



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**LAVÍNIA FERNANDA OLIVEIRA COSTA**

**POLIFENÓIS NATURAIS QUE ATENUAM OS EFEITOS DELETÉRIOS DA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL EM RATOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**RECIFE**

**2024**

LAVÍNIA FERNANDA OLIVEIRA COSTA

**POLIFENÓIS NATURAIS QUE ATENUAM OS EFEITOS DELETÉRIOS DA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL EM RATOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal  
de Pernambuco, como requisito parcial para  
obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Natália Tabosa Machado Calzerra

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Costa, Lavínia Fernanda Oliveira.

Polifenóis naturais que atenuam os efeitos deletérios da hipertensão arterial em ratos: uma revisão integrativa / Lavínia Fernanda Oliveira Costa. - Recife, 2024.

64 p. : il.

Orientador(a): Natália Tabosa Machado Calzerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Polifenóis. 2. Hipertensão arterial. 3. Modelo animal. 4. Estresse oxidativo.  
I. Calzerra, Natália Tabosa Machado. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovada em: 08/10/2024.

**BANCA EXAMINADORA**



Documento assinado digitalmente

**NATALIA TABOSA MACHADO CALZERRA**

Data: 15/10/2024 11:07:23-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Profa. Dra. Natália Tabosa Machado Calzerra**  
**(Orientadora)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**



Documento assinado digitalmente

**RICARDO BRANDAO**

Data: 11/10/2024 11:20:45-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof. Dr. Ricardo Brandão**  
**(Presidente e Examinador)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**



Documento assinado digitalmente

**JENNYFER MARTINS DE CARVALHO**

Data: 17/10/2024 10:53:26-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Ma. Jennyfer Martins de Carvalho**  
**(Examinadora)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

---

**Ma. Valéria Bianca de Souza Santos**  
**(Suplente)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

Dedico este trabalho a minha amada avó, Dona Liu, minha melhor companhia e meu maior presente na vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me permitir chegar até aqui, por nunca ter me abandonado em nenhum momento, por me dar forças para continuar e por me abençoar ao longo de toda a minha vida. Sou imensamente grata aos meus pais, Edmilson e Fabiana, por sempre terem me ensinado a valorizar a educação e por me apoiarem em todas as etapas dessa jornada. Agradeço também às minhas avós, Eliane e Liu, à minha madrinha, Adriana, aos meus tios e primos paternos, e à minha melhor amiga, Victória, por nunca me deixarem desistir e por sempre acreditarem no meu potencial.

Não menos importante, registro aqui minha profunda gratidão à minha orientadora, professora Natália, pelas oportunidades, pelos ensinamentos, pela paciência e por tornar este trabalho possível. Agradeço igualmente ao meu orientador do PIBIC, professor Leucio, e a todos do LFFCR, por me acolherem como parte dessa família. Gostaria de agradecer especialmente aos meus companheiros de iniciação científica, Mariah, Gabriel, Bruna e Eloísa, pelo apoio e parceria.

Por fim, agradeço aos amigos que conheci na faculdade, aos professores, aos colegas de turma, enfim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para esta caminhada.

## RESUMO

**Introdução:** A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) e um dos principais fatores de risco para a morbimortalidade cardiovascular, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). A fisiopatologia da HA está relacionada a desregulações em processos fisiológicos que controlam a pressão arterial (PA), sendo o estresse oxidativo um denominador comum. O tratamento geralmente envolve o uso de anti-hipertensivos convencionais, que, embora eficazes, apresentam limitações, como baixa adesão dos pacientes e efeitos colaterais. Nos últimos anos, houve um aumento no interesse por produtos naturais, como os polifenóis, que possuem reconhecidas atividades medicinais e nutricionais. Esses compostos têm se mostrado promissores na busca por substâncias capazes de reduzir a PA e/ou minimizar os efeitos deletérios da HA. **Objetivo:** Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre polifenóis naturais que reduzem os efeitos deletérios da HA em diferentes modelos experimentais de hipertensão em ratos. **Metodologia:** Realizou-se uma busca por publicações entre os anos de 2014 a 2024 nas bases de dados PUBMED, BVS e SCIELO, utilizando os idiomas inglês e português. Os descritores que foram usados neste trabalho são: “*hypertension*”, “*polyphenol*”, “*anti-hypertensive*” e “*rats*”. **Resultados:** A revisão incluiu 42 publicações, as quais identificaram 14 polifenóis com atividade biológica sobre parâmetros relacionados à HA. Além disso, foram relatados 17 modelos animais utilizados para estudar a hipertensão. A análise permitiu identificar os diferentes mecanismos de ação dos polifenóis sobre o aumento sustentado da PA. **Conclusão:** Dentre os 14 polifenóis identificados, o mais amplamente estudado foi o resveratrol. Além disso, os mecanismos mais comuns entre os compostos fenólicos frente à hipertensão foi a redução da disfunção endotelial e do estresse oxidativo, em consequência do aumento da atividade da óxido nítrico sintase (NOS) e da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), bem como da atenuação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), da diminuição da atividade da NADPH oxidase e da elevação da ação das enzimas antioxidantes.

**Palavras-chave:** Polifenóis. Hipertensão arterial. Modelo animal. Estresse oxidativo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Arterial hypertension (AH) is a non-communicable chronic disease (NCD) and one of the main risk factors for cardiovascular morbidity and mortality, according to the World Health Organization (WHO). The pathophysiology of AH is related to dysregulation in the physiological processes that control blood pressure (BP), with oxidative stress being a common denominator. Treatment generally involves the use of conventional antihypertensive drugs, which, although effective, present limitations such as low patient adherence and side effects. In recent years, there has been increased interest in natural products, such as polyphenols, which have recognized medicinal and nutritional activities. These compounds have shown promise in the search for substances capable of reducing BP and/or minimizing the harmful effects of AH. **Objective:** To evaluate the available evidence in the literature regarding natural polyphenols that reduce the deleterious effects of AH in different experimental models of hypertension in rats. **Methodology:** A search was conducted for publications between 2014 and 2024 in the PUBMED, BVS, and SCIELO databases, using English and Portuguese as search languages. The descriptors used in this work were: "hypertension", "polyphenol", "anti-hypertensive", and "rats". **Results:** The review included 42 publications, which identified 14 polyphenols with biological activity on parameters related to AH. Additionally, 17 animal models used to study hypertension were reported. The analysis allowed the identification of the different mechanisms of action of polyphenols on the sustained increase in BP. **Conclusion:** Among the 14 identified polyphenols, the most widely studied was resveratrol. Additionally, the most common mechanisms among the phenolic compounds in relation to hypertension were the reduction of endothelial dysfunction and oxidative stress, as a result of increased nitric oxide synthase (NOS) activity and nitric oxide (NO) bioavailability, as well as the attenuation of reactive oxygen species (ROS) production, the decrease in NADPH oxidase activity, and the enhancement of antioxidant enzyme action.

**Keywords:** Polyphenols. Arterial hypertension. Animal models. Oxidative stress.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

20-HETE	Ácido 20-hidroieicosatetraenóico
2K1C	Two-kidney one-clip
8-OHdG	8-Hidroxi-2'-desoxiguanosina
AA	Ácido araquidônico
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AGEs	Produtos finais de glicação avançada
AHR	Hidrocarboneto arila
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
AR	Aldose redutase
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
BH <sub>4</sub>	Tetrahidrobiopterina
BPA	Bisfenol A
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAT	Catequina
CCs	Células cromafins
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
CKD	Doença renal crônica
Col I	Colágeno tipo 1
COX	Ciclooxigenase
CRI	Criptostrobina
CsA	Ciclosporina A
CUR	Curcumina
DC	Débito cardíaco
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doenças cardiovasculares
DDAH	Dimetilarginina dimetilaminohidrolase
DEHP	Di-2-etilhexilftalato
DeSC	Descritores em Ciências da Saúde
DEX	Dexametasona

DOCA	Acetato de desoxicorticosterona
EA	Ácido elágico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EDHF	Fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio
EGCG	Epigallocatequina-3-O-galato
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
ERK1/2	Quinases 1 e 2 reguladas por sinal extracelular
ET-1	Endotelina-1
FC	Frequência cardíaca
FER	Ácido ferúlico
GA	Ácido gálico
GAL	Galangina
GER	Geraniina
GPx	Glutathione peroxidase
GST	Glutathione S-transferase
H <sub>2</sub> S	Sulfeto de hidrogênio
HA	Hipertensão arterial
HFD	High fat diet
HO-1	Heme oxygenase 1
HON	Honokiol
HUVECs	Células endoteliais da veia umbilical humana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IGF-1	Fator de crescimento insulínico tipo 1
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
L-NAME	N-nitro-L-arginina-metil-éster
MAPK	Proteína-quinase ativada por mitógenos
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
MeSH	Medical Subject Headings
MHR	Malignantly hypertensive rats
MMP	Metaloproteinases de matriz
MPO	Mieloperoxidase

mtROS	Espécies reativas de oxigênio mitocondrial
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NOX	NADPH oxidase
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
NTS	Núcleo do trato solitário
O <sup>2-</sup>	Ânion superóxido
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONOO <sup>-</sup>	Peroxinitrito
OVX	Ovariectomizadas
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
Pb e Cd	Acetato de chumbo e cloreto de cádmio
PCA	Ácido protocatecuico
PG	Prostaglandina
PGC-1 $\alpha$	Co-ativador 1 $\alpha$ do receptor $\gamma$ ativado por proliferador de peroxissoma
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PICs	Citocinas pró-inflamatórias
PKG	Proteínas quinases dependentes de cGMP
PON1	Paraoxonase 1
PRR	Receptor de reconhecimento de padrões
PubMed	National Library of Medicine
PUN	Punicalagina
PVN	Núcleo paraventricular
QUE	Quercetina
RAGE	Receptores de AGE
RE	Retículo endoplasmático
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RSV	Resveratrol
RSK	Quinase da proteína S6 ribossômica
RVLM	Medula ventrolateral rostral

RVPT	Resistência vascular periférica total
SBR	Sensibilidade do barorreflexo
SciELO	Scientific Electronic Library Online
sEH	Hidrolase solúvel
sGC	Guanilato ciclase solúvel
SHR	Spontaneously Hypertensive Rats
SIRT	Sirtuína
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SOD	Superóxido dismutase
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
STZ	Estreptozotocina
TAC	Capacidade antioxidante total
TCDD	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina
TGF- $\beta$ 1	Fator de crescimento transformador beta 1
TP	Tromboxano-prostanoide
TMAO	N-óxido-trimetilamina
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VES	Volume de ejeção sistólica
VSMC	Células musculares lisas vasculares

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
<b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>16</b>
3.1 Pressão Arterial.....	16
3.2 Hipertensão Arterial: Caracterização e Fisiopatologia.....	17
3.3 Relação Entre o Estresse Oxidativo e a Hipertensão.....	19
3.5 Polifenóis Naturais.....	20
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
4.1 Questão Norteadora.....	23
4.2 Busca na Literatura.....	23
4.3 Critérios de Elegibilidade.....	23
4.4 Categorização dos Estudos.....	24
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
5.1 Polifenóis Naturais que Reduzem a Pressão Arterial e/ou as Alterações Características da Hipertensão Arterial em Estudos Pré-clínicos.....	26
5.2 Modelos de Hipertensão Animal Utilizados em Estudos Pré-Clínicos.....	32
5.3 Mecanismos de Ação dos Polifenóis Frente aos Efeitos Deletérios Da Hipertensão Arterial em Estudos Pré-Clínicos.....	38
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>58</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA), definida como uma doença crônica não transmissível (DCNT), possui grande impacto socioeconômico, devido aos custos médicos de complicações fatais e não fatais em órgãos-alvo, onde em 2018 foi estimado um gasto de US\$ 523,7 milhões no SUS, decorrente de hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos (Barroso *et al.*, 2021). Atrelado a isso, a HA é considerada um dos principais fatores de risco para a morbimortalidade cardiovascular pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois é diretamente responsável por acidentes vasculares cerebrais e doenças isquêmicas do coração (Jordan; Kurschat; Reuter, 2018).

Sua fisiopatologia se relaciona com desregulações em processos fisiológicos responsáveis pelo controle da pressão arterial (PA), incluindo mecanismos neurais, hemodinâmicos, hormonais e renais (Jordan; Kurschat; Reuter, 2018). Tais mecanismos podem ser divididos de acordo com a velocidade que atuam sobre a PA, podendo ser classificados como mecanismos de regulação a curto ou a longo prazo. O sistema nervoso autônomo (SNA) é o principal responsável pelo controle da PA a curto prazo (Kaufmann; Norcliffe-Kaufmann; Palma, 2020), já o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é incumbido da regulação a longo prazo (Wolff *et al.*, 2016).

O SNA faz controle por meio da ação do sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP), que são capazes de agir sobre a PA mediante a sensibilidade do barorreflexo (SBR) (Kaufmann; Norcliffe-Kaufmann; Palma, 2020). Quando há elevação da PA, barorreceptores presentes em artérias são ativados por estiramento, enviando sinais que culminam numa redução do tônus simpático e aumento do tônus parassimpático, mantendo assim a PA numa faixa fisiológica estreita (Konstantinidou *et al.*, 2022).

Adicionalmente, o controle da PA realizado pelos rins por meio do SRAA, é decorrente da ação da angiotensina II (Ang II) e da aldosterona, que resultam em ações que alteram principalmente o volume sanguíneo e o diâmetro vascular (Wolff *et al.*, 2016). A Ang II é um peptídeo bioativo capaz de desencadear diferentes respostas, dentre elas vasoconstrição e estimulação da produção de aldosterona, que por sua vez possui papel importante na regulação da homeostase dos eletrólitos e dos fluidos corporais (Saigusa, 2016).

O surgimento da HA é desencadeado por alguma alteração nesses fatores fisiológicos, que resulta no aumento da atividade do SRAA e da excitação simpática, além do desenvolvimento de processos como disfunção endotelial, fibrose e remodelamento cardiovascular, que podem possuir o estresse oxidativo como fator convergente (Touyz *et al.*,

2020). O estresse oxidativo é definido como um excesso de formação e/ou remoção insuficiente de moléculas pró-oxidantes, como as espécies reativas de oxigênio (ROS), que são capazes de alterar estruturalmente macromoléculas celulares (Konukoglu; Hafize, 2017). Como consequência, a oxidação de lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos desregula a sinalização celular gerando processos inflamatórios, fibróticos e até mesmo induz a apoptose, ocasionando danos teciduais, contribuindo para os mecanismos pelos quais a PA se torna elevada (Touyz *et al.*, 2020).

O tratamento da HA é feito através de intervenções tanto farmacológicas quanto não-farmacológicas, onde em grande parte dos casos o uso de medicamentos anti-hipertensivos se torna indispensável (Bomfim *et al.*, 2020). Entretanto, é de conhecimento que estes medicamentos podem possuir baixa adesão, além de também ocasionar alguns efeitos colaterais (Vechi *et al.*, 2019). Sendo assim, nos últimos anos houve aumento da pesquisa envolvendo produtos naturais, como os polifenóis, que devido as suas atividades medicinal e nutricional têm se tornando uma esperança para o descobrimento de substâncias com capacidade de reduzir a PA e/ou minimizar os efeitos deletérios da HA (Santos *et al.*, 2021).

Os polifenóis são compostos bioativos sintetizados como metabólitos secundários das plantas, que devido a sua alta diversidade estrutural possuem grande potencial terapêutico, decorrente das suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiplaquetárias, antimicrobianas e vasodilatadoras (Dias *et al.*, 2022). Em virtude disso, as pesquisas envolvendo polifenóis em diversos estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* mostram que compostos fenólicos da dieta reduzem o estresse oxidativo e a inflamação, podendo inibir ou retardar a progressão de doenças degenerativas crônicas, como a HA (Diaz *et al.*, 2020).

Portanto, o presente trabalho possui como objetivo a identificação dos principais polifenóis naturais pesquisados nos últimos dez anos com capacidade de reduzir a PA e/ou os efeitos deletérios da HA em estudos pré-clínicos, além da identificação dos mecanismos de ação pelos quais esses compostos atuam.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre polifenóis naturais isolados que reduzem os efeitos deletérios da hipertensão arterial em diferentes modelos experimentais de hipertensão em ratos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar os polifenóis naturais isolados que reduzem as alterações associadas ao aumento da pressão arterial;
- Investigar quais modelos experimentais de hipertensão em ratos são mais utilizados na pesquisa de polifenóis em estudos pré-clínicos;
- Descrever os principais mecanismos pelos quais os polifenóis naturais identificados em estudos pré-clínicos reduzem a pressão arterial e/ou as alterações características da hipertensão arterial.



### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Pressão Arterial

A PA é determinada como o produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica total (RVPT) (Jordan; Kurschat; Reuter, 2018). As alterações no DC são consequências de variações na frequência cardíaca (FC), no volume de ejeção sistólica (VES) ou em ambos (Cowley, 2006). A variação na RVPT, por sua vez, é resultante de alterações no tônus vascular das pequenas artérias e arteríolas (Jackson, 2000). Portanto, a manutenção de níveis pressóricos dentro de uma faixa fisiológica depende de variações do DC e/ou da RVPT, sendo assim, a elevação da PA ocorre quando há um aumento isolado de um desses fatores ou da combinação deles (Irigoyen; Consolim-Colombo; Krieger, 2001).

A regulação da PA em níveis pressóricos fisiológicos depende de mecanismos neuronais, endócrinos e hemodinâmicos, que são desempenhados por diferentes órgãos e tecidos, como os rins, as arteríolas e o sistema nervoso central (Touyz *et al.*, 2020). Para isto, existem sistemas de retroalimentação que atuam a curto e a longo prazo (Pintérová; Kunes; Zicha, 2011). O controle a curto prazo é desempenhado pelo SNA, que atua mediante o SNS e o SNP, promovendo ajustes rápidos da PA (Guyenet, 2006). Já o controle a longo prazo é realizado em grande parte pelos rins, por meio da ação do SRAA (Tian; Liang, 2021).

A ação do SNA na regulação da PA é desempenhada mediante reflexos neurais originados por barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares (Dampney *et al.*, 2002). Este mecanismo é responsável por prevenir variações bruscas da pressão ao atuar sobre o tônus vascular periférico e DC (Konstantinidou *et al.*, 2022). Os barorreceptores encontrados principalmente no arco aórtico e seio carotídeo, são capazes de detectar mudanças agudas na PA sendo ativados por estiramento após elevação súbita dos níveis pressóricos (Zeng *et al.*, 2018). Como resultado de sua ativação, os barorreceptores enviam sinais para o núcleo do trato solitário (NTS), que por sua vez atua por via excitatória de eferentes vagais ativando o tônus parassimpático, ao mesmo tempo que restringe o tônus simpático (Kaufmann; Norcliffe-Kaufmann; Palma, 2020). Como consequência há redução da FC e do DC, além de vasodilatação, com o intuito de restaurar os valores pressóricos normais (Biaggioni; Shibao; Jordan, 2022).

Já o SRAA é um sistema vital para o corpo humano devido as suas ações na manutenção da concentração plasmática de sódio, volume extracelular e dos níveis pressóricos, sendo responsável pelo controle a longo prazo da PA (Van; Edward, 2015).

Inicialmente a renina, produzida pelos rins, metaboliza o angiotensinogênio, gerando como produto a angiotensina I (Ang I), que por sua vez serve de substrato para a enzima conversora de angiotensina (ECA), culminando na produção de Ang II (Mendoza; Eric, 2015).

A Ang II é um peptídeo bioativo capaz de atuar sobre seus receptores AT1R e AT2R, promovendo vasoconstrição e vasodilatação, respectivamente (Ames *et al.*, 2019). Além disso, sua ação sobre os AT1R ainda é capaz de induzir retenção de sódio e água, aumentar o tônus simpático e estimular a liberação de aldosterona pelo córtex das glândulas adrenais (Saigusa, 2016). A aldosterona, por sua vez mantém a homeostase dos eletrólitos ao estimular os túbulos proximais a aumentar a reabsorção de sódio, além de se relacionar com a produção de vasopressina pela hipófise, mecanismo que reduz o volume urinário promovendo aumento da volemia e, conseqüentemente, da PA (Patel *et al.*, 2017).

Além disso, o endotélio vascular possui papel importante na regulação da PA, secretando diversas substâncias vasoativas, onde o vasorelaxamento dependente do endotélio envolve a produção e secreção de óxido nítrico (NO), prostaciclina e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF) (Han *et al.*, 2015; Vechi *et al.*, 2019). O NO é produzido a partir do metabolismo da L-arginina por três tipos diferentes de óxido nítrico sintase (NOS), a neuronal (nNOS), a endotelial (eNOS) e a induzível (iNOS) (Cheng *et al.*, 2016). E sua ação vasorelaxante envolve em parte a ativação da guanilato ciclase solúvel (sGC) em células musculares lisas vasculares (VSMC), levando a um aumento de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que estimula as proteínas quinases dependentes de cGMP (PKG), e a PKG por sua vez fosforila uma série de alvos proteicos que estão implicados no relaxamento do músculo liso vascular (Vechi *et al.*, 2019).

### **3.2 Hipertensão Arterial: Caracterização e Fisiopatologia**

A HA é caracterizada pelo aumento sustentado da PA, onde a pressão arterial sistólica (PAS) é maior ou igual a 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) é igual ou superior a 90 mmHg (Barroso *et al.*, 2021). A HA pode ser classificada como essencial ou secundária. Por ser uma doença de natureza multifatorial, sofre influência de fatores genéticos e ambientais, como obesidade, inatividade física, má alimentação, tabagismo e alcoolismo, além de ter relação com os fatores sociais e econômicos do indivíduo (Brouwers *et al.*, 2021). Ademais, a progressão da doença se correlaciona com o envelhecimento, já que com o avançar da idade ocorre o enrijecimento progressivo e a perda da complacência das grandes

artérias, fazendo com que cerca de 65% das pessoas acima de 60 anos possuam HA (Barroso *et al.*, 2021).

A variabilidade da PA é considerada um fator de risco potencial para doenças cardiovasculares (DCV), já que seu aumento é responsável por ocasionar lesões em órgãos-alvo (Brouwers *et al.*, 2021). Na HA o risco de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), doença cardíaca e doença renal crônica aumentam consideravelmente (Tian; Liang, 2021). Ademais, estudos demonstram que o risco do desenvolvimento de DCV dobra a cada acréscimo de 20 mmHg na PAS (Van; Edward, 2015).

Algumas modificações no estilo de vida são capazes de beneficiar pacientes hipertensos: redução de peso, dieta saudável, aumento da atividade física, descontinuação do tabagismo e do etilismo, podendo resultar em uma redução da PA e menor risco de progressão geral de DCV (Brouwers *et al.*, 2021). No Brasil, a doença é responsável por gerar um grande impacto socioeconômico, devido a hospitalizações, medicamentos e procedimentos ambulatoriais, portanto, o controle da PA é um ponto chave para minimizar complicações cardiovasculares e reduzir os custos dos serviços de saúde no país (Brasil *et al.*, 2018).

A fisiopatologia da HA se relaciona diretamente a desregulações nos mecanismos de controle da PA, como a atividade aumentada do SRAA e a superativação do SNS, além de disfunção vascular e remodelamento cardiovascular (Konukoglu; Hafize, 2017). Na HA ocorrem alterações na SBR e prejuízo da regulação autonômica da PA, por meio de mecanismos neurodegenerativos, autoimunes, traumáticos ou tóxicos que ocasionam danos nos neurônios do barorreflexo, o que resulta numa PA instável (Guimarães; Carvalho; Braga, 2012). Na disfunção aferente do barorreflexo, neurônios no NTS não são capazes de inibir neurônios simpáticos pré-motores na medula ventrolateral rostral (RVLM), área de controle basal e reflexo da atividade simpática, consequentemente não é possível reduzir a liberação de norepinefrina pelos neurônios simpáticos, culminando em vasoconstrição, taquicardia e aumento da PA (Kaufmann; Norcliffe-Kaufmann; Palma, 2020).

Arelado a isso, a ativação aumentada dos componentes do SRAA também contribui para o desenvolvimento de HA, pois todos os órgãos são afetados pela ativação desse sistema (Saigusa, 2016). Portanto, as ações de seus produtos, Ang II e aldosterona, são responsáveis por influenciar a progressão da HA (Patel *et al.*, 2017). Ang II pode ocasionar disfunção endotelial, em consequência de seu efeito vasoconstritor, aumento da expressão de endotelina-1 (ET-1), redução da biodisponibilidade de NO e influência na produção ROS através da estimulação da atividade da NADPH oxidase (NOX), se relacionando assim com o estresse oxidativo (Te Riet *et al.*, 2015). Ang II e aldosterona além de possuir produção renal,

também são produzidos em vasos sanguíneos, cérebro e coração, e existem evidências de que em ação conjunta agem de forma cardiotoxica e nefrotóxica (Ames *et al.*, 2019). Além disso, durante a hipertensão, ocorre uma modificação nos AT2R, que perdem sua função normal e passam a ter ação vasoconstritora, ademais, a maior liberação de aldosterona, aumenta cada vez mais a PA (Te Riet *et al.*, 2015).

### 3.3 Relação Entre o Estresse Oxidativo e a Hipertensão

O estresse oxidativo definido como um desbalanço entre fatores pró-oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes, é responsável por ocasionar uma perturbação na sinalização redox gerando danos em macromoléculas celulares como lipídeos, DNA, RNA e proteínas, o que resulta em morte celular e dano tecidual (Touyz *et al.*, 2020). A produção de radicais livres e ROS é principalmente realizada pela ação da NOX, xantina oxidase, respiração mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático (RE) e pelo desacoplamento da eNOS (Konukoglu; Hafize, 2017).

A NOX é considerada o principal sistema enzimático envolvido com o excesso da produção de ROS em células do coração, vasos sanguíneos, rins e sistema imune (Touyz *et al.*, 2020). Tendo papel importante no desenvolvimento do estresse oxidativo na HA, a NOX se trata de um complexo multienzimático formado por 4 subunidades de oxidase, gp91phox, p22phox, p47phox e p67phox, sendo regulada por meio da ação de citocinas, fatores de crescimento e Ang II (Yi *et al.*, 2016; Masi *et al.*, 2019). Sendo assim, níveis elevados de Ang II são responsáveis pelo aumento da atividade da NOX em células endoteliais, favorecendo a formação de ROS, como o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), no endotélio vascular (Te Riet *et al.*, 2015).

Além disso, como o SRAA também está presente em regiões relacionadas à regulação neuronal da PA, se houver uma superatividade desse sistema no cérebro, ocorre a formação de níveis excessivos de Ang II, implicando numa hipertensão neurogênica (Mendoza; Eric, 2015). A produção exacerbada de ROS no cérebro é o mecanismo primário para o desenvolvimento de disfunção autonômica (Masi *et al.*, 2019). Sendo assim, com a inibição da atividade da NOX e a eliminação de  $O_2^{\cdot-}$  é possível melhorar a SBR, minimizando as variações da PA (Guimarães; Carvalho; Braga, 2012).

Sob condições normais ocorre a produção de ROS mitocondrial (mtROS) em níveis baixos, especialmente de  $O_2^{\cdot-}$ , já que as ROS são um subproduto da geração de adenosina trifosfato (ATP), porém em condições patológicas há o desenvolvimento de disfunção

mitocondrial, gerando o aumento do vazamento de elétrons para a formação de quantidades exacerbadas de  $O_2^{\cdot-}$ , e consequentemente há instauração do processo de estresse oxidativo mitocondrial (Ho; Shirakawa, 2022). Além disso, os mecanismos antioxidantes mitocondriais, como a sirtuína 3 (SIRT3) (enzima que promove a desacetilação da superóxido dismutase mitocondrial, SOD2), começam a falhar. Quando a SIRT3 não desempenha sua função fisiológica de forma adequada, ocorre uma diminuição na atividade da SOD2. Como consequência do funcionamento reduzido da SOD2 há o acúmulo do  $O_2^{\cdot-}$ , exacerbando o estresse oxidativo nas mitocôndrias (Griendling *et al.*, 2021).

As ROS ainda possuem relação direta com a disfunção endotelial, sendo responsáveis pela diminuição da biodisponibilidade de NO, já que podem reduzir sua produção em decorrência do desacoplamento da eNOS e/ou conversão do NO no radical livre peroxinitrito ( $ONOO^{\cdot-}$ ), culminando no aumento da resistência vascular periférica e alteração da permeabilidade endotelial (Barroso *et al.*, 2021). Quando ocorre uma escassez de seu substrato, a L-arginina, e/ou de seu cofator, a tetrahidrobiopterina ( $BH_4$ ) a eNOS passa a produzir  $O_2^{\cdot-}$  no lugar de NO, processo conhecido como desacoplamento da eNOS (Masi *et al.*, 2019). Além disso, o próprio  $O_2^{\cdot-}$  pode reagir com o NO, formando  $ONOO^{\cdot-}$  que possui papel pró-aterogênico, oxidando LDL além de  $BH_4$  (Konukoglu; Hafize, 2017).

Em condições fisiológicas o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) desempenha um papel central na indução de mais de 250 genes, incluindo aqueles que codificam enzimas e substratos desintoxicantes (Javkhedkar *et al.*, 2015). Caso haja um aumento no estresse oxidativo, o Nrf2 regula positivamente a expressão de enzimas consideradas antioxidantes endógenos, como a superóxido dismutase (SOD), glutathione S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx), catalase e heme oxigenase 1 (HO-1) (Chaihongsa *et al.*, 2022). Entretanto, na hipertensão pode haver ativação prejudicada do Nrf2, amplificando o estresse oxidativo (Javkhedkar *et al.*, 2015).

### 3.5 Polifenóis Naturais

O tratamento da HA é composto por um conjunto de estratégias que podem incluir intervenções farmacológicas e não-farmacológicas, onde na maioria dos casos o uso de medicamentos que visam reduzir a PA é somado a mudanças no estilo de vida (Bomfim *et al.*, 2020). De fato, pacientes que apresentam HA necessitam de medicação ao longo dos anos, entretanto, mesmo que exista uma grande variedade de medicamentos anti-hipertensivos, a busca por novos agentes com maior eficácia e menor toxicidade leva à pesquisa de novas

substâncias com atividade anti-hipertensiva (Vechi *et al.*, 2019). Por mais que os medicamentos anti-hipertensivos sejam um ponto-chave na abordagem terapêutica da HA é de conhecimento dos profissionais de saúde que os pacientes possuem uma baixa adesão ao tratamento farmacológico convencional (Bomfim *et al.*, 2020).

Pacientes com HA apresentam maior risco de interações entre medicamentos e reações adversas devido à presença de múltiplas comorbidades e ao uso frequente de polifarmácia (Babirye *et al.*, 2023). O uso de esquemas terapêuticos complexos pode, em alguns casos, gerar efeitos indesejáveis e interações medicamentosas (Barroso *et al.*, 2021). Além disso, o risco de efeitos colaterais aumenta com o uso prolongado da terapia anti-hipertensiva (Kuteesa; Nasasira; Kiguba, 2024). Dependendo do anti-hipertensivo utilizado, o paciente pode desenvolver hipocalcemia, hipovolemia, disfunção erétil, arritmias, tosse seca e taquicardia reflexa, entre outros efeitos adversos (Barroso *et al.*, 2021).

Portanto, a investigação de novos compostos capazes de reduzir a PA e/ou minimizar os efeitos deletérios da HA se torna necessária, sendo assim, nos últimos anos a pesquisa envolvendo produtos naturais tem crescido, já que essas substâncias são consideradas promissoras no desenvolvimento de novos medicamentos anti-hipertensivos (Santos *et al.*, 2021). Além disso, apenas 10% da biodiversidade mundial foi analisada quanto a sua bioatividade, sendo assim, a expectativa sobre diversidade química/estrutural destes compostos se relaciona com a possibilidade do descobrimento de moléculas com atividade biológica (Vechi *et al.*, 2019).

Dentre estes compostos naturais se encontram os polifenóis, que são de grande interesse para pesquisas medicinais e nutricionais devido às suas fortes propriedades antioxidantes e potencial contra doenças crônicas (da Silva *et al.*, 2022). Além das propriedades antioxidantes, estes compostos possuem atividade anti-inflamatória, antiplaquetária, antimicrobiana e vasodilatadora (Dias *et al.*, 2022). Os polifenóis são metabólitos secundários de plantas, sintetizados como um mecanismo de defesa contra agentes estressores, que possuem alta diversidade estrutural, podendo ser desde moléculas simples até compostos altamente polimerizados (Vechi *et al.*, 2019).

Uma característica comum entre os diversos polifenóis é a presença de pelo menos um anel aromático com substituintes hidroxila (Singla *et al.*, 2019). Esses compostos são classificados em quatro principais grupos: flavonoides, lignanas, ácidos fenólicos e estilbenos, que compreendem a maioria dos polifenóis encontrados nos alimentos, porém ainda existem outros polifenóis que são agrupados em uma classe separada (Tangney; Rasmussen, 2013).

Alguns exemplos são os curcuminoides, presentes na cúrcuma, e os taninos, que se dividem em hidrolisáveis e condensados (Kotha; Luthria, 2019; Khanbabae; van Ree, 2001).

Devido as suas características químicas e possível uso como terapia farmacológica, os polifenóis têm sido objeto de vários estudos, com evidências de que uma dieta rica nestes compostos seria responsável por efeitos protetores contra DCV. De fato, uma dieta rica em frutas, vegetais, nozes, chocolate amargo ou chá, que são fontes ricas de polifenóis é associada a uma redução no risco de DCV (Dias *et al.*, 2022), já que o consumo de polifenóis possui efeito terapêutico no sistema vascular, melhorando a disfunção endotelial e aumentando a dilatação das artérias, reduzindo como consequência a PA (Vechi *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, diversos estudos clínicos *in vitro* e *in vivo* mostram que compostos fenólicos da dieta reduzem o estresse oxidativo e a inflamação, podendo inibir ou retardar a progressão de doenças degenerativas crônicas, como a HA (Diaz *et al.*, 2020). Portanto, a elucidação dos mecanismos biológicos pelos quais os polifenóis reduzem a PA e a disfunção endotelial pode contribuir para revelar novas estratégias terapêuticas no tratamento da hipertensão (Vechi *et al.*, 2019).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Questão Norteadora

O estudo se trata de uma revisão integrativa que visa identificar polifenóis naturais com potencial para reduzir a PA e/ou os efeitos deletérios da hipertensão. A construção desta revisão envolve os seguintes passos: formulação do problema; busca na literatura dos estudos primários; avaliação dos estudos incluídos na revisão; análise dos dados; apresentação dos resultados. Para a formulação do problema, a pergunta norteadora da pesquisa é: “Quais polifenóis naturais isolados induzem efeitos benéficos frente às alterações da hipertensão arterial?”.

### 4.2 Busca na Literatura

Nessa revisão os artigos foram coletados por meio de busca em bancos de dados de bibliotecas científicas, como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Library of Medicine* (PubMed). Para viabilizar as buscas foi realizada consulta no site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/*Medical Subject Headings* (MeSH), para obtenção dos descritores nas línguas portuguesa e inglesa. Os descritores que foram usados neste trabalho são: “*hypertension*”, “*polyphenol*”, “*anti-hypertensive*” e “*rats*”. Os descritores selecionados foram combinados com o operador booleano “AND”. Primeiramente foram combinados três descritores escolhidos: “*hypertension*”, “*polyphenol*” e “*rats*”. Em seguida foram combinados outros três descritores: “*anti-hypertensive*”, “*polyphenol*” e “*rats*”. Todos os cruzamentos foram feitos na mesma ordem para a pesquisa nas bases de dados.

### 4.3 Critérios de Elegibilidade

Os estudos primários foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão: artigos científicos originais que abordaram a temática do trabalho; que estavam disponíveis na íntegra; que estavam nos idiomas inglês e português; que pesquisaram o efeito de polifenóis naturais isolados nos últimos 10 anos frente à HA (2014-2024); que utilizaram ratos em estudos pré-clínicos. Já os critérios de exclusão desse trabalho foram: revisões bibliográficas, dissertações, teses, livros, capítulos de livros, revisões sistemáticas ou integrativas da



literatura, além de artigos que não atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

#### 4.4 Categorização dos Estudos

Após busca na base de dados, os artigos foram selecionados para leitura do título e resumo. Os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram catalogados apenas uma vez, de acordo com a ordem de identificação da base de dados. Os artigos selecionados nesta etapa, foram usados para análise dos dados e posteriormente apresentação dos resultados. Os resultados desta etapa estão dispostos no Quadro 1.

Quadro 1. Quantidade de artigos nas bases de dados de acordo com os descritores utilizados

<b>Bases de Dados \ DeSC</b>	<b>Hypertension AND Polyphenol AND Rats</b>	<b>Anti-hypertensive AND Polyphenol AND Rats</b>	<b>Total</b>
<b>PUBMED</b>	193	117	310
<b>BVS</b>	88	42	130
<b>SCIELO</b>	0	0	0
<b>Total</b>	281	159	440

Fonte: A autora, 2024

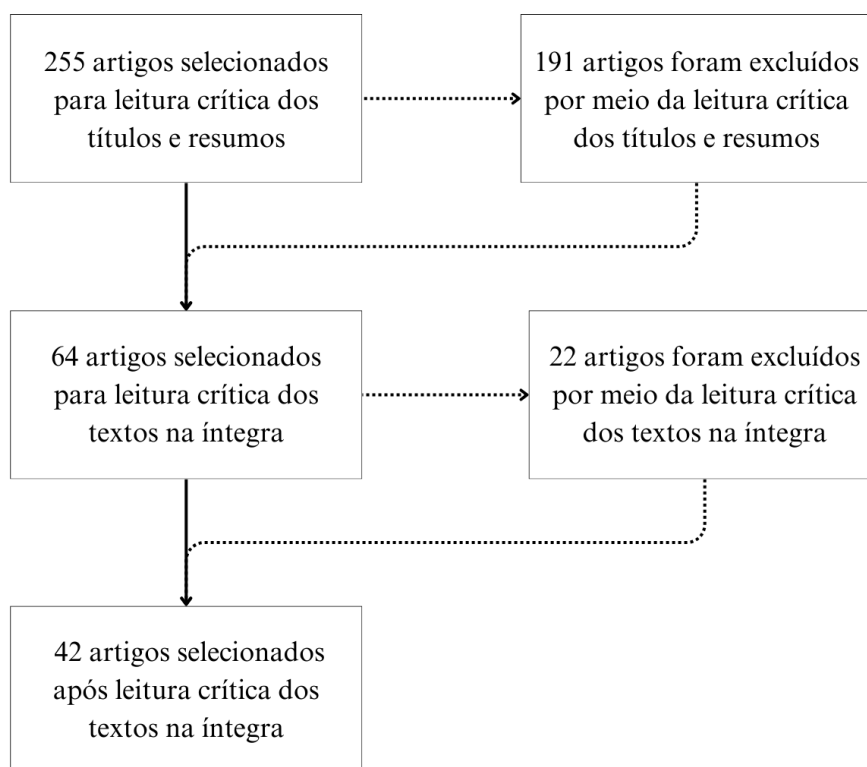
A busca nas bases de dados apresentou 310 publicações na PUBMED, 130 na BVS e nenhuma na SciELO, configurando um total de 440 artigos. É importante esclarecer que 60 artigos estavam duplicados na PubMed, enquanto na BVS 33 estavam duplicados e 1 quadruplicado. Por fim, foram retirados artigos duplicados entre as duas bases de dados observadas. Dessa forma, 255 trabalhos serviram como objeto de análise em um primeiro momento, passando-se a leitura dos seus títulos e resumos

Finalizada a leitura dos títulos e resumos, 64 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra. A extração dos dados foi norteada por um instrumento elaborado pela autora, que contempla informações sobre os autores, ano de publicação, polifenol estudado, dose, via

de administração, tempo de tratamento, modelo animal de hipertensão utilizado, resultados principais e conclusões.

Ao término da leitura crítica dos artigos na íntegra 42 trabalhos permaneceram como fonte de dados desta pesquisa, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO



Fonte: A autora, 2024

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a extração dos dados dos 42 estudos selecionados para esta revisão integrativa, foram identificados quatorze polifenóis naturais distintos com ação sobre os efeitos deletérios da HA, além do uso de dezessete diferentes modelos animais de hipertensão em ratos. Dentre os polifenóis, o mais amplamente pesquisado foi o resveratrol, enquanto o modelo animal de hipertensão mais utilizado foi o *Spontaneously Hypertensive Rats* (SHR). Com a avaliação dos resultados obtidos foi possível evidenciar mecanismos comuns entre os polifenóis, já que a maioria dos compostos fenólicos mostrou-se eficaz na redução da disfunção endotelial e do estresse oxidativo.

Os artigos incluídos nesta revisão analisaram exclusivamente polifenóis isolados, pois apenas dessa forma seria possível descrever com precisão os mecanismos de ação de cada substância em relação à HA. Enquanto que a identificação dos modelos de hipertensão utilizados pelos autores permitiu uma compreensão mais ampla dos processos fisiopatológicos de cada modelo, facilitando a interpretação dos mecanismos de ação dos polifenóis de maneira mais abrangente.

### 5.1 Polifenóis Naturais que Reduzem a Pressão Arterial e/ou as Alterações Características da Hipertensão Arterial em Estudos Pré-clínicos

Os polifenóis são compostos que desempenham um papel importante na manutenção da saúde e na prevenção de doenças (Boonla *et al.*, 2014). Como resultado, nos últimos anos diversos pesquisadores forneceram evidências dos efeitos protetores de uma dieta rica em polifenóis contra DCV (Dias *et al.*, 2022). Sendo assim, a partir de uma busca na literatura foram listados no Quadro 2 os polifenóis naturais que reduzem a pressão arterial e/ou as alterações características da hipertensão arterial em estudos pré-clínicos que incluíram o uso de ratos como seus modelos animais.

Foram encontrados 14 polifenóis diferentes, dos quais 5 são classificados como flavonoides (epigallocatequina-3-O-galato, quercetina, galangina, catequina e criptostrobina), quatro são considerados ácidos fenólicos (ácidos gálico, ferúlico, elágico e protocatecuico) e dois são taninos (punicalagina e geraniin), enquanto os demais compostos são de diferentes classificações, sendo a curcumina é um curcuminóide, o honokiol é um lignano e o resveratrol é um estilbeno.

Dentre os flavonoides, a epigallocatequina-3-O-galato (EGCG) é o principal polifenol presente no chá verde e (Yi *et al.*, 2016), a quercetina constitui facilmente parte da dieta por meio de frutas vermelhas, maçãs, cebola e chocolate amargo (Calabro *et al.*, 2018; Elbarbry *et al.*, 2020), a galangina é um composto ativo isolado de *Alpinia officinarum* (Chaihongsa *et al.*, 2022), a catequina é abundante em alimentos vegetais, especialmente no cacau (Elbarbry; Jones; Ung, 2022) enquanto que a criptostrobina em sua pesquisa foi isolada de folhas da *Eugenia mattosii* (Vechi *et al.*, 2019).

Sobre os compostos classificados como ácidos fenólicos, o ácido gálico é um polifenol isolado de *Spirogyra* sp, o ácido ferúlico é constituinte de várias frutas e vegetais, o ácido elágico é encontrado principalmente em romãs e nozes e o ácido protocatecuico é presente no chá verde (Kang *et al.*, 2015; El-Bassossy *et al.*, 2016; da Silva *et al.*, 2022). Acerca dos taninos, a punicalagina é o elagitanino mais abundante no suco de romã (*Punica granatum*) enquanto que geraniin é um elagitanino encontrado na casca do rambutan (*Nephelium lappaceum*) (Wang *et al.*, 2018; Cheng *et al.*, 2020).

Em relação aos compostos de diferentes classificações, a curcumina é extraída dos rizomas da cúrcuma (Boonla *et al.*, 2014; Tubsakul *et al.*, 2021), o honokiol é o principal constituinte polifenólico ativo da casca da *Magnolia officinalis* (Elbarbry *et al.*, 2022) e o resveratrol é encontrado em várias plantas comestíveis e no vinho tinto (Javkhedkar *et al.*, 2015).

Quadro 2 - Polifenóis naturais e sua classificação avaliados em estudos pré-clínicos

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Polifenol</b>	<b>Classificação</b>
Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress	Boonla <i>et al.</i> (2014)	Curcumina	Curcuminoide
Gallic acid isolated from Spirogyra sp. improves cardiovascular disease through a vasorelaxant and antihypertensive effect	Kang <i>et al.</i> (2015)	Ácido Gálico	Ácido Fenólico
Resveratrol affects histone 3 lysine 27 methylation of vessels and blood biomarkers in DOCA salt-induced hypertension	Han <i>et al.</i> (2015)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol Prevents Cardiovascular Complications in the SHR/STZ Rat by Reductions in Oxidative Stress and	Vella <i>et al.</i> (2015)	Resveratrol	Estilbeno

Inflammation			
Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats	Javkhedkar <i>et al.</i> (2015)	Resveratrol	Estilbeno
Antioxidant resveratrol restores renal sodium transport regulation in SHR	Javkhedkar e Banday (2015)	Resveratrol	Estilbeno
Chronic <i>in vivo</i> or acute <i>in vitro</i> resveratrol attenuates endothelium-dependent cyclooxygenase-mediated contractile signaling in hypertensive rat carotid artery	Denniss <i>et al.</i> (2016)	Resveratrol	Estilbeno
Ferulic acid, a natural polyphenol, alleviates insulin resistance and hypertension in fructose fed rats: Effect on endothelial-dependent relaxation	El-Bassossy <i>et al.</i> (2016)	Ácido Ferúlico	Ácido Fenólico
Paraventricular Nucleus Infusion of Epigallocatechin-3-O-Gallate Improves Renovascular Hypertension	Yi <i>et al.</i> (2016)	EGCG	Flavonoide
Perinatal Resveratrol Supplementation to Spontaneously Hypertensive Rat Dams Mitigates the Development of Hypertension in Adult Offspring	Care <i>et al.</i> (2016)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol improves vasoprotective effects of captopril on aortic remodeling and fibrosis triggered by renovascular hypertension	Natalin <i>et al.</i> (2016)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol Inhibition of Rac1-Derived Reactive Oxygen Species by AMPK Decreases Blood Pressure in a Fructose-Induced Rat Model of Hypertension	Cheng <i>et al.</i> (2016)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via calcium-dependent endothelial NO production	Li <i>et al.</i> (2016)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol ameliorates renal injury in spontaneously hypertensive rats by inhibiting renal micro-inflammation	Xue <i>et al.</i> (2016)	Resveratrol	Estilbeno
Effects of quercetin on heart nitric oxide metabolism in L-NAME treated rats	Calabro <i>et al.</i> (2018)	Quercetina	Flavonoide

Resveratrol regulates blood pressure by enhancing AMPK signaling to downregulate a Rac1-derived NADPH oxidase in the central nervous system	Yeh <i>et al.</i> (2018)	Resveratrol	Estilbeno
Supplementing punicalagin reduces oxidative stress markers and restores angiogenic balance in a rat model of pregnancy-induced hypertension	Wang <i>et al.</i> (2018)	Punicalagina	Tanino
Maternal Resveratrol Therapy Protects Male Rat Offspring against Programmed Hypertension Induced by TCDD and Dexamethasone Exposures: Is It Relevant to Aryl Hydrocarbon Receptor?	Hsu <i>et al.</i> (2018)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol attenuates hyperproliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats: Role of ROS and ROS-mediated cell signaling	Almajdoob, Hossain e Anand-Srivastava (2018)	Resveratrol	Estilbeno
Cryptostrobin and catechin isolated from <i>Eugenia mattosii</i> D. Legrand leaves induce endothelium-dependent and independent relaxation in spontaneously hypertensive rat aorta	Vechi <i>et al.</i> (2019)	Criptostrobina	Flavonoide
		Catequina	Flavonoide
Resveratrol prevents the development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of enhanced expression of $G_{i\alpha}$ proteins	Sarkar, Li e Anand-Srivastava (2019)	Resveratrol	Estilbeno
Maternal Exposure to Bisphenol A Combined with High-Fat Diet-Induced Programmed Hypertension in Adult Male Rat Offspring: Effects of Resveratrol	Hsu, Lin e Tain (2019)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol prevents combined prenatal N G-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) treatment plus postnatal high-fat diet induced programmed hypertension in adult rat offspring: interplay between nutrient sensing signals, oxidative stress and gut microbiota	Chen <i>et al.</i> (2019)	Resveratrol	Estilbeno
Twelve-Week Protocatechuic Acid Administration Improves Insulin-Induced and Insulin-Like Growth Factor-1-Induced Vasorelaxation and Antioxidant Activities in Aging Spontaneously	Masodsai <i>et al.</i> (2019)	Ácido Protocatecuico	Ácido Fenólico

Hypertensive Rats			
Chronic resveratrol consumption prevents hypertension development altering electrophysiological currents and $\text{Ca}^{2+}$ signaling in chromaffin cells from SHR rats	Bomfim <i>et al.</i> (2020)	Resveratrol	Estilbeno
Pleiotropic ameliorative effects of ellagitannin geraniin against metabolic syndrome induced by high-fat diet in rats	Cheng <i>et al.</i> (2020)	Geraniin	Tanino
The Antihypertensive Effect of Quercetin in Young Spontaneously Hypertensive Rats; Role of Arachidonic Acid Metabolism	Elbarbry <i>et al.</i> (2020)	Quercetina	Flavonoide
Curcumin Mitigates Hypertension, Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Rats with Chronic Exposure to Lead and Cadmium	Tubsakul <i>et al.</i> (2021)	Curcumina	Curcuminoide
Resveratrol Protects Cardiac Tissue in Experimental Malignant Hypertension Due to Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Properties	Grujić-Milanović <i>et al.</i> (2021)	Resveratrol	Estilbeno
Maternal resveratrol therapy protected adult rat offspring against hypertension programmed by combined exposures to asymmetric dimethylarginine and trimethylamine-N-oxide	Hsu <i>et al.</i> (2021)	Resveratrol	Estilbeno
Cardiorenal dysfunction and hypertrophy induced by renal artery occlusion are normalized by galangin treatment in rats	Chaihongsa <i>et al.</i> (2022)	Galangina	Flavonoide
Catechin Reduces Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats through Modulation of Arachidonic Acid Metabolism	Elbarbry, Jones e Ung (2022)	Catequina	Flavonoide
Ellagic Acid prevents vascular dysfunction in small mesenteric arteries of ovariectomized hypertensive rats	da Silva <i>et al.</i> (2022)	Ácido Elágico	Ácido Fenólico
Resveratrol and regular exercise may attenuate hypertension-induced cardiac dysfunction through modulation of cellular stress responses	Bal <i>et al.</i> (2022)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol improved kidney function and structure in malignantly hypertensive rats by restoration of antioxidant capacity and nitric oxide	Grujić-Milanović <i>et al.</i> (2022)	Resveratrol	Estilbeno

bioavailability			
Resveratrol in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Attenuates Hypertension by Regulation of ROS and Neurotransmitters	Qi <i>et al.</i> (2022)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol Supplants Captopril's Protective Effect on Cardiac Remodeling in a Hypertension Model Elicited by Renal Artery Stenosis	Restini <i>et al.</i> (2022)	Resveratrol	Estilbeno
The Modulation of Arachidonic Acid Metabolism and Blood Pressure-Lowering Effect of Honokiol in Spontaneously Hypertensive Rats	Elbarbry e Moshirian (2022)	Honokiol	Lignano
Dietary Resveratrol Butyrate Monoester Supplement Improves Hypertension and Kidney Dysfunction in a Young Rat Chronic Kidney Disease Model	Tain <i>et al.</i> (2023a)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol Butyrate Ester Supplementation Blunts the Development of Offspring Hypertension in a Maternal Di-2-ethylhexyl Phthalate Exposure Rat Model	Tain <i>et al.</i> (2023b)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol attenuates cyclosporin A-induced upregulation of the thromboxane A2 receptor and hypertension via the AMPK/SIRT1 and MAPK/NF- $\kappa$ B pathways in the rat mesenteric artery	Li <i>et al.</i> (2024)	Resveratrol	Estilbeno
Resveratrol Propionate Ester Supplement Exerts Antihypertensive Effect in Juvenile Rats Exposed to an Adenine Diet via Gut Microbiota Modulation	Tain <i>et al.</i> (2024)	Resveratrol	Estilbeno

Fonte: Elaborado pela autora, 2024  
 Legenda: EGCG - epigallocatequina-3-O-galato.

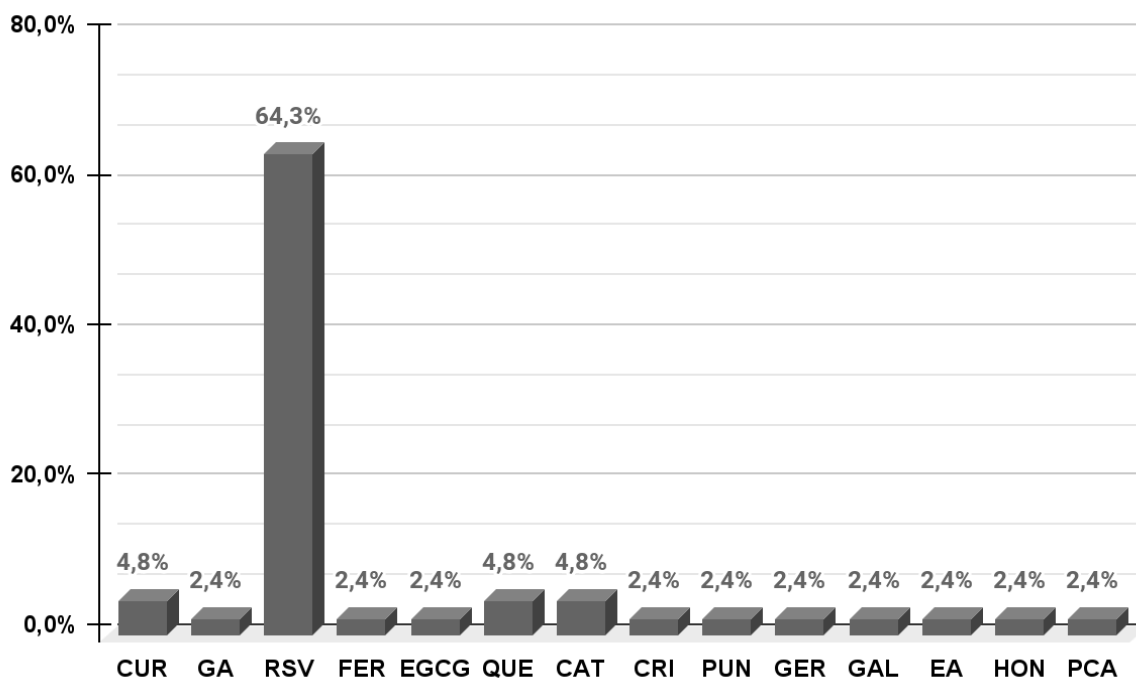
O Gráfico 1 apresenta a distribuição dos polifenóis conforme a quantidade de vezes que foram pesquisados nos 42 artigos de estudos pré-clínicos escolhidos para a revisão integrativa. É notável que o polifenol mais utilizado nos estudos experimentais foi o resveratrol, já que foi a substância pesquisada 27 vezes, sendo o polifenol utilizado como objeto de estudo por 64,3% dos artigos. Entretanto, os demais polifenóis tiveram seus efeitos anti-hipertensivos investigados apenas uma ou duas vezes, sendo administrados em 2,4% e 4,8% das pesquisas, respectivamente. Também é importante destacar que um dos estudos



utilizou como substâncias ativas dois diferentes polifenóis, a criptostrobina e a catequina, no mesmo artigo (Vechi *et al.*, 2019).

Diante do exposto, o provável motivo do resveratrol ser o composto mais utilizado nas pesquisas é devido a suas fortes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Bal *et al.*, 2022). Sendo utilizado na busca de novas estratégias anti-hipertensivas que visam não apenas a redução da PA, mas também efeitos benéficos na proteção de órgãos (Grujić-Milanović *et al.*, 2022). O resveratrol se trata de um polifenol natural encontrado em várias plantas e frutas, incluindo uvas, frutas vermelhas e amendoim (Tain *et al.*, 2024), estando muito presente no vinho tinto, onde foram identificadas suas capacidades cardioprotetoras (Grujić-Milanović *et al.*, 2021).

Gráfico 1 - Distribuição dos polifenóis de acordo com a quantidade de estudos pré-clínicos



Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Legenda: CUR - curcumina; GA- ácido gálico; RSV - resveratrol; FER - ácido ferúlico; EGCG - epigallocatequina-3-O-galato; QUE - quercetina; CAT - catequina; CRI - criptostrobina; PUN - punicalagina; GER - geraniin; GAL - galangina; EA - ácido elágico; HON - honokiol; PCA - ácido protocatecuico.

## 5.2 Modelos de Hipertensão Animal Utilizados em Estudos Pré-Clínicos

O presente estudo objetivou analisar os modelos de hipertensão, com a finalidade de conhecer de forma mais detalhada a fisiopatologia dos diferentes modelos para posteriormente compreender de forma mais ampla os mecanismos pelos quais os polifenóis poderiam estar atuando na melhora de disfunções ocasionadas pela HA.

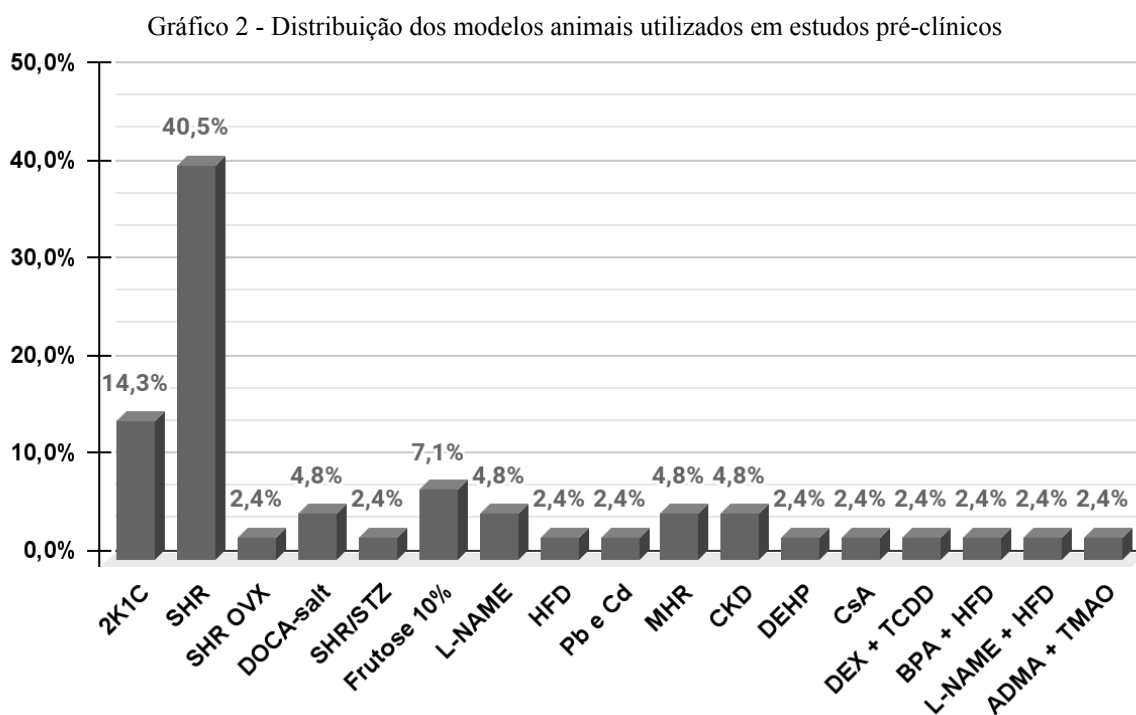
Dentre os modelos de hipertensão listados no Gráfico 2, o SHR é o mais utilizado nas pesquisas de polifenóis com ações biológicas frente ao aumento da PA, sendo empregado em 17 dos 42 artigos desta revisão integrativa. Estes animais correspondem a um dos modelos experimentais mais comuns de hipertensão essencial com princípio genético, em que o aumento sustentado da PA ao longo do envelhecimento do animal é consequência de diferentes fatores, dentre eles está a disfunção endotelial, observada após aumento da produção de ROS e fatores prostanoídes em conjunto com a redução da biodisponibilidade de NO (da Silva *et al.*, 2022).

Nesse modelo animal é evidenciado a presença de níveis aumentados de Ang II, como resultado do aumento da atividade de ECA, elevando o estresse oxidativo, que ao ativar o c-Src e fatores de crescimento, resulta em hipertrofia de VSMC (Sarkar; Li; Anand-Srivastava, 2019). Em SHRs também ocorre infiltração de células imunes intersticiais no tecido renal, que se associa a elevação acentuada de subprodutos da oxidação de lipídios e proteínas nas células epiteliais tubulares proximais renais (Javkhedkar *et al.*, 2015). Além disso, são evidenciados níveis significativamente mais elevados da subunidade p65 do NF- $\kappa$ B a nível renal (Javkhedkar; Banday, 2015).

A nível renal, outro fator importante para o desenvolvimento da HA é a produção elevada de ácido 20-hidroxi-eicosatetraenóico (20-HETE), produzido pelo metabolismo do ácido araquidônico (AA), que possui efeito vasoconstritor na arteríola aferente renal e promove a retenção de sódio (Elbarbry e Moshirian *et al.*, 2022). Além disso, em SHR há atividade prejudicada do Nrf2 que deveria regular positivamente genes-alvo que codificam enzimas antioxidantes, mas sua não ativação culmina na patogênese do estresse oxidativo e inflamação do rim nesses animais (Javkhedkar *et al.*, 2015). Ademais, por se tratar de um dos modelos mais utilizados de hipertensão essencial, os SHRs também são usados no desenvolvimento de outros modelos animais como os MHRs, modelos de menopausa e de hipertensão sobreposta ao diabetes (STZ/SHR).

O segundo modelo mais aplicado como metodologia foi o de hipertensão renovascular, realizado por meio da estenose unilateral da artéria renal, também conhecido como *two-kidney one-clip* (2K1C) (Natalin *et al.*, 2016). O 2K1C é um modelo experimental de hipertensão resultante da redução da perfusão sanguínea renal (Restini *et al.*, 2022). Essa redução ocorre após a colocação de um único clipe na artéria renal, que induz o desenvolvimento da hipertensão por meio de altos níveis de renina e Ang II (Chaihongsá *et al.*, 2022). A ativação da Ang II promove a remodelação vascular com espessamento da parede arterial e aumento da expressão e atividade de metaloproteinases de matriz (MMP) (Boonla *et al.*, 2014).

O 2K1C é composto por três fases consecutivas, a primeira dura seis semanas e envolve o eixo ECA/AngII do SRAA, a segunda persiste por duas semanas, onde a PA elevada ocorre devido à retenção de sal e água, e a última atingida na nona semana após a isquemia renal, é uma PA alta sustentada que não depende do SRAA (Restini *et al.*, 2022). Além disso, é evidenciado aumento de RVPT e redução do vasorelaxamento dependente do endotélio, como consequência de uma redução no fluxo sanguíneo e supressão da eNOS, desenvolvendo disfunção endotelial e redução da biodisponibilidade de NO (Boonla *et al.*, 2014). Outro fator importante é que biomarcadores de estresse oxidativo correlacionam-se a danos oxidativos cardíacos, que levam a hipertrofia do ventrículo esquerdo, além do aumento da atividade do SNS neste modelo animal (Restini *et al.*, 2022; Yi *et al.*, 2016).



Fonte: A autora, 2024

Legenda: 2K1C - *two-kidney one-clip*; SHR- *spontaneously hypertensive rats*; OVX - ovariectomia; DOCA - desoxicorticosterona; STZ - estreptozotocina; L-NAME - N-nitro-L-arginina-metil-éster; HFD - *high fat diet*; Pb - chumbo; Cd - cádmio; MHR - *malignantly hypertensive rats*; CKD - *chronic kidney disease*; DEHP - di-2-etilhexilftalato; CsA - ciclosporina A; DEX - dexametasona; TCDD - 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina; BPA - bisfenol A; ADMA - dimetilarginina assimétrica; TMAO - N-óxido-trimetilamina.

O terceiro modelo mais aplicado nos estudos é o de síndrome metabólica (SM) induzida pela administração de frutose 10%, relatado em 3 artigos utilizados, sendo caracterizado pelo aumento significativo da PAS e PAD correlacionadas, respectivamente, com a contratilidade miocárdica diminuída e a reatividade vascular prejudicada, além do desenvolvimento de hiperinsulinemia (El-Bassossy *et al.*, 2016).

Animais que recebem frutose apresentam diminuição da fosforilação de proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que possui papel importante na regulação negativa da NOX, como resultado, nesse modelo há aumento da expressão das subunidades da NOX. Dessa forma, há o desenvolvimento de um estado pró-oxidativo, aumentando a produção de ROS e regulando negativamente enzimas antioxidantes, como SOD1 e SOD2 (Cheng *et al.*, 2016). A indução do aumento da PA é feita por meio da adição de frutose 10% à água de beber de ratos normotensos até que seja observada a presença de SM nos animais, que é determinada por um estado de resistência à insulina e complicações vasculares (El-Bassossy *et al.*, 2016).

Outro modelo animal que possui ligação com o diabetes é o STZ/SHR, onde SHR recebem estreptozotocina (STZ) no intuito de se obter um modelo de hipertensão sobreposta ao diabetes tipo I, com o propósito de estudar os efeitos sinérgicos da hipertensão e do diabetes (Vella *et al.*, 2015). A indução da hiperinsulinemia e resistência à insulina por si só culmina no desenvolvimento de diabetes, que também se correlaciona com a disfunção endotelial, predispondo à hipertensão (Li *et al.*, 2016). Entretanto, a junção de um modelo de hipertensão a um modelo de diabetes resulta em um déficit funcional cardíaco mais grave do que qualquer doença isoladamente. O agravamento da hipertensão de animais SHR é realizado por meio da administração de uma única dose intravenosa de STZ (55 mg/kg) na veia femoral, que induz uma hipertensão mais grave, além de fibrose e hipertrofia cardíacas exacerbadas, associadas a um aumento relativamente maior no estresse oxidativo e regulação positiva do SRAA (Vella *et al.*, 2015).

Já o modelo *Malignantly Hypertensive Rats* (MHR), possui o desenvolvimento da HA após a administração de L-NAME (N-nitro-L-arginina-metil-éster), um análogo da L-arginina com ação inibitória não seletiva da NOS, em SHRs, buscando o desenvolvimento de animais com alterações fisiopatológicas semelhantes à hipertensão maligna evidenciada em seres humanos. O L-NAME é responsável por desregular ainda mais a produção de  $O^{2-}$ , contribuindo para um estado redox celular alterado e dano oxidativo mais acentuado que nos modelos SHR (Grujić-Milanović *et al.*, 2021). Os ratos com hipertensão maligna possuem produção excessiva de diferentes ROS e espécies reativas de nitrogênio (RNS), infiltração de células inflamatórias e lesão renal (Grujić-Milanović *et al.*, 2022). Quando comparados aos SHRs, os MHRs desenvolvem prejuízos significativos de parâmetros hemodinâmicos, aumento do estresse oxidativo e do estado inflamatório, com desenvolvimento exacerbado de mudanças histológicas a nível cardíaco (Grujić-Milanović *et al.*, 2021).

Além do MHR e do STZ/SHR há outro modelo que também possui aumento significativo da PA intensificando efeitos já presentes nos SHRs, este modelo se trata de fêmeas SHR ovariectomizadas (OVX). O estrogênio possui efeitos moduladores no corpo humano, portanto, a deficiência nos níveis de estrogênio após menopausa ou ovariectomia bilateral se correlaciona com indução de condições patológicas como a HA (da Silva *et al.*, 2022). Em modelos animais SHR OVX há a ocorrência de danos extras à manutenção do tônus vascular já prejudicado, com agravos na redução da biodisponibilidade de NO, aumento do estresse oxidativo e da vasoconstrição após cirurgia de remoção dos ovários de fêmeas SHR (da Silva *et al.*, 2022).

Outros dois modelos experimentais bem estabelecidos e comumente utilizados são o DOCA-salt e o L-NAME, que foram ambos evidenciados em 2 dos 42 artigos. Animais DOCA-salt possuem dano endotelial no leito vascular (Han *et al.*, 2015), além de aumento da inflamação renal parcialmente dependente da ativação do complexo inflamossomo NLRP3. A ativação do inflamossomo NLRP3 medeia a ativação da caspase-1 e a maturação e secreção das citocinas pró-inflamatórias (PICs), que promovem a ativação do fator de transcrição pró-inflamatório NF- $\kappa$ B (Bal *et al.*, 2022). A indução da hipertensão nesses animais é decorrente da administração de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (Han *et al.*, 2015). Inicialmente é realizada uma nefrectomia unilateral, e após o período de recuperação da cirurgia, DOCA (15-20 mg/kg) é administrado por via subcutânea duas vezes por semana, além disso é adicionado sal (1% de NaCl e 0,2% de KCl) à água potável por 12 semanas dos animais (Bal *et al.*, 2022).

Enquanto isso, a indução da hipertensão por meio do L-NAME é realizada em animais normotensos, onde essa substância ao competir com a L-arginina pelo sítio ativo da NOS contribui para o aumento na tensão da parede e hipertrofia dos capilares glomerulares, como consequência do bloqueio a longo prazo da síntese de NO. (Grujić-Milanović *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2018). A aplicação deste composto pode ser realizada tanto por via intragástrica quanto por adição à água de beber dos ratos (Wang *et al.*, 2018; Calabro *et al.*, 2018).

O composto L-NAME ainda foi utilizado no desenvolvimento de outro modelo, o de hipertensão programada agravada por dieta rica em gordura (HFD - *high fat diet*), onde ratas prenhes normotensas receberam L-NAME (60 mg/kg/dia) através de uma bomba osmótica subcutânea durante todo o período de prenhez, e posteriormente ao desmame a prole passou a se alimentar com HFD, já que essa dieta pós-natal agrava a hipertensão programada induzida pelo tratamento materno com L-NAME em descendentes adultos (Chen *et al.*, 2019).

Além de MHR, DOCA-salt e L-NAME, outra metodologia utilizada duas vezes foi a de animais com doença renal crônica (CKD) induzida pela administração de adenina. Neste modelo, a adição de adenina 0,25% à dieta de ratos jovens normotensos é capaz de induzir CKD, caracterizada pela piora da função renal e desenvolvimento de HA, onde há envolvimento do dano por estresse oxidativo (Tain *et al.*, 2023a). Os demais modelos foram utilizados apenas uma vez nas pesquisas, possivelmente porque se tratam de metodologias experimentais menos habituais para o desenvolvimento da HA.

Para conduzir o modelo de exposição a metais (Pb e Cd), acetato de chumbo (100 mg/L) e/ou cloreto de cádmio (10 mg/L) foram dissolvidos na água de beber de ratos normotensos durante 16 semanas, pois é descrito que a exposição ao Cd ou Pb aumenta o risco de desenvolvimento de HA (Tubsakul *et al.*, 2021). Em outra metodologia, di-2-etilhexilftalato (DEHP) foi administrado oralmente na dose de 10 mg/kg/dia em ratas prenhes durante a gestação e lactação, para induzir hipertensão no modelo de exposição ao DEHP, pois este composto é um ftalato poluente ambiental que pode atravessar a placenta e levar ao desenvolvimento de HA na prole (Tain *et al.*, 2023b).

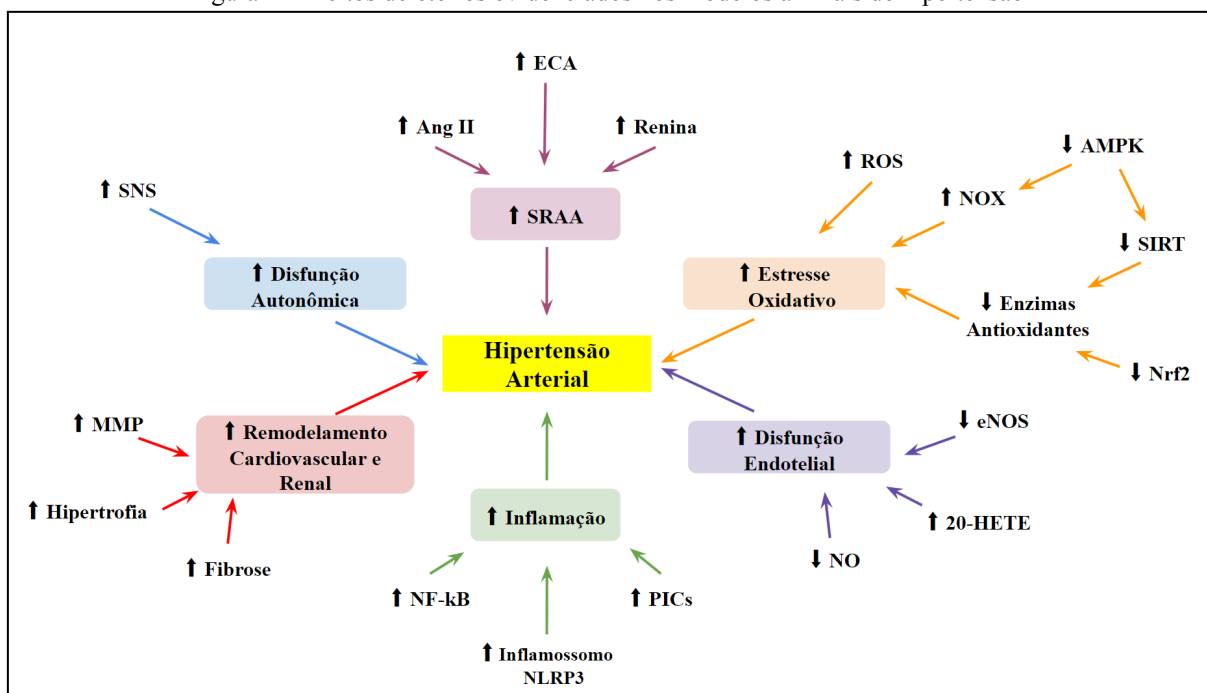
Já no modelo HFD, a SM foi induzida pelo consumo crônico de alto teor de gordura, culminando assim no aumento da PA, dado que o desenvolvimento dessa síndrome é caracterizado por uma junção de anormalidades físicas, bioquímicas e metabólicas, incluindo a hipertensão (Cheng *et al.*, 2020). Por sua vez no modelo de CsA, houve indução da hipertensão pela administração de ciclosporina A (CsA) injetada subcutaneamente na dose de 25 mg/kg em ratos normotensos, visto que a substância é relacionada com hipertensão e nefrotoxicidade. A CsA possui ação hipertensora decorrente da diminuição das expressões de p-AMPK e SIRT1, além do aumento da via MAPK/NF-κB, que em conjunto induzem vasoconstrição e aumento da PA (Li *et al.*, 2024).

No modelo de hipertensão programada por exposição materna ao BPA, ratas normotensas prenhes receberam durante a gravidez e a lactação bisfenol A (BPA), substância desreguladora do sistema endócrino, na dose de 50 µg/kg/dia junto a uma dieta rica em gordura com alto teor de sacarose (25% de carboidratos) (Hsu; Lin; Tain, 2019). Enquanto que no modelo de hipertensão programada por exposição materna a ADMA + TMAO, ratas normotensas prenhes receberam infusões contínuas de dimetilarginina assimétrica (ADMA), um inibidor endógeno da NOS, a 10 mg/kg/dia e N-óxido-trimetilamina (TMAO), um metabólito derivado da microbiota que se relaciona com a HA, a 0,65 mg/h por bombas osmóticas subcutâneas durante todo o período da gravidez (Hsu *et al.*, 2021). Por último, outro modelo de hipertensão programada administrou 0,1 mg/kg de dexametasona (DEX) por

via intraperitoneal em ratas prenhes entre os dias 16 a 22 de idade gestacional, com administração concomitante de 200 ng/kg de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), com o intuito de ativar a via de sinalização do receptor de hidrocarboneto arila (AHR), que é associado com a hipertensão (Hsu *et al.*, 2018).

Com base na junção dos principais achados fisiopatológicos observados nos diferentes modelos animais de hipertensão, foi elaborada uma ilustração que demonstra como esses efeitos deletérios contribuem para o desenvolvimento da HA. De forma resumida, os ratos hipertensos apresentaram aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, hiperatividade do SRAA, disfunção autonômica, inflamação, além de remodelamento cardiovascular e renal. Esses efeitos deletérios são representados na Figura 2.

Figura 2 - Efeitos deletérios evidenciados nos modelos animais de hipertensão



Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Legenda: MMP - metaloproteinase de matriz ; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang II - angiotensina II; ECA - enzima conversora de angiotensina; ROS - espécies reativas de oxigênio; NOX - NADPH oxidase; AMPK - proteína quinase ativada por adenosina monofosfato; SIRT - sirtuína; Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; eNOS - óxido nítrico sintase endotelial; 20-HETE - ácido 20-hidroxieicosatetraenóico; NO - óxido nítrico; PICs - citocinas pró-inflamatórias; NF-κB - fator nuclear kappa B.

### 5.3 Mecanismos de Ação dos Polifenóis Frente aos Efeitos Deletérios Da Hipertensão Arterial em Estudos Pré-Clínicos

Para discorrer sobre o tema se faz necessário avaliações de diversos autores que trazem os mecanismos de ação de diferentes polifenóis frente a HA, utilizando distintos

modelos animais, doses, tempos de tratamento e formas de administração. As diferentes metodologias utilizadas culminaram na diversidade de mecanismos observados, alguns autores não conseguiram obter em seus estudos uma redução da PA, mas foram capazes de evidenciar que o tratamento realizado por eles reduziu outros efeitos deletérios relacionados ao aumento sustentado da PA, estes resultados são mostrados na Quadro 3.

Inicialmente, serão abordados mecanismos de ação dos cinco flavonoides descritos nos estudos, epigallocatequina-3-O-galato, quercetina, galangina, catequina e criptostrobina. Os autores Yi *et al.* (2016), pontuam que, o efeito anti-hipertensivo da administração de 20 µg/h de EGCG através da infusão crônica no núcleo paraventricular (PVN) no modelo 2K1C foi decorrente da redução da simpaticoeexcitação. Houve normalização dos níveis de PICs, como a interleucina 1 beta (IL-1β), interleucina 6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), além do aumento da interleucina 10 (IL-10), que é considerada anti-inflamatória. Foi evidenciado também uma redução do estresse oxidativo, por meio da atenuação dos níveis de subunidade gp91phox e NOX-4, com redução da produção de ROS pela NOX, ao mesmo tempo que elevou a atividade de enzimas antioxidantes (SOD1).

Já a catequina (CAT) e a criptostrobina (CRI), administradas *in vitro* com concentrações de 0,1 a 300 µg/mL, de acordo com Vechi *et al.* (2019) possuem efeito vasorelaxante dependente da concentração, que foi constatado em anéis de aorta do modelo SHR. A CAT induziu vasorelaxamento por ativação da via NO/cGMP, com produção e liberação de NO que parece envolver a ativação de receptores muscarínicos do tipo M3, além da subsequente ativação dos canais de K<sup>+</sup>. Enquanto a CRI promove o bloqueio de canais de Ca<sup>2+</sup> voltagem-dependentes modulando também a liberação de Ca<sup>2+</sup> intracelular.

A CAT também foi avaliada por Elbarbry, Jones e Ung (2022), onde foi possível demonstrar sua capacidade de reduzir diretamente a PA no mesmo modelo animal após administração oral na dose de 50 mg/kg/dia. Os resultados obtidos foram parcialmente derivados de seus efeitos sobre o metabolismo do AA, em uma ação inibitória do CYP4A renal que resultou em menor formação de 20-HETE, ao mesmo tempo que promoveu redução em 40% da atividade renal da epóxido hidrolase solúvel (sEH), reduzindo assim a degradação de metabólitos do AA com ação vasodilatadora.

Segundo outro estudo de Elbarbry *et al.* (2020), o consumo de quercetina (QUE) na água de beber na dose de 30 mg/L retardou o aumento progressivo da PA normalmente observado em SHR durante o desenvolvimento, enquanto que na dose de 60 mg/L QUE foi capaz de reduzir significativamente a PA, através dos mesmos efeitos evidenciados pelo estudo anterior do mesmo autor. Sendo assim, tanto CAT, quanto QUE possuem ação

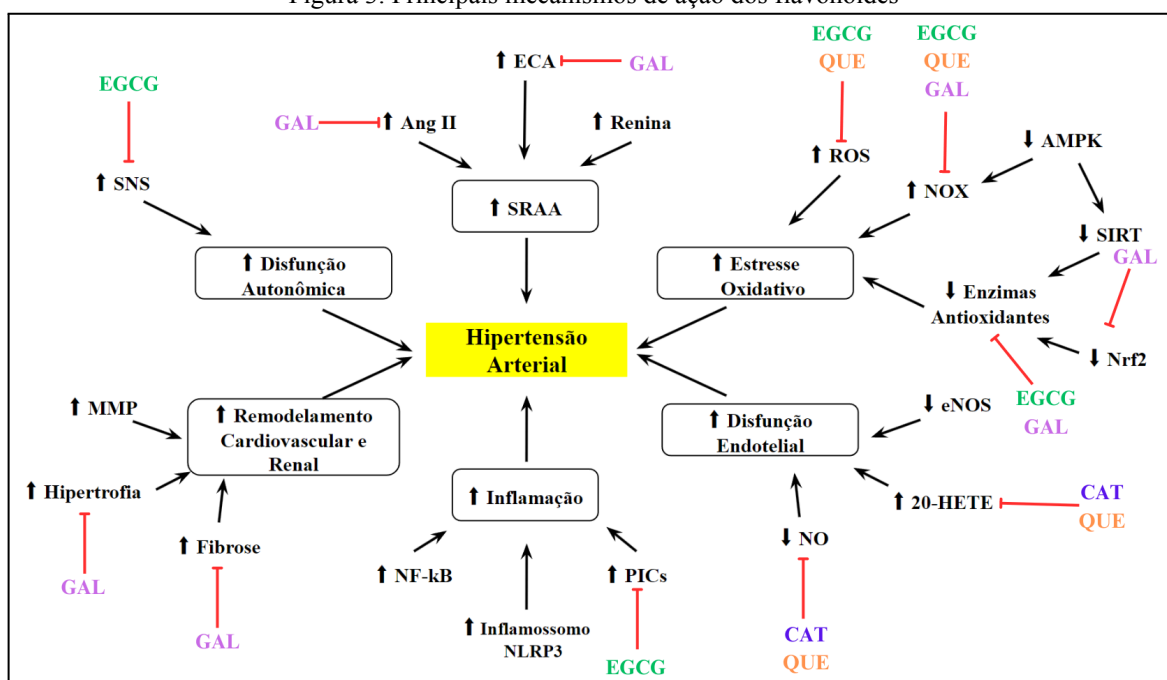


anti-hipertensiva por meio da modulação do metabolismo do AA, reduzindo a produção de seus metabólitos vasoconstritores e diminuindo a velocidade de degradação de seus metabólitos vasodilatadores.

Já no estudo de Calabró *et al.* (2018) que utilizava ratos com hipertensão induzida por L-NAME, o efeito da administração de QUE 4 g/kg/dia por via oral foi decorrente da sua capacidade de modular a atividade de NOX2 no tecido cardíaco. Os autores demonstraram que a QUE reduziu os níveis de proteína p47phox, uma subunidade reguladora crítica para a montagem e ativação do NOX2, reduzindo como consequência a produção de  $O_2^{\cdot-}$ . Sendo assim, ao reduzir a produção de oxidantes pela NOX a QUE favoreceu maior biodisponibilidade de NO.

Já em relação ao tratamento com galangina (GAL) na dose de 60 mg/kg por via oral em animais 2K1C, feito por Chaihongsa *et al.* (2022), houve atenuação da hipertensão renovascular, alívio da hipertrofia e fibrose cardíacas, em conjunto com uma minimização do estresse oxidativo e inibição da superestimulação do SRAA, ao reduzir atividade da ECA e os níveis de Ang II. No tecido cardíaco GAL reduziu a expressão de marcadores de fibrose como AT1R/Nox, fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- $\beta$ 1) e colágeno tipo 1 (Col I). Além disso, GAL modulou a expressão de NOX-4 e regulou positivamente o Nrf2/HO-1 no tecido renal, ao mesmo tempo que restaurou a atividade da catalase sistêmica e tecidual. A Figura 3 mostra os principais mecanismos de ação dos flavonoides encontrados.

Figura 3. Principais mecanismos de ação dos flavonoides



Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Legenda: GAL - galangina; EGCG - epigallocatequina-3-O-galato; QUE - quercetina; CAT - catequina; MMP - metaloproteinase de matriz; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang II - angiotensina II; ECA - enzima conversora de angiotensina; ROS - espécies reativas de oxigênio; NOX - NADPH oxidase; AMPK - proteína quinase ativada por AMP; SIRT - sirtuína; Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; eNOS - óxido nítrico sintase endotelial; 20-HETE - ácido 20-hidroxicosatetraenóico; NO - óxido nítrico; PICs - citocinas pró-inflamatórias; NF-κB - fator nuclear kappa B.

Quatro polifenóis evidenciados nos artigos utilizados são classificados como ácidos fenólicos, sendo eles os ácidos gálico, ferúlico, elágico e protocatecuico. No modelo animal SHR, o ácido gálico (GA), utilizado no estudo realizado por Kang *et al.* (2015), foi capaz de diminuir fortemente a PAS e PAD 6h após administração de 40 mg/kg/dia por via oral, onde segundo os autores não houve diferença estatística entre a ação anti-hipertensiva deste polifenol em comparação com a mesma dose de captopril. Além de SHR, o estudo também utilizou células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) para avaliar efeito do GA no relaxamento endotelial, constatando um aumento do vasorelaxamento decorrente da produção de NO após aumento da fosforilação da eNOS.

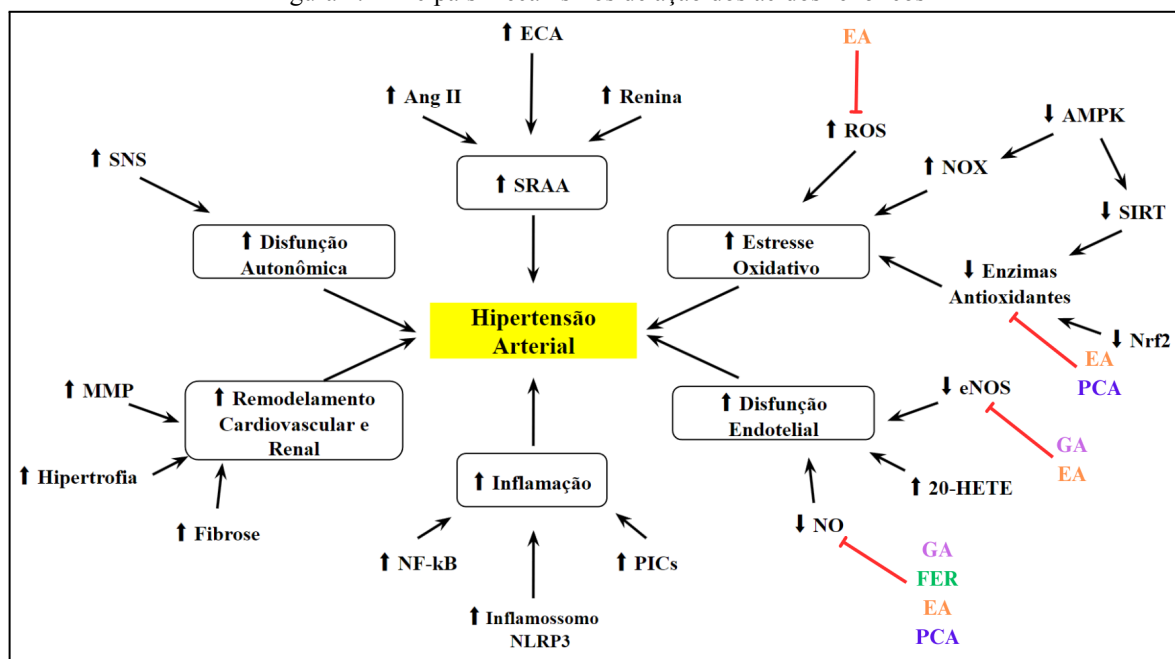
Já El-Bassossy *et al.* (2016), evidenciaram que a aplicação do ácido ferúlico (FER) na dose de 20 mg/kg/dia por via oral em um modelo de SM, induzida por administração de frutose 10%, reduziu significativamente elevações na PAD ao melhorar a produção de NO. Foi observado que a incubação *in vitro* de curto prazo com FER em aortas isoladas de animais com SM restaurou o relaxamento dependente do endotélio, sugerindo que o efeito de FER era resultante da inibição da aldose redutase (AR), uma enzima que compromete a liberação de NO endotelial e se correlaciona com o desenvolvimento da HA em modelos animais. A ação de FER sobre a AR foi identificada por meio da sua comparação com o zolporestat (inibidor padrão da AR).

O tratamento oral com ácido elágico (EA), de acordo com da Silva *et al.* (2022), na dose de 10 mg/kg/dia confere proteção vascular, reduz PA e preserva a vasodilatação dependente do endotélio em pequenos anéis de artéria mesentérica de animais SHR OVX. Por meio de seu efeito antioxidante, o EA causou redução do estresse oxidativo, apontado por níveis mais baixos de  $O_2^-$  e maior síntese de SOD2 e catalase, além de um aumento na atividade de eNOS, permitindo maior biodisponibilidade de NO.

Enquanto que a terapia oral com 200 mg/kg/dia de ácido protocatecuico (PCA) em SHR, segundo Masodsai *et al.* (2019), provocou reduções na PA juntamente com a restauração da função vascular, melhorando o vasorelaxamento dependente do endotélio induzido pela insulina e pelo fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1). Além disso, os efeitos protetores induzidos por PCA no vasorelaxamento estavam relacionados à ativação

aumentada de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e NOS, resultando na melhora da produção de NO. Os autores ainda evidenciaram que o PCA ocasionou aumento significativo das atividades antioxidantes séricas, incluindo SOD, catalase e capacidade antioxidante total (TAC), e diminuiu a peroxidação lipídica. A Figura 4 apresenta os principais mecanismos de ação dos ácidos fenólicos encontrados.

Figura 4. Principais mecanismos de ação dos ácidos fenólicos



Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Legenda: GA - ácido gálico; FER - ácido ferúlico; EA - ácido elágico; PCA - ácido protocatecuico; MMP - metaloproteínase de matriz; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang II - angiotensina II; ECA - enzima conversora de angiotensina; ROS - espécies reativas de oxigênio; NOX - NADPH oxidase; AMPK - proteína quinase ativada por AMP; SIRT - sirtuína; Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; eNOS - óxido nítrico sintase endotelial; 20-HETE - ácido 20-hidroxicostasatetraenóico; NO - óxido nítrico; PICs - citocinas pró-inflamatórias; NF-κB - fator nuclear kappa B.

Dois polifenóis observados nos estudos são classificados como taninos, a punicalagina e o geraniin. De acordo com Wang *et al.* (2018), o aumento dos níveis de NO e diminuição da PA em ratas gestantes com hipertensão induzida por L-NAME ocorreu devido à ação antioxidante da punicalagina (PUN), principalmente na dose de 100 mg/kg/dia por via oral. O tratamento com PUN reduziu o estresse oxidativo placentário, aumentou a capacidade antioxidante da placenta e restaurou a atividade da catalase, além de restabelecer o equilíbrio angiogênico promovido pelo aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e supressão de VEGFR-1/Flt-1. Esses resultados em conjunto ocasionaram redução da disfunção endotelial e elevação dos níveis de NO, com posterior redução da PA.

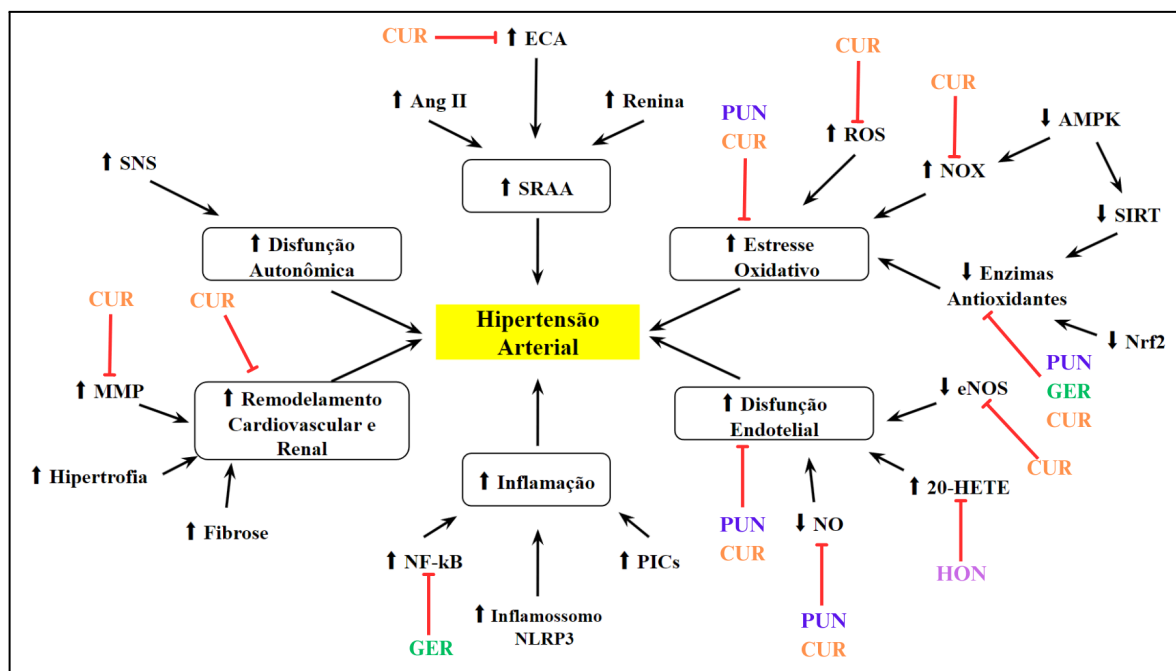
Enquanto que para Cheng *et al.* (2020) a suplementação oral diária de outro tanino, a geraniina (GER), em uma dose de 25 mg/kg/dia reduziu a PA de ratos com SM induzida por HFD. Foi observado que GER conferiu um efeito inibitório na agregação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e suprimiu a ativação dos receptores de AGE (RAGE) em órgãos metabolicamente ativos como o fígado e o tecido adiposo. Sendo assim, o tratamento com GER restaurou a homeostase redox, a defesa antioxidante e regulou o eixo AGE-RAGE, que é uma via pró-oxidante e pró-inflamatória relacionada com a ativação subsequente de NF- $\kappa$ B.

Enquanto os demais polifenóis possuem classificações distintas, sendo a curcumina um curcuminoide e o honokiol um lignano. De acordo com Boonla *et al.* (2014) no modelo animal 2K-1C o tratamento com curcumina (CUR) na dose 100 mg/kg/dia por via oral atenuou o aumento da PAS e reduziu disfunção endotelial e remodelamento vascular. Os autores evidenciaram que CUR ocasionou aumento da expressão de eNOS e da atividade antioxidante, além de reduzir dos níveis de  $O_2^{\cdot -}$ , peroxidação lipídica, expressão arterial de p47phox, atividade da ECA e expressão de MMP-2 e MMP-9, que são indutoras de remodelação vascular.

Nessa mesma lógica, Tubsakul *et al.* (2021) demonstraram que o tratamento oral com CUR na dose de 100 mg/kg/dia, em animais com hipertensão induzida por metais, foi capaz restaurar a resposta da PA à infusão intravenosa de ACh. Esse efeito foi resultado da regulação negativa das proteínas gp91phox em conjunto com uma regulação positiva na atividade da eNOS, aumentando a biodisponibilidade do NO e reduzindo o estresse oxidativo. Além disso, CUR induziu aumento de GSH, atuou como quelante de metais e pode estar relacionada com a restauração do barorreflexo, pois foi capaz de diminuir ligeiramente a FC.

Mais um estudo realizado por Elbarbry e Moshirian (2022), demonstrou que a aplicação intraperitoneal diária de honokiol (HON) nas doses média e alta (20 e 50 mg/kg/dia) reduz o aumento progressivo da PA em SHR. Os autores observaram uma associação entre a redução da pressão e a diminuição na taxa de formação de 20-HETE em microsomas renais. Além disso, também houve redução nos níveis de expressão de CYP4A e da atividade de sEH. Sendo assim, o tratamento com HON foi responsável pela redução tanto da PA quanto do tônus renovascular em SHR. A Figura 5 exhibe os principais mecanismos de ação dos taninos, curcuminoide e lignano encontrados.

Figura 5. Principais mecanismos de ação dos taninos, curcuminoide e lignano encontrados.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Legenda: CUR - curcumina; GER - geraniin; PUN - punicalagina; HON - honokiol; MMP - metaloproteinase de matriz; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang II - angiotensina II; ECA - enzima conversora de angiotensina; ROS - espécies reativas de oxigênio; NOX - NADPH oxidase; AMPK - proteína quinase ativada por AMP; SIRT - sirtuína; Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; eNOS - óxido nítrico sintase endotelial; 20-HETE - ácido 20-hidroxicicosaetetraenóico; NO - óxido nítrico; PICs - citocinas pró-inflamatórias; NF-κB - fator nuclear kappa B.

O polifenol mais estudado dentre todos os observados nesta revisão integrativa é um estilbeno, o resveratrol, onde 27 dos 42 artigos o utilizou como substância de tratamento em diferentes modelos de hipertensão. Bal *et al.* (2022) evidenciaram que a administração oral de 15 mg/kg/dia de RSV no modelo DOCA-salt melhorou as respostas adrenérgicas e colinérgicas de tecidos cardíacos e regulou o sistema antioxidante ao aumentar a expressão do fator de transcrição Nrf2 e de enzimas antioxidantes. Além disso, o tratamento com RSV regulou a mitofagia, suprimiu o estresse do RE e diminuiu significativamente a inflamação mediada pelo inflamossomo NLRP3, pois reduziu a secreção de PICs (IL-1β) e impediu o aumento da fosforilação do fator de transcrição pró-inflamatório NF-κB.

Já Han *et al.* (2015) avaliaram o efeito do tratamento oral com aproximadamente 7–7.5 mg/kg de RSV em animais DOCA-salt. Segundo os autores o RSV preveniu a hipertensão induzida por DOCA por meio da redução dos níveis sanguíneos de ADMA, aumento da TAC e aumento dos níveis plasmáticos de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S), que possui papel regulador em diferentes tipos de hipertensão. Ademais, a administração de RSV pode ocasionar modificações epigenéticas devido a mecanismos mediados por proteínas sirtuínas (SIRT1,3,4,7), já que polifenol resultou na disseminação da expressão da metilação da histona

3 lisina 27 (H3K27me3) para todas as camadas da artéria renal em ratos hipertensos, e isto pode se associar a ação preventiva do RSV na hipertensão em DOCA-salt.

Enquanto que para Li *et al.* (2016), no modelo SHR após pré-incubação *in vitro* de 10  $\mu$ M, o mecanismo molecular do RSV na prevenção da hipertensão foi decorrente da melhora da disfunção endotelial por meio da ativação da via cálcio/eNOS/NO em células endoteliais. Os autores evidenciaram que o aumento da atividade da eNOS foi de maneira cálcio-dependente, aumentando a produção de NO e consequente vasodilatação, culminando na redução da PA.

Já no estudo de Natalin *et al.* (2016), o tratamento oral concomitante do captopril com RSV 20 mg/kg (3x/semana) melhorou os efeitos vasoprotetores, reduzindo remodelação aórtica e fibrose em animais 2K1C. Esses resultados foram decorrentes de efeitos hipotensores sinérgicos dos dois compostos administrados, que juntos atuaram estimulando a via DDAH/ADMA/NOS. Por meio dessa via o RSV estimularia a atividade da dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH), convertendo o inibidor de NOS (ADMA) em NO. Sendo assim, o efeito final do RSV na via DDAH/ADMA/NOS é o aumento da biodisponibilidade do NO, tanto por meio de uma via alternativa de geração, quanto pelo aumento da produção dele pela NOS.

De acordo com Javkhedkar *et al.* (2015), a diminuição da PA em SHR pelo tratamento oral precoce com 50 mg/L de RSV foi consequência da redução da inflamação renal e diminuição da expressão intrarrenal de Ang II. Além disso, RSV reduziu o estresse oxidativo nas células epiteliais tubulares proximais, devido a restauração da atividade do Nrf2 e aumento da expressão de GST e SOD.

Em outro estudo, Javkhedkar e Banday (2015) evidenciaram que a adição de 50 mg/L de RSV à água de beber restaurou o ambiente redox normal ao aumentar a atividade de Nrf2 e das enzimas antioxidantes, além de diminuir o estresse oxidativo. A redução do estresse ocasionou diminuição da sinalização NF- $\kappa$ B, que por sua vez reduziu a expressão de  $G\alpha$ , normalizando a sinalização da proteína AT1R- $G\alpha$  e a regulação da Na/K-ATPase mediada por Ang II. Sendo assim, o tratamento com RSV diminuiu a PA em SHR, já que a regulação dos transportadores de sódio tubulares proximais renais pela Ang II é um mecanismo importante para o controle da PA.

Segundo Almajdoob, Hossain e Anand-Srivastava (2018), o tratamento *in vitro* com 50  $\mu$ M de RSV atenuou a hiperproliferação de VSMC de SHR e melhorou a remodelação vascular por meio de sua capacidade de minimizar tanto a expressão aumentada de proteínas  $G\alpha$ , quanto a ativação de c-Src. Reduzindo também a superexpressão de proteínas do ciclo

celular, a ativação de receptores de fator de crescimento e a sinalização da proteína-quinase ativada por mitógenos (MAPK). Ademais, RSV atenuou o estresse oxidativo, ao suprimir a atividade da NOX, bem como de suas subunidades, p47phox, Nox2 e Nox4, diminuindo os níveis de  $O^{2-}$ .

Enquanto que para Denniss *et al.* (2016), no modelo SHR a exposição aguda *in vitro* de RSV 20  $\mu$ M ou tratamento crônico oral na dose de RSV 7,5 mg/kg/dia teve um efeito independente do NO na função endotelial ao atenuar a atividade vasocontrátil dependente do endotélio. O protocolo crônico atenuou significativamente a vasoconstrição mediada pelos receptores de ciclooxigenase (COX), tromboxano-prostanoide (TP) e a produção de prostaglandina (PG) associada. Enquanto que no protocolo agudo o RSV foi capaz de atenuar a contração por meio da inibição da produção de PG derivada de COX e também pela inibição da atividade de sinalização celular contrátil mediada pelo receptor TP.

Segundo Cheng *et al.* (2016), o tratamento com 10 mg/kg/dia de RSV por via oral em ratos com hipertensão induzida pela frutose 10% diminuiu a PA ao ativar a AMPK. A ativação desta quinase regulou negativamente os níveis de NOX induzidos por Rac1 (fator crítico que aumenta a expressão da NOX), reduzindo consequentemente a geração de ROS. Além disso, o efeito do RSV sobre a AMPK também induziu a atividade da via quinases 1 e 2 reguladas por sinal extracelular-quinase da proteína S6 ribossômica (ERK1/2-RSK), que é envolvida com a regulação de nNOS no NTS. Sendo assim, RSV ao ativar AMPK induziu um efeito vasodepressor sistêmico com maior liberação de NO, aumentando a atividade da via ERK1/2-RSK-nNOS e da SOD2 na RVLM.

Outro estudo utilizando protocolo experimental parecido (modelo animal, dose e via de administração) foi realizado por Yeh *et al.* (2018). Nesta pesquisa foi demonstrado que o RSV atuou por meio dos mesmos mecanismos observados no estudo anterior, ativando a AMPK, que regula negativamente Rac1 e NADPH oxidases, ao mesmo tempo que aumenta a atividade da SOD2 para proteger o SNC. Além disso, foi observado que AMPK afetou nNOS, mas não eNOS e iNOS durante a resposta depressora mediada pela via de sinalização ERK1/2-RSK no NTS.

Em um modelo de hipertensão induzida por CsA, foi evidenciado por Li *et al.* (2024) que a administração oral de RSV, principalmente na dose de 150 mg/kg, diminuiu o aumento induzido por CsA na PA em ratos *in vivo*. Enquanto que no estudo *in vitro* foi identificado que o RSV inibiu acentuadamente o aumento mediado por CsA na vasoconstrição mediada pelo receptor TP, aumentou AMPK/SIRT1 e inibiu a via de sinalização MAPK/NF- $\kappa$ B. Além

disso, o tratamento com RSV diminuiu a expressão das proteínas p-ERK1/2, p-JNK, p-P38 e p-NF- $\kappa$ B P65 induzida por CsA tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Outro estudo que avaliou o efeito de polifenóis no PVN foi realizado por Qi *et al.* (2022), onde identificou-se que a injeção de 0.4  $\mu$ L (160  $\mu$ mol/L) de RSV no PVN de ratos 2K1C foi responsável por aumentar a expressão de SIRT1 e SOD1 no PVN, além de reduzir os níveis de atividade do NF- $\kappa$ B p65, NOX4 e ROS. O tratamento com RSV possibilitou também a redução do estresse oxidativo em outras regiões centrais além da RVLM, restaurando o equilíbrio de neurotransmissores atenuando assim a PA.

De acordo com Chen *et al.* (2019), a terapia oral materna com 50 mg/L de RSV atenuou a hipertensão programada na prole após administração de L-NAME em ratas prenhes com concomitante dieta pós-natal dos descendentes rica em gordura (HFD). Foi descrito que o RSV protegeu o rim da prole contra o estresse oxidativo devido a sua ativação da via AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ , evidenciada por níveis aumentados de proteína de AMPK $\alpha$ 2 e co-ativador 1 $\alpha$  do receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ), ao mesmo tempo que elevou a expressão renal de mRNA de SIRT1. Além disso, o estudo apontou que os efeitos benéficos do RSV também podem ser, pelo menos em parte, devido ao aumento dos níveis plasmáticos de glutatona.

Como já evidenciado por outros autores, grande parte dos polifenóis atua por meio de efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, sendo assim, Vella *et al.* (2015) identificaram que administração oral de 2 mg/kg/dia de RSV em animais SHR/STZ exibiu os mesmos efeitos, reduzindo a peroxidação lipídica e aumentando a biodisponibilidade de NO. RSV impediu o desenvolvimento de disfunção vascular e ventricular esquerda, e também foi responsável por reduzir os níveis circulantes de IL1 $\beta$ , porém nenhuma redução significativa em IL-6 foi observada.

Já o estudo de Grujić-Milanović *et al.* (2021) evidenciou que a administração oral de 10 mg/kg/dia de RSV em SHR e MHR, provoca cardioproteção e melhora os parâmetros hemodinâmicos e histopatológicos nesses dois modelos. A ação do RSV seria decorrente da redução de O $^{2-}$ , ativação de enzimas antioxidantes (SOD, GPX e catalase) e aumento da biodisponibilidade de NO, que foi resultado da inibição da mieloperoxidase (MPO). Ademais RSV reduziu a expressão de fatores associados a apoptose como TGF- $\beta$  e Bax, além de aumentar a ativação de Bcl-2, culminando na supressão do processo apoptótico no tecido cardíaco.

Em outra pesquisa de Grujić-Milanović *et al.* (2022), utilizando os mesmos modelos animais, mesma dose e mesma via de administração demonstrou que o RSV resultou em



proteinúria reduzida, melhor filtração glomerular e histologia renal melhorada, principalmente devido às ações anti-inflamatórias e antioxidantes, com seu efeito renoprotetor intimamente se relacionando com a inibição da produção de ROS e RNS, bem como à restauração das atividades de SOD, paraoxonase 1 (PON1) e NOS, seguida pela redução da PA.

Já os autores Sarkar, Li e Anand-Srivastava (2019) evidenciaram que a administração de 50 mg/kg/dia de RSV por via oral atenuou a hipertensão em SHR, ao inibir níveis exagerados de proteínas  $G_{i\alpha}$  e de moléculas que contribuem para a superexpressão  $G_{i\alpha}$ , como o receptor do fator de crescimento, c-Src e via MAPK/AKT. Além disso, RSV foi responsável pela diminuição da produção aumentada de  $O_2^{\cdot-}$  e da atividade da NOX, reduzindo o estresse oxidativo. Enquanto que no estudo de Bomfim *et al.* (2020), foi demonstrado que o tratamento crônico com 50 mg/L de RSV na água de beber no modelo SHR tem efeitos anti-hipertensivos causados pela ação direta em correntes de entrada e saída de sobrecarga de  $[Ca^{2+}]_i$ . Onde o RSV atuou por meio da redução da secreção de catecolaminas, prevenindo a hiperatividade de células cromafins (CCs) simpatoadrenais.

Segundo Restini *et al.* (2022), o tratamento oral de 20 mg/kg (3x/semana) de RSV foi capaz de reduzir PA e promover proteção contra a remodelação cardíaca induzida pela hipertensão renovascular em animais 2K1C. O estudo evidenciou que a administração de RSV reduziu a hipertrofia cardíaca, o diâmetro dos cardiomiócitos e a deposição de colágeno cardíaco. O estudo ainda evidenciou que o RSV promoveu proteção mais eficiente contra a remodelação cardíaca do que o captopril.

Por meio de sua pesquisa, Care *et al.* (2016) identificaram que a suplementação perinatal de 4 g/kg/dia de RSV por via oral em mães SHR preveniu o desenvolvimento de hipertensão em seus filhotes adultos. O RSV atuou por meio da redução da conversão de bET-1 em ET-1 ativo, além de ter ocasionado alterações persistentes na sinalização de NO *in vivo* e *ex vivo*, onde a vasodilatação na prole teve maior dependência de mecanismos de controle vascular independentes de NO nos descendentes tratados.

De acordo com Hsu *et al.* (2018), o tratamento materno oral de RSV 0,05% na água de beber preveniu a hipertensão programada induzida pela exposição combinada a DEX e TCDD. Os autores evidenciaram que na prole adulta houve redução do dano oxidativo renal e diminuição da ativação do SRAA, visto que a terapia com RSV em ratas prenhes reduz a expressão renal de mRNAs que codificam de Ren, ECA e Agtr1a. Outro mecanismo protetor pode estar relacionado à mediação da via de sinalização AHR, pois aumentos na expressão renal de Ahrr e Cyp1a1 induzidos pela exposição a DEX + TCDD foram restaurados pela terapia com RSV.

Seguindo a mesma lógica, Hsu, Lin e Tain (2019), evidenciaram que o tratamento oral com RSV na dose de 2,5 mg/kg/dia em um modelo animal de hipertensão programada por exposição materna a BPA + HFD reduziu preveniu o aumento da PA. A administração de RSV induziu efeitos semelhantes aos observados no estudo anterior. Além disso, neste estudo a terapia com RSV aumentou o nível de L-arginina plasmática, restaurou os níveis reduzidos de proteína de eNOS e nNOS, e melhorou a atividade renal de DDAH, restaurando a biodisponibilidade de NO.

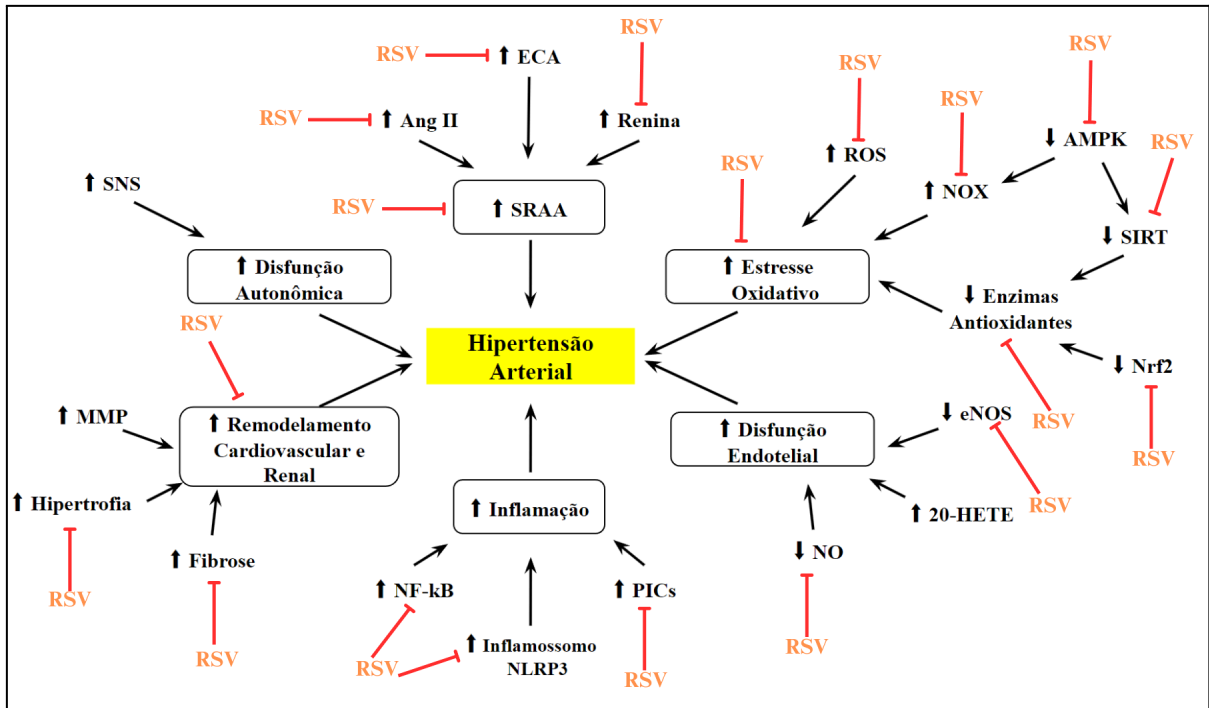
Segundo Hsu *et al.* (2021), os efeitos benéficos da terapia materna com 50 mg/L de RSV, adicionado na água de beber contra a hipertensão programada pela exposição pré-natal a ADMA e TMAO em descendentes adultos, também estão associados à menor atividade do SRAA. Sendo assim, a redução da hipertensão na prole foi consequência da diminuição da expressão de mRNA de angiotensinogênio, renina, receptor de pro-renina, ECA e AT1R.

Ademais, Xue *et al.* (2016) evidenciaram que o tratamento oral com RSV na dose de 20 mg/kg/dia no modelo SHR não alterou significativamente a PA, entretanto, o RSV possui efeito anti-fibrótico e é uma substância promissora contra danos renais hipertensivos. Neste estudo foi observado o efeito renoprotetor de RSV está associado à inibição de mediadores microinflamatórios, incluindo IL-6, MCP-1 e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), por meio da regulação da translocação nuclear de NF- $\kappa$ B.

Segundo Tain *et al.* (2023b) no modelo animal de exposição ao DEHP, o aumento da PAS foi atenuado após tratamento com 6,67 mg/kg/dia de RSV na água de beber. Este efeito foi acompanhado de uma redução no estresse oxidativo, visualizada por meio da diminuição da expressão de 8-Hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) nos glomérulos e túbulos renais, além do aumento na proporção de L-arginina para ADMA, permitindo assim maior biodisponibilidade de NO.

Enquanto em outro estudo, Tain *et al.* (2023a) identificaram no modelo CKD que a administração oral de 50 mg/L de RSV foi responsável por reduzir a PAS e a PAM (pressão arterial média). Também sendo observada uma diminuição do estresse oxidativo, com redução da expressão renal de 8-OHdG, além de uma menor expressão proteica do receptor de reconhecimento de padrões (PRR) e de AT1R. Da mesma forma, Tain *et al.* (2024) utilizando a mesma metodologia que o estudo anterior, demonstraram que o RSV foi capaz de atenuar a elevação da PAS e PAD, possivelmente em decorrência do aumento da biodisponibilidade de NO em resposta a uma redução nas concentrações plasmáticas de ADMA. A figura 6 ilustra os principais mecanismos de ação do resveratrol.

Figura 6. Principais mecanismos de ação do resveratrol



Fonte: elaborado pela autora, 2024

Legenda: RSV - resveratrol; MMP - metaloproteinase de matriz; SNS - sistema nervoso simpático; SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang II - angiotensina II; ECA - enzima conversora de angiotensina; ROS - espécies reativas de oxigênio; NOX - NADPH oxidase; AMPK - proteína quinase ativada por AMP; SIRT - sirtuína; Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; eNOS - óxido nítrico sintase endotelial; 20-HETE - ácido 20-hidroxicicosaetetraenoico; NO - óxido nítrico; PICs - citocinas pró-inflamatórias; NF-κB - fator nuclear kappa B.

Quadro 3. Mecanismos de ação, dose, tempo de tratamento e via de administração dos polifenóis frente aos efeitos deletérios da hipertensão arterial em estudos pré-clínicos

Autor	Polifenol	Dose	Tempo de Tratamento	Via de Administração	Modelo animal	Mecanismo
Boonla <i>et al.</i> (2014)	CUR	50 mg/kg/dia 100 mg/kg/dia	6 semanas	Oral	2K-1C	Aumento da expressão de eNOS Aumento na atividade antioxidante Diminuição da atividade de ECA Redução de MMP-2 e MMP-9
Kang <i>et al.</i> (2015)	GA	40 mg/kg (Dose Única)	Agudo	Oral	SHR	Aumento da fosforilação de eNOS Aumento da biodisponibilidade de NO
Han <i>et al.</i> (2015)	RSV	7–7.5 mg/kg/dia	12 semanas	Oral	DOCA-salt	Redução nos níveis de ADMA Aumento na TAC Aumento de H <sub>2</sub> S
Vella <i>et al.</i> (2015)	RSV	2 mg/kg/dia	8 semanas	Oral	SHR/STZ	Aumento da biodisponibilidade de NO Redução dos níveis circulantes de IL1 $\beta$
Javkhedkar <i>et al.</i> (2015)	RSV	50 mg/L	9 semanas	Oral	SHR	Restauração da atividade do Nrf2 Aumento na atividade antioxidante Redução da inflamação renal
Javkhedkar e Banday (2015)	RSV	50 mg/L	8 semanas	Oral	SHR	Restauração da atividade do Nrf2 Redução do estresse oxidativo Diminuição da sinalização NF- $\kappa$ B Redução da expressão de proteínas G $\alpha$
Denniss <i>et al.</i> (2016)	RSV	20 $\mu$ M	-	<i>in vitro</i>	SHR	Atenuação na contração dependente do endotélio Supressão da produção de PG Hiporresponsividade do receptor TP
		0,075 mg/kg/dia	4 semanas	Oral		

		7,5 mg/kg/dia				
El-Bassosy <i>et al.</i> (2016)	FER	20 mg/kg/dia	6 semanas	Oral	Frutose 10%	Inibição de AR Aumento da biodisponibilidade de NO
Yi <i>et al.</i> (2016)	EGCG	20 µg/h	4 semanas	Infusão no PVN bilateral	2K-1C	Redução do estresse oxidativo Aumento na atividade antioxidante Supressão de fatores pró-inflamatórios
				Infusão Intraperitoneal		
Care <i>et al.</i> (2016)	RSV	4 g/kg/dia	6 semanas	Oral	SHR	Redução da conversão de bET-1 em ET-1 ativo Mecanismo de controle vascular independente de NO
Natalin <i>et al.</i> (2016)	RSV	20 mg/kg (3x/semana)	3 semanas	Oral	2K1C	Estimulação da via DDAH/ADMA/NOS Aumento da biodisponibilidade de NO
Cheng <i>et al.</i> (2016)	RSV	10 mg/kg/dia	1 semana	Oral	Frutose 10%	Ativação de AMPK Supressão da NADPH oxidase Redução da produção de ROS Aumento da atividade da via ERK1/2-RSK-nNOS Aumento de SOD2
Li <i>et al.</i> (2016)	RSV	10 µM	-	Pré-incubação <i>in vitro</i>	SHR	Melhora da disfunção endotelial Ativação da via cálcio/eNOS/NO
Xue <i>et al.</i> (2016)	RSV	20 mg/kg/dia	40 semanas	Oral	SHR	Redução do dano renal Supressão de fatores pró-inflamatórios Regulação da translocação nuclear de NF-κB
Calabro <i>et al.</i> (2018)	QUE	4 g/kg/dia	4 dias	Oral	L-NAME	Aumento da biodisponibilidade de NO Supressão da NOX2 no tecido cardíaco

Yeh <i>et al.</i> (2018)	RSV	10 mg/kg/dia	1 semana	Oral	Frutose 10%	Ativação de AMPK Regulação negativa de NADPH oxidase Redução da produção de ROS Aumento da via ERK1/2-RSKnNOS Aumento de SOD2
Wang <i>et al.</i> (2018)	PUN	25 mg/kg/dia 50 mg/kg/dia 100 mg/kg/dia	1 semana	Oral	L-NAME	Aumento da biodisponibilidade de NO Redução do estresse oxidativo placentário Aumento da capacidade antioxidante Restauração do equilíbrio angiogênico Redução da disfunção endotelial
Hsu <i>et al.</i> (2018)	RSV	0,05%	6 semanas	Oral	DEX + TCDD	Redução do dano oxidativo renal Supressão da atividade do SRAA Antagonização da sinalização de AHR
Almajdoob, Hossain e Anand-Srivastava (2018)	RSV	10 - 100 $\mu$ M	-	<i>in vitro</i>	SHR	Atenuação da expressão de proteínas Gi $\alpha$ Redução da ativação de c-Src Supressão da NADPH oxidase Redução da sinalização MAPK
Vechi <i>et al.</i> (2019)	CRI	0.1–300 $\mu$ g/mL	-	<i>in vitro</i>	SHR	Bloqueio do canais de Ca <sup>2+</sup> voltagem-dependentes
	CAT					Ativação da via NO/cGMP
Sarkar, Li e Anand-Srivastava (2019)	RSV	50 mg/kg/dia	6 semanas	Oral	SHR	Inibição da superexpressão de proteínas Gi $\alpha$ Redução da produção de ROS Supressão da atividade da NADPH oxidase

Hsu, Lin e Tain (2019)	RSV	2,5 mg/kg/dia	6 semanas	Oral	BPA	Redução do dano oxidativo renal Supressão da atividade do SRAA Antagonização da sinalização de AHR Aumento da biodisponibilidade de NO
Chen <i>et al.</i> (2019)	RSV	50 mg/L	6 semanas	Oral	L-NAME + HFD	Redução do estresse oxidativo Ativação da via AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$
Masodsai <i>et al.</i> (2019)	PCA	200 mg/kg/dia	12 semanas	Oral	SHR	Melhora do vasorelaxamento dependente do endotélio Ativação da sinalização PI3K–NOS–NO Aumento da capacidade antioxidante
Bomfim <i>et al.</i> (2020)	RSV	50 mg/L	4 semanas	Oral	SHR	Efeito preventivo na sobrecarga de [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>c</sub>
Cheng <i>et al.</i> (2020)	GER	25 mg/kg/dia	4 semanas	Oral	HFD	Restauração da homeostase redox Restauração da defesa antioxidante Regulação do eixo AGE-RAGE
Elbarbry <i>et al.</i> (2020)	QUE	10 mg/L 30 mg/L 60 mg/L	7 semanas	Oral	SHR	Redução na atividade de CYP4A renal Modulação do metabolismo de AA Redução da atividade renal de sEH
Tubsakul <i>et al.</i> (2021)	CUR	100 mg/kg/dia	4 semanas	Oral	Pb e Cd	Redução do estresse oxidativo Regulação positiva da eNOS Aumento da biodisponibilidade de NO
Grujić-Milanović <i>et al.</i> (2021)	RSV	10 mg/kg/dia	4 semanas	Oral	SHR	Redução da produção de ROS Aumento da biodisponibilidade de NO Aumento na atividade antioxidante Inibição de MPO Redução do processo apoptótico
					MHR	

Hsu <i>et al.</i> (2021)	RSV	50 mg/L	6 semanas	Oral	ADMA + TMAO	Supressão da atividade do SRAA
Chaihongsa <i>et al.</i> (2022)	GAL	30 mg/kg/dia 60 mg/kg/dia	4 semanas	Oral	2K1C	Inibição da superestimulação do SRAA Redução de marcadores de fibrose cardíaca Regulação positiva de Nrf2/HO-1 no tecido renal
Elbarbry, Jones e Ung (2022)	CAT	10 mg/kg/dia 50 mg/kg/dia	5 semanas	Oral	SHR	Redução na atividade de CYP4A renal Modulação do metabolismo de AA Redução da atividade renal de sEH
da Silva <i>et al.</i> (2022)	EA	10 mg/kg/dia	4 semanas	Oral	SHR OVX	Aumento na atividade antioxidante Redução dos níveis de ROS Redução do estresse oxidativo Aumento na atividade da eNOS Aumento da biodisponibilidade de NO
Bal <i>et al.</i> (2022)	RSV	15 mg/kg/dia	6 semanas	Oral	DOCA-salt	Aumento na atividade antioxidante Inibição do estresse em RE Supressão do inflamossomo NLRP3
Grujić-Milanović <i>et al.</i> (2022)	RSV	10 mg/kg/dia	4 semanas	Oral	SHR	Atenuação do dano renal Redução da produção de ROS e RNS Aumento da atividade antioxidante
					MHR	
Qi <i>et al.</i> (2022)	RSV	160 µmol/L, 0.4 µL	4 semanas	Injeção no PVN bilateral	2K1C	Aumento na expressão de SIRT1 e SOD1 Diminuição da expressão de NOX4 Redução da produção de ROS
Restini <i>et al.</i> (2022)	RSV	20 mg/Kg (3x/semana)	3 semanas	Oral	2K1C	Redução da hipertrofia cardíaca Diminuição da deposição de colágeno cardíaco



Elbarbry e Moshirian (2022)	HON	5 mg/kg 20 mg/kg 50 mg/kg	3 semanas	Intraperitoneal	SHR	Redução na atividade de CYP4A renal Modulação do metabolismo de AA Redução da atividade renal de sEH
Tain <i>et al.</i> (2023a)	RSV	50 mg/L	6 semanas	Oral	CKD	Redução do estresse oxidativo renal
Tain <i>et al.</i> (2023b)	RSV	6,67 mg//kg/dia	6 semanas	Oral	DEHP	Redução do estresse oxidativo renal Aumento na proporção de L-arginina/ADMA
Li <i>et al.</i> (2024)	RSV	75 mg/kg 150 mg/kg	3 semanas	Oral	CsA	Hiporresponsividade do receptor TP Ativação de AMPK/SIRT1 Inibição da via de sinalização MAPK/NF-κB
Tain <i>et al.</i> (2024)	RSV	50 mg/L	6 semanas	Oral	CKD	Redução dos níveis plasmáticos de ADMA Aumento da biodisponibilidade de NO

Fonte: A autora, 2024

Legenda: CUR - curcumina; GA- ácido gálico; RSV - resveratrol; FER - ácido ferúlico; EGCG - epigallocatequina-3-O-galato; QUE - quercetina; CAT - catequina; CRI - criptostrobina; PUN - punicalagina; GER - geraniin; GAL - galangina; EA - ácido elágico; HON - honokiol; PCA - ácido protocatecuico; 2K1C - *two-kidney one-clip*; SHR- *Spontaneously Hypertensive Rats*; OVX - ovariectomizada; DOCA - desoxicorticosterona; STZ - estreptozotocina; L-NAME - N-nitro-L-arginina-metil-éster; HFD - high fat diet; Pb - chumbo; Cd cádmio; MHR - *malignantly hypertensive rats*; CKD - *chronic kidney disease*; DEHP - di-2-etilhexilftalato; CsA - ciclosporina A; DEX - dexametasona; TCDD - 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina; BPA - bisfenol A; ADMA - dimetilarginina assimétrica; TMAO - N-óxido-trimetilamina.

## 6. CONCLUSÃO

No presente estudo, foram identificados 14 polifenóis naturais distintos que atenuaram os efeitos deletérios da hipertensão e 17 diferentes modelos animais de hipertensão em ratos. Essas substâncias demonstraram atividades hipotensoras, vasodilatadoras, nefroprotetoras, cardioprotetoras, anti-inflamatórias, anti-fibróticas e anti-hipertróficas. Dentre os polifenóis, o mais amplamente pesquisado foi o resveratrol, enquanto que o modelo animal mais utilizado foi o SHR.

Como resultado comum em diversos estudos envolvendo polifenóis, observou-se que a maioria dos compostos fenólicos foi eficaz na redução da disfunção endotelial e do estresse oxidativo. Devido principalmente à sua ação antioxidante, os polifenóis minimizaram a produção de ROS, ao inibir a atividade da NADPH oxidase, e aumentaram a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como SOD e catalase.

A redução do estresse oxidativo foi crucial para minimizar danos em órgãos-alvo, o que contribuiu para a redução da hipertrofia e fibrose cardíacas, além de diminuir a inflamação e o dano renal. Outro efeito relevante foi que menores níveis de ROS, associados ao aumento da atividade da eNOS, promoveram uma maior biodisponibilidade de NO, restaurando a função endotelial e melhorando o vasorelaxamento dependente do endotélio.

Portanto, o uso de polifenóis surge como uma alternativa promissora no tratamento de efeitos deletérios associados à hipertensão arterial. No entanto, uma das principais limitações identificadas é a necessidade do avanço dos estudos pré-clínicos para ensaios clínicos. Embora os estudos pré-clínicos, realizados em modelos animais *in vivo* ou *in vitro*, forneçam evidências sobre os efeitos benéficos dos polifenóis, esses resultados não são suficientes para garantir a mesma eficácia em seres humanos. Sendo assim, a condução de ensaios clínicos é fundamental para verificar a segurança, eficácia e a dosagem adequada desses compostos em humanos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMAJDOOB, S., HOSSAIN, E., & ANAND-SRIVASTAVA, M. B. Resveratrol attenuates hyperproliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats: Role of ROS and ROS-mediated cell signaling. **Vascular pharmacology**, 101, 48–56, 2018.
- AMES, M. K., ATKINS, C. E., & PITT, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. **Journal of veterinary internal medicine**, 33(2), 363–382, 2019.
- BABIRYE, M., YADESA, T. M., TAMUKONG, R., & OBWOYA, P. S. Prevalence and factors associated with drug therapy problems among hypertensive patients at hypertension clinic of Mbarara Regional Referral Hospital, Uganda: a |cross-sectional study. **Therapeutic advances in cardiovascular disease**, 17, 17539447231160319, 2023.
- BAL, N. B., BOSTANCI, A., SADI, G., DÖNMEZ, M. O., ULUDAG, M. O., & DEMIREL-YILMAZ, E. Resveratrol and regular exercise may attenuate hypertension-induced cardiac dysfunction through modulation of cellular stress responses. **Life sciences**, 296, 120424, 2022.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S. BORTOLOTO, L. A.; MOTA-GOMES, M. A. BRANDÃO, A. A.; FEITOSA, A. D. D. M.; MACHADO, C. A.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E.; AMODEO, C.; MION, D. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 0066-782X, 2021.
- BIAGGIONI, I.; SHIBAO, C. A.; JORDAN, J. Evaluation and Diagnosis of Afferent Baroreflex Failure: **Am Heart Assoc**, 79: 57-59 p. 2022.
- BOMFIM, G. H. S., MUSIAL, D. C., MÉNDEZ-LÓPEZ, I., JURKIEWICZ, A., JURKIEWICZ, N. H., PADÍN, J. F., & GARCÍA, A. G. Chronic resveratrol consumption prevents hypertension development altering electrophysiological currents and Ca<sup>2+</sup> signaling in chromaffin cells from SHR rats. **Cellular signalling**, 76, 109811, 2020.
- BOONLA, O., KUKONGVIRIYAPAN, U., PAKDEECHOTE, P., KUKONGVIRIYAPAN, V., PANNANGPETCH, P., PRACHANEY, P., & GREENWALD, S. E. Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress. **Nitric oxide**, 42, 44–53, 2014.
- BRASIL, G. A.; DE ALMEIDA SILVA-CUTINI, M.; MORAES, F. D. S. A.; PEREIRA, T. D. M. C.; VASQUEZ, E. C.; LENZ, D.; BISSOLI, N. S.; ENDRINGER, D. C.; DE LIMA, E. M.; BIANCARDI, V. C. The benefits of soluble non-bacterial fraction of kefir on blood pressure and cardiac hypertrophy in hypertensive rats are mediated by an increase in baroreflex sensitivity and decrease in angiotensin-converting enzyme activity. **Nutrition**, v. 51, p. 66-72, 0899-9007, 2018.
- BROUWERS, S.; SUDANO, I.; KOKUBO, Y.; SULAICA, E. M. Arterial hypertension. **The Lancet**, v. 398, n. 10296, p. 249-261, 0140-6736, 2021.
- CALABRÓ, V., LITTERIO, M. C., FRAGA, C. G., GALLEANO, M., & PIOTRKOWSKI, B. Effects of quercetin on heart nitric oxide metabolism in l-NAME treated rats. **Archives of biochemistry and biophysics**, 647, 47–53, 2018.

CARE, A. S., SUNG, M. M., PANAHI, S., GRAGASIN, F. S., DYCK, J. R., DAVIDGE, S. T., & BOURQUE, S. L. Perinatal Resveratrol Supplementation to Spontaneously Hypertensive Rat Dams Mitigates the Development of Hypertension in Adult Offspring. **Hypertension**, 67(5), 1038–1044, 2016.

CHAIHONGSA, N., MANEESAI, P., SANGARTIT, W., RATTANAKANOKCHAI, S., POTUE, P., KHAMSEEKAEW, J., BUNBUPHA, S., & PAKDEECHOTE, P. Cardiorenal dysfunction and hypertrophy induced by renal artery occlusion are normalized by galangin treatment in rats. **Biomedicine & pharmacotherapy**, 152, 113231, 2022.

CHEN, H. E., LIN, Y. J., LIN, I. C., YU, H. R., SHEEN, J. M., TSAI, C. C., HUANG, L. T., & TAIN, Y. L. Resveratrol prevents combined prenatal NG-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) treatment plus postnatal high-fat diet induced programmed hypertension in adult rat offspring: interplay between nutrient-sensing signals, oxidative stress and gut microbiota. **The Journal of nutritional biochemistry**, 70, 28–37, 2019.

CHENG, H. S., GOH, B. H., PHANG, S. C. W., AMANULLAH, M. M., TON, S. H., PALANISAMY, U. D., ABDUL KADIR, K., & TAN, J. B. L. Pleiotropic ameliorative effects of ellagitannin geraniin against metabolic syndrome induced by high-fat diet in rats. **Nutrition**, 79-80, 110973, 2020.

CHENG, P. W., LEE, H. C., LU, P. J., CHEN, H. H., LAI, C. C., SUN, G. C., YEH, T. C., HSIAO, M., LIN, Y. T., LIU, C. P., & TSENG, C. J. Resveratrol Inhibition of Rac1-Derived Reactive Oxygen Species by AMPK Decreases Blood Pressure in a Fructose-Induced Rat Model of Hypertension. **Scientific reports**, 6, 25342, 2016.

COWLEY, A. W. The genetic dissection of essential hypertension. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 11, p. 829-840, 1471-0056, 2006.

DA SILVA, F. B., ROMERO, W. G., ROUVER, W. D. N., SILVA, K., DE ALMEIDA, S. A., MENGAL, V., PELUSO, A. A., ENDLICH, P. W., BISSOLI, N. S., CLAUDIO, E. R. G., & DE ABREU, G. R. Ellagic Acid prevents vascular dysfunction in small mesenteric arteries of ovariectomized hypertensive rats. **The Journal of nutritional biochemistry**, 105, 108995, 2022.

DAMPNEY, R.; COLEMAN, M.; FONTES, M.; HIROOKA, Y.; HORIUCHI, J.; LI, Y. W.; POLSON, J.; POTTS, P.; TAGAWA, T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. **Clinical and experimental pharmacology and physiology**, v. 29, n. 4, p. 261-268, 0305-1870, 2002.

DENNISS, S. G., FORD, R. J., SMITH, C. S., JEFFERY, A. J., & RUSH, J. W. Chronic in vivo or acute in vitro resveratrol attenuates endothelium-dependent cyclooxygenase-mediated contractile signaling in hypertensive rat carotid artery. **Journal of applied physiology**, 120(10), 1141–1150, 2016.

DIAS, P., POUROVÁ, J., VOPRŠALOVÁ, M., NEJMANOVÁ, I., & MLADĚNKA, P. 3-Hydroxyphenylacetic Acid: A Blood Pressure-Reducing Flavonoid Metabolite. **Nutrients**, 14(2), 328, 2022.

DIAZ, A., MUÑOZ-ARENAS, G., CAPORAL-HERNANDEZ, K., VÁZQUEZ-ROQUE, R., LOPEZ-LOPEZ, G., KOZINA, A., ESPINOSA, B., FLORES, G., TREVIÑO, S., & GUEVARA, J. Gallic acid improves recognition memory and decreases oxidative-inflammatory damage in the rat hippocampus with metabolic syndrome. **Synapse**, 75(2), e22186, 2020.

EL-BASSOSSY, H., BADAWY, D., NEAMATALLAH, T., & FAHMY, A. Ferulic acid, a natural polyphenol, alleviates insulin resistance and hypertension in fructose fed rats: Effect on endothelial-dependent relaxation. **Chemico-biological interactions**, 254, 191–197, 2016.

ELBARBRY, F., & MOSHIRIAN, N. The Modulation of Arachidonic Acid Metabolism and Blood Pressure-Lowering Effect of Honokiol in Spontaneously Hypertensive Rats. **Molecules**, 27(11), 3396, 2022.

ELBARBRY, F., ABDELKAWY, K., MOSHIRIAN, N., & ABDEL-MEGIED, A. M. The Antihypertensive Effect of Quercetin in Young Spontaneously Hypertensive Rats; Role of Arachidonic Acid Metabolism. **International journal of molecular sciences**, 21(18), 6554, 2020.

ELBARBRY, F., JONES, G., & UNG, A. Catechin Reduces Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats through Modulation of Arachidonic Acid Metabolism. **Molecules**, 27(23), 8432, 2022.

GRIENDLING KK, CAMARGO LL, RIOS FJ, ALVES-LOPES R, MONTEZANO AC, TOUYZ RM. Oxidative Stress and Hypertension. **Circulation research**, vol. 128,7. 2021.

GRUJIĆ-MILANOVIĆ, J., JAĆEVIĆ, V., MILORADOVIĆ, Z., JOVOVIĆ, D., MILOSAVLJEVIĆ, I., MILANOVIĆ, S. D., & MIHAILOVIĆ-STANOJEVIĆ, N. Resveratrol Protects Cardiac Tissue in Experimental Malignant Hypertension Due to Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Properties. **International journal of molecular sciences**, 22(9), 5006, 2021.

GRUJIĆ-MILANOVIĆ, J., JAĆEVIĆ, V., MILORADOVIĆ, Z., MILANOVIĆ, S. D., JOVOVIĆ, D., IVANOV, M., KARANOVIC, D., VAJIĆ, U. J., & MIHAILOVIĆ-STANOJEVIĆ, N. Resveratrol improved kidney function and structure in malignantly hypertensive rats by restoration of antioxidant capacity and nitric oxide bioavailability. **Biomedicine & pharmacotherapy**, 154, 113642, 2022.

GUIMARÃES, D.; CARVALHO, C.; BRAGA, V. Scavenging of NADPH oxidase-derived superoxide anions improves depressed baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 39, n. 4, p. 373-378, 0305-1870, 2012.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 5, p. 335-346, 1471-0048, 2006.

HAN, S., ULUDAG, M. O., USANMAZ, S. E., AYALOGU-BUTUN, F., AKCALI, K. C., & DEMIREL-YILMAZ, E. Resveratrol affects histone 3 lysine 27 methylation of vessels and blood biomarkers in DOCA salt-induced hypertension. **Molecular biology reports**, 42(1), 35–42, 2015.

HO, H. J., SHIRAKAWA, H. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Chronic **Kidney Disease**. *Cells*, vol. 12,1 88. 2022.

HSU, C. N., HOU, C. Y., CHANG-CHIEN, G. P., LIN, S., CHAN, J. Y. H., LEE, C. T., & TAIN, Y. L. Maternal resveratrol therapy protected adult rat offspring against hypertension programmed by combined exposures to asymmetric dimethylarginine and trimethylamine-N-oxide. **The Journal of nutritional biochemistry**, 93, 108630, 2021.

HSU, C. N., LIN, Y. J., & TAIN, Y. L. Maternal Exposure to Bisphenol A Combined with High-Fat Diet-Induced Programmed Hypertension in Adult Male Rat Offspring: Effects of Resveratrol. **International journal of molecular sciences**, 20(18), 4382, 2019.

HSU, C. N., LIN, Y. J., LU, P. C., & TAIN, Y. L. Maternal Resveratrol Therapy Protects Male Rat Offspring against Programmed Hypertension Induced by TCDD and Dexamethasone Exposures: Is It Relevant to Aryl Hydrocarbon Receptor?. **International journal of molecular sciences**, 19(8), 2459, 2018.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.

JACKSON, W. F. Ion Channel and vascular tone. **Hypertension**, v. 32, n. part 2, p. 173-178, 2000.

JAVKHEDKAR, A. A., & BANDAY, A. A. Antioxidant resveratrol restores renal sodium transport regulation in SHR. **Physiological reports**, 3(11), e12618, 2015.

JAVKHEDKAR, A. A., QUIROZ, Y., RODRIGUEZ-ITURBE, B., VAZIRI, N. D., LOKHANDWALA, M. F., & BANDAY, A. A. Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *American journal of physiology*. **Regulatory, integrative and comparative physiology**, 308(10), R840–R846, 2015.

JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial Hypertension. **Deutsches Arzteblatt international**, vol. 115,33-34: 557-568, 2018.

KANG, N., LEE, J. H., LEE, W., KO, J. Y., KIM, E. A., KIM, J. S., HEU, M. S., KIM, G. H., & JEON, Y. J. Gallic acid isolated from *Spirogyra* sp. improves cardiovascular disease through a vasorelaxant and antihypertensive effect. **Environmental toxicology and pharmacology**, 39(2), 764–772, 2015.

KAUFMANN, H.; NORCLIFFE-KAUFMANN, L.; PALMA, J.-A. Baroreflex dysfunction. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 2, p. 163-178, 0028-4793, 2020.

KHANBABAEE, K., & VAN REE, T. Tannins: classification and definition. **Natural product reports**, 18(6), 641–649, 2001.

KONSTANTINIDOU, S. K.; ARGYRAKOPOULOU, G.; TENTOLOURIS, N.; KARALIS, V.; KOKKINOS, A. Interplay between baroreflex sensitivity, obesity and related

cardiometabolic risk factors. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 23, n. 1, p. 1-13, 1792-0981, 2022.

KONUKOGLU, D.; HAFIZE U. Endothelial Dysfunction and Hypertension. **Advances in experimental medicine and biology**, vol. 956: 511-540, 2017.

KOTHA, R. R., & LUTHRIA, D. L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. **Molecules**, 24(16), 2930, 2019.

KUTEESA, J., NASASIRA, M., & KIGUBA, R. Epidemiology of adverse drug reactions to antihypertensive, antithrombotic and antidiabetic medications among adult inpatients at a National Referral Hospital, Uganda. **Expert opinion on drug safety**, 23(1), 129–136, 2024.

LI, Q., CAO, H., XU, X., CHEN, Y., ZHANG, Y., MI, Y., ZHU, X., SHI, Y., LIU, J., WANG, B., XU, C. B., & WANG, C. Resveratrol attenuates cyclosporin A-induced upregulation of the thromboxane A2 receptor and hypertension via the AMPK/SIRT1 and MAPK/NF- $\kappa$ B pathways in the rat mesenteric artery. **European journal of pharmacology**, 972, 176543, 2024.

LI, X., DAI, Y., YAN, S., SHI, Y., LI, J., LIU, J., CHA, L., & MU, J. Resveratrol lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via calcium-dependent endothelial NO production. **Clinical and experimental hypertension**, 38(3), 287–293, 2016.

MASI, S., ULIANA, M., & VIRDIS, A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. **Vascular pharmacology**, 115, 13–17, 2019.

MASODSAI, K., LIN, Y. Y., CHAUNCHAIYAKUL, R., SU, C. T., LEE, S. D., & YANG, A. L. Twelve-Week Protocatechuic Acid Administration Improves Insulin-Induced and Insulin-Like Growth Factor-1-Induced Vasorelaxation and Antioxidant Activities in Aging Spontaneously Hypertensive Rats. **Nutrients**, 11(3), 699, 2019.

MENDOZA, A.; ERIC L. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. **Therapeutic advances in cardiovascular disease**, vol. 9,4: 201-8, 2015.

NATALIN, H. M., GARCIA, A. F., RAMALHO, L. N., & RESTINI, C. B. Resveratrol improves vasoprotective effects of captopril on aortic remodeling and fibrosis triggered by renovascular hypertension. **Cardiovascular pathology**, 25(2), 116–119, 2016.

PATEL S, RAUF A, KHAN H, ABU-IZNEID T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2017.  
PINTÉROVÁ, M.; KUNES, J.; ZICHA, J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension. **Physiological Research**, v. 60, n. 3, p. 381, 0862-8408, 2011.

QI, J., FU, L. Y., LIU, K. L., LI, R. J., QIAO, J. A., YU, X. J., YU, J. Y., LI, Y., FENG, Z. P., YI, Q. Y., JIA, H., GAO, H. L., TAN, H., & KANG, Y. M. Resveratrol in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Attenuates Hypertension by Regulation of ROS and Neurotransmitters. **Nutrients**, 14(19), 4177, 2022.

RESTINI, C. B. A., GARCIA, A. F. E., NATALIN, H. M., CARMO, M. F. A., NOWICKI, V. F., RIZZI, E., & RAMALHO, L. N. Z. Resveratrol Supplants Captopril's Protective Effect on Cardiac Remodeling in a Hypertension Model Elicited by Renal Artery Stenosis. **The Yale journal of biology and medicine**, 95(1), 57–69, 2022.

SAIGUSA, T. Suppressing kidney angiotensinogen in blood pressure regulation. **Physiological reports**, vol. 4,3: e12704, 2016.

SANTOS, W. A., DOURADO, K. M. C., ARAÚJO, F. A., JESUS, R. L. C., MORAES, R. A., OLIVEIRA, S. C. D. S., ALVES, Q. L., SIMÕES, L. O., CASAIS-E-SILVA, L. L., COSTA, R. S., VELOZO, E. S., & SILVA, D. F. Braylin induces a potent vasorelaxation, involving distinct mechanisms in superior mesenteric and iliac arteries of rats. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, 394(3), 437–446, 2021.

SARKAR, O., LI, Y., & ANAND-SRIVASTAVA, M. B. Resveratrol prevents the development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of enhanced expression of  $G_{i\alpha}$  proteins 1. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, 97(9), 872–879, 2019.

SINGLA, R. K., DUBEY, A. K., GARG, A., SHARMA, R. K., FIORINO, M., AMEEN, S. M., HADDAD, M. A., & AL-HIARY, M. Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. **Journal of AOAC International**, 102(5), 1397–1400, 2019.

TAIN, Y. L., CHANG, C. I., HOU, C. Y., CHANG-CHIEN, G. P., LIN, S. F., & HSU, C. N. Resveratrol Propionate Ester Supplement Exerts Antihypertensive Effect in Juvenile Rats Exposed to an Adenine Diet via Gut Microbiota Modulation. **Nutrients**, 16(13), 2131, 2024.

TAIN, Y. L., CHANG, C. I., HOU, C. Y., CHANG-CHIEN, G. P., LIN, S., & HSU, C. N. Dietary Resveratrol Butyrate Monoester Supplement Improves Hypertension and Kidney Dysfunction in a Young Rat Chronic Kidney Disease Model. **Nutrients**, 15(3), 635, 2023.

TAIN, Y. L., HOU, C. Y., CHANG-CHIEN, G. P., LIN, S., & HSU, C. N. Resveratrol Butyrate Ester Supplementation Blunts the Development of Offspring Hypertension in a Maternal Di-2-ethylhexyl Phthalate Exposure Rat Model. **Nutrients**, 15(3), 697, 2023.

TANGNEY, C. C., & RASMUSSEN, H. E. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. **Current atherosclerosis reports**, 15(5), 324, 2013.

TE RIET, L., VAN ESCH, J. H., ROKS, A. J., VAN DEN MEIRACKER, A. H., & DANSER, A. H. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation research**, 116(6), 960–975, 2015.

TIAN, Z.; LIANG, M. Renal metabolism and hypertension. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2041-1723, 2021.

TOUYZ, R. M., RIOS, F. J., ALVES-LOPES, R., NEVES, K. B., CAMARGO, L. L., & MONTEZANO, A. C. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. **The Canadian journal of cardiology**, 36(5), 659–670, 2020.



TUBSAKUL, A., SANGARTIT, W., PAKDEECHOTE, P., KUKONGVIRIYAPAN, V., APAIJIT, K., & KUKONGVIRIYAPAN, U. Curcumin Mitigates Hypertension, Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Rats with Chronic Exposure to Lead and Cadmium. **The Tohoku journal of experimental medicine**, 253(1), 69–76, 2021.

VAN B. J.; EDWARD W. I. Regulation of renal function and blood pressure control by P2 purinoceptors in the kidney. **Current opinion in pharmacology**, vol. 21: 82-8, 2015.

VECHI, G., DA SILVA, R. C. M. V. A. F., DE SOUZA, P., DA SILVA, L. M., DE ANDRADE, S. F., & CECHINEL FILHO, V. Cryptostrobin and catechin isolated from *Eugenia mattosii* D. Legrand leaves induce endothelium-dependent and independent relaxation in spontaneously hypertensive rat aorta. **Pharmacological reports**, 71(5), 950–957, 2019.

VELLA, R. K., PULLEN, C., COULSON, F. R., & FENNING, A. S. Resveratrol prevents cardiovascular complications in the SHR/STZ rat by reductions in oxidative stress and inflammation. **BioMed research international**, 2015, 918123, 2015.

WANG, Y., HUANG, M., YANG, X., YANG, Z., LI, L., & MEI, J. Supplementing punicalagin reduces oxidative stress markers and restores angiogenic balance in a rat model of pregnancy-induced hypertension. **The Korean journal of physiology & pharmacology**, 22(4), 409–417, 2018.

WOLFF, C. B., COLLIER, D. J., SHAH, M., SAXENA, M., BRIER, T. J., KAPIL, V., GREEN, D., & LOBO, M. A Discussion on the Regulation of Blood Flow and Pressure. **Advances in experimental medicine and biology**, 876, 129–135, 2016.

XUE, H. Y., YUAN, L., CAO, Y. J., FAN, Y. P., CHEN, X. L., & HUANG, X. Z. Resveratrol ameliorates renal injury in spontaneously hypertensive rats by inhibiting renal micro-inflammation. **Bioscience reports**, 36(3), e00339, 2016.

YEH, T. C., SHIN, C. S., CHEN, H. H., LAI, C. C., SUN, G. C., TSENG, C. J., & CHENG, P. W. Resveratrol regulates blood pressure by enhancing AMPK signaling to downregulate a Rac1-derived NADPH oxidase in the central nervous system. **Journal of applied physiology**, 125(1), 40–48, 2018.

YI, Q. Y., QI, J., YU, X. J., LI, H. B., ZHANG, Y., SU, Q., SHI, T., ZHANG, D. M., GUO, J., FENG, Z. P., WANG, M. L., ZHU, G. Q., LIU, J. J., SHI, X. L., & KANG, Y. M. Paraventricular Nucleus Infusion of Epigallocatechin-3-O-Gallate Improves Renovascular Hypertension. **Cardiovascular toxicology**, 16(3), 276–285, 2016.

ZENG, W.-Z.; MARSHALL, K. L.; MIN, S.; DAOU, I.; CHAPLEAU, M. W.; ABBOUD, F. M.; LIBERLES, S. D.; PATAPOUTIAN, A. PIEZO<sub>2</sub> mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. **Science**, v. 362, n. 6413, p. 464-467, 0036-8075, 2018.