

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas medicinais com atividade sobre a pressão arterial

Ana Rita Mota Romana

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Santos Serrano,
Categoria Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas medicinais com atividade sobre a pressão arterial

Ana Rita Mota Romana

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Santos Serrano,
Categoria Professor Auxiliar

2022

Resumo

Nesta monografia é abordado o conceito de pressão arterial e a importância do seu controle, isto porque este mecanismo fisiológico é de extrema importância para a manutenção da homeostasia corporal e interfere com muitos outros mecanismos. A pressão arterial quando não controlada torna-se também na chave para o desenvolvimento de hipertensão.

Nesse sentido, descreve-se também o conceito de hipertensão e a sua importância, na medida que, pode desencadear o desenvolvimento de outras patologias potencialmente fatais, nomeadamente doenças cardiovasculares. Para além disso, é feita a sua classificação, distinguindo-se a hipertensão de origem secundária, onde a causa é identificável e o tratamento da causa leva ao desaparecimento da hipertensão; e a hipertensão de origem desconhecida (hipertensão primária ou essencial), onde a etiologia está mais associada a causas genéticas e multifatoriais.

Posteriormente, é realizada uma análise epidemiológica, isto porque é uma doença que ataca milhões de pessoas no mundo e é um dos principais contribuidores para mortalidade mundial. Seguidamente, são analisados os mecanismos fisiopatológicos associados a esta doença, dando destaque ao sistema nervoso simpático, eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona, endotélio e sistema renal.

No que diz respeito ao tratamento, é feita uma breve abordagem às medidas terapêuticas não farmacológicas, mas dado mais ênfase à terapêutica farmacológica atual; descrevendo as classes farmacológicas mais utilizadas (inibidores da enzima conversora da angiotensina/antagonistas do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos), assim como, as normas atuais da prática clínica onde estes fármacos se encontram inseridos.

Finalmente, neste artigo de revisão bibliográfica são identificadas sete espécies de plantas (*Allium sativum*, *Coriandrum sativum*, *Nigella sativa*, *Hibiscus sabdariffa*, *Zingiber officinale*, *Coptis chinensis*, *Rauwolfia serpentina*) com potenciais benefícios na terapêutica da hipertensão. Estas espécies são analisadas de forma a identificar os seus mecanismos de ação, a sua eficácia e segurança, tendo por base estudos já publicados.

Palavras-chave: Pressão arterial; Plantas Medicinais; Hipertensão; Fitoterapia;
Mecanismos de Ação

Abstract

This monograph addresses the concept of blood pressure and the importance of its control, because this physiological mechanism is extremely important for the maintenance of body homeostasis and interferes with many other mechanisms. Blood pressure when uncontrolled also becomes the key to the development of hypertension.

In this sense, the concept of hypertension and its importance are described below, as it can trigger the development of other potentially fatal pathologies, namely cardiovascular diseases. In addition, this disease is classified in its two categories, distinguishing hypertension of secondary origin, where the cause is identifiable and the treatment of the cause leads to the disappearance of the disease; and hypertension of unknown origin (primary or essential hypertension), where the etiology is highly associated with genetic and multifactorial causes.

Subsequently, an epidemiological analysis is carried out, because this is a disease that affects millions of people around the world and is one of the main contributors to global mortality. Then, the pathophysiological mechanisms associated with this disease are analyzed, emphasizing the role of the sympathetic nervous system, Renin-Angiotensin-Aldosterone system, endothelium and renal system.

With regard to treatment, a brief approach is given to non-pharmacological therapeutic measures, but more emphasis is given to current pharmacological treatments; describing the most used pharmacological classes (angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists, beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers and diuretics), as well as the current norms of clinical practice where these drugs are inserted in.

Finally, this literature review article identifies seven plant species (*Allium sativum*, *Coriandrum sativum*, *Nigella sativa*, *Hibiscus sabdariffa*, *Zingiber officinale*, *Coptis chinensis*, *Rauwolfia serpentina*) with potential benefits in the treatment of hypertension. These species are analyzed in order to identify their mechanisms of action, their efficacy and safety, based on previously published studies.

Keywords: Blood Pressure; Medicinal Plants; Hypertension; Phytotherapy; Mechanism of Action

Índice:

1	Introdução	5
2	Objetivos	6
3	Metodologia	7
4	Pressão arterial	8
4.1	Definição	8
4.2	Importância do controlo da pressão arterial	8
5	Hipertensão	9
5.1	Definição	9
5.2	Importância clínica e classificação	9
5.3	Epidemiologia	10
5.4	Fisiopatologia.....	11
5.4.1	Importância do Sódio	12
5.4.2	O papel do Endotélio	12
5.4.3	Eixo RAA - Renina–Angiotensina–Aldosterona	13
5.4.4	Péptido Natriurético Auricular (ANP)	14
5.4.5	Sistema Nervoso Simpático	15
5.5	Terapêutica atual	16
5.5.1	Terapêutica Não Farmacológica	16
5.5.2	Terapêutica Farmacológica	17
5.5.2.1	Classes Farmacológicas Utilizadas	17
5.5.2.2	Abordagem Clínica da Terapêutica	19
6	Plantas e produtos vegetais com potencial no controlo da pressão arterial	20
6.1	<i>Allium sativum</i> (Família: <i>Alliaceae/Liliaceae</i> ; Designação comum: Alho)	20
6.2	<i>Coriandrum sativum</i> (Família: <i>Umbelliferae/Apiaceae</i> ; Designação Comum: Coentros).....	22
6.3	<i>Nigella sativa</i> (Família: <i>Ranunculaceae</i> ; Designação comum: <i>Seed of Blessing</i> , Cominho Negro).....	24
6.4	<i>Hibiscus sabdariffa</i> (Família: <i>Malvaceae</i> ; Designação Comum: Hibisco, Roselle)	26
6.5	<i>Zingiber officinale</i> (Família: <i>Zingiberaceae</i> ; Designação Comum: Gengibre).. ..	28
6.6	<i>Coptis chinensis</i> (Família: <i>Ranunculaceae</i> , Designação Comum: Fio de ouro chinês).....	29
6.7	<i>Rauwolfia serpentina</i> (Família: <i>Apocynaceae/Dogbane</i> ; Designação Comum: <i>Devil Pepper</i> , Raiz de Cobra Indiana)	30
7	Considerações Finais	32
	Referências Bibliográficas	33

1 Introdução

A pressão arterial é definida como a força exercida pelo sangue sobre as paredes das artérias.^[1] Um fluxo sanguíneo normal garante uma distribuição uniforme de nutrientes e oxigénio até às células, contribuindo para o funcionamento normal do organismo. Este fluxo sanguíneo adequado é conseguido através da dilatação ou constrição dos vasos sanguíneos.^[8] No entanto, quando o organismo não consegue controlar estas variações, pode surgir a patologia designada de hipertensão, que é definida como a pressão sanguínea excessiva exercida na parede das artérias de forma crónica.^[3]

A hipertensão é o fator de risco mais comum para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo considerada um grande contribuidor para mortalidade e incapacidade a nível mundial.^[5] É uma das maiores causas de morte prematura no mundo, havendo mais de mil milhões de pessoas no mundo com esta patologia.^[8]

Uma boa prevenção e tratamento adequado são a chave para reduzir o desenvolvimento desta patologia e outras tantas a ela associadas.^[5] É essencial o estudo dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão, entre os quais se destacam o sistema nervoso simpático, o eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona, o endotélio e o sistema renal, que regulam esses mecanismos.^[5]

É importante conhecer os fármacos utilizados na prática clínica que visam contrariar esses mecanismos fisiológicos e de que maneira o conseguem. Isto porque, de forma semelhante aos fármacos, existem plantas e produtos vegetais que poderão ser utilizados com o mesmo propósito, de forma eficaz, económica e segura.^{[21][22]}

De facto, a fitoterapia é utilizada desde a antiguidade para o tratamento de várias doenças e desde sempre se verificou que a descoberta e estudo de plantas se mostrou proveitosa no avanço da ciência no que toca a tratamentos inovadores. Portanto, com base em diversos estudos realizados ao longo dos anos, é importante evidenciar o seu potencial terapêutico e verificar a sua viabilidade para tratamento ou como adjuvante aos fármacos utilizados no tratamento desta patologia.^[32]

2 Objetivos

A presente monografia tem como finalidade apresentar uma revisão bibliográfica acerca de algumas plantas e produtos vegetais com efeito no controlo da pressão arterial.

São os principais objectivos deste trabalho a apresentação clínica e classificação da hipertensão, os mecanismos envolvidos na etiologia desta doença e o tratamento farmacológico utilizado atualmente. Seguidamente, uma comparação dos mecanismos de ação e eficácia de algumas plantas com os fármacos utilizados na prática clínica, assim como a pertinência da fitoterapia no tratamento da hipertensão.

Desta forma, foram utilizados artigos de revisão e estudos clínicos para tornar esta abordagem o mais completa possível.

3 Metodologia

Para o desenvolvimento do presente tema foi feita uma pesquisa bibliográfica através de bases de dados científicas como: PubMed, Google Scholar e Sciencedirect.

Nas bases de dados, a pesquisa incidiu principalmente em artigos de revisão (filtro: review), estudos e ensaios clínicos.

O período de pesquisa decorreu entre janeiro e junho de 2022, sendo que para a aquisição da informação na busca foram utilizadas algumas palavras-chave: Hypertension, Plants, Mechanisms of Action, Hypertension Treatment, *Allium sativum*, *Coriandrum sativum*, *Nigella sativa*, *Hibiscus sabdariffa*, *Zingiber officinale*, *Coptis chinensis*, *Rauwolfia serpentina*. As palavras-chave foram pesquisadas individualmente ou de forma combinada.

As referências bibliográficas consultadas para o desenvolvimento do presente tema abrangem desde a data de 2003 a 2022, tendo maior incidência nos últimos cinco anos.

4 Pressão arterial

4.1 Definição

A pressão arterial é definida como a força exercida pelo sangue sobre as paredes das artérias à medida que é bombeado pelo coração, sendo representada por dois valores. O primeiro valor é a pressão durante a contração do coração (pressão arterial sistólica) e o segundo valor a pressão durante o relaxamento do músculo cardíaco (pressão arterial diastólica).^[1]

4.2 Importância do controlo da pressão arterial

Um fluxo sanguíneo normal garante uma distribuição uniforme de nutrientes e oxigénio até às células, contribuindo desta forma para o funcionamento normal do organismo. Este fluxo sanguíneo adequado é conseguido através da dilatação ou constrição dos vasos sanguíneos, que se adaptam para manter uma pressão arterial normal ao longo do tempo.^[8]

Existem, contudo, variações na pressão arterial ao longo do dia, que podem ser provocadas por diversos fatores como atividade física, alimentação ou até mesmo stress.^[8]

No entanto, quando o organismo não consegue controlar estas variações, poderá existir uma desregulação crónica da pressão arterial. Quando a pressão arterial se mantém elevada durante grandes períodos de tempo podem surgir consequências negativas para o organismo, isto porque, há uma pressão maior do que o normal exercida sobre os vasos sanguíneos e sobre o coração. Quanto mais alta a pressão, maior força o coração tem de fazer para bombear o sangue.^[8] Este esforço contínuo pode causar rigidez e levar à perda de força para irrigar os principais órgãos.^[2]

5 Hipertensão

5.1 Definição

Hipertensão é definida como a pressão sanguínea excessiva exercida na parede das artérias, acima dos valores considerados normais, que ocorre de forma crônica. Um indivíduo é considerado hipertenso quando a sua pressão sistólica é igual ou superior a 140 mmHg, e/ou a pressão diastólica é igual ou superior a 90 mmHg. [3]

A hipertensão pode também ser definida como o valor de pressão arterial a partir do qual se constata que os benefícios de iniciar terapêutica farmacológica ou não farmacológica ultrapassam os riscos associados ao tratamento, segundo as Guidelines para o tratamento da hipertensão, publicadas em 2018 pela Sociedade de Cardiologia Europeia. [4]

5.2 Importância clínica e classificação

A hipertensão é o fator de risco mais comum para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, (incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença coronária); insuficiência renal crônica e perda ou diminuição das funções cognitivas; sendo considerada um grande contribuidor para mortalidade e incapacidade a nível mundial. [5]

Uma boa prevenção e tratamento adequado são a chave para reduzir o desenvolvimento de patologias associadas à hipertensão e promover a longevidade. [5]

No entanto, como se trata de uma doença assintomática durante os primeiros 10 a 15 anos do seu aparecimento, torna-se difícil o seu diagnóstico e tratamento precoce. [6]

Nesse sentido, torna-se importante entender a origem do seu aparecimento, isto porque diversas etiologias podem estar subjacentes ao aumento crônico da pressão arterial. [5]

A hipertensão pode ser de origem secundária quando a sua causa é identificável, sendo que nestes casos, tratando a causa do aumento da pressão arterial ocorre progressivamente um regresso a valores normotensivos. [6]

Por outro lado, e na maioria dos casos (90–95%), a sua origem é desconhecida, sendo esta chamada de hipertensão primária ou essencial. [7] A este tipo de hipertensão está

associada uma etiologia genética multifatorial, já que 35% a 50% dos doentes hipertensos possuem um historial familiar de hipertensão. [5]

Antes de implementar um plano de medidas farmacológicas ou não farmacológicas eficazes para combater um quadro de hipertensão, é necessário fazer uma avaliação inicial do estado do doente. Nessa avaliação é feita uma medição dos valores de pressão arterial, e classificação dos mesmos.

Desta forma, a pressão arterial classifica-se como ideal abaixo dos 120/80 mmHg; normal entre os 120-129 mmHg (sistólica) e/ou 80-84 mmHg (diastólica); Normal alta entre os 130-139 mmHg (sistólica) e/ou 85-89 mmHg (diastólica). Classifica-se como hipertensão de Grau I quando os valores estão entre 140-159 mmHg (sistólica) e/ou 90-99 mmHg (diastólica); de Grau II quando os valores estão entre 160-179 mmHg (sistólica) e/ou 100-109 mmHg (diastólica) e de Grau III quando os valores são ≥ 180 mmHg (sistólica) e/ou ≥ 110 mmHg (diastólica). A hipertensão sistólica isolada ocorre quando a pressão sistólica é igual ou superior a 140 mmHg mas a diastólica se mantém abaixo dos 90 mmHg. [4]

Após atribuição da classificação, é identificado o risco cardiovascular do doente, possíveis causas secundárias à hipertensão, danos existentes a órgãos, presença de comorbilidades, incluindo doenças cardiovasculares já existentes ou doença renal instalada, para que, em suma, seja possível escolher a opção terapêutica mais adequada para cada doente. [5]

5.3 Epidemiologia

A hipertensão é uma das maiores causas de morte prematura no mundo, com uma incidência de cerca de 1 em cada 4 homens e 1 em cada 5 mulheres, perfazendo mais de mil milhões de pessoas no mundo com esta patologia. [8]

De acordo com um estudo realizado pela Imperial College London e a Organização Mundial da Saúde, publicado no The Lancet em 2021 que cobriu o período entre 1990-2019, foi possível analisar os dados referentes a medições de pressão arterial e tratamentos da patologia de mais de 100 milhões de pessoas entre os 30-79 anos em 184 países. Neste estudo verificou-se que houve pouca alteração na incidência da hipertensão globalmente, mas que houve uma alteração das populações mais afetadas. Sendo que atualmente a patologia se encontra mais proeminente em países com médio

a baixo poder económico. Comprovando-se este facto em 2019, quando se concluiu que cerca de 82% da população mundial com hipertensão pertencia a estes países ^[9]

Como resultado, em 2019, países como o Canadá, Peru e Suíça tinham das prevalências mais baixas desta doença, quando comparadas com República Dominicana e Jamaica que tinham as taxas mais altas de incidência para hipertensão em mulheres e Hungria e Polónia em homens. Sendo o Paraguai o país com a taxa mais alta de incidência em ambos os sexos. ^[9]

No que toca ao tratamento, cerca de 580 milhões de pessoas (41% mulheres e 51% homens) nunca foram sequer diagnosticadas e 720 milhões de pessoas (53% mulheres e 62% homens) não recebem o tratamento necessário para tratar a sua condição. Destacando-se a população da África Subsariana, centro, sul e sudeste asiáticos e ilhas do Pacífico como as menos prováveis de receber medicação. Portugal, por outro lado, destaca-se em oitavo lugar no top 10 dos países com maior taxa de tratamento em 2019 para as mulheres com hipertensão (71%). ^[9]

O estudo concluiu também que o número de adultos com hipertensão, compreendidos entre as idades referidas anteriormente, aumentou de 650 milhões para 1.28 mil milhões nos últimos 30 anos. ^[9]

No que diz respeito a valores médios globais de pressão arterial, em 2015, rondavam os 127.0mmHg (pressão sistólica) e 78.7mmHg (pressão diastólica) para homens acima dos 18 anos e os 122.3mmHg (pressão sistólica) e 76.7mmHg (pressão diastólica) para mulheres da mesma idade. ^[10]

Em suma, existe uma grande preocupação com a co-relação entre o baixo estatuto socioeconómico e a prevalência de hipertensão, tendo se verificado que este fenómeno ocorre dentro e entre países. ^[5]

5.4 Fisiopatologia

Embora a verdadeira causa da hipertensão primária continue a ser desconhecida, sabe-se que a componente genética, ambiental e as suas interações desempenham um papel importante no desenvolvimento desta patologia. ^[11] Existem diversos mecanismos relacionados com o desenvolvimento de hipertensão, sendo que o sistema nervoso simpático, o eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona, o endotélio e o sistema renal,

especialmente no que diz respeito à regulação da reabsorção de sódio, regulam esses mecanismos, sendo importantes para compreender a fisiologia desta patologia. [5]

5.4.1 Importância do Sódio

Concentrações altas de sódio promovem retenção de água/fluidos o que, por sua vez, leva a um aumento da volêmia e da pressão arterial. [14]

No entanto, em indivíduos normotensos, um aumento do sódio é compensado hemodinamicamente através da redução da resistência vascular periférica e renal e com um aumento da produção de óxido nítrico (um vasodilatador) pelo endotélio. Estas mudanças garantem que a pressão arterial permanece dentro dos valores considerados normais. [5]

Sendo o endotélio responsável pela produção de um importante vasodilatador, isto significa que uma disfunção do mesmo é considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de sensibilidade ao sódio e consequentemente hipertensão. Concomitantemente, sabe-se que a ingestão crônica de sal pode ser uma das causas do desenvolvimento de disfunção endotelial, que irá afetar a microbiota intestinal e causar um aumento das células *T helper 17* levando ao aparecimento desta sensibilidade ao sódio. [5]

Esta sensibilidade é caracterizada por uma elevação da pressão arterial sistólica de pelo menos 10 mmHg, algumas horas após a ingestão de 5 ou mais gramas de sódio. [5]

Em resposta a uma alta dose deste sal, os indivíduos com esta sensibilidade tendem a produzir, de forma excessiva, o fator de crescimento β (TGF- β), que leva ao aumento do risco de fibrose e stress oxidativo. O stress oxidativo, por sua vez, ainda limita mais a biodisponibilidade do óxido nítrico, tornando mais difícil o controlo da pressão arterial. [5]

Tendo desta forma sódio um papel importante no desenrolar de uma patologia como a hipertensão.

5.4.2 O papel do Endotélio

Como já mencionado, o endotélio é responsável pela regulação do tónus vascular, isto porque produz algumas substâncias vasoativas, sendo uma das mais importantes o óxido nítrico, que ajuda na regulação da pressão arterial. [5]

O óxido nítrico libertado pelas células endoteliais causa o relaxamento do tecido muscular liso dos vasos, logo, o resultado da interrupção na produção deste vasodilatador é um aumento da contração da musculatura vascular e conseqüentemente da pressão arterial. [5]

Para além do óxido nítrico, as células endoteliais produzem também outros vasodilatadores, como a prostaciclina, e vasoconstrictores como a endotelina-1 (ET-1), angiotensina II (produzida localmente nos vasos), tromboxano A2 e prostaglandina A2. [5]

Simultaneamente, são libertadas, por outros tipos de células, variadas substâncias vasodilatadoras, como a adrenomedulina e a substância P, cuja função primária é também aumentar a libertação de óxido nítrico pelas células endoteliais. [5]

Sabe-se que uma redução na síntese de óxido nítrico tem conseqüências a diversos níveis, podendo levar a um decréscimo na excreção renal de sódio ou mesmo aumentar a sua reabsorção, através do aumento da resistência vascular renal. Pode também levar a um aumento em Renina que, por sua vez, leva a um aumento da produção de Angiotensina II. Simultaneamente, uma redução na produção de óxido nítrico pode causar uma sensibilidade acrescida da vasculatura renal a vasoconstrictores como a Angiotensina II ou norepinefrina. [12]

Desta forma, o equilíbrio entre o óxido nítrico, a endotelina-1 e todas as restantes substâncias vasoativas mencionadas vão determinar o efeito que o endotélio terá no controlo da pressão arterial. [5]

5.4.3 Eixo RAA - Renina–Angiotensina–Aldosterona

O eixo Renina–Angiotensina–Aldosterona desempenha um papel essencial na regulação da homeostasia da pressão-volume no rim. Em estados de depleção de volume este sistema é responsável por manter a perfusão do rim, por outro lado, em situações de expansão de volume este sistema é suprimido. A renina e seu precursor, pré-renina, são sintetizadas e armazenadas nas células justaglomerulares do rim e são secretadas em resposta a estímulos, sendo que a principal função da renina é transformar o angiotensinogénio em angiotensina I e logo após, a enzima conversora da angiotensina (ACE) fraciona a angiotensina I em angiotensina II. [5]

A angiotensina II, por sua vez, estimula a contração vascular e hipertrofia, aumenta a contratilidade cardíaca, estimula o sistema nervoso simpático, aumenta a sede e a liberação de vasopressina e estimula a síntese e liberação de aldosterona. [11]

Além do efeito sistêmico de vasoconstrição, a Angiotensina II também causa vasoconstrição no interior do rim, levando à diminuição do volume sanguíneo e aumento da resistência vascular. Aumenta, simultaneamente, a reabsorção de sódio, não só através da aldosterona, mas também porque atua diretamente nos túbulos proximais renais e aumenta a sensibilidade do feedback tubuloglomerular. [11]

A angiotensina II é associada também a disfunções endoteliais e a efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos mediados pelo stress oxidativo, resultando em danos renais, cardíacos e vasculares. Assim, este vasoconstritor está estreitamente relacionado com danos em órgãos, característico da patologia da hipertensão. [5]

A enzima conversora da angiotensina II (ACE2) surge com um papel modulador na fisiopatologia da hipertensão, doença cardiovascular e renal, por metabolizar a angiotensina II a angiotensina-(1-7) que induz vasodilatação sistêmica e regional, diurese e natriurese, além de exercer efeitos anti-proliferativos e anti-crescimento nas células do tecido vascular, nos miócitos, fibroblastos e nas células glomerulares e tubulares proximais. [5]

Por fim, a aldosterona desempenha a sua ação ao ligar-se ao recetor mineralocorticoide, induzindo ativação dos canais de sódio epiteliais (ENaC) resultando na estimulação da reabsorção renal de sódio nos ductos coletores. A aldosterona também desempenha efeitos não epiteliais que contribuem para a disfunção deste tecido, para a vasoconstrição e hipertensão, tais como estimulação da proliferação celular do tecido vascular, deposição de matriz extracelular nos vasos, remodelamento vascular, fibrose e aumento do stress oxidativo. [5]

5.4.4 Péptido Natriurético Auricular (ANP)

Existem três tipos de péptidos natriuréticos, o péptido natriurético auricular (ANP) e o péptido natriurético cerebral (BNP) que são produzidos pelos cardiomiócitos auriculares e ventriculares respetivamente, e o péptido natriurético tipo C (CNP) produzido principalmente pelo sistema nervoso central, endotélio, osso e sistema reprodutor [13] e que atua principalmente na vasodilatação.

Já os péptidos natriuréticos auricular e cerebral são libertados em resposta a situações de sobrecarga de pressão e/ou expansão do volume^[13] e atuam reduzindo a resistência vascular, aumentando a natriurese (excreção de sódio),^[12] mantendo a homeostasia do eixo renina-angiotensina-aldosterona e a regulando o sistema nervoso simpático^[13] de modo que, o volume sanguíneo diminui e como consequência diminui a pressão arterial.

De forma mais detalhada, os peptídeos natriuréticos impulsionam a filtração glomerular e o péptido natriurético auricular, mais especificamente, inibe a reabsorção de sódio diretamente a nível tubular ou indiretamente via alterações no fluxo sanguíneo medular e inibindo a formação de hormonas anti-natriuréticas como a Angiotensina II e a aldosterona. Estas ações foram confirmadas quando se verificou que um grupo de ratinhos transgênicos que libertavam de forma excessiva péptido natriurético auricular eram hipotensos quando comparados com ratinhos sem expressão de ANP que desenvolveram uma sensibilidade ao sódio, assim como, não conseguiam suprimir de forma adequada o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Mostrando que défices em péptido natriurético auricular ou dos seus recetores podem levar ao desenvolvimento de hipertensão com sensibilidade ao sódio.^[12]

5.4.5 Sistema Nervoso Simpático

Em condições normais o sistema nervoso autónomo, composto pelo sistema nervoso simpático, parassimpático e entérico, fazem ajustes ao fluxo sanguíneo e débito cardíaco de forma a responder a necessidades metabólicas e termorreguladoras.

O sistema nervoso simpático é ativado quando barorreceptores, localizados nos vasos sanguíneos e coração, sentem alterações de pressão. Desta forma, quando há diminuição da pressão arterial, o sistema nervoso simpático é ativado de modo a libertar epinefrina e norepinefrina. Estas substâncias provocam uma vasoconstrição periférica nos vasos e simultaneamente aumentam o débito cardíaco.^[15]

Para além disso, o sistema nervoso simpático provoca uma constrição das arteríolas aferentes renais de forma a ativar o eixo renina-angiotensina-aldosterona. O resultado destas ações é um aumento da pressão arterial.^[15]

De facto, os efeitos da ativação do sistema nervoso simpático são mediados por neurotransmissores adrenérgicos (dopamina, epinefrina e norepinefrina) com propriedades vasoconstritoras. Estes neurotransmissores têm ação não só nos vasos,

como também no coração e rins. Promovendo, adicionalmente, a libertação de renina e a retenção de sódio. [15]

A hipertensão é frequentemente iniciada por uma hiperatividade do sistema nervoso simpático, possivelmente relacionada com fatores genéticos, familiares ou ambientais. Outros potenciais fatores envolvidos incluem estados emocionais de stress, hábitos tabágicos, consumo excessivo de álcool, fármacos, obesidade ou disfunção dos barorreceptores. A ativação do eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona, através da elevação do angiotensinogénio ou de níveis altos de renina contribuem para elevados níveis de angiotensina II que, por mecanismos de feedback, estimulam igualmente o sistema nervoso simpático. [11]

Um estado sobreativação do sistema nervoso simpático constante (presente na hipertensão de forma proporcional à gravidade da patologia) está associado a um aumento da frequência cardíaca que promove o aparecimento de alterações ao nível do coração e vasos que podem conduzir a arritmias e hipertrofia ventricular esquerda. [15]

5.5 Terapêutica atual

A hipertensão é uma patologia que afeta cerca de um terço da população mundial adulta e é uma das maiores causas de morte prematura apesar dos avanços verificados a nível de tratamentos farmacológicos. Assim, as alterações do estilo de vida apresentam-se como uma forma igualmente importante na prevenção e como coadjuvante do tratamento desta patologia. [16]

5.5.1 Terapêutica Não Farmacológica

De facto, mudanças no estilo de vida têm a capacidade de prevenir ou atrasar o desenvolvimento de hipertensão e reduzir o risco cardiovascular. Concomitantemente, previnem ou atrasam a necessidade de recorrer a terapêuticas farmacológicas em doentes com hipertensão de grau 1 e potenciam o efeito anti-hipertensivo dos fármacos. [4]

A restrição do consumo de sódio faz parte de uma das medidas do tratamento não farmacológico recomendado, tendo se verificado que em doentes com hipertensão controlada, uma restrição de sódio reduziu o número ou dose de fármacos necessários para diminuir a pressão arterial. Deste modo, as Guidelines ESC/ESH (European

Society of Cardiology/European Society of Hypertension) de 2018 recomendam que o consumo diário de sódio seja de cerca de 2.0 g, o que equivale a 5.0 g de sal por dia.^[4]

O consumo moderado de álcool é também recomendado, para homens hipertensos o consumo semanal de bebidas alcoólicas recomendado é de 14 unidades e para mulheres hipertensas é de 8 unidades (1 unidade equivale a 125 mL de vinho ou 250 mL de cerveja).^[4]

Doentes hipertensos são aconselhados a seguirem uma dieta saudável e equilibrada, composta de legumes, vegetais, fruta, produtos lácteos com baixo teor de gordura, cereais integrais, peixe, e gorduras insaturadas para além de, diminuir o consumo de carnes vermelhas e gorduras saturadas. No que diz respeito ao café, de facto, a cafeína mostrou exercer um aumento da pressão arterial. No entanto, o consumo de café também foi associado a benefícios cardiovasculares, assim como, o chá verde e o chá preto, que mostraram uma pequena redução dos valores de pressão arterial.^[4]

A redução do peso é aconselhada a indivíduos hipertensos que sejam obesos ou tenham excesso de peso, de forma a, controlar os fatores de risco metabólicos. Ainda não foi encontrado um Índice de Massa Corporal ideal, pelo que a manutenção de um peso saudável e de um perímetro abdominal adequado (<94 cm para homens e <80 cm para mulheres) é o mais importante para prevenção da hipertensão e/ou para redução da pressão arterial em doentes que já possuam a patologia. Perda de peso também mostrou melhorar a eficácia dos fármacos anti-hipertensivos e reduzir o risco cardiovascular.^[4]

Estudos epidemiológicos sugerem que o exercício físico aeróbio praticado de forma regular se mostrou benéfico para prevenção e tratamento da hipertensão, redução do risco cardiovascular e redução da mortalidade em geral. Doentes hipertensos são aconselhados portanto, a praticar pelos menos 30 minutos de exercício aeróbio moderado (caminhadas, corridas, natação) durante 5 a 7 dias por semana.^[4]

Por último, a cessação tabágica é de extrema importância, visto que o tabaco contribui para o desenvolvimento de hipertensão e doenças cardiovasculares.^[4]

5.5.2 Terapêutica Farmacológica

5.5.2.1 Classes Farmacológicas Utilizadas

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) são classes de fármacos sempre presentes na terapêutica

farmacológica da hipertensão. Sendo os IECA responsáveis pelo bloqueio da conversão da angiotensina I em angiotensina II (que tem ação vasoconstritora) e os ARA por bloquear os recetores da angiotensina II. Este bloqueio reduz a aldosterona secretada e reduz a resistência vascular periférica, diminuindo a pressão arterial. ^[17]

Os bloqueadores Beta-Adrenérgicos, por sua vez, têm como função bloquear os recetores adrenérgicos β_1 presentes no tecido cardíaco, o que resulta numa redução da frequência e contratilidade cardíaca, podendo alguns, como o carvedilol e o nebivolol, ter um efeito vasodilatador adicional. ^[17]

Os bloqueadores dos canais de cálcio ligam-se à subunidade α_1 dos canais de cálcio na membrana celular do tecido muscular e reduzem o fluxo de cálcio que passa pelos canais, diminuindo a concentração citosólica de cálcio, que leva a uma menor contratilidade do músculo. Os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos são mais específicos para tecido vascular liso, exercendo uma vasodilatação arterial com efeitos mais diminutos ao nível do músculo cardíaco, quando comparados com os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos. Estes últimos quando combinados com bloqueadores beta adrenérgicos podem provocar atrasos ou bloqueios na condução aurículo-ventricular. ^[17]

Outra classe igualmente importante no tratamento da hipertensão são os diuréticos tiazídicos, que atuam no transportador de sódio/cloro no túbulo distal do nefrónio (responsável por 5% da reabsorção total de sódio). Estes fármacos reduzem a pressão arterial porque despoletam a natriurese, levando a uma diminuição da volémia. Já os diuréticos da ansa inibem o cotransportador de sódio/potássio/cloro na membrana apical das células epiteliais tubulares do rim, localizadas na porção ascendente da ansa de Henle (responsável por 25% da reabsorção total de sódio). No entanto, pelo facto dos diuréticos da ansa terem um tempo de ação mais curto que os diuréticos tiazídicos são, por norma, menos utilizados na prática clínica. ^[17]

Os bloqueadores dos Recetores Mineralocorticóides impedem que a aldosterona se ligue ao recetor mineralocorticóide, levando a uma redução da reabsorção de sódio e consequentemente uma diminuição da pressão arterial. Como exemplos destes fármacos temos a espironolactona utilizada em última linha no terapêutica da hipertensão. ^[17]

Outros fármacos como os vasodilatadores diretos orais (hidralazina e minoxidil) e agonistas α (clonidina e guanfacina) podem também ser utilizados para o tratamento da hipertensão, apesar de não serem a primeira escolha na prática clínica. [17]

5.5.2.2 Abordagem Clínica da Terapêutica

As abordagens farmacológicas para o tratamento da hipertensão, por recomendação da Organização Mundial de Saúde (WHO), devem ser iniciadas quando a pressão arterial sistólica é igual ou superior a 140 mmHg ou quando a pressão arterial diastólica é igual ou superior a 90 mmHg. Em indivíduos com patologias cardiovasculares existentes ou fatores de alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como diabetes mellitus ou doença renal crônica, o tratamento farmacológico é iniciado quando a pressão arterial sistólica se encontra entre 130-139 mmHg. [14]

Segundo as Guidelines ESC/ESH de 2018 para o tratamento de hipertensão não complicada, a terapêutica inicial consiste então na combinação de um IECA ou ARA com um bloqueador dos canais de cálcio ou um diurético. [4]

Sendo a primeira abordagem insuficiente para manter os valores da pressão arterial dentro dos objetivos, deve evoluir-se para a segunda linha de tratamento, que consiste numa terapêutica tripla onde há combinação de um IECA ou ARA com um bloqueador dos canais de cálcio e adicionalmente um diurético. [4]

Em terceira linha adiciona-se à terapêutica tripla a espironolactona ou outro diurético, bloqueador alfa ou bloqueador beta. Os bloqueadores beta podem ser considerados em qualquer fase do tratamento, quando exista uma condição como falência cardíaca, angina, fibrilhação auricular ou em caso de gravidez que justifique o seu uso. [4]

Sempre que exista ou surja uma condição que possa afetar a eficácia da terapêutica, seja o caso de doença renal crônica, doença coronária, entre outros, esta deve ser prontamente adaptada. [4]

6 Plantas e produtos vegetais com potencial no controlo da pressão arterial

No capítulo que se segue é feita uma breve análise de sete espécies de plantas e dos seus mecanismos de ação, para avaliar a sua eficácia no tratamento da hipertensão. Foram escolhidas algumas espécies mais estudadas, outras onde os efeitos não estão bem esclarecidos, terminando com uma espécie que foi utilizada nos Estados Unidos e Canadá para o tratamento desta patologia.

6.1 *Allium sativum* (Família: *Alliaceae/Liliaceae*; Designação comum: Alho)

Sendo uma das plantas reconhecidas pelos seus benefícios há mais de 5000 anos, o alho, de facto, sempre foi bastante usado por diversas culturas como condimento, alimento e pelas suas propriedades farmacológicas naturais.^[18]

Esta planta tem especial interesse pelos seus efeitos no tratamento de doenças cardiovasculares, mas destaca-se também por ter um efeito antioxidante, antibacteriano, anti-inflamatório, anticancerígeno e hipocolesterolémico.^[19]

Diversos constituintes químicos são responsáveis por estes efeitos benéficos, destacando-se os compostos organosulfurados, onde a alicina^[19] e S-alilcisteína são os compostos bioativos principais responsáveis pelo controlo da pressão arterial e dislipidemia.^[20]

Existem disponíveis diferentes tipos de preparações de alho, entre elas o alho cru, alho cozinhado, óleo de alho, alho em pó e extrato de alho maturado. A maioria dos estudos clínicos acerca dos efeitos do alho na pressão arterial foram feitos usando alho em pó ou extrato de alho maturado. Nestes ensaios, os efeitos secundários reportados por cerca de um terço dos participantes eram ligeiros e incluíam flatulência, refluxo e eructação nas primeiras semanas do ensaio. Apenas 4 a 6% revelavam perturbações intestinais mais graves com a dose terapêutica dos suplementos de alho usados.^[18] Sendo considerado no geral um suplemento de uso seguro.

Suplementos de alho equivalentes a mais de 4 g de alho cru ou 3 mg alicina devem ser evitados somente em doentes a fazer terapêuticas anti-retrovirais com inibidores da protease ou medicação anti-trombótica, devido a potenciais interações. ^[18]

Diferentes mecanismos de ação dos compostos organosulfurados do alho foram estudados, entre os quais a mediação do óxido nítrico intracelular, a produção de sulfeto de hidrogénio e o bloqueio da produção de angiotensina II, que promovem a vasodilatação e diminuição da pressão arterial. Destaca-se, no entanto, a ação vasodilatadora do alho dependente do endotélio e a produção de óxido nítrico. ^[18]

O extrato de alho maturado em cultura celular, mostrou prevenir o stress oxidativo das células endoteliais ao aumentar as concentrações de tióis antioxidantes, como a cisteína e a glutatona, assim como, mostrou normalizar a quantidade de óxido nítrico produzido pelo endotélio, através da prevenção do declínio dos níveis de BH4 (um cofator da produção de óxido nítrico). Níveis relevantes de BH4 previnem o desacoplamento do óxido nítrico e a geração de superóxido que contribui para evitar uma disfunção endotelial, além de reduzir a progressão de aterosclerose. ^[18]

Os polissulfitos do alho têm potencial para aumentar a produção de sulfeto de hidrogénio por vias enzimáticas e não enzimáticas, que leva ao aumento da síntese de óxido nítrico pelo endotélio que, como já é conhecido causa uma vasodilatação e diminuição da pressão arterial. ^[18]

O sulfeto de hidrogénio é também responsável por abrir os canais de potássio sensíveis ao ATP, que desta forma, leva ao relaxamento das células musculares lisas do tecido vascular, ^[18] atuando como vasodilatador e demonstrando, além disso, propriedades cardioprotetoras. ^[21]

Outro mecanismo de ação pelo qual o alho atua de forma a baixar a pressão arterial é através do bloqueio da produção de angiotensina II, inibindo a enzima conversora da angiotensina. No entanto, estudos realizados em culturas celulares e em animais mostraram que este efeito era sentido maioritariamente quando eram usadas preparações de alho cru, que em tecidos humanos têm baixa biodisponibilidade, tornando este efeito menos relevante. ^[18]

De forma a comprovar os efeitos do alho na hipertensão foi realizado um estudo em 2013 onde foram observados os efeitos do alho em comparação com o atenolol em

termos de duração e dose-dependente em doentes com hipertensão grau I durante 24 semanas.^[21]

Os doentes deste estudo tinham sido recentemente diagnosticados e foram divididos em 7 grupos (nomeados de A a G) cada um com 30 participantes. Nos grupos de A a E os doentes receberam diariamente doses de 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg and 1500 mg, respetivamente. O grupo F recebeu 100 mg de atenolol por dia e o grupo G recebeu placebo.^[21]

Verificou-se então que no fim das 24 semanas houve uma redução de 7.6 mmHg na pressão arterial sistólica e 6.27 mmHg na diastólica com a administração de alho. Em comparação, os doentes que receberam o atenolol demonstraram uma redução de 9.2 mmHg na pressão arterial sistólica e 9.1 mmHg na diastólica.^[21]

Em 2015 foi feita uma meta-análise incluindo sete ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo onde novamente o alho demonstrou uma diminuição da pressão arterial, sendo que reduziu em 6.71 mmHg a pressão arterial sistólica e em 4.79 mmHg a diastólica em cerca de 8 a 12 semanas, que foi a duração média dos ensaios. Sendo que durante os ensaios os doentes demonstraram uma boa tolerância ao tratamento.^[22]

Desta forma, é possível afirmar que o alho é um bom adjuvante ou mesmo alternativa à terapêutica atual para a hipertensão^[21], sendo também uma alternativa potencialmente mais económica^[22] que as disponíveis neste momento. Por outro lado, existe uma falta de uniformidade e consenso entre os estudos no que toca ao tipo de preparação de alho mais eficaz e nesse sentido seria importante realizar mais estudos, estudos com maior duração e com uma preparação de alho definida de forma concordante.

6.2 *Coriandrum sativum* (Família: *Umbelliferae/Apiaceae*; Designação Comum: Coentros)

O fruto e folhas desta planta são usadas convencionalmente na cozinha tradicional portuguesa e simultaneamente no tratamento de doenças cardiovasculares e gastrointestinais. Os seus óleos são usados também em algumas formulações de cosmética.^[19]

No que diz respeito às doenças gastrointestinais, *C. sativum*, exerce o seu efeito ao nível da flatulência, diarreia, dispepsia, anorexia e vômitos. Possui também efeitos analgésicos, antissépticos, antidiabéticos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares e relaxantes ao nível do sistema nervoso central. Possui como principais constituintes ativos linalol, acetato de geranila e gama-terpineno, responsáveis pelos efeitos mencionados. [19]

Até à data ainda não existem ensaios clínicos de forma a avaliar os seus efeitos sobre a pressão arterial, no entanto existem diversos estudos em animais que o demonstram. [19]

Esta planta exerce sobretudo um efeito diurético e vasodilatador através do bloqueio dos canais de cálcio, que lhe permite reduzir a pressão arterial. [19]

De facto, o extrato das sementes dos coentros foi estudado em ratos anestesiados e os resultados mostraram um aumento da excreção de urina dose-dependente, confirmando o efeito diurético mencionado. Simultaneamente, a excreção de eletrólitos (Na^+ , K^+ e Cl^-) [24] e a taxa de filtração glomerular também aumentaram de forma dose-dependente, revelando um efeito semelhante ao fármaco furosemida, muito utilizado na prática clínica atual. [23]

O extrato aquoso-metanólico do seu fruto revelou um efeito vasodilatador mediado por uma combinação de mecanismos dependentes do endotélio (efeitos colinérgicos) e independentes do endotélio (bloqueio dos canais de cálcio). [23]

De forma a comprovar o bloqueio dos canais de cálcio, um estudo publicado em 2009 começou por testar o efeito dos coentros em contrações musculares induzidas por altas concentrações potássio, que em contexto normal, iriam provocar uma abertura dos canais de cálcio e o fluxo lento deste ião iria causar a contração muscular. O resultado, no entanto, foi um relaxamento muscular devido ao bloqueio destes canais por parte dos coentros. [25]

Por outro lado, este estudo procurou também verificar o efeito colinérgico desta planta. Para tal, os efeitos dos coentros foram testados em tecidos do coração e de aorta de porquinho da Índia e coelho e o que se verificou foi um relaxamento das contrações provocadas tanto pelo excedente de potássio, como pela fenilefrina, semelhante ao mecanismo de ação do fármaco verapamilo. Mostrando desta forma o efeito colinérgico e bloqueador dos canais de cálcio de *C. Sativum*. [25]

Em toda a instância, administração intravenosa, utilizada nestes estudos, não poderá ser comparada à administração oral, uma vez que, uma administração IV tem capacidade de evitar a passagem e ligação dos componentes ativos desta planta ao trato gastrointestinal, evitando os possíveis problemas de biodisponibilidade sistémica devido a processos de absorção e excreção, que poderão influenciar os efeitos farmacológicos pretendidos. [24]

Nesse sentido, é essencial a realização de mais estudos, e posteriormente, ensaios clínicos, para testar, não só a viabilidade da administração por via oral, como também a veracidade destes efeitos vasodilatadores e diuréticos em tecidos humanos.

6.3 *Nigella sativa* (Família: *Ranunculaceae*; Designação comum: *Seed of Blessing*, Cominho Negro)

Utilizada durante séculos na gastronomia da Europa, Médio Oriente, África, sul e sudoeste asiático^[30], *Nigella sativa*, apresenta simultaneamente outros propósitos. Tendo o extrato das suas sementes e o seu óleo efeitos benéficos no controlo da diabetes, hipertensão, inflamação, complicações cardiovasculares, distúrbios hepáticos e renais, artrite e cancro. [26]

Esta planta, conhecida como semente negra (“black seed”), encontra-se mencionada na Bíblia, descrita por Hipócrates e Dioscórides e é designada em latim por ‘Panacea’, que significa “remédio para todos os males”. [26]

As suas ações benéficas devem-se aos seus vários constituintes, entre os quais o timol, timoquinona, α -hederina, óleos essenciais, flavonóides, antioxidantes, alcalóides e saponinas, destes destaca-se a timoquinona como constituinte bioativo principal. [19]

No controlo da pressão arterial, o cominho negro demonstra efeitos diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, vasodilatadores, inibidores do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e [27] do stress oxidativo. [26]

No que diz respeito ao efeito diurético, as sementes desta planta mostraram aumentar a ureia, cálcio, sódio e potássio na urina de ratos, assim como, se verificou aumentada a filtração renal e capacidade de produção de urina. [30]

Já na diminuição do stress oxidativo, foi verificado que a timoquinona usada no tratamento de ratos inibiu a produção de radicais de superóxido, diminuiu a creatinina

elevada e aumentou, concomitantemente, a taxa de filtração glomerular.^[26] Este composto bioativo antioxidante poderá também ser responsável pela diminuição da glicose e lípidos no sangue.^[28]

O timol, outro composto ativo do cominho preto, é responsável pelo bloqueio dos canais de cálcio. Foi demonstrado em células caninas que este composto inibiu de forma dose-dependente a corrente de Ca^{+2} , o que por sua vez leva a uma vasodilatação e a uma diminuição da pressão arterial. Para além disso, outro composto encontrado no extrato das sementes de *N. sativa*, nigellone, também mostrou a mesma ação sobre os canais de cálcio, e talvez por essa razão esta planta seja usada tradicionalmente no tratamento de diarreias, asma e hipertensão, sendo este efeito miorrelaxante útil no combate destas patologias.^[26]

O efeito anti-hipertensor causado pela inibição do eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona foi demonstrado em ratos tratados com óleo de *N. sativa*^[29] e presume-se que este efeito seja causado pela capacidade desta planta de reduzir a síntese de Angiotensina II^[26], apesar do mecanismo concreto ainda não estar bem esclarecido.

Num ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, foram testados os efeitos supramencionados do extrato das sementes desta planta no controlo da pressão arterial de doentes hipertensos do sexo masculino durante 8 (oito) semanas. O resultado demonstrou uma redução da pressão arterial sistólica de 2.2 mmHg e de 2 mmHg na diastólica. Por outro lado, num ensaio randomizado, duplo cego controlado com placebo realizado em participantes saudáveis que consumiram óleo de *N. sativa* em vez de extrato da semente, os resultados mostraram uma queda de 10.6 e 9.6 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, respetivamente.^[30] Mostrando que o óleo tem um efeito anti-hipertensor mais potente que o extrato da semente.

Em 2021, foi testado o efeito deste óleo na redução da pressão arterial em doentes hipertensos tratados há menos de 5 (cinco) anos com diuréticos tiazídicos e com ou sem inibidores da enzima de conversão da angiotensina/antagonistas do receptor da angiotensina II, e cuja terapêutica não tinha sofrido alterações nos últimos 2 (dois) meses. Este ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado com placebo decorreu também durante 8 (oito) semanas e os participantes consumiram 5 ml/dia de óleo das sementes de *N. sativa*. O que se verificou foi uma redução de 8.37 mmHg na pressão arterial sistólica e 8.54 mmHg na diastólica, mostrando os potenciais benefícios desta

planta como adjuvante de uma terapêutica anti-hipertensora ou como possível tratamento. [28]

Concomitantemente, é sabido que alguns fármacos anti-hipertensores têm como efeitos secundários a exacerbação de distúrbios metabólicos, (diuréticos e bloqueadores β podem contribuir para dislipidemia e intolerância à glicose) tendo-se verificado também neste estudo que os níveis de colesterol total, LDL e glicemia em jejum diminuíram e os níveis de HDL aumentaram com a administração do óleo das sementes de cominho negro. [28]

Por fim, não foram reportados efeitos adversos, nem efeitos prejudiciais a nível hepático ou renal nos participantes, o que denota a segurança da utilização desta planta, além da sua eficácia no tratamento da hipertensão. [28]

6.4 *Hibiscus sabdariffa* (Família: *Malvaceae*; Designação Comum: Hibisco, *Roselle*)

H. sabdariffa é utilizada para diferentes fins, desde bebidas, gastronomia, cosmética e saúde. [30] Nesta última área, destaca-se pelas suas propriedades farmacológicas, sendo usado como antimicrobiano, antioxidante e pelos seus efeitos anti-hipertensivos e anti-dislipidémicos. Devido aos efeitos anti-hipertensivos ficou conhecido pelos cidadãos nigerianos como “zobo” (infusão do cálice de hibisco). [19]

Os principais constituintes de *H. sabdariffa* são os ácidos orgânicos (entre eles, ácido cítrico e ácido hibisco), antocianinas (hibiscina), polissacáridos e flavonóides (hibiscitrina, sabdaritrina, quercetina e luteolina). [31]

Através de diversos estudos entendeu-se que os extratos do cálice de *H. sabdariffa* têm efeitos anti-hipertensivos e vasodilatadores em humanos e animais, que são conseguidos principalmente por mecanismos dependentes e independentes do endotélio. [19] Efeitos esses demonstrados com o extrato metanólico dos cálices de hibisco. Esta preparação causou uma vasodilatação em aortas isoladas de rato, através da libertação de óxido nítrico por vias dependentes do endotélio e pela inibição do fluxo de cálcio nas células musculares lisas dos vasos, via independente do endotélio. [32]

Contudo, esta planta também demonstra alguns efeitos adicionais no controlo da pressão arterial. É o caso do eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona. Foi verificado

num estudo randomizado, duplo cego, em doentes hipertensos; que o extrato aquoso de *H. sabdariffa* (150 mg/kg/dia) comparado com o lisinopril (10 mg/dia) mostrou reduzir a quantidade sérica da enzima conversora da angiotensina e a aldosterona plasmática com igual eficácia ao lisinopril. Pensa-se que a inibição da atividade enzimática é conseguida pela capacidade do hibisco de competir com o substrato para o local de ligação. [32]

Por outro lado, foi demonstrado num outro estudo randomizado, duplo cego, controlado com lisinopril com doentes hipertensos de grau I e II que a infusão aquosa do cálice desta planta diminuiu os níveis séricos de sódio, aumentou os de cloro e manteve constantes os de potássio. Levando a um ligeiro efeito diurético, possivelmente causado por um antagonismo da planta à aldosterona. [32]

Adicionalmente, esta planta provoca um vasorelaxamento causado pela inibição do sistema nervoso simpático, através de mecanismos colinérgicos e histamínicos conseguidos pela estimulação vascular da bomba ATPase de sódio/potássio e inibição da libertação de cálcio intracelular. [32] Assim como, mostrou inibir a hipertrofia cardíaca e desacelerar os batimentos cardíacos em ratos. [30]

Diferentes estudos compararam a eficácia do hibisco com alguns fármacos anti-hipertensivos. Num deles foi possível verificar que o extrato de *H. sabdariffa* (contendo 9.6 mg de antocianinas) foi comparável ao efeito hipotensivo do captopril 50 mg/dia. Por outro lado, extrato seco de cálices de *H. sabdariffa* com 250 mg de antocianinas foi comparado a 10 mg/dia de lisinopril e verificou-se que a eficácia da planta era mais baixa que a do fármaco. [31]

No entanto, noutra estudo randomizado, duplo cego controlado com lisinopril, doentes hipertensos de grau I e II fizeram tratamento com extrato seco do cálice de *H. sabdariffa* (250 mg) durante 4 (quatro) semanas e verificou-se uma queda significativa na pressão arterial de 146/97 para 129/85 mmHg. [30]

Desta forma, existe potencial para esta planta como complemento a uma terapêutica anti-hipertensora. Contudo, para que tal se verifique é necessário identificar a dose ótima de hibiscus para atingir os efeitos terapêuticos pretendidos e para tal deverão ser feitos mais estudos tanto em animais como em humanos para esclarecer melhor os mecanismos subjacentes à sua ação. [32]

6.5 *Zingiber officinale* (Família: *Zingiberaceae*; Designação Comum: Gengibre)

O gengibre, além de especiaria, é utilizado tradicionalmente para confecção de inúmeras bebidas e sobremesas, tal como, biscoitos, chá e cerveja; e mais recentemente, começou a ser usado em aromaterapia. Simultaneamente, esta planta é utilizada para tratar constipações, náuseas, dores de cabeça, reduzir a fadiga e melhorar a digestão. [33]

Apresenta como benefícios o facto de ter propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas e antimicrobianas. Além disso, apresenta também efeito a nível lipídico, hepatoprotetor, imunomodulador, gastrointestinal, cardiovascular, anti-arrítmico, neuroprotetor e algum efeito a nível das enxaquecas. [34]

Estes efeitos são conseguidos devido aos seus compostos bioativos, entre os quais se destacam o gingerol, o chogaol, a zingerona e o paradol, sendo o gingerol o composto maioritariamente responsável pelas aplicações medicinais do gengibre. Podendo ter utilidade em patologias como a hipertensão e a aterosclerose. [33]

Ao contrário do que é pensado, o gengibre apresenta bastantes benefícios a nível cardiovascular. Isto porque possui a capacidade de relaxar os vasos sanguíneos (vasodilatação) através de vários mecanismos. Não só consegue bloquear os canais de cálcio, induzindo um relaxamento da musculatura dos vasos, como também aumenta a atividade do endotélio levando a uma maior produção de óxido nítrico (agente vasodilatador). Adicionalmente, esta planta consegue ainda inibir a COX e o monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), ambos relacionados com relaxamento dos vasos sanguíneos [35] e, através de uma ação colinérgica, consegue diminuir a pressão arterial por ativação dos recetores muscarínicos. [37]

O efeito mais importante e o que faz o gengibre destacar-se é a sua capacidade antioxidante, capaz de captar espécies reativas de oxigénio, incluindo peróxidos. Este mecanismo foi demonstrado em cardiomiócitos de ratos neonatais, onde se verificou que o gingerol aumentou a atividade da superóxido dismutase e reduziu a geração de espécies reativas de oxigénio. [33]

Em 2019 foi publicada uma revisão sistemática e meta-análise com base em ensaios clínicos e o objetivo foi verificar a eficácia da suplementação de gengibre na pressão arterial. Os resultados mostraram que a suplementação de gengibre reduz a pressão

arterial sistólica em cerca de 6.36 mmHg e a diastólica em 2.12 mmHg. No entanto, o efeito máximo da redução só se verificou em participantes com idade igual ou inferior a 50 anos, estudos com duração igual ou inferior a 8 semanas e doses de gengibre iguais ou superiores a 3 g/dia. [37]

No entanto, verificou-se que o uso diário de gengibre em pó durante 56 dias pode reduzir a pressão arterial em doentes diabéticos tipo 2. [19] O que pode revelar a potencial utilidade em doentes com várias patologias crónicas e polimedicados.

De futuro é importante isolar e identificar mais compostos bioativos do gengibre, clarificar a sua atividade biológica e mecanismos de ação associados. [33] Posteriormente, realizar mais ensaios clínicos e comparar a ação do gengibre com fármacos atualmente utilizados no tratamento da hipertensão e outras patologias.

6.6 *Coptis chinensis* (Família: *Ranunculaceae*, Designação Comum: Fio de ouro chinês)

Esta planta é conhecida e utilizada pela medicina chinesa há mais de 2500 anos [40] pelos seus efeitos sedativos, imunoestimulantes, hipotensivos, antimicrobianos, coleréticos, anticonvulsionantes, anti-helmínticos, anti-cancerígenos e carminativos. [19]

Os alcalóides de *C. coptis* são os responsáveis pelas suas ações farmacológicas, e são eles: berberina, coptisina, palmatina, epiberberina e jatrorrhizina. [39] Sendo que a berberina se destaca como o composto bioativo principal que confere a capacidade hipotensiva a esta planta. [30]

Paralelamente, a berberina apresenta efeitos cardioprotetores, cardiotónicos, antiarrítmicos, um efeito inotrópico positivo e cronotrópico negativo, ação antiplaquetária e anti-dislipidémica, assim como, promove a homeostasia do endotélio. [40]

A berberina consegue o seu efeito hipotensivo ao inibir competitivamente os receptores α_1 das células do tecido muscular liso presentes nos vasos sanguíneos, esta inibição bloqueia a libertação da enzima adenil-ciclase, o que resulta numa vasodilatação e aumento da atividade da acetilcolina. [40] A redução da pressão arterial e vasodilatação são causadas também por mecanismos dependentes do endotélio, no sentido em que a berberina aumenta a libertação de óxido nítrico endotelial. [40]

Em doses de 5–10 mg/kg, este composto melhora a contratilidade cardíaca, reduz a fibrose do miocárdio e atrofia cardíaca em ratos. Finalmente, a berberina mostrou também funcionar como bloqueador dos canais de cálcio, que por sua vez também é um dos mecanismos causadores de vasodilatação e diminuição da pressão arterial. [40]

Numa revisão sistemática em que a amlodipina foi comparada a uma mistura de berberina e amlodipina (900 mg/dia) em indivíduos hipertensos, os resultados mostraram que em ambos os grupos a pressão arterial foi mais baixa que os valores medidos inicialmente. Este análise sistemática revela que os dados atuais acerca da ação da berberina na hipertensão são limitados qualitativa e quantitativamente. Existem alguns indícios que apontam para uma ação benéfica neste sentido, no entanto, foram verificadas algumas inconsistências entre diversos estudos e uma falta de dados de tratamentos de longa duração. [38]

Ao que se sabe a berberina é bem tolerada em doses terapêuticas e apresenta efeitos secundários raros. Quanto às interações conhecidas, este composto não deve ser tomado com varfarina, tiopental e tolbutamida por poder levar a um aumento das concentrações destes no plasma. [36]

Não há estudos suficientes em humanos que verifiquem a efetividade desta planta no tratamento da hipertensão, já que esta atua em diversas patologias do foro cardiovascular, sejam elas dislipidemias, agregação plaquetária e diabetes. No geral, traz benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares e deve ser esclarecida a sua ação ao nível da pressão arterial.

6.7 *Rauwolfia serpentina* (Família: *Apocynaceae/Dogbane*; Designação Comum: *Devil Pepper, Raiz de Cobra Indiana*)

A raiz desta planta é, habitualmente, a parte mais utilizada e tradicionalmente é usada para tratar picadas de cobra e insetos. Acessoriamente produz efeitos benéficos no controlo da pressão arterial, ansiedade, insónia, esquizofrenia e epilepsia. Estes efeitos são conseguidos devido aos seus compostos bioativos, entre os quais se destacam a Ajmalicina, Reserpina, Deserpina e Rescinamina. [36] A reserpina demonstra uma ação mais pronunciada a nível da pressão arterial, tendo sido um dos primeiros compostos a serem utilizados no tratamento a longo prazo da hipertensão. [41]

Em 1931 foi feita a primeira publicação sobre as aplicações terapêuticas desta planta e 21 anos mais tarde, em 1952, foi feita a descrição completa da ação farmacológica e química do seu composto, a reserpina. Nesse mesmo ano, este composto foi introduzido no mercado para tratamento da hipertensão, taquicardia e hipertiroidismo, sob nome comercial *Serpasil*.^[41]

A reserpina é um alcalóide com efeito no sistema nervoso central que inibe a transmissão alfa-adrenérgica.^[42] Esta substância liga-se de forma a inibir a bomba de catecolaminas nos neurónios periféricos e centrais, inibindo, desta forma, a recaptação de noradrenalina, dopamina e serotonina nas vesículas pré-sinápticas. Esta ação resulta no acumular de catecolaminas e serotonina no citoplasma, onde são destruídas, levando a uma diminuição destes neurotransmissores nos terminais nervosos centrais e periféricos. A redução em questão resulta numa diminuição da pressão arterial (falta de catecolaminas) e num efeito sedativo (falta de serotonina).^[42] Este efeito no sistema nervoso central e nos seus neurotransmissores, nomeadamente na serotonina, foi também o que levou ao uso da reserpina em doenças do foro psiquiátrico (esquizofrenia, depressão e psicose) até ao aparecimento de novos fármacos sintéticos com efeitos semelhantes.^[41]

As doses usuais deste fármaco são de 0.05 - 0.2 mg/dia. Foi descrito como bem tolerado, sendo o efeito secundário mais comum nestas doses a congestão nasal. Durante muitos anos foi usado na prática clínica em combinação com um diurético tiazídico ou um vasodilatador, e vários ensaios clínicos já demonstraram que esta combinação reduz a mortalidade em doentes hipertensos.^[43]

Inicialmente foi aconselhado o uso desta combinação farmacológica em doentes cuja primeira linha de tratamento para a hipertensão falhava, no entanto, mais recentemente, num estudo realizado em 2016 verificou-se que a reserpina era tão eficaz como outros fármacos usados em primeira linha. Contudo, com a introdução de novas classes de fármacos nas últimas décadas, a utilização da reserpina diminuiu e deixou mesmo de ser comercializada na forma de comprimidos nos Estados Unidos, onde fora inicialmente aprovada, em 1955, pela FDA.^[43]

7 Considerações Finais

Efetivamente, os fármacos são o tratamento primário da hipertensão, mas a adesão à terapêutica tem vindo a diminuir. A pobre adesão e os efeitos secundários associados aos fármacos são fatores contributivos para o aumento dos valores da pressão arterial descontrolada.

Assim, como alternativa à terapêutica atual, como adjuvante ou como suplemento, é importante dedicar mais tempo e recursos à investigação de novos compostos naturais que possam dar solução a esta potencial crise de saúde pública. De facto, as plantas são uma resposta para esta necessidade, apresentando a maioria delas efeitos benéficos em múltiplas patologias em simultâneo.

Para além disso, são mais favoráveis economicamente e são uma solução para os problemas de acessibilidade das populações de países em desenvolvimento, que possuem muitos doentes hipertensos não tratados. Já que, poderiam utilizar plantas nativas do seu território. Para que se atinja esta meta, no entanto, é imperativo o esclarecimento no que toca a interações medicamentosas planta-planta e planta-fármaco, no que toca a estudos de longa duração que comprovem a segurança e eficácia em humanos, assim como, uma exploração mais aprofundada dos mecanismos de ação de cada composto.

Em suma, é de todo interessante investir na fitoterapia como uma nova alternativa mais custo-efetiva, mais sustentável, e que poderá assegurar a igualdade de acesso.

Referências Bibliográficas

[1].

World Health Organization. Hypertension [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

[2].

U.S. Department of Health and Human Services. Blood Pressure Matters [Internet]. NIH News in Health. 2018. Disponível em: <https://newsinhealth.nih.gov/2016/01/blood-pressure-matters>

[3].

SNS 24. Hipertensão arterial [Internet]. SNS24. 2021. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>

[4].

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* [Internet]. 2018 Aug 25;39(33):3021–104. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119#>

[5].

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2018;4(4):18014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477925/>

[6].

Goodfriend TL, Lyerly KM. Essential Hypertension. In: *Pathophysiology of Kidney Disease and Hypertension* [Internet]. Saunders; 2009. p. 179–95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4391-1.50021-7>

[7].

Bylund DB. Essential Hypertension. *Reference Module in Biomedical Sciences* [Internet]. 2018; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.05018-2>

[8].

World Health Organization. Hypertension [Internet]. www.who.int. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/hypertension>

[9].

World Health Organization. More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. www.who.int. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>

[10].

Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021 May 28;18.

[11].

Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Current Problems in Cardiology*. 2003 Feb;28(2):137–55.

[12].

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinon J, George E, et al. Hypertension: Physiology and Pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2012 Oct;2(4).

[13].

dos Santos Balhana S. Péptido natriurético de tipo B: um (potencial) biomarcador de aterosclerose [Internet] [Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina]. [Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa]; 2016. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/29531/1/SilviaSBalhana.pdf>

[14].

Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S, et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension*. 2021 Nov 15;

[15].

Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovascular Diabetology*. 2021 Aug 19;20(1).

[16].

Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruilope LM, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 2020 Oct 9;1–25. Disponible em: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00437-9>

[17].

Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Nov 13;14(5):757–64.

[18].

Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integrated Blood Pressure Control* [Internet]. 2014 Dec;(7):71–82. Disponible em: <https://doi.org/10.2147/ibpc.s51434>

[19].

Verma T, Sinha M, Bansal N, Yadav SR, Shah K, Chauhan NS. Plants Used as Antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting* [Internet]. 2020 Nov 11;11(2):155–84. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7981375/>

[20].

Chan W-JJ, McLachlan AJ, Luca EJ, Harnett JE. Garlic (*Allium sativum* L.) in the management of hypertension and dyslipidemia – A systematic review. *Journal of Herbal Medicine*. 2020 Feb;19(100292).

[21].

Ashraf R, Alam Khan R, Ashraf I, A Qureshi A. Effects of *Allium sativum* (garlic) on systolic and diastolic blood pressure in patients with essential hypertension. *Pak J Pharm Sci*. 2013 Sep;26(5).

[22].

Xiong XJ, Wang PQ, Li SJ, Li XK, Zhang YQ, Wang J. Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* [Internet]. 2015;22(3):352–61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837272>

[23].

Sahib NG, Anwar F, Gilani A-H, Hamid AA, Saari N, Alkharfy KM. Coriander (*Coriandrum sativum* L.): a potential source of high-value components for functional foods and nutraceuticals--a review. *Phytotherapy research : PTR* [Internet]. 2013;27(10):1439–56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281145>

[24].

Aissaoui A, El-Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. Acute diuretic effect of continuous intravenous infusion of an aqueous extract of *Coriandrum sativum* L. in anesthetized rats. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2008 Jan;115(1):89–95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.09.007>

[25].

Jabeen Q, Bashir S, Lyoussi B, Gilani AH. Coriander fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2009 Feb;122(1):123–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146935/>

[26].

Pacheco Vaz N, Rodrigues de Oliveira D, Abouelella N, Abou el ela G. The Black Seed, *Nigella sativa* (Ranunculaceae), for Prevention and Treatment of Hypertension. In: *Vol48 Metabolic Disorders: Hypertension* [Internet]. USA: Studium Press LLC; 2018. p. 221–44. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/330602230_The_Black_Seed_Nigella_sativa_Ranunculaceae_for_Prevention_and_Treatment_of_Hypertension

[27].

Enayatfard L, Mohebbati R, Niazmand S, Hosseini M, Shafei MN. The standardized extract of *Nigella sativa* and its major ingredient, thymoquinone, ameliorates angiotensin II-induced hypertension in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* [Internet]. 2018 Dec 19;30(1):51–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0074>

[28].

Shoaei-Hagh P, Kamelan Kafi F, Najafi S, Zamanzadeh M, Heidari Bakavoli A, Ramezani J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to evaluate the benefits of *Nigella sativa* seeds oil in reducing cardiovascular risks in hypertensive patients. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2021 May 6;35(8):4388–400. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.7140>

[29].

Jaarin K, Foong WD, Yeoh MH, Kamarul ZYN, Qodriyah HMS, Azman A, et al. Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Apr 22];70(11):751–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642492/>

[30].

Al Disi SS, Anwar MA, Eid AH. Anti-hypertensive Herbs and their Mechanisms of Action: Part I. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2016 Jan 19;6(323). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717468/>

[31].

Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2015 Jun;33(6):1119–27. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000585>

[32].

Hopkins AL, Lamm MG, Funk JL, Ritenbaugh C. *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: A comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia* [Internet]. 2013 Mar;85:84–94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593772/>

[33].

Li C, Li J, Jiang F, Tzvetkov NT, Horbanczuk JO, Li Y, et al. Vasculoprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and underlying molecular mechanisms. *Food & Function* [Internet]. 2021;12(5):1897–913. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d0fo02210a>

[34].

Singh R, Singh K. ZINGIBER OFFICINALE: A SPICE WITH MULTIPLE ROLES. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences* [Internet]. 2019 Mar;05(02). Disponível em: <http://www.rjlbpcs.com/article-pdf-downloads/2019/26/537.pdf>

[35].

Razali N, Dewa A, Asmawi MZ, Mohamed N, Manshor NM. Mechanisms underlying the vascular relaxation activities of *Zingiber officinale* var. *rubrum* in thoracic aorta of spontaneously hypertensive rats. *Journal of Integrative Medicine* [Internet]. 2020 Jan;18(1):46–58. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.12.003>

[36].

Shaheen G, Noor R, Zafar F, Younus M, Syed SK, Yasmeen Z, et al. HYPERTENSION, A REVIEW: THERAPEUTIC POTENTIAL OF MEDICINAL PLANTS FOR MANAGEMENT OF HYPERTENSION. In: *PLANT CELL BIOTECHNOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* [Internet]. 2021. p. 103–22. Disponível em: <https://www.ikpress.org/index.php/PCBMB/article/view/6872>

[37].

Hasani H, Arab A, Hadi A, Pourmasoumi M, Ghavami A, Miraghajani M. Does ginger supplementation lower blood pressure? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytotherapy research: PTR* [Internet]. 2019 Jun 1;33(6):1639–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972845/>

[38].

Suadoni MT, Atherton I. Berberine for the treatment of hypertension: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice* [Internet]. 2021 Feb;42(101287). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101287>

[39].

Wu J, Luo Y, Deng D, Su S, Li S, Xiang L, et al. Coptisine from *Coptis chinensis* exerts diverse beneficial properties: A concise review. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2022 Mar 18];23(12):7946–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1111%2Fjcmm.14725>

[40].

Bagade A, Tumbigeremutt V, Pallavi G. Cardiovascular Effects of Berberine: A Review of the Literature. *Journal of Restorative Medicine* [Internet]. 2017 Dec 1;6(1):37–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14200/jrm.2017.6.0100>

[41].

Jerie P. [Milestones of cardiovascular therapy. IV. Reserpine]. *Casopis lekaru ceskych* [Internet]. 2007 Jan 1;146(7):573–7. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/17722843>

[42].

PubChem. Reserpine [Internet]. Nih.gov. PubChem; 2019. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Reserpine>

[43].

Weir MR. Reserpine: A New Consideration of an Old Drug for Refractory Hypertension. *American Journal of Hypertension* [Internet]. 2020 Apr 18;33(8):708–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1093%2Fajh%2Fhpaa069>