MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

MARCOS KRAHE EDELWEISS

Porto Alegre

2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO
OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

MARCOS KRAHE EDELWEISS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientador: Prof. Dr. Julio Baldisserotto
Coorientador: Prof. Dr. Eno Dias de Castro Filho

Porto Alegre

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha companheira Valéria Cristina da Silva, pelo apoio e revisão dos manuscritos. A minha mãe, Dra. Nina Edelweiss pela tradução de artigos em alemão e francês, pela revisão dos manuscritos e pelo acolhimento e carinho. A meu pai, Carlos Barreiro Edelweiss pela ajuda logística, exemplo e sabedoria.

Agradeço aos meus orientadores: Prof. Dr. Julio Baldisserotto e Prof. Dr. Eno Dias de Castro Filho. Agradeço aos colaboradores, Me. Vitor Camilo Cavalcante Dattoli e Leonardo Rodrigues Valle Serra e Meira.

Agradeço ao Grupo Hospitalar Conceição pela oportunidade em cursar o programa de Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS, parabenizando o corpo docente pela excelente qualidade do conteúdo e da metodologia empregada.

Agradeço as bibliotecárias Izabel Alves Merlo, da biblioteca do Grupo Hospitalar Conceição, e Maria Gorete Savi, da biblioteca do Hospita Universitário de Florianópolis, cujo auxílio foi fundamental na construção da estratégia de pesquisa.

Agradeço a vários colegas que auxiliaram no início da pesquisa, colaborando com ideias na elaboração do projeto e/ou no processo de seleção dos artigos incluídos: Cesar Simionato, Dra. Rafaela Vivian Valcarenghi, Wagner Omar Cury Silva, Henrique Passos e Pedro Mendonça de Oliveira.

Este trabalho é dedicado à minha filha Alba Luiza Silva Zanluqui e a meu filho Arthur Silva Edelweiss.

RESUMO 6
ABSTRACT 7
1 APRESENTAÇÃO 8
2 INTRODUÇÃO 9
3 OBJETIVOS 11
4 REVISÃO DA LITERATURA 12
4.1 Hipertensão Arterial e suas implicações para a saúde coletiva 12
4.2 Plantas medicinais – Uma opção terapêutica 13
4.3 overview de revisões sistemáticas 15
5 FINANCIAMENTO 18
6 CONFLITOS DE INTERESSE 19
7 ARTIGO CIENTÍFICO - *Medicinal Plants for Hypertension – An Overview of systematic reviews* 20
8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS 51
8.1 Utilização das PM como medicamentos anti-hipertensivos 51
8.2 Recomendações 51
8.3 Palavras finais - Pesquisas com plantas nativas 52
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53
10 APÊNDICE A – SINTAXES DE BUSCA 56
11 APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS 60

ABREVIATURAS E SIGLAS

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORS	Overview de Revisões Sistemáticas
PIC	Práticas Integrativas e Complementares
PM	Planta(s) Medicinal(is)
RS	Revisão(ões) Sistemática(s)

RESUMO

Contexto: A hipertensão é um fator de risco bem conhecido para doenças cardiovasculares e mortalidade. As plantas medicinais são fonte de muitas drogas e podem oferecer soluções para a terapia anti-hipertensiva.

Métodos: Foi realizado um overview de revisões sistemáticas. Uma busca abrangente na literatura foi conduzida em 9 bases de dados, abrangendo publicações de 2006 a novembro de 2016. Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) que estudaram o efeito de plantas medicinais no tratamento de pacientes hipertensos. Os desfechos pesquisados foram: morbimortalidade cardiovascular, efeito anti-hipertensivo, qualidade de vida e efeitos colaterais. As RS foram avaliadas pelo questionário AMSTAR.

Resultados: 41 RS foram selecionadas. 23 realizaram meta-análise. 51% das RS foram avaliadas como sendo de boa qualidade. Os ensaios incluídos nas RS foram de curta duração e os desfechos cardiovasculares não puderam ser investigados. Apenas uma RS avaliou qualidade de vida. Há uma evidência de qualidade moderada, de que o alho, chá verde, chá preto e linhaça, diminuem ligeiramente a pressão arterial. Existem evidências fracas de que *Hibiscus sabdariffa*, *Nigella sativa*, beterraba, produtos de cacau, extrato de semente de uva, suco de uva e *Salvia hispanica* (chia) tenham um efeito positivo na redução da pressão arterial. A evidência atual aponta para a ausência de efeito na pressão arterial de *Panax spp*. (Ginseng), *Ginkgo biloba*, *Crataegus monogyna* (hawtorn), *Ribes nigrum* e *Pinus pinaster* (marca registrada Picnogenol®).

Conclusões: não há evidências convincentes para o uso de plantas medicinais como substituto dos fármacos anti-hipertensivos habituais. Entretanto, como a maioria das plantas estudadas são muito seguras e amplamente utilizadas pela população, algumas delas podem ser incluídas em estratégias dietéticas para o manejo da hipertensão.

Palavras chave: hipertensão, anti-hipertensivos, terapias complementares, plantas medicinais, fitoterapia, overview, revisão sistemática

ABSTRACT

APRESENTAÇÃO

Este trabalho é uma dissertação de conclusão do Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS, do Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

O presente texto é uma avaliação de tecnologia do uso das plantas medicinais (PM) no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS).

A metodologia escolhida foi a de Overview de revisões sistemáticas e será detalhada junto com os resultados na forma de artigo científico na língua inglesa: "*Medicinal Plants for Hypertension – An Overview of Systematic Reviews*".

Em conclusão e considerações finais, os resultados são contextualizados para a realidade brasileira e são apresentadas recomendações decorrentes dos resultados encontrados.

Nos apêndices são apresentadas as sintaxes de busca utilizadas e o instrumento de coleta de dados.

2 INTRODUÇÃO

A HAS é um problema de saúde prevalente e da maior importância para a saúde pública brasileira e mundial. É reconhecido fator de risco para desenvolvimento de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e outros desfechos cardiovasculares (WHO, 2009).

A prevalência da hipertensão no mundo é de aproximadamente 40% da população acima de 25 anos, sendo causa de 7,5 milhões de mortes anuais, representando aproximadamente 12,8% da mortalidade total (WHO, 2010). Globalmente, 51% dos acidentes vasculares cerebrais e 45% das mortes por doenças isquêmicas cardíacas são atribuíveis à hipertensão (WHO, 2009).

Apesar de existirem tratamentos com eficácia comprovada, devido à magnitude do problema, é desejável o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. As PM têm potencial para oferecer soluções ao problema da hipertensão. A Organização Mundial da Saúde (OMS) fomenta e apoia a incorporação das práticas tradicionais e alternativas, incluindo as PM, por serem normalmente acessíveis e de baixo custo (WHO, 2013).

Existem muitas pesquisas que estudam PM no tratamento de HAS, inclusive revisões sistemáticas (RS), reunindo evidências do efeito anti-hipertensivo de diversas plantas. Devido à existência destes trabalhos, optou-se pela metodologia do Overview de Revisões Sistemáticas (ORS), com o objetivo de sumarizar a melhor evidência disponível na literatura, a respeito do uso de plantas medicinais para o tratamento da HAS, apresentando o resultado em artigo de fácil leitura, voltado para o profissional de atenção primária e para os administradores do sistema de saúde, que necessitam de embasamento para a tomada de decisão em saúde (SILVA, 2012, HIGGINS, 2011).

A questão de pesquisa desenvolvida no presente trabalho foi estruturada conforme a estratégia PICO, que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e "Outcomes" (desfecho) (SANTOS, 2007):

- Pacientes: hipertensos
- Intervenção: plantas medicinais
- Controle: tratamento convencional
- Desfechos (*Outcomes)*: diminuição da morbimortalidade cardiovascular, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença isquêmica coronariana; mortalidade por qualquer causa; melhora na qualidade de vida e diminuição de níveis pressóricos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar as evidências e as recomendações disponíveis na literatura a respeito do efeito das PM no tratamento da HAS.

3.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar o efeito do tratamento da HAS com PM na morbimortalidade cardiovascular.
b) Avaliar o efeito das PM na pressão arterial.
c) Avaliar o efeito do tratamento da HAS com PM na qualidade de vida.
d) Elencar efeitos colaterais verificados no uso das PM.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL E SUAS IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE COLETIVA

HAS é definida pela medida de pressão sistólica ≥140mmHg ou pressão diastólica ≥90mmHg (CHOBANIAN, 2003; MANCIA, 2013). Por questões práticas, também se consideram hipertensos, pacientes atualmente em uso de anti-hipertensivos, mesmo com pressões arteriais normais.

HAS é um problema de saúde prevalente e da maior importância para a saúde pública brasileira e mundial. É reconhecido fator de risco para desenvolvimento de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e outros desfechos cardiovasculares.

Uma pesquisa que avaliou causas de consulta em atenção primária no SUS, no município de Florianópolis, encontrou a HAS como a mais frequente, perfazendo 9,8% dos problemas trazidos pelos pacientes para atendimento ambulatorial (GUSSO, 2009).

A prevalência de HAS no mundo é de aproximadamente 40% da população acima de 25 anos, sendo a ela atribuída 7,5 milhões de mortes anuais, aproximadamente 12,8% da mortalidade total (WHO, 2010).

É amplamente aceito que as reduções nos níveis pressóricos trazem impactos positivos à saúde. Existe uma relação bem definida entre valores de pressão arterial e risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Em pacientes hipertensos com idade entre 40 a 69 anos, uma redução de 20 mmHg da pressão sistólica, ou uma redução de 10mmHg da pressão diastólica está associada à diminuição de 50% do risco de desenvolver doença cardiovascular (LEWINGTON, 2002).

Valores menores também estão relacionados à diminuição em desfechos cardíacos. De acordo com o *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, a redução da pressão sistólica em 5mmHg na população resultaria na diminuição global de 14% na mortalidade devido a acidente vascular cerebral, a 14% na mortalidade por doenças cardiovasculares e a 7% na mortalidade por qualquer causa (CHOBANIAN, 2003).

Dados do inquérito populacional *National Health and Nutrition Examination Survey, 2011 – 2012*, dos Estados Unidos, mostraram a dificuldade em se atingir os níveis pressóricos ideais. Encontraram que somente 55% das mulheres hipertensas e 49% dos homens hipertensos atingiram controle adequado da pressão arterial (NWANKWO, 2013). O que significa que muito há a se avançar na terapêutica da hipertensão, um prevalente e preocupante fator de risco.

4.2 PLANTAS MEDICINAIS – UMA OPÇÃO TERAPÊUTICA

As Práticas Integrativas e Complementares (PIC) são tecnologias em saúde que podem oferecer diversas alternativas no manejo de doenças crônicas, incluindo a HAS. Apresentam usualmente baixa complexidade tecnológica, fácil acesso e baixo custo (WHO, 2013).

As PM são amplamente utilizadas pela população. Segundo a OMS, de 70 a 95% das pessoas utilizam ou já se utilizaram delas (WHO, 2013). O uso de PM como tratamento é componente comum das medicinas tradicionais. É prática terapêutica antiga e difundida através de gerações sob a forma de cantos, fórmulas e narrativas (VERGER, 1995). Seu uso é muito antigo. Achados em sítios arqueológicos em Shanidar, no Iraque, com registros fósseis de 60.000 anos, indicam que o homem de Neanderthal já conhecia PM ainda hoje em uso (CARNEIRO, 1994).

PM também são componentes importantes de medicinas tradicionais, como as milenares ayurveda e medicina tradicional chinesa. O uso de fitoterápicos nestas tradições segue conceitos particulares que, por sua visão diferente de mundo, desenvolveram teorias de fisiologia e fisiopatologias próprias, assim como técnicas particulares de semiologia, diagnose e tratamentos (LUZ, 1996).

As PM foram fundamentais na descoberta de novas drogas. Na medicina moderna aproximadamente 50% dos fármacos são derivados de compostos primeiramente identificados em plantas (PAN, 2013).

Muita pesquisa tem sido feita com PM. As PM contam com evidência de eficácia para uso em várias condições, como por exemplo: insuficiência venosa, depressão, insônia, climatério, etc. (EDELWEISS, 2012).

Os mecanismos de ação podem eventualmente ser os mesmos aventados para os fármacos comuns. A *Tulbaghia violácea*, por exemplo, possui relatado efeito inibidor da enzima conversora da angiotensina *in vitro* e *in vivo* (RAJI, 2014). *Hibiscus sabdariffa* demonstrou efeito diurético em voluntários. Várias plantas, como *Camelia sinensis*, *Crataegus spp*. e *Bidens pilosa*, demonstraram em laboratório efeito vasorrelaxante (DISI, 2016).

Há mais de 40 anos a Organização Mundial da Saúde (OMS), preocupada com o acesso a tecnologias seguras e de baixo custo, vem estimulando seus estados membros a desenvolverem políticas e programas que deem respaldo e qualificação a práticas e cuidados em saúde, advindas da tradição popular e das PIC (BRASIL, 2006).

Devido à crescente carga aos sistemas de saúde gerada pelas doenças crônicas, segue atual a recomendação da OMS de aproveitar potenciais contribuições das práticas integrativas e complementares para melhorar os serviços de saúde, em prevenção, tratamento, manutenção e promoção da saúde (WHO, 2013).

Em 2012, a OMS fez um levantamento com estados membros a respeito da promoção e implementação das PIC. No item sobre o interesse em suporte, a maior

necessidade foi orientação técnica e avaliação da segurança, qualidade e eficácia. Por isso a política para desenvolvimento das PIC para o decênio 2014-2023 inclui o desenvolvimento de evidências científicas a respeito de segurança e custo-efetividade como prioridade chave (WHO, 2013).

No Brasil, as PM também estão na pauta política. Em 2006 foi estabelecida por portaria ministerial a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2006). Ressalto algumas das diretrizes ministeriais que estão alinhadas com a presente pesquisa:

a) desenvolver estratégias de qualificação em PIC para profissionais no SUS;

b) incentivar a pesquisa em PIC visando o aprimoramento da atenção à saúde, avaliando eficiência, eficácia, efetividade e segurança dos cuidados prestados;

c) estimular linhas de pesquisa em fitoterapia nos cursos de pós-graduação *strictu sensu* junto às universidades e aos institutos de pesquisa.

As PM podem ser incorporadas à atenção primária no SUS, sem grandes dificuldades, sendo utilizadas dentro do contexto da medicina moderna. Requerem, para isto, apenas o estudo da farmacologia fitoterápica e de revisões que indiquem eficácia, efetividade e segurança.

4.3 OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Medicina baseada em evidências é o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual disponível para tomar decisões acerca do cuidado de um paciente específico. Trata-se de integrar a experiência clínica com a melhor evidência de pesquisa sistemática e as preferências dos pacientes (SACKETT, 1996).

A base de dados PUBMED, tem atualmente indexados milhões de artigos científicos. No ano de 2015, foram indexados 828.127 artigos (MEDLINE®, 2017). É impossível, para o profissional que queira se manter atualizado, ler toda a literatura disponível em sua área.

Por isso são essenciais as revisões, onde se tem acesso à informação consolidada da literatura.

As revisões podem ser narrativas ou sistemáticas. As primeiras, também chamadas de tradicionais ou jornalísticas, são realizadas sem métodos explícitos de coleta das evidências, o que pode resultar em viés de seleção de artigos. Além disto, na leitura das revisões narrativas pode ser difícil distinguir as evidências sólidas da experiência profissional e a sabedoria convencional (GREENHALGH 2013; FLETCHER 2014).

O manual da Cochrane, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS, 2011) estabelece os critérios para um estudo ser considerado uma Revisão Sistemática (RS):

a) estabelecer claramente os objetivos e pré-definir critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos;

b) utilizar método explícito e reprodutível;

c) avaliar a validade dos achados dos estudos;

d) apresentação sistemática das características e achados dos estudos incluídos;

Guyatt (2006) propõe uma hierarquia de força de evidência para decisões de tratamentos (tabela 1), onde as revisões sistemáticas figuram no topo da lista, abaixo apenas de estudos randomizados individualizados para o paciente.

Tabela 1. Uma hierarquia de Força de Evidências para Decisões de Tratamentos (GUYATT, 2006)

Ensaio controlado randomizado *n* = 1
RS de ensaios randomizados
Ensaio randomizado único
RS de estudos observacionais dedicados a desfechos clínicos importantes para os pacientes
Estudo observacional único dedicado a desfechos clínicos importantes para os pacientes
Estudos fisiológicos
Observações clínicas não sistemáticas

As RS podem ser integradas em um tipo de estudo conhecido como ORS, que foi originalmente proposto pela colaboração Cochrane para compilar as evidências de várias revisões em um texto acessível e útil (SILVA, 2014, HIGGINS, 2011). Foram concebidas para unirem em um único estudo os resultados de RS que abordem diferentes opções terapêuticas.

Silva (2012) define as ORS como "um desenho de estudo que integra e sintetiza as informações das RS existentes sobre uma determinada situação clínica". Em geral seguem a mesma estrutura e lógica destas, como por exemplo, ter critérios de elegibilidade de artigos pré-definidos e estratégia de busca explícita e reprodutível.

Inicialmente foram planejadas para congregarem informações apenas de RS da base de dados Cochrane, mas não incluir artigos de fora desta base pode ser considerada como uma limitação importante (THOMSON, 2010).

Também apresentam a característica de serem voltadas para o consumidor final da informação, o profissional de saúde. Por isto, são feitas em "formato amigável", ou seja, de fácil leitura (SILVA, 2012).

5 FINANCIAMENTO

Os gastos com a pesquisa foram financiados pelo autor principal. Constituíram em custos com transporte, alimentação, custos de acesso às bases de dados e material de escritório. O autor tem vínculo empregatício com a Prefeitura Municipal de Florianópolis, onde exerce a função de Médico e recebeu liberação de carga horária para realização das aulas do curso de mestrado. Não houve nenhuma fonte externa de financiamento.

6 CONFLITOS DE INTERESSE

O autor, seus orientadores e colaboradores declaram não ter nenhum conflito de interesse que possa prejudicar este projeto. Não recebem dinheiro nem são sócios ou detêm ações de instituição farmacêutica ou de empresas que produzam ou comercializem PM.

7 ARTIGO CIENTÍFICO -

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 UTILIZAÇÃO DAS PM COMO MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS

A tecnologia das PM foi avaliada no artigo anexo *Medicinal Plants for Hypertension – An Overview of Systematic Reviews*. Quinze gêneros de plantas foram estudados, e avaliados em seu efeito anti-hipertensivo.

Nenhuma das plantas pôde ser estudada quanto a desfechos cardiovasculares, provavelmente pelo pouco tempo de duração das pesquisas.

Não se pôde determinar a dose das plantas pesquisadas, devido à grande variação de formulações e doses empregadas nas pesquisas com PM.

De todas as plantas pesquisadas, somente *Theobroma cacau* (Cacau) é nativa do Brasil. A pesquisa com cacau ainda tem muito a avançar, sendo necessário a realização de estudos de boa qualidade metodológica, que avaliem o efeito de múltiplas doses para verificar a existência de uma curva dose-resposta. Outro ponto a ser ressaltado são os conflitos de interesses, pois grande parte das pesquisas com cacau foram financiadas pela indústria.

8.2 RECOMENDAÇÕES

Com base nas evidências disponíveis atualmente, pode-se traçar algumas recomendações quanto à incorporação da tecnologia das PM na terapêutica da hipertensão:

- Recomendação forte contra a incorporação da tecnologia das PM para uso como medicamento anti-hipertensivo de primeira linha.

- Recomendação fraca a favor da incorporação de alho, *Cammelia sinensis* (chá verde e chá preto) e linhaça nas recomendações dietéticas de pacientes hipertensos.

- Recomenda-se o incremento das políticas de incentivo à pesquisa com PM brasileiras, especialmente as autóctones, para que o uso tradicional destas PM possa ser apropriadamente embasado quanto a segurança e custo efetividade.

- Recomenda-se que este overview seja periodicamente revisto e atualizado, haja visto o crescimento rápido da literatura mundial.

8.3 PALAVRAS FINAIS - PESQUISAS COM PLANTAS NATIVAS

O Brasil, país continental, tem representantes de vários biomas e uma das maiores floras do mundo e pode ser considerado "megadiverso", com 34.916 plantas catalogadas, sendo 55% endêmicas, o que é uma grande fonte de oportunidades para a pesquisa científica e tecnológica de produtos naturais (STEHMAN, 2017). Nenhuma planta endêmica, e somente uma planta nativa foi incluída neste overview. Temos uma das maiores floras mundiais, uma riqueza cultural incrível, entretanto aproveitamos pouco seu potencial terapêutico.

As evoluções das pesquisas com PM têm inúmeros benefícios potenciais. De modo geral necessitam de pouca complexidade tecnológica, o que é um fator de grande relevância. As PM são usualmente consumidas *in natura* ou através de processos muito simples como infusão ou decocção. A produção de plantas no seu habitat natural pode muitas vezes ser feita em pequena escala, em Centros de Saúde, áreas comunitárias, quintais e pequenas propriedades rurais, e um dos resultados possíveis é a diminuição de custos com compra de medicamentos, logística e transporte. Por fim, pode propiciar o acesso a terapêutica em comunidades isoladas, gerando equidade e valorizando as culturas tradicionais.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL, 2006. MINISTÉRIO DA SAÚDE - GABINETE DO MINISTRO **PORTARIA Nº. 971**, DE 3 DE MAIO DE 2006. Brasília DF.

CARNEIRO, H. **Filtros mezinhas e triacas: as drogas no mundo moderno**. São Paulo: Ed. Xamã; 1994.

CHOBANIAN, A. V. et al. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report**. JAMA 2003; 289(19):2560.

DISI, S. S. A. ANWAR, A. A. EID, A .H. **Anti-hypertensive Herbs and their Mechanisms of Action: Part I**. Front. Pharmacol 2016; 6:323.

EDELWEISS, M. E. SIMIONATO, C. P. GRANADA, G. G. **Introdução as Plantas Medicinais.** In: GUSSO, G. D. F. LOPES J. M. C. Tratado de Medicina de Família e Comunidade. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2012.

FLETCHER, R. H. FLETCHER, S. W. FLETCHER G. S. **Epidemiologia Clínica. Elementos Essenciais**, 15ª Ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2014.

GREENHALG, T. **Como ler artigos científicos. Fundamentos da medicina baseada em evidências**. 4ª Ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2013.

GUSSO, G. D. F. **Diagnóstico de demanda em Florianópolis utilizando a Classificação Internacional de Atenção Primária: 2ª Ed (CIAP-2)**. Tese de doutorado Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

HIGGINS, J. P. T. GREEN, S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em <www.handbook.cochrane.org>. Acesso em: 06 jul. 2017.

LEWINGTON, S. CLARKE, R. QIZILBASH, N. et al. **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies**. Lancet 2002; 360:1903–13.

LUZ, M. T. **Racionalidades Médicas e Terapêuticas Alternativas.** Série Estudos em Saúde Coletiva nº 62. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Outubro, 1993.

MANCIA, G. et al. 2013. **ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)**. J Hypertens. 2013; 31(7):1281.

MEDLINE® Citation Counts by Year of Publication (updated: 16 May 2017). U.S. National Library of Medicine, 2012. Disponível em: <http://www.nlm.nih. gov/bsd/medline_cit_counts_yr_pub.html>. Acessado em 06 jul 2017.

NWANKWO, T. YOON, S. S. BURT, V. GU, Q. **Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012**. NCHS data brief, no 133. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2013.

PAN, S. Y. et al. **New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM's outstanding contribution to modern therapeutics**. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 627375.

RAJI, I. OBIKESE, K. MUGABO, P. **Potential Beneficial Effects of Tulbaghia**. Trop J Pharm Res, June 2015; 14(6): 1111.

SACKETT, D. et al. **Evidence based medicine: what it is and what it isn't**. BMJ 1996; 312(7023):71-2.

SANTOS, C. M. C. PIMENTA, C. A. M. NOBRE, M. R. C. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências**. Rev Latino-am Enfermagem 2007 maio-junho; 15(3).

SILVA, V. et al. **Overview de revisões sistemáticas – Um novo tipo de estudo. Parte I: Por que e para quem?** Diagn Tratamento. 2012;17(4):195-200.

STEHMAN, J. R. SOBRAL, M. **Biodiversidade no Brasil.** In Farmacognosia. Da planta ao medicamento. Ed Artmed. Porto Alegre, 2017.

THOMSON, D. et al. **The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews**. Res. Synth Methods.2010, 1198—211.

VERGER, P. F. **Ewé: O uso das plantas na sociedade Iorubá**. São Paulo: Ed. Schwarcz 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva, 2009.

_____. **Global status report on noncommunicable diseases**. WHO Geneva, 2010.

_____. **WHO traditional Medicine Strategy 2014-2023**. WHO, Geneva, 2013.

10 APÊNDICE A – SINTAXES DE BUSCA

Sintaxe de pesquisa para a base PUBMED
#1: hypertension[MeSH Terms] OR hypertension[All Fields] OR "high blood pressure"[All Fields] OR "antihypertensive"[All Fields] OR "antihypertensive agents"[MeSH Terms] #2: phytotherapy[MeSH Terms] OR phytotherapy[All Fields] OR Herb[All Fields] OR Herbs [All Fields] OR Herbal[All Fields] OR "plants, medicinal"[MeSH Terms] OR "medicinal plants"[All Fields] OR "plant extracts"[MeSH Terms] OR "plant Extracts"[All Fields] OR "Plant Preparations"[MeSH Terms] OR "Plant Preparations"[All Fields] OR botanicals OR Allium OR Andrographis OR Apium OR Bidens OR Boerhavia OR Camellia OR "coix lacryma" OR Coptis OR Coriandrum OR Crataegus OR Crocus OR Cymbopogon OR Equisetum OR Hibiscus OR Nigella OR Panax OR Petroselinum OR Phyllanthus OR Plantago OR Salvia OR Sechium OR Taraxacum OR Tulbaghia OR Zingiber OR Cacao #3: systematic [sb] #4: #1 AND #2 AND #3

Sintaxe de busca para a Cooperação Cochrane
#1: hypertension OR "high blood pressure" OR antihypertensive #2: MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees #3: MeSH descriptor: [Plant Preparations] explode all trees #4: MeSH descriptor: [Phytotherapy] explode all trees #5: phytotherapy OR herb OR Herbs OR Herbal OR "medicinal plants" OR "plant Extracts" OR "Plant Preparations" OR botanical OR Allium OR Andrographis OR Apium OR Bidens OR Boerhavia OR Camellia OR "coix lacryma" OR Coptis OR Coriandrum OR Crataegus OR Crocus OR Cymbopogon OR Equisetum OR Hibiscus OR Nigella OR Panax OR Petroselinum OR Phyllanthus OR plantago OR Sechium OR Salviae OR taraxacum OR Tulbaghia OR Zingiber OR Cacao #6: #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)

Sintaxe de busca para a base ProQuest
#1: hypertension OR "high blood pressure" OR "antihypertensive" #2: phytotherapy OR herb OR Herbs OR Herbal OR "medicinal plants" OR "plant Extracts" OR "Plant Preparations" OR botanical OR Allium OR Andrographis OR Apium OR Bidens OR Boerhavia OR Camellia OR "coix lacryma" OR Coptis OR Coriandrum OR Crataegus OR Crocus OR Cymbopogon OR Equisetum OR Hibiscus OR Nigella OR Panax OR Petroselinum OR Phyllanthus OR plantago OR Sechium OR Salviae OR taraxacum OR Tulbaghia OR Zingiber OR Cacao #3: AB,TI(systematic OR overview OR "meta-analysis" OR “meta analysis”) #4: #1 AND #2 AND #3

Sintaxe de busca para a base EMBASE
#1: 'hypertension'/exp OR 'blood pressure'/exp OR 'antihypertensive agent'/mj OR hypertension OR 'high blood pressure' OR antihypertensive #2: 'phytotherapy/exp' OR 'medicinal plant'/exp OR 'herbal medicine'/exp OR 'medicinal plants' OR herb OR herb OR herbal OR 'plant Extract' OR 'plant preparation' OR botanical OR Allium OR Andrographis OR Apium OR Bidens OR Boerhavia OR Camellia OR 'coix lacryma' OR Coptis OR Coriandrum OR Crataegus OR Crocus OR Cymbopogon OR Equisetum OR Hibiscus OR Nigella OR Panax OR Petroselinum OR Phyllanthus OR plantago OR Sechium OR Salviae OR taraxacum OR Tulbaghia OR Zingiber OR Cacao #3: 'meta analysis'/exp OR 'meta-analysis' OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'overview' #4: #1 AND #2 AND #3

Sintaxe de busca para a base SCOPUS
#1: TITLE-ABS-KEY(hypertension OR "high blood pressure" OR antihypertensive) #2: TITLE-ABS-KEY(phytotherapy OR herb OR Herbs OR Herbal OR "medicinal plants" OR "plant Extracts" OR "Plant Preparations" OR botanical OR Allium OR Andrographis OR Apium OR Bidens OR Boerhavia OR Camellia OR "coix lacryma" OR Coptis OR Coriandrum OR Crataegus OR Crocus OR Cymbopogon OR Equisetum OR Hibiscus OR Nigella OR Panax OR Petroselinum OR Phyllanthus OR plantago OR Sechium OR Salviae OR taraxacum OR Tulbaghia OR Zingiber OR Cacao) #3: TITLE-ABS-KEY(systematic OR overview OR "meta-analysis" OR "meta analysis") #4: #1 AND #2 AND #3

Sintaxe de busca para SCIELO e LILACS
#1: hipertensão OR "pressão sanguínea alta" OR "anti-hipertensivo" OR hipertensión OR "presión sanguínea alta" OR hypertension OR "high blood pressure" OR "antihypertensive" #2: fitoterapia OR herbal OR herbária OR herbalismo OR ervas OR "plantas medicinais" OR "extratos vegetais" OR "extratos de plantas" OR "preparações de plantas" OR phytotherapy OR herbal OR herb OR herbs OR "medicinal plants" OR "plant preparations" OR "plant extracts" OR botanical OR "plantas medicinales" OR herbaria OR hierbas OR herbarias OR "extractos vegetales" OR "preparaciones de plantas" OR Allium OR Andrographis OR Apium OR Bidens OR Boerhavia OR Camellia OR "coix lacryma" OR Coptis OR Coriandrum OR Crataegus OR Crocus OR Cymbopogon OR Equisetum OR Hibiscus OR Nigella OR Panax OR Petroselinum OR Phyllanthus OR plantago OR Sechium OR Salviae OR Taraxacum OR Thulbaguia OR Zingiber OR Cacao #3: systematic OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR sistemática OR "meta-análise" OR "meta análise" OR metaanálisis OR overview #4: #1 AND #2 AND #3

Estratégia de Pesquisa para a base Google Scholar
Na base Google Scholar será feita busca manual nas 5 primeiras páginas pelo cruzamento dos termos “hypertension” e “systematic” e os seguintes descritores relacionados a plantas medicinais: phytotherapy, herb, Herbs, Herbal, "medicinal plants", "plant Extracts", "Plant Preparations", botanical, Allium, Andrographis, Apium, Bidens, Boerhavia, Camellia, "coix lacryma", Coptis, Coriandrum, Crataegus, Crocus, Cymbopogon, Equisetum, Hibiscus, Nigella, Panax, Petroselinum, Phyllanthus, plantago, Sechium, Salviae, taraxacum, Tulbaghia, Zingiber e Cacao

11 APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Pesquisador Artigo	AMSTAR	Objetivo da revisão sistemática	Bases de dados. Período da coleta de dados. Restrição de língua	Descritores utilizados	Critérios de inclusão e exclusão

Pesquisador Artigo	População avaliada, número de artigos	Intervenção	Desfechos avaliados	Controle	Achados

Pesquisador Artigo	Conclusões do autor	Informações sobre efeitos colaterais	Limitações do artigo	Outras informações que achar relevante

ESCALA AMSTAR

1. Was an 'a priori' design provided?
The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."

YES NO Can't answer Not applicable

2. Was there duplicate study selection and data extraction?
There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.

YES NO Can't answer Not applicable

3. Was a comprehensive literature search performed?
At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary)

YES NO Can't answer Not applicable

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?
The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SINGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.

YES NO Can't answer Not applicable

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?
A list of included and excluded studies should be provided.

Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."

YES NO Can't answer Not applicable

6. Were the characteristics of the included studies provided?
In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.

YES NO Can't answer Not applicable

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).

YES NO Can't answer Not applicable

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.

YES NO Can't answer Not applicable

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.

YES NO Can't answer Not applicable

10. Was the likelihood of publication bias assessed?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

YES NO Can't answer Not applicable

11. Was the conflict of interest included?
Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.

YES NO Can't answer Not applicable