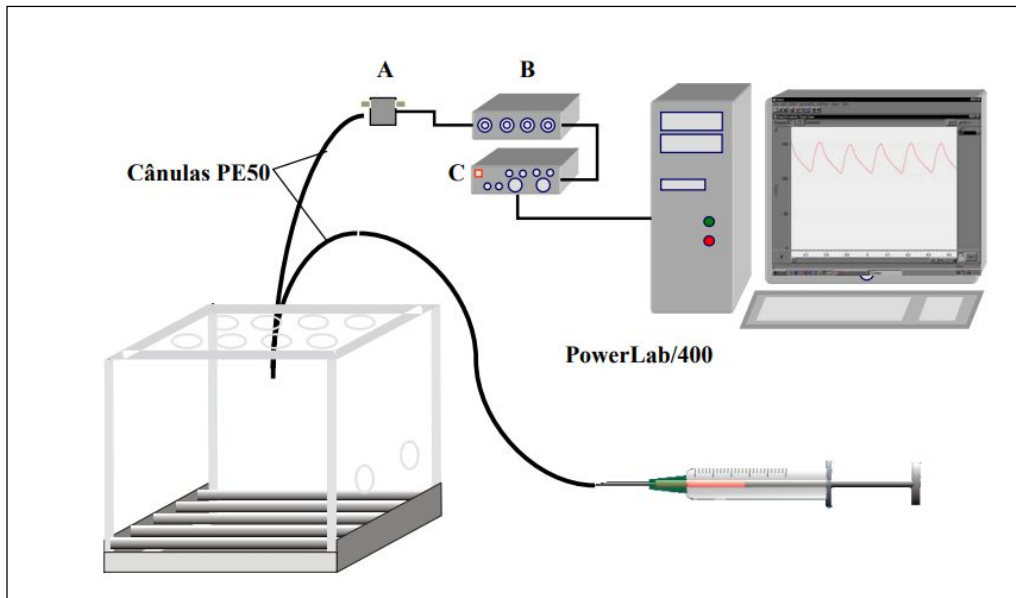


Fonte: MENDES-JÚNIOR et al., 2013. A: Local de inserção dos cateteres. B: Exteriorização dos cateteres na região dorsal dos animais.

3.6 REGISTRO DIRETO E SIMULTÂNEO DA PA (mmHg) E FC (bpm)

No dia seguinte à cateterização da arterial e veia femoral, com os animais sem o efeito da anestesia e com livre movimentação na caixa, a cânula da artéria femoral foi heparinizada e conectada a um transdutor de pressão (MLT 0380, AD-Instruments, NSW, Austrália) (Figura 11). O sinal foi então transferido para um amplificador (Bridge Amp, ML221, ADInstruments, NSW, Austrália) e deste para o computador no qual se encontra instalado o software “Power Lab” (Power Lab, AD-Instruments, NSW, Australia) para aquisição e análise dos sinais. Sendo assim, a pressão arterial pulsátil (PAP, mmHg) foi medida de forma direta, enquanto a pressão arterial média (PAM, mmHg) e a frequência cardíaca (FC, bpm) foram derivadas por meio de um biotacômetro digital acionado a partir dos pulsos de pressão arterial. O cateter da veia femoral foi preenchido com solução fisiológica de salina (0,9%, NaCl) e após 30 minutos de estabilização, foram aferidos os valores da PAP e PAM (mmHg) e FC (bpm).

Figura 11 – Representação dos instrumentos utilizados para aquisição de dados



Fonte: PENITENTE, 2006. A: Transdutor da pressão arterial. B: Amplificador analógico. C: Conversor analógico digital.

3.7 EUTANÁSIA

Ao final da abordagem, os animais receberam uma dose anestésica, uma mistura de cetamina e xilazina (75 e 10 mg/kg, respectivamente, ip) e após a ausência de reflexos foram eutanasiados por decapitação em guilhotina adequada para roedores, com lâminas em aço Inox 420 com cerca de 200 mm de altura (Bonther, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP). Os rins foram dissecados e pesados para confirmação da isquemia renal direita nos animais submetidos à cirurgia 2R1C. Os resíduos biológicos foram acomodados em sacos apropriados e descartados no freezer do Biotério do IPeFarM.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (MEAN $\pm$ EPM) e foram analisados pelo ANOVA One Way, seguido pelo pós-teste de Tukey. A diferença entre as médias foi considerada significativa quando $p < 0,05$. Os dados foram analisados e plotados em gráficos por meio do programa GraphPad Prism versão 6.1.

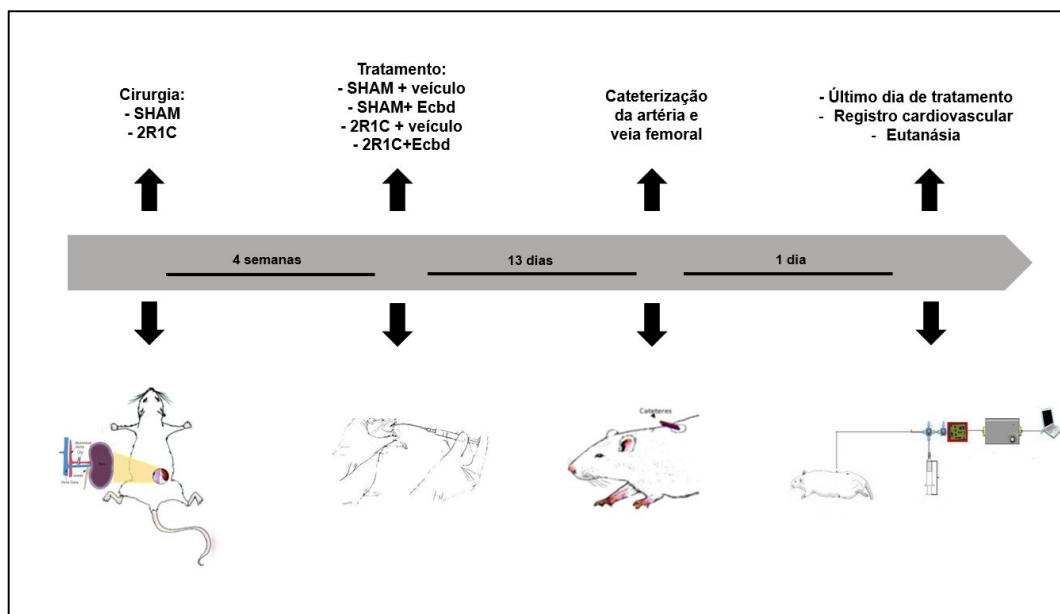
3.9 DESIGN EXPERIMENTAL

Os animais foram divididos em 4 grupos distintos, sendo eles: SHAM, SHAM+Ecdbd, 2R1C e 2R1C+Ecdbd. Após quatro semanas das cirurgias 2R1C ou SHAM (Item 3.3), foi iniciado o tratamento por via oral (gavagem), que durou duas semanas (14 dias/ 2x ao dia). No 13º dia de tratamento, os animais foram submetidos a cirurgia para cateterização da artéria e veia femoral (Item 3.5) e após um período de 24h, na 6ª semana do protocolo experimental, depois das últimas administrações do tratamento, os animais passaram pelo protocolo de registro cardiovascular (Item 3.6) (Figura 12).

3.9.1. Avaliação do quimiorreflexo, barorreflexo e atividade simpática nos animais

Após a ambientação e estabilização dos parâmetros cardiovasculares (± 30 min.), os fármacos foram injetados na veia no intervalo de 15 minutos: cianeto de potássio (KCN, 40 μ g/kg) para ativação do quimiorreflexo, cloridrato de L (-) fenilefrina (FEN, 8 ug/kg) e nitroprussiato de sódio (NPS, 25 ug/kg) para avaliação do barorreflexo (pelo método de Oxford – Modificado, conforme descrito por CARVALHO-GALVÃO et al., 2019) e Hexametônio (HEXA, 30 mg/kg) para avaliação ganglionar. Após o registro, os animais foram eutanasiados (Item 3.7) e os rins foram removidos e pesados para a avaliação da isquemia renal direita nos animais submetidos à cirurgia 2R1C (Figura 12).

Figura 12 – Esquema temporal do protocolo experimental



Fonte: Adaptado de MENDES-JÚNIOR et al., 2013.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdbd EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS SOBRE A VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E RENAL

A variação dos pesos corporais e renais (Δg) antes e após o tratamento com EC_{CBD} dos animais estão descritos na tabela 2. Pode-se observar que houve redução na variação do peso corporal (Δg) dos animais 2R1C comparado ao grupo SHAM (2R1C: $122,8 \pm 5,9$ vs. SHAM: $149,6 \pm 8,4$ g, $p = 0,003$). Também observamos que o grupo SHAM+Ecdbd apresentou uma redução na variação de peso quando comparados aos animais SHAM (SHAM+Ecdbd: $80,5 \pm 11,27$ vs. SHAM: $149,6 \pm 8,4$ g, $p = 0,001$). E quando comparado os grupos hipertensos, é possível verificar que os animais tratados com Ecdbd também apresentaram menor variação do peso corporal (2R1C+Ecdbd: $82,9 \pm 10,2$ vs. 2R1C: $122,8 \pm 5,9$ g, $p = 0,01$).

A análise do peso renal mostrou atrofia do rim direito clipado em ambos os grupos hipertensos (2R1C: $5,7 \pm 0,3$ vs SHAM: $4,2 \pm 0,07$ g, $p = 0,001$) e (2R1C+Ecdbd: $4,9 \pm 0,2$ vs. SHAM: $4,2 \pm 0,07$ g, $p = 0,01$), evidenciada pela redução do peso do rim direito (g) e da razão entre o rim direito/peso corporal (mg/g) em relação ao grupo SHAM. O rim contralateral esquerdo (não-clipado) de ambos os grupos 2R1C+Ecdbd (Direito: $1,3 \pm 0,05$ vs. Esquerdo: $1,5 \pm 0,05$, $p = 0,046$) e 2R1C (Direito: $1,4 \pm 0,07$ vs. Esquerdo: $1,6 \pm 0,07$, $p = 0,04$) não desenvolveu hipertrofia (Tabela 2).

Tabela 2 - Variação dos pesos corporais (Δ g) e a média dos pesos renais nos diferentes grupos

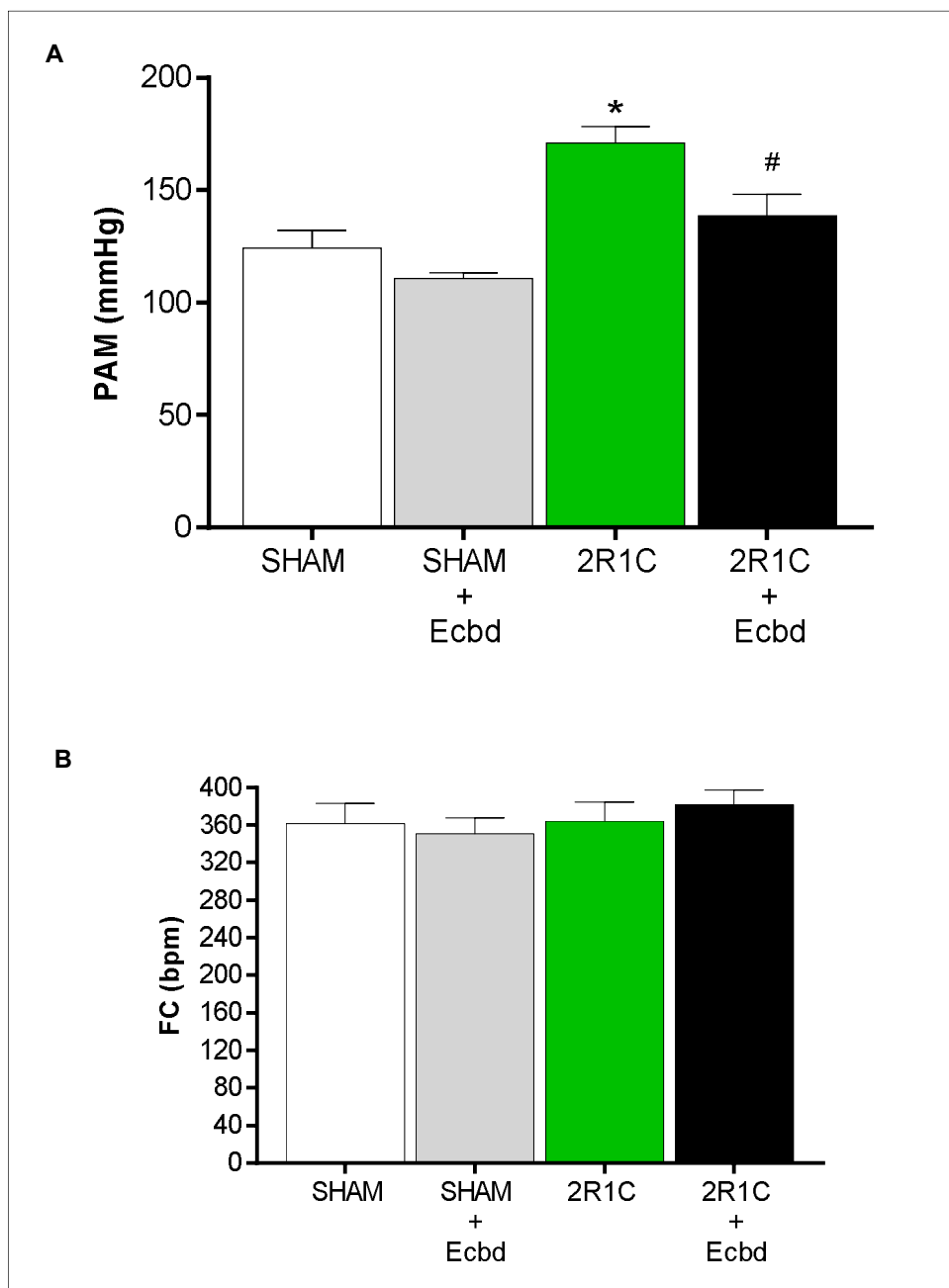
Grupos	Δ Peso corporal (g)	Rim esquerdo (g)	Rim direito clipado (g)	Rim esquerdo/peso corporal (mg/g)	Rim direito clipado/peso corporal (mg/g)
SHAM (n=6)	149,6 $\pm$ 8,4 [#]	1,6 $\pm$ 0,03	1,7 $\pm$ 0,06 [#]	4,3 $\pm$ 0,07	4,4 $\pm$ 0,1 ^{#,†}
SHAM+Ecdbd (n=6)	80,5 $\pm$ 11,27 [*]	1,4 $\pm$ 0,04	1,4 $\pm$ 0,51	4,9 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 0,2
2R1C (n=6)	122,8 $\pm$ 5,9 [*]	1,6 $\pm$ 0,07	1,4 $\pm$ 0,07	5,7 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,9
2R1C+Ecdbd (n=8)	82,9 $\pm$ 10,2 [#]	1,5 $\pm$ 0,05	1,3 $\pm$ 0,05	5 $\pm$ 0,1	4 $\pm$ 0,3

Fonte: Elaborado pela autora, 2021. Peso corporal: Onde: * (p < 0,05 vs. SHAM). # (p < 0,05 vs. 2R1C). Peso renal: Onde: # (p < 0,05 vs. 2R1C), [†] (p < 0,05 vs. 2R1C+Ecdbd). A análise entre os grupos foi feita pelo ANOVA One-Way seguida do pós-teste de Tukey.

4.2 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES BASAIS EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

Os painéis A-B da figura 13 mostram os valores basais da PAM [(mmHg) figura 13A] e da FC [(bpm) figura 13B] dos diferentes grupos analisados. Podemos observar que houve aumento na PAM basal (mmHg) nos animais 2R1C [(2R1C: $170,8 \pm 7,53$ vs. SHAM: $124,1 \pm 8$ mmHg, $p = 0,03$) (figura 13A)]. Na sequência, observamos que embora o tratamento com o Ecdb não tenha promovido alterações significativas na PAM do grupo SHAM (SHAM+Ecdb: $110,8 \pm 2,46$ vs. SHAM: $124,1 \pm 8,0$ mmHg, $p = 0,14$), mostrou-se eficaz em reduzir a PAM dos animais 2R1C [(2R1C+ Ecdb: $138,7 \pm 9,61$ vs. 2R1C: $170,8 \pm 7,53$ mmHg, $p = 0,03$) (figura 13A)].

Não observamos alterações significativas na FC basal dos animais 2R1C [(2R1C: $364,3 \pm 20,08$ vs. SHAM: $361,7 \pm 21,73$ bpm, $p = 0,93$) (figura 13B)]. Também não observamos alterações na FC induzidas pelo tratamento com Ecdb nos animais SHAM [(SHAM+ Ecdb: $350,8 \pm 16,82$ vs. SHAM: $361,7 \pm 21,73$ bpm, $p = 0,69$) (figura 13B)], tampouco nos animais 2R1C [(2R1C+ Ecdb: $381,8 \pm 15,41$ vs 2R1C: $364,3 \pm 20,08$ bpm, $p = 0,49$) (figura 13B)].

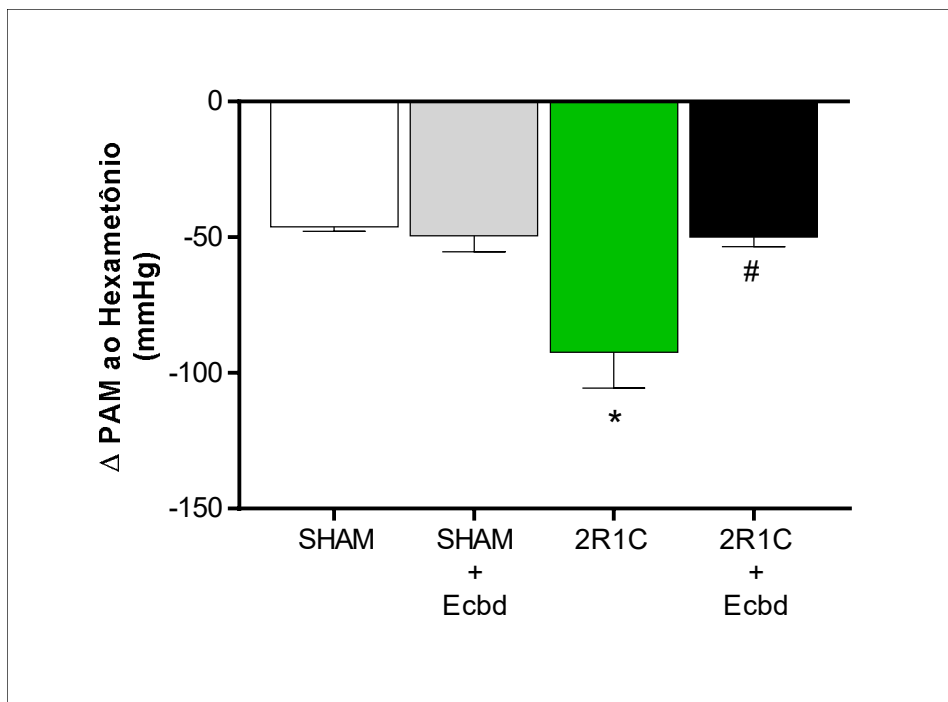
Figura 13 – Pressão arterial média basal (*Painel A*) e Frequência cardíaca basal (*Painel B*)

Fonte: Elaborado pela autora, 2021. SHAM (n = 6), 2R1C (n = 6), SHAM+Ecdb (n = 6), 2R1C+Ecdb (n = 8). Onde * ($p < 0,05$ vs. SHAM), # ($p < 0,05$ vs. 2R1C). A diferença entre os grupos foi analisada por Anova One-Way seguida do pós-teste de Tukey.

4.3 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE A RESPOSTA NO CONTROLE AUTONÔMICO EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

A figura 14 mostra os efeitos do tratamento com Ecdb sobre o controle autonômico da pressão arterial por meio da resposta promovida pela injeção iv de hexametônio [HEXA; 30 mg/kg iv (Δ ; mmHg)] nos diferentes grupos analisados. Podemos observar que houve uma maior diminuição dos valores da pressão arterial média (mmHg) induzida pela injeção iv de HEXA nos animais 2R1C quando comparados os animais SHAM (2R1C: $\Delta-92,5 \pm 13,04$ vs. SHAM: $\Delta-46,02 \pm 1,62$, $p = 0,01$). Na sequência, observamos que embora o tratamento com o Ecdb não tenha promovido redução na resposta pressórica induzida pelo HEXA no grupo SHAM (SHAM+Ecdb: $\Delta-49,42 \pm 5,904$ vs. SHAM: $\Delta-46,02 \pm 1,62$ mmHg, $p = 0,62$), foi eficaz em promover uma redução da pressão arterial no grupo hipertenso (2R1C+Ecdb: $\Delta-50 \pm 3,47$, 2R1C: $\Delta-92,5 \pm 13,04$, $p = 0,018$).

Figura 14 - Variação da pressão arterial promovida pela injeção iv de hexametônio

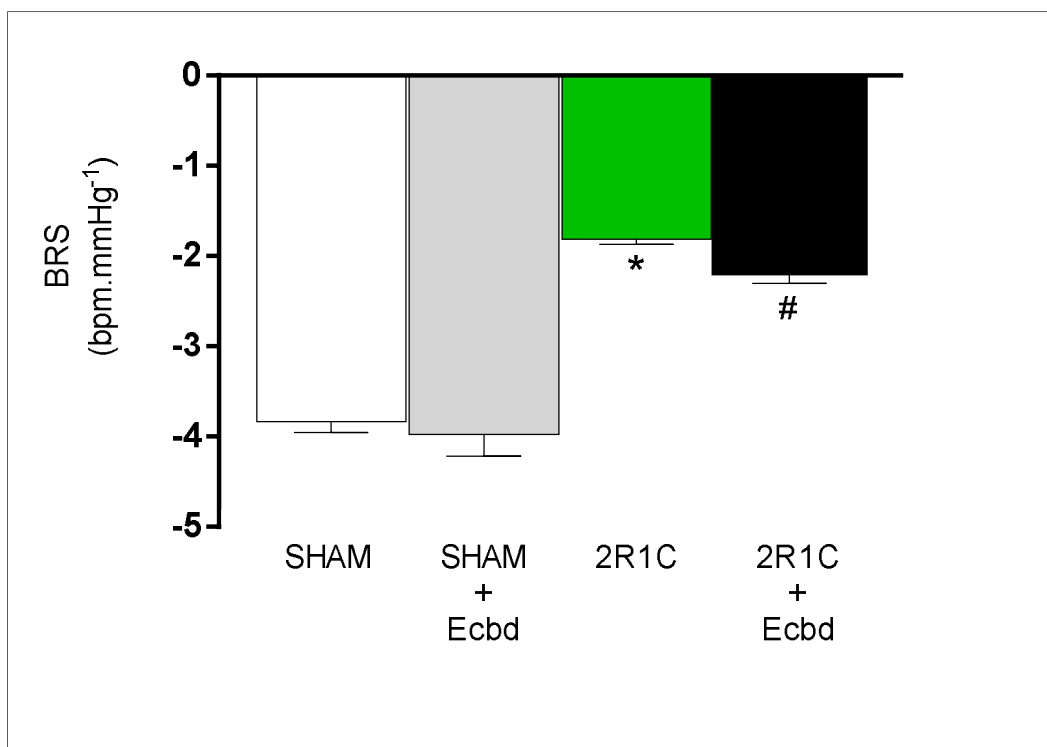


Fonte: Elaborado pela autora, 2021. SHAM (n = 5), SHAM+Ecdb (n = 6), 2R1C (n = 6), 2R1C+Ecdb (n = 7). Onde * ($p < 0,05$ vs. SHAM) e # ($p < 0,05$ vs. 2R1C). A diferença entre os grupos foi analisada por Anova One-Way seguida do pós-teste de Tukey.

4.4 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE A AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

A figura 15 mostra os valores da sensibilidade do barorreflexo (SBR; bpm.mmHg⁻¹) nos diferentes grupos analisados. Podemos observar que houve redução da SBR (bpm.mmHg⁻¹) nos animais 2R1C (2R1C: $-1,81 \pm 0,06$ vs. SHAM: $-3,83 \pm 0,11$ bpm.mmHg⁻¹, $p = 0,0001$). Na sequência, observamos que embora o tratamento com o Ecdb não tenha promovido alterações na SBR no grupo SHAM (SHAM+Ecdb: $-3,97 \pm 0,23$ vs. SHAM: $-3,83 \pm 0,11$ bpm.mmHg⁻¹, $p = 0,62$), foi eficaz em melhorar a SBR nos animais 2R1C (2R1C+Ecdb: $-2,17 \pm 0,12$ vs. 2R1C: $-1,81 \pm 0,06$ bpm.mmHg⁻¹, $p = 0,011$).

Figura 15 - Índice de sensibilidade do barorreflexo



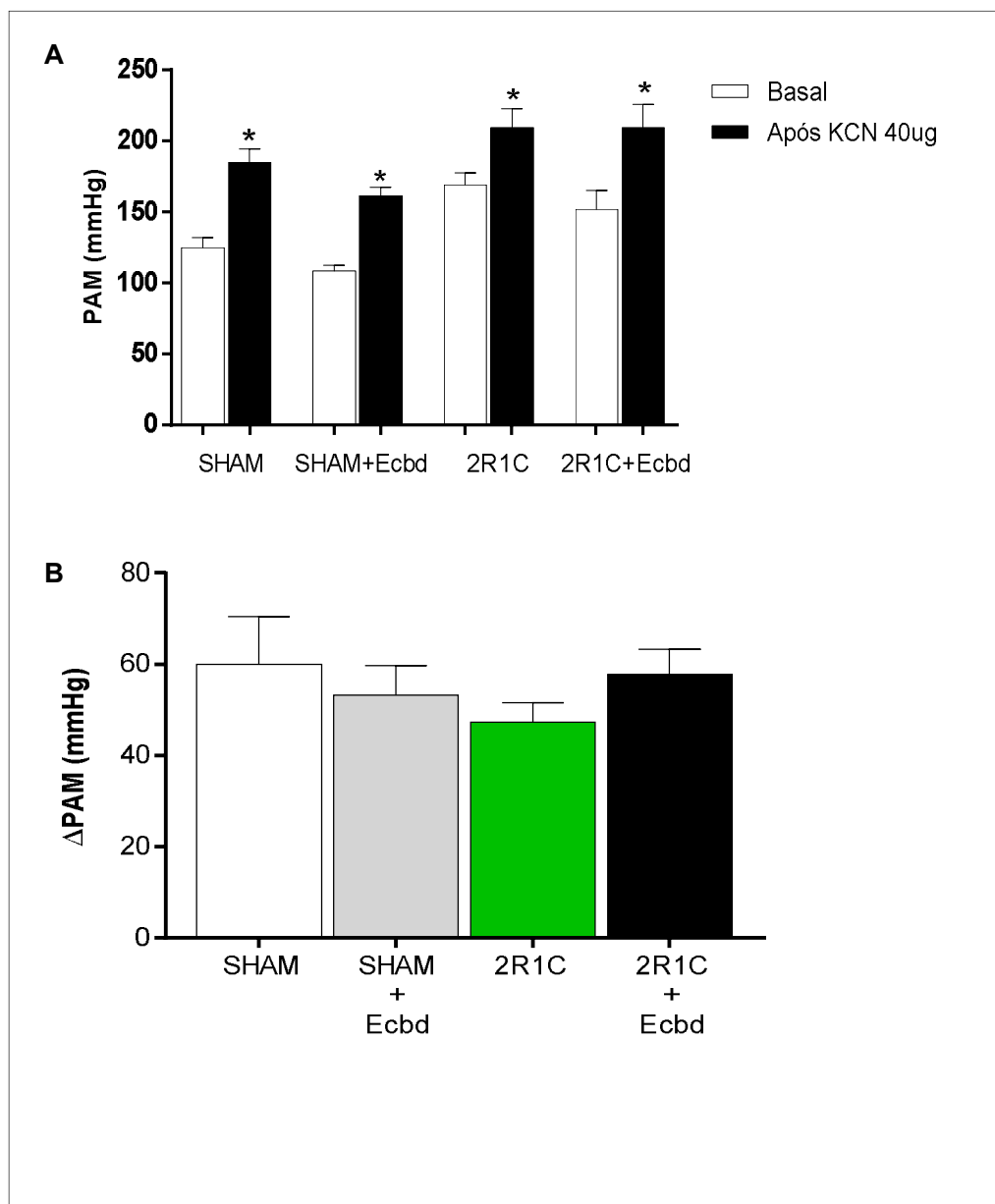
Fonte: Elaborado pela autora, 2021. SHAM (n = 5), SHAM+Ecdb (n = 3), 2R1C (n = 11), 2R1C+Ecdb (n = 8). Onde: * ($p < 0,05$ vs. SHAM), # ($p < 0,05$ vs. 2R1C). A diferença entre os grupos foi analisada por Anova One-Way seguida do pós-teste de Tukey.

4.5 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb SOBRE A RESPOSTA QUIIORREFLEXA EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

Os painéis A-B da figura 16 mostram os valores basais da PAM (mmHg) antes e após a injeção de cianeto de potássio (KCN) [(40µg/0,1ml, iv) figura 16A] e a variação da resposta à ativação do quimiorreflexo periférico [(Δ; mmHg) figura 16B] dos diferentes grupos analisados.

Observamos que houve um aumento pressor significativo em todos os grupos após a ativação do quimiorreflexo com KCN iv nos animais: SHAM (Após: $184 \pm 9,36$ vs Antes: $125 \pm 7,13$ mmHg, $p = 0,0005$), SHAM+ Ecdb (Após: $161 \pm 6,02$ mmHg vs. Antes: $108 \pm 4,13$ mmHg, $p = 0,0001$), 2R1C (Após: $209,2 \pm 13,36$ vs. Antes: $169 \pm 8,3$ mmHg, $p = 0,028$), 2R1C+Ecdb (Após: $209,8 \pm 15,90$ vs. Antes: $152 \pm 13,06$ mmHg, $p = 0,014$). No entanto, embora o KCN tenha promovido um aumento da PAM basal por meio da hipóxia citotóxica nos animais, quando analisamos a variação pressora (Δ; mmHg), observamos que não houve diferenças nas alterações pressoras nos animais 2R1C vs. SHAM [(2R1C: $\Delta 47,2 \pm 4,3$ vs. SHAM: $\Delta 59,9 \pm 10,5$ mmHg, $p = 0,32$) Figura 16B]. Assim, como não houve alterações significativas na resposta pressora quimiorreflexa induzidas pelo tratamento com Ecdb nos animais SHAM [(SHAM+Ecdb: $\Delta 53,1 \pm 6,4$ vs. SHAM: $\Delta 59,9 \pm 10,5$ mmHg, $p = 0,59$) (figura 16B)] ou 2R1C [(2R1C+Ecdb: $\Delta 57,7 \pm 5,5$ vs. 2R1C: $\Delta 47,2 \pm 4,3$ mmHg, $p = 0,2$) (figura 16B)].

Figura 16 – Ativação do quimiorreflexo periférico com cianeto de potássio



Fonte: Elaborado pela autora, 2021. Painei A: Média das pressões arteriais médias basais (PAM, mmHg) dos animais antes (barras brancas) e após a ativação do quimiorreflexo periférico com injeção iv de cianeto de potássio (KCN 40/0,01 ml) (barras pretas). Painei B: Variação da PAM e $[\Delta]$ (mmHg) dos animais SHAM (n=6), 2R1C (n=6), SHAM+Ecdb (n=6), 2R1C+Ecdb (n=8) após a ativação do quimiorreflexo periférico com injeção iv de cianeto de potássio (KCN 40/0,1 ml). Onde * (p < 0,05 vs. PAM basal). A diferença entre os grupos foi analisada por Anova One-Way seguida do pós-teste de Tukey.

Discussão

5 DISCUSSÃO

O extrato de *Cannabis* utilizado em nosso estudo é considerado um óleo essencial (OE). OE é caracterizado como substância de origem vegetal adquirida a partir de plantas aromáticas ou de pericarpos de frutos cítricos, formado por estruturas de terpenos, componentes fenólicos e componentes nitrogenados (SIMÕES e SPITZER, 1999). Utilizamos um óleo em *broad spectrum*, devido a presença do CBD ser o composto mais presente do óleo (ABRACE, 2022), os achados desse trabalho podem ser atribuídos principalmente a ele, entretanto, a presença de outros compostos como metabólitos secundários da planta pode influenciar nesses resultados.

Nesse trabalho foi utilizada a hipertensão experimental modelo 2R1C que promove uma redução da perfusão do renal devido a presença do clipe de prata na artéria renal, isso leva a redução da taxa de filtração glomerular. Ao decorrer das fases (aguda, transitória e crônica) do modelo experimental de hipertensão, há uma redução da massa do rim isquêmico relacionada a uma hipertrofia do rim não clipado, que foi observado nos animais hipertensos do estudo. A redução da perfusão renal promove uma hiperatividade do SRA, elevação dos níveis circulatórios de renina e Ang II, vasoconstrição, aumento do estresse oxidativo, desenvolvendo elevação da pressão arterial (MARTINEZ-MALDONADO, 1991).

É mostrado, de forma inédita, neste trabalho que o tratamento oral crônico (14 dias) com um Extrato de *Cannabis* rico em Canabidiol foi capaz de modular a função cardiovascular de animais com hipertensão 2R1C, bem como reduzir o ganho de peso corporal dos grupos tratados. Os dados apontam que esse extrato exerce atividade anti-hipertensiva, juntamente com a melhora da sensibilidade do barorreflexo, o que parece estar relacionado com a redução do tônus simpático.

5.1 ANÁLISE DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb NO GANHO DE PESO CORPORAL DE RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

Nossos resultados mostraram que os animais tratados cronicamente com o Ecdb apresentaram uma redução significativa no ganho de peso corporal (2R1C+Ecdb e SHAM+Ecdb). Alguns estudos colaboram com os nossos achados, mostrando que o tratamento crônico com CBD, até mesmo por outra via de administração, diferente da nossa, promove redução do ganho de peso em ratos (SANTIAGO et al., 2019; IGNATOWSKA-JANKOWSKA; JANKOWSKI; SWIERGIE, 2011; BIS-HUMBERT; GARCÍA-CABRIEZO; GARCÍA-FUSTER, 2020).

Ignatowska-Jankowska, Jankowski e Swiergiel (2011) mostraram que os ratos Wistar tratados durante 14 dias com CBD (ip) apresentaram menor peso corporal que os demais animais do estudo. Além disso, o tratamento crônico com CBD (30 dias, ip) promoveu redução do ganho de peso em animais com diabetes induzida por estreptozotocina (SANTIAGO et al., 2019) e em animais adultos saudáveis após o estímulo de estresse, isso com a maior dose administrada (30 mg/kg, ip, durante 7 dias) (BIS-HUMBERT, GARCÍA-CABRIEZO e GARCÍA-FUSTER, 2020).

Entretanto diferente do que foi encontrado em nossos resultados, o trabalho de Krebs et al. (2021) que avaliou o efeito do consumo de restolho de cânhamo na digestibilidade de nutrientes em ovelhas, mostrou que houve aumento do peso vivo dos animais e que o consumo de um gênero da *Cannabis* não provocou efeitos adversos na digestibilidade. Também no estudo de Kaplan et al. (2021), com camundongos no período da adolescência (25 a 45 dias), foi verificado que a administração crônica de canabidiol (20 mg/kg, ip, duas vezes/dia, durante 21 dias) provocou aumento do peso corporal dos animais machos e redução do mesmo parâmetro em fêmeas, para os autores, essa diferença não se mostrou específica do sexo, nem pode ser relacionada a dieta dos animais, uma vez que essa não foi quantificada.

O consumo alimentar tem influência na microbiota intestinal (HEIMAN; GREENWAY, 2016). O intestino tem micro-organismos importantes na proteção, desenvolvimento da imunidade e mucosa intestinal e também nas funções estruturais e metabólicas (MISHRA; DUBEY, 2016). Além disso, as alimentações ricas em

gorduras e proteínas animais tendem a promover a produção de ácidos biliares hepáticos (ROBERFROID et al., 2010). Sendo assim, é primordial levar em consideração a apresentação do extrato utilizado nesse trabalho, que foi em forma de óleo, podendo contribuir para a redução da sensação de fome, interferindo diretamente na redução do peso corporal. Trabalhos utilizando outros compostos naturais, mas na forma de óleo, mostraram que os animais também apresentaram redução de peso corporal, tanto no tratamento com óleo de *Salvia hispanica* L. (GOMES, 2019), como no tratamento com óleo de *Nigella sativa* (ELSEWEIDY et al., 2018), assim como o que aconteceu nos nossos dados.

Possivelmente, a redução do peso corporal pode ser devido ao fato que gorduras e ácidos graxos presentes no íleo diminuem o esvaziamento gástrico e aumentam o tempo de trânsito alimentar, levando a maior sensação de saciedade (LIEVERSE et al., 1994; VAN CITTERS e LIN, 1999). Além disso, a presença de nutrientes no intestino delgado, leva a um mecanismo de retroalimentação negativa, reduzindo a motilidade e secreção gastrointestinal (MALJAARS, PETERS e MASCLÉE, 2008; HEER, 2012; REBELLO et al., 2012).

A partir dos nossos resultados, podemos entender que a depender do tempo de tratamento, dose do canabidiol ou modelo animal e/ou experimental, o CBD pode promover perda, ganho ou até mesmo a não alteração do peso (CARVALHO et al., 2018; GÁLL et al., 2020).

5.2 POTENCIAL HIPOTENSOR E VASODILATADOR DO TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdbd EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

Sabe-se que o CBD possui potencial terapêutico em diversos processos patológicos de caráter inflamatório, como a diabetes, acometimentos gastrointestinais e doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão (PISANTI et al., 2017; WEISS et al., 2009; EL-REMESSY et al., 2006; MARTÍNEZ et al., 2020; PEŹZIŃSKA-BETIUK et al., 2020), corroborando com esses estudos, o tratamento oral crônico com EC_{CBD} utilizado no nosso trabalho também foi efetivo em reduzir a PAM basal dos animais com hipertensão renovascular (2R1C), sugerindo de fato, uma ação hipotensora do canabidiol.

Além disso, nossos resultados mostraram que o Ecdb não promove alterações significativas na PAM de ratos normotensos, concordando com o estudo de Remiszewski et al. (2020), em que o tratamento com CBD (10 mg/kg, ip, duas semanas) não alterou a PAS, PAD e FC em ratos normotensos e hipertensos, no entanto, foi capaz de reduzir o estresse oxidativo cardíaco e plasmático. É importante destacar que existem algumas diferenças entre o estudo citado e o nosso trabalho; em nosso estudo a dose utilizada foi maior, a via de administração foi diferente, como também o modelo de hipertensão experimental.

Utilizamos o modelo experimental 2R1C, no qual a hipertensão depende do aumento dos níveis circulantes de renina e Ang II, a partir de uma restrição do fluxo na artéria renal, semelhante a hipertensão arterial secundária no homem, já no trabalho de Remiszewski et al. (2020) foi utilizado dois modelos de hipertensão experimental diferentes, o modelo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) em que os animais começam a desenvolver hipertensão arterial espontaneamente a partir da 7ª a 15ª semana de vida e é semelhante a hipertensão arterial essencial no homem, o outro modelo foi o DOCA-SAL, em que os animais recebem administração crônica de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) associada à ingestão de sal (NaCl), com isso há uma retenção importante de sódio e água, com aumento da volemia e desenvolvimento de uma hipertensão severa (FAZAN-JÚNIOR; SILVA; SALGADO, 2001).

De acordo com os nossos dados, os estudos de Resstel et al. (2009) mostraram que ratos tratados com CBD apresentaram redução dos parâmetros cardiovasculares (Δ PAM e Δ FC, mmHg) quando submetidos ao estresse, para eles existem duas possibilidades, a primeira um comportamento ansiolítico e a segunda, um efeito amnésico, considerando que o medo ativa áreas cerebrais importantes como o núcleo accumbens, hipotálamo e córtex pré-frontal. Concordando com as hipóteses dos autores, os estudos de Lemos, Resstel e Guimarães (2010) apontam que o CBD reduziu a expressão da proteína Fos no córtex pré-frontal, em regiões pré-límbicas e infralímbicas.

Em relação à ação do CBD no SNC, há a expressão de rCB1 no lado luminal da BHE e nos astrócitos, micróglia e pericitos (TANG et al., 2016; CHEN et al., 2017). Hložek et al. (2017) indicam que a biodisponibilidade de canabinóides no tecido cerebral é de três a seis vezes maior quando administrado por via oral do que quando administrado por inalação, o que pode explicar os efeitos da ingestão oral de

Cannabis, corroborando com os nossos dados em que o tratamento oral com Ecdb promoveu redução PAM de ratos hipertensos.

Além disso, na condição de hipertensão arterial há alteração do fluxo sanguíneo cerebral e trocas incomuns pela BHE mais permeável, nessas condições (FLEGAL-MOTA et al., 2009; ZHANG et al., 2010), também há aumento do estresse oxidativo na vasculatura periférica e cerebral, ocasionando uma simpatoexcitação (OLIVEIRA-SALES et al., 2009), todavia, já é comprovado que tratamentos antioxidantes diversos (Vitamina C, nitrato inorgânico e borneol), foram eficazes em diminuir a hiperatividade simpática em animais com hipertensão 2R1C (NISHI et al., 2010; GUIMARÃES et al., 2019; LUZ et al., 2022), se assemelhando com os nossos resultados, em que o EC_{CBD}, promoveu redução da PAM de ratos hipertensos 2R1C. Estudos preliminares do nosso laboratório, mostram que o tratamento com CBD promove redução da expressão de espécies reativas de oxigênio na artéria mesentérica de ratos hipertensos 2R1C (FLÔR et al., 2021 - não publicados).

É preciso ressaltar que o sistema endocanabinóide é fundamental para a o controle da homeostase e que o fitocanabinóide CBD é considerado um composto antioxidante devido a sua capacidade de reduzir o estado oxidativo evitando a formação de radicais superóxidos, xantina oxidase (OX) e NADPH oxidase (NOX1 e NOX2) (ATALAY, JAROCKA-KARPOWICZ e SKRZYDLEWSKA, 2020), seu papel antioxidante se inicia a nível de transcrição de proteínas, ativando o fator transcricional sensível a redox, o fator relacionado ao eritróide nuclear 2 (Nrf2) (JUKNAT et al., 2013), sendo o Nrf2 o agente responsável pela transcrição de genes citoprotetores, incluindo genes antioxidantes (VOMUND et al., 2017).

Os estudos de Giménez et al. (2021) investigaram os efeitos da anandamida nanoformulada (nf-AEA) em ratos SHR e normotensos, o tratamento de quatro semanas (1x/semana, 5 mg/kg, ip), resultou em redução de marcadores inflamatórios como WT-1, AT1r e das enzimas iNOS, bem como maior expressão de das proteínas de choque térmico (Hsp70), para os autores, o endocanabinoide (nanoformulado), pode equilibrar a inflamação característica da hipertensão através da regulação via de sinalização inflamatória AT1r- WT-1 – iNOS e pelo aumento das Hsp70 a nível central, porém, nossa metodologia não abordou esse tipo de avaliação, com isso, supomos que os canabinóides têm potencial antioxidante a nível central.

Em nosso trabalho, os ratos 2R1C apresentam um aumento da atividade autonômica simpática, assim como em estudos prévios com esse tipo de hipertensão

(BRAGA et al., 2012; CAVALCANTI et al., 2016; CARVALHO-GALVÃO et al., 2018). Nossos resultados mostraram que o tratamento com o extrato de *Cannabis* foi capaz de promover a redução dessa atividade autonômica exacerbada nos ratos hipertensos, sugerindo um efeito do CBD em áreas centrais envolvidas com a modulação da atividade simpática.

Quanto a FC, não houve alteração em nenhum dos grupos, inclusive no grupo 2R1C, assim como previsto em trabalhos prévios (LUZ et al., 2022; CARVALHO-GALVÃO et al., 2019; CARVALHO-GALVÃO et al., 2018b). Em relação a influência do tratamento com o Ecdb na FC, pode-se observar que os resultados encontrados são contrários aos de Resstel et al. (2009) e de acordo com os trabalhos de Remiszewski et al. (2020).

Propomos que a redução da PAM e redução da exacerbação da atividade autonômica vascular nos ratos hipertensos observada em nossos estudos, deva-se a ação periférica e central do CBD. Reduzindo o estresse oxidativo e tônus simpático, bem como a melhorando a função endotelial e vasomotora.

5.3 TRATAMENTO CRÔNICO COM Ecdb MELHORA A SENSIBILIDADE BARORREFLEXA EM RATOS HIPERTENSOS

Estudos comprovam que animais hipertensos 2R1C têm redução significativa da sensibilidade do barorreflexo (LUZ et al., 2022; MENGAL et al., 2016; QUEIROZ et al., 2012; BURKE e HEAD, 2009). Mostramos em nosso estudo que o tratamento com EC_{CBD} foi eficaz em promover a melhora do barorreflexo de animais hipertensos.

Apesar de não termos investigado a atividade parassimpática, nossos resultados são semelhantes aos encontrados nos estudos de Alves et al., (2010), eles mostraram que a microinjeção aguda bilateral de CBD no núcleo da estria terminal (BNST) promoveu uma facilitação da resposta bradicárdica barorreflexa, podendo ser devido ao aumento da atividade parassimpática. Além disso, o BNST tem uma vasta inervação de neurônios serotoninérgicos e os receptores 5-HT_{1A} que provavelmente interferiram nesses resultados, uma vez que o antagonista do receptor de serotonina (WAY100635) impediu os efeitos do CBD.

O trabalho de Restel (2009), ainda indica que os efeitos do CBD nos parâmetros cardiovasculares podem estar ligados a algum efeito ansiolítico do fármaco, uma vez

que há expressão de rCB em áreas que são estreitamente envolvidas na sensação de medo, pode ser possível que a mudança comportamental influencie no controle das variáveis, entretanto, não utilizamos esse protocolo de avaliação.

Nossos dados também mostram que o tratamento com Ecdb em ratos hipertensos e normotensos não promoveram alterações significativas nas respostas cardiovasculares à ativação do quimiorreflexo com KCN (40ug). Corroborando com o trabalho de Batista et al. (2017), onde foi estimulado efeitos aversivos por ataques de pânico induzido pela ativação do quimiorreflexo periférico com KCN (80 g/0,1 mL). Doses agudas (ip) de CBD (5, 10, 20 e 40 mg/kg), não promoveram redução das respostas aversivas, esperava-se que o CBD promovesse redução dessas respostas, acredita-se que as doses utilizadas não foram capazes de promover a síntese suficiente de endocanabinoides para ativar mais rCB1, esse resultado também pode ser associado a dose, tempo de tratamento e a via de administração utilizado no estudo.

É provável que os efeitos favoráveis do canabidiol sobre a sensibilidade do barorreflexo possam ser relacionados a sua capacidade antioxidante, vasorrelaxante, e consequente melhora vasomotora a nível central e periférico.

Diante da singularidade do composto utilizado como tratamento nesse trabalho, e ainda pelo uso discreto do CBD no tratamento da hipertensão, principalmente na hipertensão renovascular, tivemos dificuldades em encontrar estudos que realmente avaliassem o tema em questão. A maioria dos trabalhos encontrados investigam temas como dor crônica, anorexia, depressão e ansiedade. Poucos trabalhos avaliaram de fato doenças cardiovasculares, e a pequena quantidade encontrada, utiliza abordagem metodológica *ex vivo*, dificultando nossas comparações. Até o momento e dentro dos nossos conhecimentos, este trabalho foi o primeiro a investigar o potencial terapêutico de um princípio ativo da *Cannabis* na hipertensão renovascular experimental em ratos adultos machos com abordagem metodológica *in vivo*.

Dentro do que foi avaliado neste estudo, o Ecdb cedido pela ABRACE parece ser um fármaco promissor para o tratamento da hipertensão, logo este trabalho torna-se relevante à medida que colabora para a confirmação e esclarecimentos sobre canabinóides na hipertensão, podendo servir futuramente para estudos clínicos envolvendo este tipo de tratamento em outros tipos de hipertensão.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

Aos nossos conhecimentos e até este momento, os resultados desse trabalho compreendem os primeiros achados de um estudo pré-clínico *in vivo* das ações biológicas de um Extrato de *Cannabis* rico em canabidiol sobre parâmetros cardiovasculares de ratos hipertensos 2R1C. Na metodologia utilizada foi analisado parâmetros cardiovasculares basais, bem como atividade autonômica, barorreflexo e quimiorreflexo. Como principais resultados, temos que o EC_{CBD} mostrou-se eficaz em promover atividade hipotensora em ratos, efeito que pode ser atribuído a redução da atividade autonômica e a melhora da sensibilidade do barorreflexo.

Os achados encontrados podem acrescentar aos nossos conhecimentos a função do canabidiol no sistema cardiovascular, numa condição patológica e justificar o uso de compostos naturais para o tratamento da hipertensão. Por se tratar de um composto pouco explorado nessa condição, sugerimos que mais pesquisas sejam direcionadas ao aprofundamento dos mecanismos pelos quais o Ecdb promoveu os efeitos demonstrados.

Referências

REFERÊNCIAS

ABRACE. Associação Brasileira de Apoio a Cannabis Esperança. Disponível em: <https://abraceesperanca.org.br/>. Acesso em: 23 abr 2022.

ADAMS, M. D. et al. A cannabinoid with cardiovascular activity but no overt behavioral effects. **Experientia**, v. 33, n. 9, p. 1204–1205, 1977.

ALVES et al. Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis modulates baroreflex activity through 5-HT_{1A} receptors. **Pharmacological Research**, n. 62, p. 228-236, 2010.

ALVES, F.E.F. A utilização medicinal do canabidiol como recurso terapêutico: revisão bibliográfica. **Revista interfaces**, v.8, n. 2, p. 581-590, 2020.

ANDRADE, S.S.A et al. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 297-304, 2015.

ANDRESEN, M.C. Nucleus tractus solitarius – gateway to neural circulatory control. **Annu Rev Physiol**, v. 56, p. 93-116, 1994.

ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 1, p. 1-20, 2020.

AVERILL, D.B.; DIZ, D.I. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. **Brain Res Bull**, v. 51, n. 2, p. 119-128, 2000.

BALTATU, O. et al. The Brain Renin-Angiotensin System Modulates Angiotensin II–Induced Hypertension and Cardiac Hypertrophy. **Hypertension**, v. 35, n. 1, p. 409-412, 2000.

BARANOWSKA-KUCZKO, M. et al. Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries: modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities. **J Hypertens.**, v. 38, n. 5, p. 896-911, 2020.

BARTOSIEWICZ, J. et al. The activation of the kynurenine pathway in a rat model with renovascular hypertension. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 242, n. 7, p. 750-761, 2017.

BATISTA, L.A. et al. Effects of alprazolam and cannabinoid-related compounds in an animal model of panic attack. **Behavioural Brain Research**, v. 317, p. 508-514, 2017.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 3, p. 328–338, 2001.

BAUTISTA, L. E. et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 19, n. 2, p. 149–154, 2005.

- BEALE, C. et al. Prolonged cannabidiol treatment effects on hippocampal subfield volumes in current cannabis users. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 3, p. 94-107, 2018.
- BEN-SHABAT, S. et al. An entourage effect: Inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-Arachidonoyl-Glycerol cannabinoid activity. **Eur. J. Pharmacol**, v. 17, n. 353, p. 23-31, 1998.
- BIANCARDI, V. C. et al. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. **Hypertension**, v. 63, p. 572–579, 2014.
- BIS-HUMBERT, C.; GARCÍA-CABRERIZO, R.; GARCÍA-FUSTER, M.J. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the antidepressant-like effects of cannabidiol. **Neuropsychopharmacology**, v.237, n. 6, 2020.
- BOOTH, J.K.; BOHLMANN, J. Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humanos. **Plant Sci.**, v. 284, p. 67-72, 2019.
- BOTELHO-ONO, M.S et al. Acute superoxide scavenging restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. **Auton.Neurosci.**, v.159, p. 38–44, 2011.
- BRAGA, V. A. Depressed Baroreflex Sensitivity in Hypertensive Rats: A Role for Reactive Oxygen Species. **J. Hypertens**, v.1, e103, 2012.
- BRAGA, V.A. et al. Angiotensin-II-induced reactive oxygen species along the SFO-PVN-RVLM pathway: implications in neurogenic hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, p. 871-876, 2011.
- BURKE, S.L.; HEAD, G.A. Cardiac and renal baroreflex control during stress in conscious renovascular hypertensive rabbits: effect of rilmenidine, **J Hypertens.**, v. 27, n. 1, p. 132-141, 2009.
- BURSTEIN S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 23, p. 1377-1385, 2015.
- CAMPAGNARO, B. P. et al. Cardiac-autonomic imbalance and baroreflex dysfunction in the renovascular angiotensin-dependent hypertensive mouse. **International Journal of Hypertension**, v. 2012, n. May 2014, 2012.
- CAMPAGNOLE-SANTOS, M.J.; HAIBARA, A.S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 81, p. 30-40, 2001.
- CAMPOS, A.C. et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 119-127, 2016.
- CAMPOS, R.R. et al. The role of oxidative stress in renovascular hypertension. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 38, n. 2, p. 144-152, 2011.
- CARLINI, E.A. et al. Effects of marihuana in laboratory animals and in man. **Br J Pharmacol.**, v. 50, p. 299-309, 1974.
- CARVALHO et al. Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de *Cannabis* por cromatografia líquida de alta eficiência. **Quim. Nova**, v. 43, n. 1, p. 90-97, 2020.

CARVALHO, R.K. et al. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. **Journal of Applied Toxicology**, v. 38, n. 9, p. 1215-1223, 2018.

CARVALHO-GALVÃO, A. et al. A newly isolated carboxymethyl-glucan (CM-G) restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. **Front. Physiol.**, v. 9, n. 617, p. 1-8, 2018b.

CARVALHO-GALVÃO, A. et al. Central administration of TRV027 improves baroreflex sensitivity and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. **Clinical Science**. v. 132, p. 1513–1527. 2018.

CARVALHO-GALVÃO, A. et al. Central inhibition of tumor necrosis factor alpha reduces hypertension by attenuating oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla in renovascular hypertensive rats. **Frontiers in Physiology**. v. 10, p. 1-10. 2019.

CASTILLO, A. et al. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic- ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. **Neurobiology of Disease**, v. 37, n. 2, p. 434–440, 2010.

CAVALCANTI, C.O. et al. Inhibition of PDE5 Restores Depressed Baroreflex Sensitivity in Renovascular Hypertensive Rats. **Front Physiol.**, n. 7, v. 15, p. 1-9, 2016.

CHEN, D.J. et al. Brain cannabinoid receptor 2: Expression, function and modulation. **Acta Pharmacol. Sin.**, v. 38, p. 312-316, 2017.

CHENG, J. et al. Temporal analysis of signaling pathways activated in a murine model of two-kidney, one-clip hypertension. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.**, v. 297, n. 4, p. 1055-1068, 2009.

CHOW, C.K. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. **JAMA**. v. 310, n. 9, p. 959-968, 2013.

COLOMBARI, E. et al. Role of the Medulla Oblongata in Hypertension. **Hypertension**, v. 38, p. 549-554, 2001.

CONN, P. J.; CHRISTOPOULOS, A.; LINDSLEY, C. W. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 8, n. 1, p. 41-54, 2009.

CONSROE, P. et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington disease. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 40, p. 701-708, 1991.

CORRÊA et al. Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico. **Rev. SOCERJ.**, v. 21, n. 2, p. 106-111, 2008.

COSTA, K.S. et al. Fontes de obtenção de medicamentos para hipertensão e diabetes no Brasil: resultados de inquérito telefônico nas capitais brasileiras e no Distrito Federal, 2011. **Cad Saude Publica**, v. 32, n. 2, e00090014, 2016.

CUNHA et al. Endocannabinoid system in cardiovascular disorders – new pharmacotherapeutic opportunities. **Journal of Pharmacy and Biomed Sciences**, v. 3, n. 3, p. 350-360, 2011.

DE PETROCELLIS, L. et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **Br. J. Pharmacol.**, v. 163, p. 1479-1494, 2011.

DEVANE, W. A. et al. Constituent Receptor. **Lancet**, The, v. 1558, n. 10, p. 19–22, 1992.

DI MARZO, V. et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. **Nature**, n. 410, p. 822-825, 2001.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature reviews drug discovery**, v.3, p. 771-784, 2004.

DIAS, A. T. et al. Inhibition of phosphodiesterase 5 restores endothelial function in renovascular hypertension. **Journal of Translational Medicine**, v. 12, n. 1, 2014.

DUNCAN, B.B. et al. Chronic Non-Communicable Diseases in Brazil: priorities for disease management and research. **Rev Saude Publica**, v. 46, p. 126-134, 2012.

DURST, R. et al. Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 6, p. 3602–3607, 2007.

ELMES, M.W. et al. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) **J. Biol. Chem.**, v. 290, p. 8711-8721, 2015.

EI-REMESSY, A.B. et al. Neuroprotective and Blood-Retinal Barrier-Preserving Effects of Cannabidiol in Experimental Diabetes. **The American Journal of Pathology**, v. 168, n. 1, p. 235-244, 2006.

ELSEWEIDY, M.M. et al. *Nigella* sativa Oil and Chromium Picolinate Ameliorate Fructose-Induced Hyperinsulinemia by Enhancing Insulin Signaling and Suppressing Insulin-Degrading Enzyme in Male Rats. **Biol Trace Elem Res**, v. 184, p. 119-126, 2018.

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

FEHER, J. Regulation of Arterial Pressure. In: Quantitative Human Physiology (Second Edition). **Academic Press**, p. 568-577, 2012.

FEITOSA, G.S. O comportamento do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 4, 2001.

FERBER, S.G. et al. The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. **Curr Neuropsychopharmacol.**, v. 18, n. 2, p. 87-96, 2020.

FLÔR, A.F.L. et al. Glial cells are involved in Ang-II induced vasopressin release and sodium intake in awake rats. **Front. Physiol.**, v. 9, n. 430, p. 1-12, 2018.

- GÁLL, Z. et al. Effects of Chronic Cannabidiol Treatment in the Rat Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, 10.3390/biom10050801, 2020.
- GAO, L. et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, n. 5, p. 2271-2279, 2005.
- GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 59, p. 1646-1647, 1964.
- GARBET, H.T. et al. High-Dose Cannabidiol Induced Hypotension after Global Hypoxia-Ischemia in Piglets. **Neonatology**, v. 112, n. 2, p. 143-149, 2017.
- GARCÍA-ARENCIBIA, M. et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. **Brain Research**, v. 1134, n. 1, p. 162-170, 2007.
- GEWEHR, D.M. et al. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde. **Saúde Debate**, v. 42, n. 116, p. 179-190, 2018.
- GIMÉNEZ, V.M.M. et al. Central nervous system, peripheral and hemodynamic effects of nanoformulated anandamide in hypertension. **Advances in Medical Sciences**, v. 66, n. 1, p. 72-80, 2021.
- GOLDBLATT, H. et al. Studies on experimental hypertension. I the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **J Exp Med**, v. 59, p. 347-349, 1934.
- GOMES, R.L.G. Efeitos da suplementação de óleo de chia (*Salvia hispanica L.*) combinada ao treinamento aeróbico como estratégia no combate à obesidade em ratos alimentados com dieta hiperlipídica. **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho**. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/191241>>. Acesso em: 17 abr 2022.
- GRANJEIRO, É. M. et al. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 99, n. 4, p. 743-748, 2011.
- GUIMARÃES, D.D. et al. Dietary Nitrate Reduces Blood Pressure in Rats With Angiotensin II-Induced Hypertension via Mechanisms That Involve Reduction of Sympathetic Hyperactivity. **Hypertension**, v. 73, n. 4, p. 839-848, 2019.
- GUIMARÃES, D.D.; BRAGA, V.A. Depressed Baroreflex Sensitivity in Hypertensive Rats: A Role for Reactive Oxygen Species. **J. Hypertens.**, v. 1, n. 2, p. 1-2, 2012.
- GUIMARÃES, G.V. et al. Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol.**, v. 96, n. 2, p. 161-167, 2011.
- GUL, R. et al. Cooperative interaction between reactive oxygen species and Ca²⁺ signals contributes to angiotensin II-induced hypertrophy in adult rat cardiomyocytes. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 4, 2012.

GUO, Z. et al. Enhanced vasorelaxation effect of endogenous anandamide on thoracic aorta in renal vascular hypertension rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 9, p. 950–955, 2015.

GUYENET, P.G. The sympathetic control of blood pressure. **Nature Neuroscience**, v. 7, p. 335-346, 2006.

HALL, J.M.B.N. O papel do sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática. **Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa**. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/8714>. Acesso em: 20 abr 2022.

HARRISON, D. G.; MARVAR, P. J.; TITZE, J. M. Vascular inflammatory cells in hypertension. **Frontiers in Physiology**, v. 3, n. May, p. 1–8, 2012.

HAYAKAWA, K. et al. Repeated treatment with cannabidiol but not Δ^9 -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. **Neuropharmacology**, v. 52, n. 4, p. 1079–1087, 2007.

HEER, M. An analysis of the "Effect of Olibra: a 12-week randomized control trial and a review of earlier studies". **J Diabetes Sci Technol**, v. 6, n. 3, p. 709-711, 2012.

HEIMAN, M.L.; GREENWAY, F.L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. **Molecular Metabolism**, v. 5, n. 5, p. 317-320, 2016.

HIROOKA, Y. et al. Potential clinical application of recently discovered brain mechanisms involved in hypertension. **Hypertension**, v. 62, n. 6, p. 995-1002, 2013.

HLOŽEK, T. et al. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v. 27, p. 1223-1237, 2017.

HO, W.S.V.; HILEY, C.R. Vasodilator actions of abnormal-cannabidiol in rat isolated small mesenteric artery. **Br J Pharmacol.**, v. 138, n. 7, p. 1320-1332, 2003.

HORWITZ, R.; WEBB, D. Cell Migration. **Curr Biol**. v. 113, n. 19, 756-9, 2003.

HOWLETT, A.C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Review. **Pharmacol Rev.**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.

HUBER, G.; SCHUSTER, F.; RAASCH, W. Brain renin-angiotensin system in the pathophysiology of cardiovascular diseases. **Pharmacol Res**, v. 125, p. 72-90, 2017.

HUBERT, H.B. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 67, p. 968-977, 1983.

IGNATOWSKA-JANKOWSKA, B.; JANKOWSKI, M.M.; SWIERGIE, A.H. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. **Neurosci Lett**, v. 490, p. 82-84, 2011.

IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M.; Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Braz J Med Biol Res.**, v. 31., p. 1213-1220, 1998.

IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M.; COLOMBO, C.F.M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, p. 6-10, 2005.

IZZO, A.A.; SHARKEY, K.A. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. **Pharmacol Ther**, v. 126, n. 1, p. 21-38, 2010.

JESUS, A.C.J. et al. Legalização da maconha para fins Medicinais. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**, v. 1, n.1, 2017.

JIANG, H.E. et al. A new insight into Cannabis sativa (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. **J Ethnopharmacol.**, v. 108, n. 3, p. 414-422, 2006.

JUCKNAT, A. et al. Microarray and Pathway Analysis Reveal Distinct Mechanisms Underlying Cannabinoid-Mediated Modulation of LPS-Induced Activation of BV-2 Microglial Cells. **PLoS One**, v. 8, n. 4, 2013.

KAPLAN, J.S. et al. Cannabidiol Exposure During the Mouse Adolescent Period Is Without Harmful Behavioral Effects on Locomotor Activity, Anxiety, and Spatial Memory. **Front Behav Neurosci**, v. 15, p. 1-10, 2021.

KICMAN, A.; TOCZEK, M. The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 18, p. 1-49, 2020.

KLIMCZAK, D.; JAZDZEWSKI, K.; KUCH, M. Regulatory mechanisms in arterial hypertension: role of microRNA in pathophysiology and therapy. **Blood Pressure**, v. 26, n.1, p. 2-8, 2017.

KOZLOWSKA, H. et al. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. **J Hypertension**, v. 25, n. 11, p. 2240-2248, 2007.

KREBS, G.L. et al. Intake, nutrient digestibility, rumen parameters, growth rate, carcass characteristics and cannabinoid residues of sheep fed pelleted rations containing hemp (*Cannabis sativa* L.) stubble. **Transl Anim Sci**, v. 5, n. 4, p. 1-13, 2021.

KUMRAL, Z.N. et al. Regular exercise alleviates renovascular hypertension-induced cardiac/endothelial dysfunction and oxidative injury in rats. **J Physiol Pharmacol.**, v. 67, n. 1, p. 45-55, 2016.

KURTZ, A. Renin release: sites, mechanisms, and control. **Annu Rev Physiol**, v. 73, p. 377-399, 2011.

LAKE, K. D. et al. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 281, n. 3, p. 1030–1037, 1997.

LAPRAIRIE, R.B. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **Br. J. Pharmacol.**, v. 172, p. 4790-4805, 2015.

LAVOIE, J.L.; SIGMUND, C. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2179-2183, 2003.

LAW, M.R. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. **BMJ**, v. 326, (7404):1427, 2003.

- LEISHMAN, E. et al. Cannabidiol's Upregulation of N-acyl Ethanolamines in the Central Nervous System Requires N-acyl Phosphatidyl Ethanolamine-Specific Phospholipase D. **Cannabis Cannabinoid Res.**, v. 3, p. 228-241, 2018.
- LE MOS, J.I.; RESSEL, L.B.; GUIMARÃES, F.S. Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 207, n. 1, p. 105-111, 2010.
- LERMAN, L. O. et al. Animals models of hypertension: an overview. **J Lab Clin Med**, v. 146, p.160-173, 2005.
- LERMAN, L.O. et al. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. **Hypertension**, v. 37, p. 541-546, 2001.
- LERMAN, L.O.; TEXTOR, S.C.; GRANDE, J.P. Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. **Prog Cardiovasc Dis.**, v. 52, n. 3, p. 196-203, 2009
- LEWEKE, F.M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Transl Psychiatry**, v. 2, n. 94, p. 1-7, 2012.
- LI, X.C. et al. Intratubular and Intracellular Renin-Angiotensin System in The Kidney: A Unifying Perspective in Blood Pressure Control. **Clin Sci (Lond)**, v. 132, n. 13, 1383-1401, 2019.
- LIEVERSE, R. J. et al. Effect of a low dose of intraduodenal fat on satiety in humans: studies using the type A cholecystikinin receptor antagonist loxiglumide. **Gut**, v. 35., n. 4, p. 501-505. 1994.
- LIGRESTI, A. et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 318, p. 1375-1387, 2006.
- LIU, B. et al. Vasomotor reaction to cyclooxygenase-1-mediated prostacyclin synthesis in carotid arteries from two-kidney-one-clip hypertensive mice. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, 2015.
- LOBO, L.A.C. et al. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 33, n. 6, p. 1-13, 2017.
- LU, X. et al. Cannabidiol attenuates pulmonary arterial hypertension by improving vascular smooth muscle cells mitochondrial function. **Theranostics.**, v. 11, n. 11, p. 5267–5278, 2021.
- LUGLIANI, R.B. et al. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. **N Engl J Med.**, v. 285, n. 20, p. 1105-1111, 1971.
- LUZ, M.S. et al. Borneol reduces sympathetic vasomotor hyperactivity and restores depressed baroreflex sensitivity in rats with renovascular hypertension. **Hypertens Res**, doi: 10.1038/s41440-022-00868-6, 2022.
- MACGILLIVRAY, N. Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. **J Med Biogr**, v. 25, n. 3, p. 186-196, 2017.
- MACKIE K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. Handb. **Exp. Pharmacol.**, n. 168, p. 299-325, 2005.

MAGALHÃES, E.A. Sistema Nervoso Autônomo. **Rev Bras Anest**, v. 30, n. 1, p. 53-66, 1980.

MAHAMAT, A. et al. Body mass index, hypertension and 5- year coronary heart disease incidence in middle aged men: the PRIME study. **J Hypertens**, v. 21, p. 519-524, 2003.

MAIONE, S. et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. **Br. J. Pharmacol.**, v. 162, p. 584-596, 2011.

MALACHIAS, M.V.B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**. V. 107 (3Supl.3), p. 1-83, 2016.

MALINOWSKA, B.; BARANOWSKA-KUCZKO, M.; SCHLICKER, E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: Do we understand the mechanism? **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n. 7, p. 2073–2088, 2012.

MALINOWSKA, B.; KWOLEK, G.; GÖTHERT, M. Anandamide and methandamide induce both vanilloid VR1- and cannabinoid CB₁ receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anaesthetized rats. **Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, v. 364, p. 562-569, 2001.

MALJAARS, J.; PETERS, H. P.; MASCLEE, A. M. Review article: The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 26, n. 2, p.241-250, 2007.

MALTA, D.C. et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos. Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 21, sup 1, 2018.

MANCIA, G. et al. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. **Circ Res.**, v; 124, n. 7, p; 1113-1123, 2019.

MARCAS, M.W. Chronic Blood Pressure Control. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 4, p. 2481-2494.

MAROON, J.; BOST, J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. **Surg Neurol Int.**, v. 9, p. 1-13, 2018.

MARTÍNEZ, V. et al. Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 9, p. 1-35, 2020.

MARTINEZ-MALDONADO, M. Pathophysiology of Renovascular Hypertension. **Hypertension**, v. 17, n. 5, p. 707-719, 1991.

McENIERY, C.M. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. **European Heart Journal**, v. 35, n. 26, p. 1719-1725, 2014

MCPARTLAND, J.M. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. **Cannabis Cannabinoid Res.**, v. 3, n. 1, p. 203-212, 2018.

MECHOULAM, R. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, v. 50, n. 1, p. 83–90, 1995.

MECHOULAM, R.; PARKER, L.A.; GALLILY, R. Canabidiol: an overview of some pharmacological aspects. **J Clin Pharmacol**, v. 42, n. 1, p. 11-19, 2002.

MELO, M. R. et al. Importance of the commissural nucleus of the solitary tract in renovascular hypertension. **Hypertens. Res.**, v. 42, n. 5, p. 587-597, 2019.

MENDES-JÚNIOR, L.G. et al. Oral supplementation with the rutin improves cardiovagal baroreflex sensitivity and vascular reactivity in hypertensive rats. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 38, p. 1099-1106, 2013.

MENGAL, V. et al. Aliskiren and L-arginine treatments restore depressed baroreflex sensitivity and decrease oxidative stress in renovascular hypertension rats. **Hypertension Research**, v. 39, p. 769-776, 2016.

MESSERLI, F.H.; WILLIAMS, B., RITZ, E. Essential hypertension. **Lancet**, v. 370, p. 591-603, 2007.

MILLER, A.J.; ARNOLD, A.C. The Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Autonomic Control: Recent Developments and Clinical Implications. **Clin Auton Res.**, v. 29, n.2, p. 231-243, 2019.

MILLS, K.T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nat Rev Nephrol**, v. 16, n. 4, p. 223-237, 2020.

MISHRA, A. K.; DUBEY, V. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. **Metabolism**, v. 65, p. 48-65, 2016.

NAHAS, G.G. et al. Rat1 (36957). V1, n. 36957, p. 58-60, 1972.

NAMDAR, D. et al. Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in *Cannabis Sativa* Strains Show Specific Interaction for Cell Cytotoxic Activity. **Molecules**, v. 24, n. 17, p. 1-17, 2019.

NAVAR, L.G. Unraveling the Mystery of Goldblatt Hypertension. **News Physiol Sci**, v. 13, p. 170-176, 1998.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly for decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod.**, v. 83, n. 3, p. 770-783, 2020.

NICOLETTI, A. et al. Mediators of perivascular inflammation in the left ventricle of renovascular hypertensive rats. **Cardiovasc Res**, v.31, n.4, p.585-595, 1996.

NILSON, E.A.F. et al. Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde em 2018. **Rev Panam Salud Publica**, v. 44, e32, 2020.

NISHI, E.E. et al. Chronic antioxidant treatment improves arterial renovascular hypertension and oxidative stress markers in the kidney in Wistar rats. **Am J Hypertens**, v. 23, n. 5, p. 473-480, 2010.

NISHI, E.E. et al. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure. **Hypertension Research**, v. 42, p. 628-640, 2019.

NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 46, n. 3, p. 256-272, 2013.

OFFERTÁLER, L. et al. Selective Ligands and Cellular Effectors of a G Protein-Coupled Endothelial Cannabinoid Receptor. **Molecular Pharmacology**, v. 63, n.3, p. 699-705, 2003.

OKAZAKI H. et al. Early Holocene coastal environment change inferred from deposits at Okinoshima archeological site, Boso Peninsula, central Japan. **Quaternary International**, v. 230, p. 87-94, 2011.

OLIVEIRA-SALES, E. B. et al. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 21, n. 1, p. 98-104, 2008.

OLIVEIRA-SALES, E.B. et al. Oxidative Stress in the Sympathetic Premotor Neurons Contributes to Sympathetic Activation in Renovascular Hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 22, n. 5, p. 484–492, 2009.

OLIVEIRA-SALES, E.B. et al. Sympathetic overactivity occurs before hypertension in the two-kidney, one-clip model. **Exp. Physiol**, v. 101, n. 1, p. 67-80, 2016.

PEŹZIŃSKA-BETIUK, A. et al. Chronic cannabidiol treatment reduces the carbachol-induced coronary constriction and left ventricular cardiomyocyte width of the isolated hypertensive rat heart. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 411, n. 15, p. 1-13, 2020.

PEETERS, A. C. T. M. et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 31, n. 1, p. 31–36, 2001.

PELLATI, F. et al. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. **Biomed Res Int**, <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>, 2018.

PENITENTE, A.R. Participação dos quimiorreceptores carotídeos sobre a regulação cardiovascular em ratos desnutridos. **Universidade Federal de Ouro Preto**. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/2596>. Acesso em: 13 abr 2022.

PERUCCA, E.; BIALER, M. Critical Aspects Affecting Cannabidiol Oral Bioavailability and Metabolic Elimination, and Related Clinical Implications. **CNS Drug**, n. 34, p. 795-800, 2020.

PIJACKA, W. et al. Carotid sinus nerve denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats. **Journal of Physiology**, n. 594, n. 21, p. 6255-6266, 2016.

PISANTI, S. et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacol. Ther.**, v. 175, p. 133-150, 2017.

PLOTH, D.W. Angiotensin-dependent renal mechanisms in two-kidney, one-clip renal vascular hypertension. **Am J Physiol**, v. 245, p. 131-141, 1983.

PLUZNICK, J. L. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. **Am. J. Physiol. Renal**, v. 305, n. 4, p. 439-444, 2013.

PRAXEDES, J.N. Hipertensão renovascular: epidemiologia e diagnóstico. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 9, p. 148-153, 2002.

QUEIROZ, T.M. et al. α -Lipoic Acid Reduces Hypertension and Increases Baroreflex Sensitivity in Renovascular Hypertensive Rats. **Molecules**, v. 17, n. 11, p. 13357-13367, 2012.

REBELLO, C. J. et al. Efficacy of Olibra: a 12-week randomized controlled trial and a review of earlier studies. **J Diabetes Sci Technol**, v. 6, n. 3, p.695-708, 2012.

REID, I.A. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. **Am J Physiol**, v. 262, p. E763-778, 1992.

REINERS, A.A.O. et al. Adesão ao tratamento de hipertensos da atenção básica. **Cienc Cuid Saude**, v. 11, n. 3, p. 581-587, 2012.

REMISZEWSKI, P. et al. Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1-24, 2020.

RESSTEL, L. B. M. et al. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 156, n. 1, p. 181–188, 2009.

RIBEIRO, A.B.; PLAVNIK, F.L. **Atualização em hipertensão arterial: clínica, diagnóstico e terapêutica**. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2007.

ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, p. S1-S63, 2010.

ROSE, H.S.; GOLAN, D.E. Farmacodinâmica. **Universidade Federal de Santa Catarina**. 2015. Disponível em:
<https://anestesiologia.paginas.ufsc.br/files/2015/02/Farmacodinamica-texto.pdf>. Acesso em: 01 jul 2022.

RUSSO, E.B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, p. 1344-1364, 2011.

RYAN, D. et al. Differential effects of cannabis extracts and pure plant cannabinoids on hippocampal neurones and glia. **Neurosci Lett.**, v. 408, p. 236-241, 2006.

SADOWSKA, O. Cannabidiol Ameliorates Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats. **Int. J. Mol. Sci.**, n. 21, v. 19, p. 1-19, 2020.

SAMANTA, M.D. Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. **Pediatric Neurology**, v. 96, p. 24-29, 2019.

SANTIAGO, A.N. et al. Effects of Cannabidiol on Diabetes Outcomes and Chronic Cerebral Hypoperfusion Comorbidities in Middle-Aged Rats. **Neurotox Res**, v. 35, n. 2, p. 463-474, 2019.

SEGIET, A. et al. Tumour necrosis factor and interleukin 10 in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. **Cytokine**, v. 113, p. 185–194, 2019.

SHEPHERD, J.T.; MANCIA, G. Reflex control of the human cardiovascular system. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 105, p. 1-99, 1986.

SHIVANI SHAH-BECKER, M.D. et al. Baroreceptor reflex failure: Review of the literature and the potential impact on patients with head and neck câncer. **Head & Neck**, v.1, p. 1-7, 2007.

SILVA, M.L.B.; BOUSFIELD, A.B.S. Representações sociais da hipertensão arterial. **Temas Psicol**, v. 24, n. 3, p. 895-909, 2016.

SIMÕES, C.M.O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFSC. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 107, n. 3, supl. 3, 2016.

SOMMANO, S.R. et al. The cannabis terpenes. **Molecules**, v. 25, p. 1-16, 2020.

STANLEY, C. P.; HIND, W. H.; O'SULLIVAN, S. E. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 313–322, 2013.

STASIŁOWICZ, A. et al. *Cannabis sativa* L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 2, p. 1-31, 2021.

STAUSS, H.M. Baroreceptor reflex function. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol**, v. 283, p. 284-286, 2002.

STERN, J.E. et al. Astrocytes Contribute to Angiotensin II Stimulation of Hypothalamic Neuronal Activity and Sympathetic Outflow. **Hypertension**, v. 68, n. 6, p. 1483-1493, 2016.

STOLL, S. et al. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 19, p. 1-17, 2018.

SUPIYEV, A. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia in older persons in urban and rural population in the Astana region, Kazakhstan. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, 2017.

SVED, A.F.; GORDON, F.J. Amino Acids as Central Neurotransmitters in the Baroreceptor Reflex Pathway. **American physiological Society**, v. 9, p. 243-246, 1994.

SZEKERES, M. et al. Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 37, p. 31540–31550, 2012.

TANASE, D. M. et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? **International Journal of Hypertension**, v. 2019, 2019.

TANG, J. et al. Minocycline attenuates neonatal germinal-matrix-hemorrhage-induced neuroinflammation and brain edema by activating cannabinoid receptor 2. **Mol. Neurobiol.**, v. 53, p. 1935-1948, 2016.

TANIYA, T., NARDEV, S. A review on sideeffects of herbal drugs. **World. J. Pharm. Sci.**, v. 5, n. 6, p. 2150-2164, 2016.

THOMAS, A. et al. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. **Br. J. Pharmacol.**, v. 150, p. 613-623, 2007.

TOGLIATTO, G.; LOMBARDO, G.; BRIZZI, M. F. The future challenge of reactive oxygen species (ROS) in hypertension: From bench to bed side. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, 2017.

TUCCI, S.A. et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. **British Journal of Pharmacology**, n. 143, p. 520-523, 2004.

VAN CITTERS, G. W.; LIN, H. C. The ileal brake: a fifteen-year progress report. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 1, n. 5. p.404-409, 2009.

VARGA, K. et al. Novel antagonist implicates the CB1 cannabinoid receptor in the hypotensive action of anandamide. **European Journal of Pharmacology**, v. 278, n. 3, p. 279–283, 1995.

VOMUND, S. et al. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 18, p. 1-19, 2017.

WADE, J.G. et al. Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. **New England Journal of Medicine**, v. 282, n. 15, p. 823-829, 1970.

WALSH, S. K. et al. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 5, p. 1234–1242, 2010.

WANG, T. et al. Advancement of multi-target drug discovery and promising applications in the field of Alzheimer's disease. **EUR. J. Med. Chem.**, v. 169, p. 200-223, 2019.

WATANABE, K, et al. Inhibition of anandamide amidase activity in mouse brain microsomes by cannabinoids. **Biol. Pharm. Bull**, v. 19, p. 1109-1111, 1996.

WEISS, L. et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. **Autoimmunity**, v. 39, n. 2, p. 143-151, 2009.

WHELTON, P.K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **JACC Journals**, v. 71, n. 19, 2018.

WIERUCKA-RYBAK, M.; WOLAK, M.; BOJANOWSKA, E. The effects of leptin in combination with a cannabinoid receptor 1 antagonist, AM251, or cannabidiol on food intake and body weight in rats fed a high-fat or a free-choice high sugar diet. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 65, n. 4, p. 487-496, 2014.

WIERUCKA-RYBAK, M.; WOLAK, M.; JUSZCZAK, M.; DROBNIK, J.; BOJANOWSKA, E. The inhibitory effect of combination treatment with leptin and

cannabinoid cb1 receptor agonist on food intake and body weight gain is mediated by serotonin 1b and 2c receptors. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 67, n. 3, p. 457-463, 2016.

WILCOX, C.S; CARDOZO, J.; WELCH, W.J. AT1 and TxA2/PGH2 receptors maintain hypertension throughout 2K,1C Goldblatt hypertension in the rat. **Am. J. Physiol.**, v. 271, p. 891-896, 1996.

WILKINSON, J.D. et al. Medicinal cannabis: is delta9-tetrahydrocannabinol necessary for all its effects? **J Pharm Pharmacol.**, v. 55, p. 1687- 1694, 2003.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. **Eur Heart J.**, v. 39, n. 33, p. 3021-104, 2018.

WOLFF, C.B. et al. A Discussion on the Regulation of Blood Flow and Pressure. **Adv Exp Med Biol**, v. 876, p. 129-135, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. **Geneva: World Health Organization**; 2013.

YOUNG, C.N.; DAVISSON., R. L. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. **Hypertension**, v. 66, n. 5, p. 920–926, 2015.

YÜCEL, M. et al. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. **Transl. Psychiatry**, v. 6, e710, 2016.

ZAKRZESKA, A. et al. A cannabinoid receptor, sensitive to O-1918, is involved in the delayed hypotension induced by anandamide in anaesthetized rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 3, p. 574– 584, 2010.

ZHANG, Y. et al. 2K1C-activated Angiotensin II (Ang II) exacerbates vascular damage in a rat model of arthritis through the ATR/ERK1/2 signaling pathway. **Inflammation Research**, v. 66, n. 10, p. 881–890, 2017.

ZHAO, Y. et al. Metabolically healthy general and abdominal obesity are associated with increased risk of hypertension. **Br J Nutr**, v. 123, n. 5, p. 583-591, 2020.

ZIMMERMAN, J.B.; ROBERTSON, D.; JACKSON, E.K. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. **J Clin Invest**, v. 80, p. 443-457, 1987.

ZLOKOVIC, B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 12, p. 723-738, 2011.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **IJMS**, v. 19, n. 3, p. 1-23, 2018.

ZUARDI, A.W. History of cannabis as a medicine: A review. **Braz. J. Psychiatry.**, v. 28, p. 153-157, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE I - ARTIGO PUBLICADO NÃO RELACIONADO À DISSERTAÇÃO



Creative Education, 2022, 13, 283-295
<https://www.scirp.org/journal/ce>
 ISSN Online: 2151-4771
 ISSN Print: 2151-4755

PhysioArt: How We Made Physiology Study Enjoyable during Isolation Due to COVID-19

Beatriz Frederico Oliveira-Silveira¹, Isabelly Cabral Souto², João Marcos Lima-Garcia¹,
 Valdir Andrade Braga¹, Atalia Ferreira Lima Flôr¹, Rayane Maria Pessoa de Souza¹,
 Francineide Fernandes-Costa¹, Josimari M. DeSantana², Josiane Campos Cruz^{1*}

¹Biotechnology Center, Department of Biotechnology, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

²Department of Physical Therapy, Graduate Program in Physiological Science and Graduate Program in Health Science, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

Email: *josianacruz@cbiotec.ufpb.br

How to cite this paper: Oliveira-Silveira, B. F., Souto, I. C., Lima-Garcia, J. M., Braga, V. A., Flôr, A. F. L., de Souza, R. M. P., Fernandes-Costa, F., DeSantana, J. M., & Cruz, J. C. (2022). PhysioArt: How We Made Physiology Study Enjoyable during Isolation Due to COVID-19. *Creative Education*, 13, 283-295.
<https://doi.org/10.4236/ce.2022.131017>

Received: September 28, 2021

Accepted: January 15, 2022

Published: January 28, 2022

Copyright © 2022 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc.
 This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Abstract

Many recent studies have alerted us to the health problems that students had to deal with during the COVID-19 isolation period. In this scenario, educators must consider new strategies to make online classes more attractive and enjoyable. We incorporated the PhysioArt project into our virtual classes. Here, we demonstrate how we made our online classes more pleasant and interesting through the interaction between physiology and art. We prepared an online multidisciplinary course, integrating anatomy, the history of science, and mythology, together with different art expressions. Thereafter, the students were invited to remotely recreate an artwork masterpiece based on the context of physiology. Our integrative classes and the PhysioArt project stimulated creativity and rationality, and it was an excellent strategy to motivate and increase student interest in learning physiology. This pedagogical online strategy, carried out during the coronavirus pandemic, has contributed to decreased social isolation and depression symptoms, as declared by many of the participants in our online class.

Keywords

Physiology, Art, Education, Pandemic, COVID-19

1. Introduction

Many graduate courses have successfully used art programs as a pedagogical tool in the teaching and learning process (Beaverman, 2011; Flôr et al., 2020; Housen, 2002; Naghshineh et al., 2008; Perry et al., 2011; Shapiro et al., 2006). Literature,

ANEXOS

ANEXO I – CERTIDÃO DO CEUA



Universidade
Federal da
Paraíba

Comissão de Ética no
Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação do tratamento crônico com extrato de Cannabis rico em canabidiol (ECCBD) sobre a modulação da pressão arterial em ratos com hipertensão renovascular (HRV)", protocolada sob o CEUA nº 5531250320 (p. anexu), sob a responsabilidade de **Josiane de Campos Cruz** e equipe; Atala Ferreira de Lima - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB) na reunião de 03/04/2020.

We certify that the proposal "Evaluation of chronic treatment with cannabidiol-rich Cannabis extract (ECCBD) on blood pressure modulation in rats with renovascular hypertension (HRV)", utilizing 32 Heterogenics rats (32 males), protocol number CEUA 5531250320 (p. anexu), under the responsibility of **Josiane de Campos Cruz** and team; Atala Ferreira de Lima - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Paraíba (CEUA/UFPB) in the meeting of 04/03/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de 06/2020 a 11/2020 Área: **Biociências**

Origem:	Unidade de Produção Animal (PeFarM)		
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Machos
		Idade:	8 a 12 semanas
		N:	32
Linhagem:	Rattus Norvegicus - Wistar	Peso:	180 a 200 g

Local do experimento: Todos os experimentos serão realizados nas dependências do laboratório LACONCHA.

João Pessoa, 07 de março de 2022

Prof. Dra. Adriana Maria Fernandes de Oliveira Gózio
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Ivila Carmem Talieri
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Paraíba