

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO AMAZONAS- UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
CURSO DE FARMÁCIA**

SARAH BRENDA DE SOUSA MARQUES

Potencial de plantas medicinais no tratamento da hipertensão arterial:

Allium sativum

ITACOATIARA- AM

2024

SARAH BRENDA DE SOUSA MARQUES

Potencial de plantas medicinais no tratamento da hipertensão arterial:

Allium sativum

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Renata Takeara
Coorientador: Prof. Dr. Flávio Nogueira da Costa

ITACOATIARA- AM

2024

SARAH BRENDA DE SOUSA MARQUES

Potencial de plantas medicinais no tratamento da hipertensão arterial: *Allium sativum*

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Itacoatiara, 14 de Agosto de 2024

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Flávio Nogueira da Costa
Coorientador – Universidade Federal do Amazonas

Prof.^a Dr.^a Simone Ramos de Castro
Prof.^a Instituto Federal do Amazonas

Prof. Dr. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe
Prof. Universidade Federal do Amazonas

RESUMO

A incidência de hipertensão está aumentando significativamente em escala global e é considerada a principal causa de doenças cardíacas. Apesar da grande disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos, eles possuem muitos efeitos colaterais que dificultam ou reduzem a adesão ao tratamento farmacológico. Estudos atuais revelam que plantas medicinais, como *Allium sativum*, contém propriedades importantes que podem ser promissoras para a redução da pressão arterial. Realizou-se uma revisão da literatura usando os bancos de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), Medline (Pubmed) e Scopus (Elsevier), no período de 2014 a 2024. Foram empregadas as seguintes palavras-chaves como base de pesquisa: fitoterapia, plantas medicinais, anti-hipertensivos, *Allium sativum*. A busca foi limitada a artigos originais em inglês publicados entre 2014 e 2024. As evidências disponíveis revelaram que o alho (*Allium sativum*) reduz os parâmetros da pressão arterial. Com base em estudos em animais e humanos, relatou-se que os mecanismos de efeito anti-hipertensivo de *Allium sativum* é devido a presença de muitas moléculas de enxofre ativas que demonstraram estimular fatores relaxamento do endotélio, levando à redução da pressão arterial. A revisão da literatura atual mostrou estudos que confirmaram que o *A. sativum* pode ser um potencial agente anti-hipertensivo. Algumas limitações devem ser consideradas como a variabilidade nos resultados dos estudos clínicos indicando que são necessárias mais pesquisas para padronizar as dosagens, identificar possíveis efeitos colaterais em longo prazo e explorar plenamente seu potencial terapêutico.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. *Allium sativum*. Plantas medicinais.

ABSTRACT

The incidence of hypertension is increasing significantly on a global scale and is considered the main cause of heart disease. Despite the wide availability of antihypertensive drugs, they have many side effects that hinder or reduce adherence to pharmacological treatment. Current studies reveal that medicinal plants, such as *Allium sativum*, contain important properties that may be promising for reducing blood pressure. A literature review was carried out using the SciELO (Scientific Electronic Library Online), Medline (Pubmed) and Scopus (Elsevier) databases, from 2014 to 2024. The following keywords were used as a search basis: phytotherapy, medicinal plants, antihypertensives, *Allium sativum*. The search was limited to original articles in English published between 2014 and 2024. The available evidence revealed that garlic (*Allium sativum*) reduces blood pressure parameters. Based on animal and human studies, it has been reported that the mechanisms of antihypertensive effect of *Allium sativum* are due to the presence of many active sulfur molecules that have been shown to stimulate endothelial relaxing factors, leading to a reduction in blood pressure. The review of the current literature showed studies that confirmed that *A. sativum* may be a potential antihypertensive agent. Some limitations should be considered, such as the variability in the results of clinical studies, indicating that further research is needed to standardize dosages, identify possible long-term side effects, and fully explore its therapeutic potential.

Keywords: Arterial hypertension. *Allium sativum*. Medicinal plants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. OBJETIVO GERAL.....	8
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
3.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL (HA).....	9
3.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	11
3.3. PLANTAS MEDICINAIS.....	13
3.4. PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL ANTI-HIPERTENSIVO.....	14
4. METODOLOGIA.....	16
5. RESULTADOS.....	16
6. DISCUSSÃO.....	19
7. CONCLUSÃO.....	21
8. REFERÊNCIAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), hipertensão arterial (HA) é uma condição crônica multifatorial, caracterizada por elevação sustentada dos níveis de pressão (≥ 140 mmHg e/ou ≥ 90 mmHg) e que pode surgir de forma silenciosa, nem sempre com aparição de sintomas. Quando presentes, os principais sintomas costumam ser tontura, falta de ar, palpitações, dor de cabeça frequente e alteração na visão. É considerada um dos fatores que mais contribuem para a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) pois pode causar sérios danos ao coração pela diminuição do fluxo de sangue e oxigênio. De acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a hipertensão arterial atinge atualmente cerca de 27,9% da população brasileira. Além disso, foram registradas 551.262 mortes por doenças hipertensivas, no período de 2010 a 2020, segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (Brasil, 2021).

Muitos medicamentos estão disponíveis para controlar a hipertensão arterial mas geralmente são acompanhados por muitos efeitos colaterais. As ervas medicinais têm várias substâncias ativas com propriedades farmacológicas e profiláticas que podem ser usadas no tratamento da hipertensão arterial (Kamyab *et al*, 2021).

No Brasil, é muito popular a utilização de plantas medicinais como auto tratamento pela população hipertensa, composta majoritariamente por pacientes idosos que fundamentam essa prática em conhecimentos adquiridos por sucessivas gerações. Na maioria dos casos o consumo de ervas medicinais sem assistência e orientação adequada, ao invés de complementar, pode interferir negativamente nos benefícios obtidos com o tratamento convencional já que esses produtos, apesar de naturais, não estão isentos de toxicidade ou reações adversas e podem ter interações com outros medicamentos (Pedroso; Andrade; Pires, 2020).

Por essa razão, faz-se necessário a constante atualização das pesquisas acerca de compostos bioativos de plantas com propriedades anti-hipertensivas para que seja realizada a produção de medicamentos que proporcionem um tratamento com efeitos conhecidos, priorizando a segurança e baixo custo.

Esse estudo tem como objetivo expor informações atualizadas sobre o potencial de *Allium sativum*, por meio de revisão integrativa, e apresentar validações científicas acerca deste conhecimento.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o potencial de *Allium sativum* no tratamento da hipertensão arterial.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Explorar as propriedades fitoquímicas e farmacológicas de *Allium sativum* no tratamento da hipertensão arterial;

Investigar os mecanismos farmacológicos de *Allium sativum* na redução da pressão alta.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL (HA)

A hipertensão arterial é uma condição clínica que está relacionada aos mais diversos desfechos cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e é um fator comum de morte. Atualmente, o índice de hipertensão está aumentando devido ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência da obesidade, e estima-se que afete um terço da população mundial até 2025 (Oliveros *et al*, 2020).

No Brasil, aproximadamente 27,9% da população adulta é hipertensa, com maior prevalência em idosos e pessoas com baixo nível de escolaridade. Os fatores que contribuem para o aumento de casos de pressão alta no país incluem a urbanização, o sedentarismo, o consumo excessivo de sal e o aumento da obesidade. A prevalência do diagnóstico médico é maior entre mulheres (29,3%) do que entre homens (26,4%) nas 27 capitais brasileiras (Brasil, 2021).

A hipertensão arterial ou pressão alta (PA) é definida pela *American Heart Association* como pressão alta persistente consistentemente maior ou acima de 140/90 mm Hg com sistólica 130 mm Hg ou superior e diastólica 80 mm Hg (Mancia *et al*, 2023).

Há muitos fatores de risco para a PA, modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco não modificáveis incluem condições genéticas e hereditariedade, idade acima de 65 anos, além de doenças coexistentes, como diabetes *mellitus* ou doença renal. Dentre os fatores de risco modificáveis destacam-se as dietas pouco nutritivas, com alto consumo de sal, excesso de gordura saturada e gorduras trans, baixo consumo de frutas e vegetais; sedentarismo; consumo de tabaco e álcool e excesso de peso ou obesidade (Barroso *et al*, 2021).

Uma consideração importante de qualquer análise da pressão arterial é se o distúrbio é “primário” ou “secundário” e essa classificação categoriza a causa da hipertensão arterial. A hipertensão arterial primária (anteriormente e ainda atualmente referida como “essencial”) envolve um aumento da pressão arterial sem condição médica conhecida e é a que atinge a maior parte da população hipertensa. A ocorrência da hipertensão arterial primária depende da interação entre questões genéticas, fatores ambientais e o processo de envelhecimento (Williams, 2004).

De outro modo a hipertensão arterial secundária possui uma condição médica associada, como condições clínicas preexistentes nos sistemas como renal,

endócrino e cardiovascular (Ahmad *et al*, 2023). Vários sistemas importantes de controle cardiovascular podem contribuir para a elevação crônica da PA. A hipertensão arterial primária pode ser acompanhada por alterações do SRAA (Sistema renina-angiotensina-aldosterona), funções autonômicas cardíacas e vasculares centrais e periféricas, alterações no sistema endotelial e outros sistemas que controlam a função vascular (Wilkerson *et al*, 2018).

Alterações no sistema imunológico também têm grande influência na hipertensão arterial. Essas alterações podem ser promovidas por fatores de risco como suscetibilidade genética, ativação neuro-humoral, influências do sal e microbioma intestinal (Upadhyay, 2018). Dois processos imunológicos principais associados à elevação da pressão são a inflamação e ativação de células imunológicas, que são impulsionados em grande parte pelo estresse oxidativo. A ativação de células imunológicas ocorre pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio que é influenciada por fatores envolvidos na regulação da PA, como angiotensina II, endotelina-1 (ET-1), aldosterona e sódio sugerindo-se então que o estresse oxidativo e o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio representam o fator comum que liga a inflamação à hipertensão arterial (Mancia *et al*, 2023).

Além disso, alterações em vias metabólicas dos lipídios, também podem contribuir com a hipertensão arterial conforme evidências de estudos recentes de associação genômica ampla (GWAS) com grandes coortes humanas. Por meio de uma combinação de perfis para variantes gênicas e metabólica, 11 genes foram priorizados e relatados como potenciais ligações entre a regulação da pressão arterial e o metabolismo lipídico (Warren *et al*, 2017).

Em resumo, a hipertensão arterial possui uma fisiopatologia multi-mecanística, onde um sistema influencia outro e a alteração de um sistema pode favorecer ou reforçar alterações dos outros sistemas. O que significa que as tentativas de diagnóstico para identificar um único mecanismo responsável para a hipertensão arterial primária muitas vezes pode ser inconsistente. O que também explica por que a redução da PA elevada é realizada por medicamentos com diferentes mecanismos de ação, e que uma combinação de medicamentos favorece o tratamento de forma muito mais eficaz do que a monoterapia (Mancia *et al*, 2023).

3.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O primeiro objetivo do tratamento medicamentoso é reduzir a pressão arterial almejando alcançar valores abaixo de 140/90 mmHg e não inferiores a 120/70 mmHg, sempre considerando individualmente a idade, presença de doença cardiovascular (DCV) ou fatores de risco (FR) (Barroso *et al*, 2021).

Para tratar níveis elevados de pressão arterial, estão disponíveis atualmente as classes de medicamentos anti-hipertensivos: bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) e inibidores da ECA (Stevens *et al*, 2016).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) inibem o fluxo de cálcio extracelular através de canais íon-específicos que atravessam a membrana das células musculares lisas das arteríolas. Os BCCs inibem os canais do tipo L em humanos. Quando o fluxo de cálcio para dentro é inibido, as células do músculo liso vascular relaxam, resultando em diminuição da resistência vascular periférica (RVP) por vasodilatação. No músculo cardíaco, a contratilidade é reduzida e as velocidades do marcapasso sinusal e da condução atrioventricular são retardadas (Elliot, Ram, 2011). Os BCC são classificados em di-hidropiridínicos e não di-hidropiridínicos.

Os dihidropiridínicos, como anlodipino, exercem efeito vasodilatador predominante e são o mais frequentemente usados como medicamentos anti-hipertensivos. Os BCC não di-hidropiridínicos, como as difenilalquilaminas (verapamila) e as benzotiazepinas (diltiazem), têm menor efeito vasodilatador e agem na musculatura e no sistema de condução cardíacos, devendo ser evitados por pacientes que já tenham disfunção miocárdica. Além disso, esses inibidores têm alguns efeitos colaterais como prisão de ventre e tontura (Barroso *et al*, 2021).

Os betabloqueadores (BBs) possuem vários mecanismos de ação na hipertensão arterial sistêmica, dentre os quais foram propostos inibição de renina, efeitos no sistema nervoso central, melhoria na adesão vascular, redução da resistência vascular periférica, do débito cardíaco, do tônus vasomotor e do volume plasmático e redefinição dos níveis de barorreceptores. Os BBs são úteis para o tratamento da hipertensão arterial na ausência de comorbidades cardiovasculares mas não são preconizados como primeira linha de tratamento de hipertensão arterial por conta das complicações geradas (Fung *et al*, 2003).

Os medicamentos anti-hipertensivos inibidores da ECA e BRAs têm como alvo o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). O SRAA começa com a liberação de renina na circulação pelas células justaglomerulares do rim. A renina converte o angiotensinogênio no peptídeo angiotensina I que é então clivado pela enzima conversora de angiotensina (ECA) circulante em angiotensina II. Os efeitos hormonais predominantes da Ang II são exercidos por sua ligação aos receptores Ang II tipo 1 (AT 1) e Ang II tipo 2 (AT 2). De modo geral, o SRAA é um alvo central para a defesa renal e cardiovascular e o equilíbrio eletrolítico. O fluxo hormonal regula a quantidade de sangue e a pressão arterial para manter a perfusão suficiente dos órgãos (Cao *et al*, 2020).

Os inibidores da ECA realizam bloqueio reversível da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a formação de angiotensina II, estimulante da secreção adrenal de aldosterona. A liberação do hormônio aldosterona desencadeada pela angiotensina II, provoca a retenção de sal (sódio) e a excreção de potássio. O sódio promove a retenção de água e, dessa forma, provoca a expansão da volemia e o aumento da pressão arterial. A inibição da ECA promove, diretamente, um efeito hipotensor causado pela inibição dos efeitos vasoconstritores e estimulantes da secreção de aldosterona (Barroso *et al*, 2021).

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), como a losartana, atuam bloqueando seletivamente a ligação da angiotensina II aos receptores AT1, responsáveis pelas ações próprias da angiotensina II (vasoconstrição, estímulo da proliferação celular e da liberação de aldosterona) (Barroso *et al*, 2021).

Os diuréticos, como hidroclorotiazida e furosemida, ainda são a principal escolha para o tratamento de doenças com volume extracelular expandido ou edema, como a hipertensão arterial (Titko *et al*, 2020). O mecanismo de ação dos diuréticos está associado à diminuição do volume circulante e do volume extracelular pelo aumento do fluxo urinário com elevação da natriurese, excreção de sódio. O mecanismo de ação exato não é totalmente compreendido, mas sabe-se que o volume extracelular é diminuído ao inibir um cotransportador sódio-cloreto, responsável pela reabsorção de sódio no túbulo contorcido distal; logo, contê-lo aumenta a excreção de sódio e diminui o débito cardíaco. O efeito anti-hipertensivo é mantido pela diminuição da resistência vascular periférica (RVP) (Morales-Olivas, 2024).

Embora esses agentes sejam amplamente utilizados clinicamente, sua eficácia é de apenas 40 a 60% e geralmente é necessário fazer associação de dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos de diferentes categorias para obter os resultados desejáveis e, com isso há aumento do custo do tratamento e possibilidades de efeitos colaterais. Os efeitos colaterais produzidos por esses agentes sintéticos geralmente incluem boca seca, tontura, distúrbios gastrointestinais, distúrbios visuais, dor de cabeça etc., o que perturba a qualidade de vida. Por essa razão há tanta necessidade de alternativas terapêuticas econômicas, com efeitos colaterais reduzidos e eficácia garantida (Suchard *et al*, 2019).

3.3. PLANTAS MEDICINAIS

Tendo em vista a grande biodiversidade do Brasil e a longa tradição no uso de plantas medicinais, a população brasileira têm grande interesse no uso de medicamentos fitoterápicos para tratar diversas doenças o que tem motivado constantes pesquisas sobre plantas medicinais e suas propriedades terapêuticas (Calixto, 2000).

Há anos as plantas são amplamente utilizadas na medicina popular para tratamento de dor das mais diversas origens. Usos tradicionais e resultados atuais destacam as propriedades neuroprotetoras de *Rosmarinus officinalis* L (alecrim), inibindo a progressão da dor. Um estudo analisou diferentes extratos de folhas de alecrim em ratos após lesão por constrição crônica (CCI) do nervo ciático. Os extratos de *Rosmarinus officinalis* foram eficazes sobre a geração da dor neuropática, prevenindo danos ao sistema nervoso e assim controlando a progressão da dor. Os efeitos anti-neuropáticos se devem principalmente à um diterpeno fenólico, obtido principalmente de *R. officinalis* (Kosmopoulou *et al*, 2024).

A associação do extrato bruto dos frutos de *Pterodon pubescens* Benth. (Pp) (sucupira) com o óleo essencial de *Cordia verbenacea* DC (Cv) (erva-baleeira) tem um papel relevante na inibição de mediadores inflamatórios, promovendo efeito antinociceptivo sinérgico e importantes atividades anti-inflamatórias, especialmente em condições de inflamação crônica, sem demonstrar efeitos colaterais (Basting *et al*, 2019).

As espécies *Mikania glomerata* (guaco) e *Mikania laevigata* são amplamente utilizadas na cultura popular como medicamento devido aos seus efeitos benéficos

nas doenças respiratórias, demonstrando atividades antitussígenas, expectorantes e broncodilatadoras (Napimoga; Yatsuda, 2010).

Graça e colaboradores (2023) em seu estudo afirmaram que o uso de chás pela população idosa é realizado junto ou alternado com medicamentos anti-hipertensivos em torno de 31% dos respondentes ao questionário. Dentre as diversas plantas citadas como anti-hipertensivas, consta o *Allium sativum*, na forma de chá (Tabela 1).

Tabela 1. Plantas mais citadas na forma de chá. Chá de amora

Chá de amora	Chá de boldo	Chá de pata de vaca
Chá de camomila	Chá de limão	Chá de murariura
Chá de capim santo	Chá de alho e pimenta	Chá de folha de mamão
Chá de cidreira	Chá de graviola	Chá de folha de sucuba
Chá de melão Caetano	Chá de capim santo e folha de abacate	Chá de folha de alface

Fonte: Graça *et al.*, 2023.

3.4. PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL ANTI-HIPERTENSIVO

Apesar de mais pesquisas científicas e ensaios clínicos precisarem ser feitas para elucidar o perfil de segurança de muitas plantas medicinais, algumas plantas já foram identificadas para fornecer benefícios clínicos, ao mesmo tempo em que são seguras para uso, como *Allium sativum*, usado por 31,3% dos pacientes com HA em todo o mundo. *A. sativum* possui um elemento ativo chamado alicina, que relaxa as células dos vasos sanguíneos e aumenta a flexibilidade das artérias. Além disso, potencializa a geração de óxido nítrico e sulfeto de hidrogênio, que auxiliam no alargamento dos vasos sanguíneos e promovem o fluxo sanguíneo livre (Ried, 2016).

Estudos relataram uma redução média na PA sistólica/diastólica de 8,3/5,5 mmHg observada após a administração de várias preparações de *A. sativum* e

doses variando de 600 mg/dia a 1.200 mg/dia ao longo de um seguimento mediano de 12 semanas (Ried, 2020; Ekici *et al*, 2023).

Ocimum basilicum (manjeriço), é uma erva perfumada que possui óleos essenciais, ferro, manganês, cálcio, vitamina A e vitamina K. O eugenol presente nessa erva e os antioxidantes funcionam como um bloqueador natural dos canais de cálcio para impedir que o cálcio entre no coração e nas células arteriais, reduzindo a pressão arterial, permitindo que os vasos sanguíneos relaxem (Ratta *et al*, 2021).

Observou-se que as folhas desta planta são ricas em terpenos que estão presentes nos extratos de hexano e diclorometano. O extrato contendo esses terpenos apresentou forte atividade antioxidante e estabilizadora de membrana *in vitro* e *in vivo* e concluiu-se que estes constituintes podem desempenhar um mecanismo sinérgico no controle dos danos relacionados às espécies reativas de oxigênio (ROS) e, portanto, tiveram um papel significativo no controle da hipertensão arterial em ratos hipertensos induzidos, mesmo em doses baixas. O extrato também foi considerado seguro até 2.000 mg/kg, sem efeito nos parâmetros sanguíneos de leucócitos, glóbulos vermelhos e plaquetas, e nos níveis de hemoglobina (Qamar *et al*, 2023).

Olea europaea e *Crataegus oxyacantha* são plantas medicinais comumente usadas por pacientes com hipertensão arterial e possuem segurança e eficácia nas doses recomendadas, sem efeitos colaterais significativos relatados (Johnson-Moore *et al.*, 2023). O mecanismo de ação de *O. europaea* envolve inibição da ECA, bloqueio dos canais de Ca^{2+} , vasodilatação e efeitos antioxidantes de flavonoides como quercetina e rutina. Os efeitos benéficos de 900 mg/dia de *C. oxyacantha* sobre a HA têm sido consistentemente relatados, onde reduções significativas na PAS e PAD de aproximadamente 17,2 mmHg e 9,2 mmHg, respectivamente, têm sido observadas, especialmente quando usadas por pelo menos 12 semanas. Estes efeitos são atribuídos principalmente aos seus flavonoides e proantocianidinas oligoméricas. Especificamente, a quercetina, o principal flavonoide polifenólico em *C. oxyacantha*, tem demonstrado eficácia na redução da pressão arterial por meio de suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e vasorrelaxantes (Al-Gareeb, 2012).

O *Zingiber officinale* var. *rubrum* (gengibre vermelho) demonstrou possuir potenciais propriedades anti-hipertensivas em ratos espontaneamente hipertensos. A fração mais potente, HFZOP (n-hexano do extrato de éter de petróleo), induziu

relaxamento na aorta torácica de ratos, através de um mecanismo que envolve óxido nítrico e prostaglandina I₂ liberados pelo endotélio vascular, a ativação dos canais cGMP-KATP e a estimulação dos receptores muscarínicos (Razali *et al*, 2020).

Agentes ativos presentes no extrato de sementes de aipo (*Apium graveolens* L., *Apiaceae*) podem exercer suas propriedades vasodilatadoras através de bloqueio de canais de cálcio. A eficácia do extrato hexânico, como vasorrelaxante, foi semelhante à da nifedipina como controle positivo, apesar da menor potência (Alobaidi; Saleh, 2024)

4. METODOLOGIA

O presente estudo tratou-se de uma revisão integrativa. Na primeira etapa foi realizada uma revisão científica da literatura. O método de levantamento bibliográfico baseou-se na busca de artigos em bases eletrônicas, tais como: SciELO (Scientific Electronic Library Online), Medline (Pubmed) e Scopus (Elsevier), no período de 2014 a 2024. Foram empregadas as seguintes palavras-chaves como base de pesquisa: fitoterapia, plantas medicinais, anti-hipertensivos, *Allium sativum*.

Foram encontrados 41 trabalhos com as palavras chaves. Destes foram selecionados 12 artigos que citavam a planta *Allium sativum*.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês; artigos de revisão com temática referente à revisão integrativa e artigos publicados nos últimos dez anos; estudos realizados *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo* com ou sem uso de animais experimentais.

5. RESULTADOS

As plantas medicinais com atividade anti-hipertensiva, em especial *Allium sativum*, têm sido amplamente abordadas nos períodos de 2014 a 2024 e portanto observou-se que dos 12 estudos selecionados, a maioria são estudos atuais entre 2017 a 2024. No Quadro 1 estão descritos quais artigos foram selecionados, bem como seus autores e natureza do estudo.

Quadro 1. Descrição dos estudos selecionados do período entre 2014 a 2024.

	Título	Autor	Descrição
--	--------	-------	-----------

1	Bioactive molecules from terrestrial and marine resources in the treatment of hypertension: focus on molecular mechanisms and targeted therapies	Islam <i>et al</i> , 2023.	Revisão bibliográfica sobre as propriedades vasodilatadoras, diuréticas e modificadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) de plantas vitais, como alho.
2	Cardiovascular effects of herbal products and their interaction with antihypertensive drugs — comprehensive review	Nyulas <i>et al</i> , 2024	Revisão bibliográfica sobre os efeitos cardioprotetores e anti-hipertensivos de ervas medicinais, como o alho
3	Characterizations of white mulberry, sea buckthorn, garlic, lily of the valley, motherwort and hawthorn as potential candidates for the treatment of cardiovascular diseases—in vitro and ex vivo animal studies	Witkowska <i>et al</i> , 2024	Revisão bibliográfica com foco em seis ervas com potencial no tratamento de distúrbios cardiovasculares, incluindo o alho
4	Effects of S-allylcysteine-rich garlic extract and dietary inorganic nitrate formula on blood pressure and salivary nitric oxide: an open-label clinical trial among hypertensive subjects	Houston <i>et al</i> , 2023	Ensaio clínico sobre a suplementação alimentar com NO ₃ ⁻ inorgânico e S-ailcisteína (SAC), uma fonte de H ₂ S de <i>A. sativum</i> , que diminuiu a pressão arterial sistólica e diastólica de pacientes hipertensos.
5	Protection of hypertensive vascular and cardiac remodeling by allicin in rats with spontaneous hypertension via the CaMK II/NF-κB pathway	Liu <i>et al</i> , 2022	Revisão bibliográfica sobre a alicina, principal componente ativo do alho, que demonstrou melhorar a remodelação vascular e cardíaca em SHR (Spontaneously Hypertensive Rats).
6	Therapeutic potentials of allicin in cardiovascular diseases: advances and future directions	Gao <i>et al</i> , 2024	Revisão bibliográfica sobre a alicina, que comprovadamente tem efeitos cardioprotetores significativos.
7	Analysis of dose and duration dependent effects of <i>Allium sativum</i> Linn and other	Ashraf <i>et al</i> , 2022	Ensaio clínico sobre os efeitos dependentes da dose e da duração do alho

	hypocholesterolemic agents exhibited on dyslipidemia in patients with essential hypertension		avaliados em pacientes hipertensos com dislipidemia.
8	Plants used as antihypertensives	Verma <i>et al</i> , 2020	Revisão bibliográfica que fornece uma análise sobre a utilização tradicional, constituintes fitoquímicos e valores farmacológicos de ervas medicinais usadas para normalizar a hipertensão, como <i>Allium sativum</i> .
9	Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (<i>Allium sativum</i> L.)	Batiha <i>et al</i> , 2020	Revisão bibliográfica que examina a composição fitoquímica, farmacocinética e atividades farmacológicas dos extratos de <i>A. sativum</i> , bem como seu principal constituinte ativo, a alicina.
10	Antihypertensive effects of an optimized aged garlic extract in subjects with grade I hypertension and antihypertensive drug therapy: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial	Serrano <i>et al</i> , 2023	Ensaio clínico com o objetivo de validar os efeitos anti-hipertensivos de um extrato otimizado de alho negro envelhecido com baixas doses de s-alil-cisteína (SAC) em uma população hipertensa Grau I com tratamento medicamentoso
11	Chemistry of aged garlic: Diversity of constituents in aged garlic extract and their production mechanisms through the combination of chemical and enzymatic reactions	Kodera <i>et al</i> , 2019	Revisão bibliográfica sobre as mudanças em constituintes característicos no alho cru e no extrato de alho durante o envelhecimento.
12	Aged garlic extract exerts endothelium-dependent vasorelaxant effect on rat aorta by increasing nitric oxide production	Takashima <i>et al</i> , 2017	Ensaio clínico com o objetivo de investigar o efeito vasorrelaxante do AGE na aorta e seu mecanismo de ação para esclarecer a ação redutora da pressão arterial

			do AGE.
--	--	--	---------

Fonte: A autora (2024).

6. DISCUSSÃO

Allium sativum é uma das mais antigas e importantes plantas medicinais. Atualmente, tem despertado o interesse para o tratamento de diversas doenças por sua ampla variedade de atividades farmacológicas como propriedades antioxidante, antifúngica, anticancerígena, anti inflamatória, antibacteriana e hipocolesterolêmica, confirmadas por dados epidemiológicos de estudos clínicos em humanos. Algumas das doenças em foco para o tratamento com *A. sativum* incluem doenças cardiovasculares (DCVs) como doença cardíaca coronária, hipertensão arterial, aterosclerose e alterações vasculares relacionadas à idade (Batiha *et al*, 2020; Islam *et al*, 2023).

Um estudo provou que *Allium sativum* mostrou ser medicinalmente eficaz em um ensaio clínico com pacientes hipertensos dislipidêmicos. Os efeitos de comprimidos de alho 300 mg em doses diárias de 0,3 g, 0,6 g, 0,9 g, 1,2 g e 1,5 g por 24 semanas foram comparados em humanos. Cada comprimido continha 1,3 por cento de aliina e 0,6% de alicina; os resultados mostraram melhorias notáveis em diferentes níveis de lipídios séricos (colesterol, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade e lipoproteínas de alta densidade) em comparação com placebo e sinvastatina, com base nas diferentes doses e duração (Ashraf *et al*, 2022). Este estudo demonstrou que o *Allium sativum*, portanto, representa uma opção natural importante para a promoção da saúde cardiovascular, pelos benefícios como a redução do estresse oxidativo, a modulação inflamatória e a consequente melhora no perfil lipídico.

O alho é composto de compostos organossulfurados responsáveis pelo odor e sabor característicos. A presença desses compostos, especificamente, alicina, aliina, S-alil-L-cisteína e outros, é responsável pelas atividades farmacológicas do *A. sativum* e vários estudos demonstraram que esses constituintes podem reduzir a pressão arterial (Verma *et al*, 2020).

A aliina pode se tornar o precursor de todos os compostos bioativos do alho. A aliina é hidrolisada pela enzima aliinase em desidroalanina e ácido alil sulfênico. Duas moléculas de ácido alil sulfênico formam alicina. A alicina tem ação sobre os fatores de risco de DCV, como dislipidemia, obesidade, aterosclerose, estresse

oxidativo e hipertensão arterial, regulando muitas vias de sinalização intracelular e genes termogênicos (Witkowska *et al*, 2024).

A alicina diminuiu a pressão arterial e os níveis plasmáticos de triglicerídeos em estudos com ratos hipertensos pela indução à vasodilatação ao aumentar a liberação de óxido nítrico e aumentar os níveis de AMP cíclico e GMP cíclico. Além disso, esse composto pode reduzir o estresse oxidativo pela elevação da concentração de glutathiona reduzida (GSH) nos eritrócitos e aumento da expressão genética de várias enzimas antioxidantes (superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPX)), protegendo as células endoteliais e os cardiomiócitos da apoptose, proporcionando proteção cardiovascular (Nyulas *et al*, 2024). Outros estudos relataram que a alicina melhorou efetivamente a remodelação vascular e cardíaca induzida pela hipertensão arterial por meio da inibição da via de sinalização CaMKII/NF- κ B, redução nos níveis séricos de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , melhora na homeostase do cálcio em cardiomiócitos e regulação negativa do inflamassoma NLRP3 (Liu *et al*, 2022).

Os constituintes do alho cru podem se transformar em vários compostos dependendo do método de processamento e das condições e *Allium sativum* pode ser utilizado como pó cru, seco, extrato aquoso, óleo e extrato de alho envelhecido (AGE)(Kodera *et al*, 2020). O consumo de grandes quantidades de alicina podem proporcionar efeitos adversos como intolerância e desconfortos gastrointestinais (Batiha *et al*, 2020; Serrano *et al*, 2023). Essas modificações tecnológicas do alho cru, podem aliviar esses distúrbios e aumentar a tolerância alimentar (Serrano *et al*, 2023).

Um dos mais importantes métodos de processamento do alho é o envelhecimento, do qual se obtém o extrato de alho preto envelhecido (ABG). É um tipo de alho modificado que contém uma maior diversidade de constituintes propriedades biológicas úteis em comparação ao alho fresco. Durante o envelhecimento, a alicina e outros compostos de enxofre sofrem alterações químicas que formam novos compostos, incluindo s-alil-cisteína (SAC) e melanoidina (Kodera *et al*, 2020).

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos extratos de alho é que na composição há muitas moléculas de enxofre ativas que demonstraram estimular fatores relaxamento do endotélio, levando à redução da pressão arterial. O alho também demonstrou estimular a produção de óxido nítrico (NO) e sulfeto de

hidrogênio (H₂S), que finalmente leva à vasodilatação (Batiha *et al*, 2020; Gao *et al*, 2024).

O óxido nítrico (NO) é um importante fator relaxante derivado do endotélio produzido pela óxido nítrico-sintase (NOS). Foi demonstrado que a administração oral de AGE aumenta a concentração de metabólitos séricos de NO em camundongos, atingindo o endotélio vascular, levando ao vasorelaxamento (Takashima *et al*, 2017). Um estudo avaliou a segurança de uma formulação atual (Vascanox® HP) projetada para restaurar a biodisponibilidade de óxido nítrico e dissulfeto de hidrogênio em indivíduos com pressão arterial elevada ou hipertensão arterial leve. A biodisponibilidade estendida de óxido nítrico foi creditada à presença de alho preto, que, como uma fonte alimentar de sulfeto de hidrogênio, aumenta a síntese de NO pela ampla ativação de eNOS, para manter níveis elevados de cGMP resultando no relaxamento das células da musculatura lisa vascular. O ensaio clínico demonstrou que a suplementação de curto prazo com Vascanox® HP leva a reduções significativas de 10-11 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica (Houston *et al*, 2023).

7. CONCLUSÃO

A partir deste estudo é possível concluir que a flora brasileira apresenta uma grande diversidade de plantas medicinais utilizadas no controle da hipertensão arterial, porém muitas delas carecem de alguns estudos relevantes em relação a dose x efeito, dose x segurança, e estudos de toxicidade. Além disso, há a necessidade de estudos e ensaios clínicos sobre a variabilidade nas concentrações dos compostos bioativos, os efeitos de diferentes métodos de preparo e as possíveis interações com medicamentos convencionais.

Quanto ao *A. sativum*, apesar dos muitos benefícios relatados a variedade nos resultados dos estudos clínicos indica que mais pesquisas são necessárias para padronizar as dosagens, identificar efeitos colaterais e explorar plenamente seu potencial terapêutico pois pode-se concluir que é uma planta que apresenta efeitos farmacológicos relevantes que o credenciam com forte candidato a um medicamento padronizado para o controle da hipertensão arterial.

8. REFERÊNCIAS

- AHMAD, H. *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 2023, p. 1–9, 21 jun. 2023.
- AL-GAREEB, A. I. A. Efeito do extrato de espinheiro na pressão arterial e no perfil lipídico em pacientes com hipertensão estágio I: um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo. **Mustansiriya Med.** 2012.
- ALOBAIDI S.; SALEH E. Antihypertensive Property of Celery: A Narrative Review on Current Knowledge. **Int J Food Sci.** 2024.
- ASHRAF R.; SARWAR M.; KAMIL N.; WAHID S.; QURESHI A. Analysis of dose and duration dependent effects of *Allium sativum* Linn and other hypocholesterolemic agents exhibited on dyslipidemia in patients with essential hypertension. **Pak J Pharm Sci.** 2022.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 25 mar. 2021.
- BASTING, R.T., SPINDOLA, H.M., SOUSA, I.M., QUEIROZ, N.D., TRIGO, J.R., DE CARVALHO, J.E., & FOGGIO, M.A. The association of *Pterodon pubescens* and *Cordia verbenacea* promotes a synergistic response in an antinociceptive model and improves anti-inflammatory results in animal models. **Biomedicine & pharmacotherapy.** 2019.
- BATIHA, G. E.; BESHBIHY A. M.; WASEF G.L.; ELEWA Y.H.A.; AL-SAGAN A.A.; ABD EL-HACK M.E.; ABD-ELHAKIM Y; PRASAD DEVKOTA. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): a review. **Nutrients.** 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2021: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- CALIXTO J.B.; BEIRITH A.; FERREIRA J.; SANTOS A.R.S.; FILHO V.C.; YUNES R.A. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. **Phyther Res.** 2000.
- CAO, D.Y. *et al.* Role of angiotensin-converting enzyme in myeloid cell immune responses. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 25, n. 1, 2020.
- EKICI, E., TUNCAY, H. O., AKALIN, E., BUCAK, A. Y. E ÜRESIN, U. Y. Evaluation of the efficacy, safety and mechanism of action of plants traditionally used in the treatment of hypertension in Türkiye. **J. Herb. Med.** 2023.
- ELLIOTT, W. J.; RAM, C. V. S. Calcium Channel Blockers. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 9, p. 687–689, 27 jul. 2011.

FUNG, J. W., YU, C. M., YIP, G., CHAN, S., YANDLE, T. G., RICHARDS, A. M., NICHOLLS, M. G., & SANDERSON, J. E. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. **The American journal of cardiology**, 92(4), 406–410. 2003.

GAO, Y., WANG, B., QIN, G. *et al.* Therapeutic potentials of allicin in cardiovascular disease: advances and future directions. **Chin Med** 19, 93. 1-19 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00936-8>

GRAÇA, L. R.; COSTA, F. N.; JUVÊNCIO, B. A.; CAPIBARIBE, V. C. C. Percepção de adultos doentes crônicos sobre a atenção farmacêutica. **RIASE - Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. São Paulo, v.9.n.12. dez. 2023.

HOUSTON, M.; CHEN C.; D'ADAMO, C.R.; PAPATHANASSIU, A.E.; VERDE, S.J. Effects of S-allylcysteine-rich garlic extract and inorganic nitrate dietary formula on blood pressure and salivary nitric oxide: an open-label clinical trial among hypertensive subjects. **Cureus**. 2023.

ISLAM, M.R.; DHAR O.S.; AKASH S.; SYED S.H.; GUPTA, J.K.; GANDLA, K.; AKTER M; RAUF A; HEMEG HÁ; ANWAR Y; ALJOHNY BO; WILAIRATANA P. Bioactive molecules from terrestrial and seafood resources in the treatment of hypertension: focus on molecular mechanisms and targeted therapies. **Nat Prod Biopropect**. 2023.

JOHNSON-MOORE, T., POOLER, D., HOOKER, H., CRENTSIL, N., KAS-OSOKA, U., FULLAS, F., *et al.* A review of the uses of five dietary supplements in the treatment of hypertension and a composite research. **Int. J. Sci. Res. Arch**. 2023.

KAMYAB, R.; NAMDAR, H.; TORBATI, M.; GHOJAZADEH, M.; ARAJ-KHODAEI, M.; FAZLJOU, S.M.B. Medicinal Plants in the Treatment of Hypertension: A Review. **Adv Pharm Bull**. 2021.

KODERA, Y.; KURITA, M.; NAKAMOTO, M.; MATSUTOMO, T. Chemistry of aged garlic: Diversity of constituents in aged garlic extract and their production mechanisms through the combination of chemical and enzymatic reactions. **Exp Ther Med**. 19(2):1574-1584. 2020.

KOSMOPOULOU D, LAFARA M-P, ADAMANTIDI T, OFRYDOPOULOU A, GRABRUCKER AM, TSOUPRAS A. Benefícios neuroprotetores de *Rosmarinus officinalis* e seus bioativos contra as doenças de Alzheimer e Parkinson. **Ciências Aplicadas** 14(15):6417. 2024.

LIU, W.; XU, S.; LIANG, S.; DUAN, C.; XU, Z.; ZHAO, L.; WEN, F.; LI, Q.; LI, Y.; ZHANG, J. Protection of hypertensive vascular and cardiac remodeling by allicin in rats with spontaneous hypertension via CAMKII/NF-κB. **Biomedical Pharmacotherapy**. 2022.

MANCIA G. *et al.* ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of

Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). **Journal of Hypertension**, v. Publish Ahead of Print, n. 12, 21 jun. 2023.

MANNELLI, L. C. *et al.* Anti-neuropathic effects of *Rosmarinus officinalis* L. terpenoid fraction: relevance of nicotinic receptors. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 7 out. 2016.
MORALES-OLIVAS, F.J. **Diuretics use in the management of hypertension.** Hipertensión y riesgo vascular, 1 jun. 2024.

NAPIMOGA, M.H.; YATSUDA, R. Scientific evidence for mikania laevigata and mikania glomerata as a pharmacological tool, **J. Pharm. Pharmacol.** 62, 809–820. 2010.

NYULAS, KI.; SIMON-SZABÓ, Z.; PÁL, S.; FODOR, MA.; DÉNES, L.; CSEH, M.J.; BARABÁS-HAJDU, E.; CSIPOR, B.; SZAKÁCS, J.; PREG, Z.; GERMÁN-SALLÓ, M.; NEMES-NAGY, E. Cardiovascular effects of herbal products and their interaction with antihypertensive drugs - Comprehensive review. **Int J Mol Sci.** 2024.

OLIVEROS, E. *et al.* Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. **Clinical Cardiology**, v. 43, n. 2, p. 99–107, 11 dez. 2020.

PEDROSO, R.S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. Plantas medicinais: Uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis (Rio J.)** 2021.

QAMAR, F. *et al.* Phytochemical characterization, antioxidant activity and antihypertensive evaluation of *Ocimum basilicum* L. in I-NAME induced hypertensive rats and its correlation analysis. **Heliyon.** 2023.

RATTA, K.; RANA, N.; RAJASEKARAN, S. *et al.* Basil leaves as adjunctive therapy for stage 1 and 2 hypertension: a pilot clinical trial. **Micro Med** 9:1–7. 2021.

RAZALI, N. *et al.* Mechanisms underlying the vascular relaxation activities of *Zingiber officinale* var. *rubrum* in thoracic aorta of spontaneously hypertensive rats. **Journal of Integrative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 46–58, jan. 2020.

RIED, K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: An updated meta-analysis and review. **J Nutr.** 2016.

RIED, K. Garlic reduces blood pressure in hypertensive individuals, improves arterial stiffness and gut microbiota: a review and meta-analysis. **Exp. Ther. Med.** 19 (2), 2020.

SERRANO, J.C.E.; CASTRO-BOQUÉ, E.; GARCÍA-CARRASCO, A.; MORÁN-VALERO, M.I.; GONZÁLEZ-HEDSTRÖM, D.; BERMÚDEZ-LÓPEZ, M.; VALDIVIELSO, J.M.; ESPINEL, A.E.; PORTERO-OTÍN, M. Antihypertensive effects of an optimized aged garlic extract in subjects with grade I hypertension and antihypertensive drug therapy: a randomized, triple-blind, controlled trial. **Nutrients.** 2023.

STEVENS, S. L. *et al.* Blood Pressure Variability and Cardiovascular disease: Systematic Review and meta-analysis. **Brit Med Journal**, v. 354, p. i4098, 9 ago. 2016.

SUCHARD, M.A.; SCHUEMIE, M.J.; KRUMHOLZ, H.M.; YOU, S.C.; CHEN, R.; PRATT, N.; REICH, C.G.; DUKE J.; MADIGAN, D.; HRIPCSAK, G.; RYAN, P.B. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. **Lancet**. 2019.

TAKASHIMA, M.; KANAMORI, Y.; KODERA, Y.; MORIHARA, N.; TAMURA, K. Aged garlic extract exerts an endothelium-dependent vasorelaxant effect on the aorta of rats by increasing nitric oxide production. **Phytomedicine**. 2017.

TITKO, T.; PEREKHODA, L.; DRAPAK, I.; TSAPKO, Y. Modern trends in diuretics development. **Eur J Med Chem**. 2020.

UPADHYA, B. *et al.* The effect of Aliskiren on exercise capacity in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **American Heart Journal**, v. 201, p. 164–167, jul. 2018.

VERMA, T.; SINHA, M.; BANSAL, N.; YADAV, S.R.; SHAH, K.; CHAUHAN, N.S. Plants used as antihypertensives. **Nat Prod Bioprospect**. 2020.

WARREN, H. R. *et al.* Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. **Nature Genetics**, v. 49, n. 3, p. 403–415, 1 mar. 2017.

WILKERSON, R. G.; MARTINELLI, A. N.; OLIVER, W. D. Treatment of Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 55, n. 1, p. 132–133, jul. 2018.

WILLIAMS, B. *et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. **Brit Med J**, v. 328, n. 7440, p. 634–640, 2004.

WITKOWSKA A; GRYN-RYNKO A; SYRKIEWICZ P; KITALA-TAŃSKA K; MAJEWSKI MS. Characterizations of white mulberry, sea buckthorn, garlic, lily of the valley, motherwort and hawthorn as potential candidates for the treatment of cardiovascular diseases - in vitro and ex vivo animal studies. **Nutrients**. 2024.