

UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO -UNAERP

CLAUDIA HELENA CURY DOMINGOS

Segurança cardiovascular do fitoterápico de *Aloysia polystachya* (Griseb) Moldenke em
pacientes hipertensos controlados: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por
placebo

Ribeirão Preto-SP

Dezembro -2025

CLAUDIA HELENA CURY DOMINGOS

Segurança cardiovascular do fitoterápico de *Aloysia polystachya* (Griseb) Moldenke em
pacientes hipertensos controlados: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por
placebo

Defesa de Doutorado Apresentada à
Universidade de Ribeirão Preto. Pós-graduação
em Biotecnologia. Área de concentração:
Biotecnologia Aplicada A Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Soares Pereira
Coorientador: Prof. Dr. Fabio Carmona

Ribeirão Preto-SP
Dezembro-2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica preparada pelo Centro de Processamento
Técnico da Biblioteca Central da UNAERP

- Universidade de Ribeirão Preto –

DOMINGOS, Claudia Helena Cury, 1965-

D671s

Segurança cardiovascular do fitoterápico de *Aloysia polystachya* (Griseb) Moldenke em pacientes hipertensos controlados: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Claudia Helena Cury Domingos. -- Ribeirão Preto, 2025.
65 f. : il. color.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Ana Maria Soares Pereira.

Coorientador: Prof.^o Dr.^o Fabio Carmona.

Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, 2025.

1. *Aloysia polystachya* . 2. Verbascosídeo. 3. Fitoterapia. 4. Hipertensão Arterial . 5. Ansiedade/Depressão. I. Título.

CDD 660.6

CLAUDIA HELENA CURY DOMINGOS

**“SEGURANÇA CARDIOVASCULAR DO FITOTERÁPICO DE *ALOYSIA POLYSTACHYA*
(GRISEB) MOLDENKE EM PACIENTES HIPERTENSOS CONTROLADOS: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO ”**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade de Ribeirão Preto, para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Área de Concentração: Biotecnologia Aplicada à Saúde

Data da defesa: 01 de dezembro de 2025

Resultado: Aprovada

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dra. Ana Maria Soares Pereira
UNAERP


Prof. Dra. Juliana da Silva Coppede
UNAERP

Documento assinado digitalmente
 SILVIA HELENA TALEB CONTINI
Data: 25/03/2026 11:57:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Silvia Taleb Contini
UNAERP

Documento assinado digitalmente
 JOSE CARLOS TAVARES CARVALHO
Data: 23/03/2026 13:41:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Carlos Tavares Carvalho
UNIFAP


Dra. Camila Hernandez
Einstein Hospital Israelita

**RIBEIRÃO PRETO
2025**

“A existência não é um repouso, mas um combate incessante. O homem que se contenta em viver é apenas sombra de si mesmo; aquele que ousa criar, esse dança sobre o abismo. A vida só ganha sentido quando a afirmamos inteira, com sua dor, seu caos e sua beleza, dizendo a tudo: “sim””

Nietzsche

AGRADECIMENTOS

A realização e conclusão desta tese representa a concretização de um objetivo que só foi possível graças ao apoio institucional, científico e pessoal recebido ao longo de sua execução. Manifesto, por meio deste, meu sincero e formal agradecimento.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Ana Maria Soares Pereira, pela dedicação, paciência e confiança depositadas em mim durante este percurso. Sua orientação generosa foi essencial não apenas para o desenvolvimento científico deste trabalho, mas também para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao coorientador, Prof. Dr. Fábio Carmona, pelos conhecimentos disponibilizados e pelas contribuições que enriqueceram esta pesquisa.

Aos colegas Dr. Lucas Chaves e Pedro de Pádua Amatto Goulart, pela colaboração na estruturação da pesquisa.

Aos membros da banca examinadora, que gentilmente aceitaram o convite para avaliar esta tese, pela leitura cuidadosa e pelas contribuições que certamente engrandeceram este trabalho.

À Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, pela oportunidade de formação acadêmica, pela infraestrutura disponibilizada e pelo suporte institucional necessário ao desenvolvimento de todas as fases desta pesquisa.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Electro Bonini, pelo suporte técnico e pela dedicação durante o atendimento aos voluntários, contribuindo diretamente para a qualidade e fidedignidade dos dados obtidos.

À Farmácia da Natureza, pela produção criteriosa e tecnicamente precisa das cápsulas contendo a droga vegetal, bem como das cápsulas placebo, assegurando a qualidade e a padronização necessárias para a adequada execução deste estudo.

Aos participantes/voluntários desta pesquisa, pela confiança depositada e pela disponibilidade em colaborar, tornando possível a realização deste estudo.

Agradeço especialmente à minha filha Manoela e ao meu filho Rodrigo, por contribuições essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço, ainda, a todos os profissionais, servidores e colaboradores que, de forma direta ou indireta, prestaram apoio técnico, científico, administrativo ou operacional.

A todas as pessoas que contribuíram para a realização desta tese, expresso meu reconhecimento e agradecimento.

RESUMO

Os fitoterápicos podem apresentar ação anti-hipertensiva e em alguns casos podem elevar a pressão arterial sistêmica. Entre as plantas medicinais que apresentam efeito cardioprotetor e ao mesmo tempo pode promover algum risco, quanto a hipertensão, destaca-se a espécie *Aloysia polystachya*. Essa espécie produz verbascosídeo, uma substância inibidora da enzima monoamina oxidase (MAO) que potencialmente pode interferir negativamente na pressão arterial. A manutenção dos níveis pressóricos adequados em indivíduos hipertensos é essencial para preservar a saúde e prevenir complicações cardiovasculares. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da droga vegetal encapsula de *A. polystachya* em adultos hipertensos controlados quanto a parâmetros cardiovasculares, bioquímicos, lipídicos, renais e hepáticos. Foram incluídos no estudo 36 indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 e até 80 anos, diagnosticados com hipertensão arterial sistêmica (HAS). O ensaio clínico foi randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. A avaliação clínica incluiu monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), eletrocardiograma (ECG) e exames laboratoriais de colesterol, creatinina, creatina-fosfoquinase (CPK), glicemia, gama-GT, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol HDL, potássio, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), triglicerídeos e ureia, realizados antes e após 60 dias de intervenção. O fitoterápico na forma de droga vegetal foi caracterizado quimicamente por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os resultados demonstraram que o fitoterápico, contendo verbascosídeo (27,2 mg/g de droga vegetal), não promoveu alterações nos parâmetros cardiovasculares, bioquímicos, lipídicos, renais e hepáticos avaliados. Dessa forma, a droga vegetal de *A. polystachya* foi considerada segura para uso em pacientes hipertensos controlados sob tratamento convencional, mesmo contendo compostos com atividade inibidora da MAO.

Palavras-chave: Verbenaceae, IMAO, Segurança, hipertensão arterial sistêmica.

ABSTRACTS

Herbal medicines may exhibit antihypertensive effects and, in some cases, may increase systemic arterial blood pressure. Among medicinal plants that demonstrate cardioprotective properties while simultaneously posing potential risks related to hypertension, *Aloysia polystachya* stands out. This species produces verbascoside, a compound that inhibits the monoamine oxidase (MAO) enzyme and may potentially interfere adversely with blood pressure regulation. Maintaining adequate blood pressure levels in hypertensive individuals is essential to preserve health and prevent cardiovascular complications. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effects of encapsulated *A. polystachya* herbal drug in controlled hypertensive adults with respect to cardiovascular, biochemical, lipid, renal and hepatic parameters. A total of 36 individuals of both sexes, aged over 18 and up to 80 years, diagnosed with systemic arterial hypertension, were included. The clinical trial was randomised, double-blind and placebo-controlled. Clinical assessment included ambulatory blood pressure monitoring, electrocardiography and laboratory analyses of cholesterol, creatinine, creatine phosphokinase, fasting glucose, gamma-glutamyl transferase, glycated haemoglobin, high-density lipoprotein cholesterol, potassium, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, triglycerides and urea, performed before and after 60 days of intervention. The herbal drug was chemically characterised by high-performance liquid chromatography. The results demonstrated that the herbal medicine, containing verbascoside (27.2 mg/g of herbal drug), did not induce changes in the evaluated cardiovascular, biochemical, lipid, renal or hepatic parameters. Thus, *A. polystachya* herbal drug was considered safe for use in controlled hypertensive patients receiving conventional treatment, despite containing compounds with MAO-inhibitory activity.

Keywords: Herbal medicine; Hypertension; *Aloysia polystachya*; Verbascoside; Cardiovascular safety.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Planta de <i>Aloysia polystachya</i> e cultivo da espécie	15
Figura 2 – Diagrama CONSORT do processo de recrutamento, randomização, alocação, acompanhamento e análise dos participantes do estudo	35
Figura 3 – Porcentagem de adesão dos indivíduos aos tratamentos propostos	36
Figura 4 – Perfil sociodemográfico, comorbidades e hábitos de vida dos participantes	37
Figura 5 – Comparação dos parâmetros cardiovasculares antes e depois da intervenção	39
Figura 6 – Efeitos da intervenção dos grupos sobre parâmetros bioquímicos, lipídicos, renais e hepáticos	43
Figura 7 – Cromatograma do extrato de <i>Aloysia polystachya</i> , do padrão de verbascosídeo e do padrão isoverbascosídeo	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Evidências farmacológicas de <i>Aloysia polystachya</i> segundo estudos experimentais, clínicos e etnobotânicos.	16
Tabela 2- Plantas com ação Anti-hipertensiva.	22
Tabela 3- Efeitos médios (diferença entre os efeitos dos grupos) cardiovasculares e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do fitoterápico de <i>Aloysia polystachya</i> em indivíduos hipertensos.	40
Tabela 4- Efeitos médios (diferença entre os efeitos dos grupos) de parâmetros de segurança e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do fitoterápico de <i>Aloysia polystachya</i> em indivíduos hipertensos.	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Nome por extenso
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial – termo em inglês)
AT1	Angiotensina 1
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVEH	Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico
AVEI	Acidente Vascular Encefálico isquêmico
BB	Betabloqueador
BCC	Bloqueador do Canal de Cálcio
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina II
CLAE-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – Detector de Arranjo de Diodos
CLUE	Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Creatina Fosfoquinase
CV	Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAOP	Doença Obstrutiva Arterial Periférica
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DCV	Doença Cardiovascular
DIU	Diurético
DRC	Doença Renal Crônica
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FA	Fibrilação Atrial
FC	Frequência Cardíaca
GGT (ou Gama-GT)	Gama Glutamil Transferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IC	Insuficiência Cardíaca
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MAO	Monoamina Oxidase
MAO-A	Monoamina Oxidase tipo A
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica

PP	Pressão de Pulso
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
REDCap®	Research Electronic Data Capture
RVP	Resistência Vascular Periférica
RS	Revisão Sistemática
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO/AST	Transaminase Glutâmico-Oxalacética / Aspartato Aminotransferase
TGP/ALT	Transaminase Glutâmico-Pirúvica / Alanina Aminotransferase
UNAERP	Universidade de Ribeirão Preto
UPLC-MS	Cromatografia Líquida de Ultra Performance acoplada à Espectrometria de Massas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 <i>ALOYSIA POLYSTACHYA (GRISEB) MOLDENKE</i>	15
2.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	17
2.3 PLANTAS MEDICINAIS E HIPERTENSÃO	20
3 JUSTIFICATIVA	24
4 HIPÓTESE	26
5 OBJETIVO GERAL.....	27
6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
7 MATERIAL E MÉTODOS	29
7.2 PRODUÇÃO DO FITOTERÁPICO.....	29
7.3 DOSE EMPREGADA	29
7.4 MODELO DO ESTUDO	29
7.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	30
7.6 POPULAÇÃO ALVO	30
7.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
7.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
7.9 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	31
7.10 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)	31
7.11 TAMANHO AMOSTRAL.....	32
7.12 ALEATORIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES E CEGAMENTO	33
7.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
7.14 ANÁLISE QUÍMICA DO FITOTERÁPICO	33
7.15 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	34
8 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
8.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES.....	35
8.2 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL.....	37
8.3 EFEITOS ADVERSOS.....	40
8.4 EFEITOS BENÉFICOS.....	41
8.5 EFEITOS DE SEGURANÇA.....	41
9 CONCLUSÃO	46

REFERÊNCIAS.....	47
-------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, diversos trabalhos têm mostrado que plantas medicinais ou seus compostos isolados apresentam atividade farmacológica na hipertensão, por modular vários parâmetros, como função endotelial, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), sinalização pró-inflamatória, ativação plaquetária, abertura e fechamento de diferentes canais iônicos, inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), expressão gênica, entre outros (VERNA et al., 2020). Neste contexto a espécie *Aloysia polystachya* (Griseb) Moldenke (Verbenaceae) é considerada uma planta importante a ser investigada pois, faz parte do Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e é amplamente utilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) por sua ação antidepressiva e ansiolítica. Embora a atividade ansiolítica da *A. polystachya* já tenha sido demonstrada em ensaio clínico (CARMONA et al., 2019), seus possíveis efeitos anti-hipertensivos permanecem sem confirmação em humanos. Essa lacuna é particularmente relevante, uma vez que evidências pré-clínicas sugerem uma ação cardioprotetora; contudo, ainda não está esclarecido se esses efeitos se traduzem clinicamente no comportamento da pressão arterial. Assim, a ausência de dados em populações hipertensas representa um obstáculo para o uso seguro da espécie, reforçando a necessidade de investigação clínica sistemática.

A espécie *Aloysia polystachya* apresenta segurança toxicológica bem documentada, sendo amplamente utilizada tradicionalmente nas bebidas regionais denominadas de “Tereré” e no “Chimarrão”, as quais são amplamente consumidas nas regiões sul e Centro-oeste do Brasil. Contudo, por apresentar atividade inibidora da monoamina oxidase (MAO), a espécie pode representar risco para indivíduos com hipertensão.

Diante do amplo conhecimento de que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui importante fator de risco para doenças cardiovasculares, doença renal crônica (DRC) e morte prematura, especialmente por acidente vascular cerebral, sendo o principal contribuinte para todas as formas de insuficiência cardíaca (BARROSO et al., 2020; LEWINGTON et al., 2002), e considerando sua elevada prevalência global, estimada em 1,28 bilhão de pessoas com pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, responsável por cerca de 10,8 milhões de óbitos no mundo (ZHOU et al., 2021) e 667.184 no Brasil (BARROSO et al., 2020), justifica-se a avaliação clínica deste fitoterápico em pacientes com hipertensão arterial controlada. Essa avaliação, utilizando a monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA) como padrão-ouro de monitorização não invasiva, visa detectar possíveis interações e garantir a segurança cardiovascular, em conformidade com os princípios éticos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Aloysia polystachya* (Griseb) Moldenke

A espécie *Aloysia polystachya* (Figura 1), é também conhecida como Burríto, erva Luiza ou erva Serrana. Trata-se de uma planta aromática, subarbustiva, com aproximadamente 1,5 metro de altura, seus ramos são finos e quebradiços, esbranquiçados e decumbentes, tem folhas alternadas, pecioladas, pequenas e verdes claras e numerosas flores brancas. Está distribuída nas regiões subtropicais da América do Sul, sendo muito popular na Argentina, Bolívia, Paraguai e nas regiões brasileiras que fazem fronteiras com esses países. Sua semeadura ocorre entre agosto e novembro. (CAMPOS-NAVARRO; SCARPA, 2013).



Figura 1. Planta de *Aloysia polystachya* (A) planta florida e (B) planta cultivada

Várias substâncias foram identificadas em estudos fitoquímicos realizados com as folhas e partes aéreas de *Aloysia polystachya*. Entre os compostos de expressiva importância farmacológica destacam-se os fenilpropanoides, em especial verbascosídeo, isoverbascosídeo, forsythosídeo A, leucoseptosídeo A, plantainosídeo C, purpureaside D e isomartinosídeo (MARCHETTI et al., 2019).

Além dessas substâncias, os tricomas das folhas produzem um óleo essencial rico em carvona e limoneno e outros mono e sesquiterpenos, como carvacrol, linalol, α -pineno, tujona, sabineno, eucarvona, β -pineno, isotujona, óxido cis-limoneno, α -curcumeno, óxido trans-limoneno, Z-ocimenona, trans-carveol, terpineol, E-cariofileno e longifoleno (CARMONA et al., 2019). Essas substâncias é que configuram o aroma característico da espécie.

Vários estudos sobre os efeitos farmacológicos e toxicidade da *A. polystachya* foram realizados os quais estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Evidências farmacológicas de *Aloysia polystachya* segundo estudos experimentais, clínicos e etnobotânicos.

Atividade	Parte da Planta	Modelo Experimental	Modelo	Principais Resultados	Referência
Antidepressiva e sedativa	Folha	Experimento <i>in vivo</i>	Ratas Sprague-Dawley	Demonstrou atividades sedativa, ansiolítica e antidepressiva	Mora, S. et al-2005
Ansiolítica	Folha	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase II	Pacientes com transtorno de ansiedade	Reduziu escores de ansiedade (HAM-A)	Carmona, F. et al-2019
Ansiolítica e antidepressiva	Folha	Experimento <i>in vivo</i>	<i>Danio rerio</i> (peixe-zebra)	Demonstrou efeito ansiolítico e antidepressivo nos testes comportamentais	De Melo, N.C. et al.
Toxicidade aguda	Parte aérea	Experimento <i>in vivo</i>	Camundongos Swiss	Baixa toxicidade e ausência de letalidade (DL ₅₀ elevada)	Hellión-Ibarrola, M.C. et al-2006
Antidepressiva	Parte aérea	Experimento <i>in vivo</i>	Camundongos Swiss	Mostrou atividade antidepressiva em protocolos agudo e repetido	Hellión-Ibarrola, M.C. et al-2008
Antioxidante e antiproliferativa	Folhas	Experimento <i>in vitro</i>	Células HT-29, PC-3, MCF-7 e epiteliais normais	Apresentou atividades antioxidante e antiproliferativa promissoras	Hutachok, N. et al-2020
Ansiolítica	Parte aérea	Experimental (in vivo)	Camundongos Swiss	Apresentou efeito ansiolítico significativo após administração do extrato	Hellión-Ibarrola, M.C. et al-2006

Atividade	Parte da Planta	Modelo Experimental	Modelo	Principais Resultados	Referência
Cardiovascular	Folhas	Etnofarmacológico (in vivo)	Ratos espontaneamente hipertensos	Efeitos cardioprotetores após tratamento prolongado	Macedo, A.A. et al, 2021
Digestiva e cardiovascular	Folhas	Estudo etnobotânico	Raizeiros da região da Grande Dourados (MS, Brasil)	Relato de uso popular para distúrbios digestivos e cardiovasculares	Coelho, F.C. et al., 2019

2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

As doenças cardiovasculares (DCVs), de acordo com o Global Burden of Disease (GBD), incluem doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral/encefálico (AVC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), insuficiência cardíaca (IC), cardiomiopatias, endocardites e a doença cardíaca hipertensiva, as quais são responsáveis por aproximadamente 32% de todas as mortes no mundo (WANG et al., 2021)

O número de mortes por DCV, em 2019, atingiu 18,6 milhões de pessoas e estima-se que 19% das mortes foram causadas pelo descontrole da pressão arterial (PA). Tem sido demonstrado que 55% das mortes relacionadas ao AVC e 55% das mortes relacionadas à DAC são consequências do controle sub-ótimo (> 115 mm Hg) da PA sistólica (PAS), correspondendo a 8,25 milhões de mortes em 2017 (KYU et al., 2018; ROTH et al., 2020).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é fator de risco para as doenças cardiovasculares, doença renal crônica (DRC) e morte prematura, em especial para acidente vascular cerebral, sendo o principal contribuinte para todas as formas de insuficiência cardíaca. Além disso, é a segunda causa mais comum de doença renal terminal e contribui para a perda de memória (BARROSO et al., 2020; LEWINGTON et al., 2002).

As complicações em órgãos-alvo fatais e não fatais, tais como o coração (doença arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial (FA) e morte súbita), o cérebro (acidente vascular encefálico (AVE), isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH) e demência), os rins (doença renal crônica (DRC) que pode evoluir para necessidade de terapia dialítica) e o sistema arterial (doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), causam impacto significativo nos custos médicos e socioeconômicos (ARNETT et al., 2019; CAREY et al., 2018; PRÉCOMA et al., 2019; WHELTON et al., 2018)

A prevalência global da hipertensão no mundo, considerando PAS ≥ 140 mm Hg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, é de 1,28 bilhões de pessoas, sendo o número de óbitos de 10,8 milhões (ZHOU et al., 2021) e no Brasil o número de mortes é de 667.184 (BARROSO et al., 2020).

Relatos da ocorrência de hipertensão arterial sistêmica remontam ao ano de 1827, quando Richard Bright, médico inglês, notou que pacientes com doença renal eram hipertensos e, em 1930, Soma Weiss escreveu: "A pressão arterial persistentemente elevada é provavelmente responsável por mais incapacidade e morte do que qualquer outra condição patológica isolada, incluindo câncer e tuberculose". Apenas em 1950 classificou-se a gravidade das complicações causadas pela HAS e estudos sobre dietas hipossódicas e medicamentos foram surgindo, sendo, nessa época, reserpina a medicação mais usada (BRAUNWALD et al 2022).

A definição de HAS é doença crônica não transmissível (DCNT) caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, maior ou igual a 140 mmHg de sistólica e/ou maior ou igual a 90 mmHg de diastólica, medida com técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. Trata-se de uma condição multifatorial, dependente de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais (BARROSO et al., 2020)

Evidências na literatura mostraram um aumento progressivo e linear de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) à medida em que a PA atinge valores acima de 115 mmHg para a PA sistólica e acima de 75 mmHg para a diastólica (LEWINGTON et al., 2002; VASAN et al 2001). Sendo assim, uma nova categoria de Pré-Hipertensão foi definida na última Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da SBC de 2025 (BRANDÃO et al.,2025), reclassificando como Pressão Arterial normal os indivíduos com PAS < 120 mmHg e PAD < 80 mmHg e os Pré-Hipertensos os indivíduos com PAS entre 120 e 139 mmHg e/ou PAD entre 80 e 89 mmHg, justamente com o objetivo de identificar precocemente os indivíduos em risco e incentivar as medidas para prevenir a progressão para HA.

Sabe-se que o controle da PA é uma das ferramentas mais robustas para redução do risco CV. A metanálise de Ettehad et al. demonstrou que uma redução de 10 mmHg na PAS resulta em uma redução de 17% na mortalidade por todas as causas, o que inclui a morte CV.

Portanto, outra adequação presente na Diretriz de Hipertensão Arterial da SBC de 2025, após uma revisão sistemática e metanálise publicada pela SBC, foi em estimar a meta pressórica a ser atingida com o tratamento, em $< 130 \times 80$ mmHg para todos os pacientes independente do risco cardiovascular e do nível pressórico (BRANDÃO et al.,2025; LEE et al., 2018).

Atualmente o tratamento não medicamentoso da HAS envolve a realização de atividade física por pelo menos 150 minutos semanais com exercício aeróbico, restrição na ingestão alcoólica, controle do peso, mantendo IMC (índice de massa corpórea) abaixo de 25, interrupção do tabagismo, controle do estresse, adoção de valores morais, mentais, emocionais e comportamentais positivos, aumento na ingestão de potássio e implementação da dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que é rica em hortaliças e frutas, laticínios com baixo teor de gordura e grãos inteiros e tem baixo teor de sódio (BARROSO et al., 2020).

Estas recomendações estão indicadas para todos os pacientes e, dependendo do estágio da hipertensão, associa-se o tratamento medicamentoso concomitante (BARROSO et al., 2020).

Os medicamentos anti-hipertensivos aprovados de primeira escolha visam proteção cardiovascular (CV) e redução da pressão arterial (PA), com o objetivo de reduzir desfechos CV e mortalidade associados à hipertensão arterial (HA).

As principais classes de fármacos anti-hipertensivos são diuréticos tiazídicos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB).

Os diuréticos tiazídicos, tais como clortalidona, indapamida e hidroclorotiazida, atuam na natriurese e na redução da resistência vascular periférica (RVP) e têm como principais efeitos adversos fraqueza, câimbras, hipovolemia e disfunção erétil (ALLHAT et al., 2002; SHEP, 1991; PSATY et al., 1997; ROUSH et al., 2015).

Dentre os bloqueadores dos canais de cálcio, os não di-hidropiridínicos são os usados para o tratamento da hipertensão, tais como amlodipina, nifedipina, isradipina, felodipina, nitrendipina, e atuam diminuindo a RVP por vasodilatação. Têm como principais efeitos adversos edema maleolar, cefaleia e tontura (ELLIOTT; BANDARI, 2005; ELLIOTT; RAM, 2011; MESSERLI, 2002).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina atuam pela inibição da conversão de angiotensina I em angiotensina II e pela redução da degradação da bradicinina, resultando em uma ação vasodilatadora. Representam esta classe vários fármacos, dentre eles captopril, enalapril, ramipril e perindopril, e seu principal efeito adverso é tosse seca (CELERMAJER et al., 1992; THOMOPOULOS; PARATI; ZANCHETTI, 2014; VEJAKAMA et al., 2012).

Já os bloqueadores dos receptores da angiotensina II têm efeitos bastante similares aos IECA's em relação ao controle pressórico, porém a inibição da conversão ocorre pelo bloqueio específico dos receptores AT1. São fármacos desta classe valsartana, losartana, candesartana, olmesartana e outros. Apresentam raramente efeitos adversos, sendo o exantema um exemplo

citado (BRENNER et al., 2001; DAHLOF et al., 2002; LEWIS et al., 2001; LINDHOLM et al., 2002; PARVING et al., 2001; PFEFFER et al., 2003).

Os betabloqueadores possuem ações farmacológicas complexas, podendo ser cardiosseletivos ou não, possuir ou não ação vasodilatadora e atuam causando diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, com readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Representam esta classe propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, bisoprolol, nebivolol e outros. Seus principais efeitos adversos incluem broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão, astenia e disfunção sexual (DULIN; ABRAHAM, 2004; HELFAND et al., 2009; LINDHOLM; CARLBERG; SAMUELSSON, 2005; LÓPEZ-SENDÓN et al., 2004).

Outras classes de anti-hipertensivos, porém sem impacto na mortalidade cardiovascular, incluem os simpatolíticos de ação central (metildopa, clonidina), alfabloqueadores (doxazosina e a prazosina), vasodilatadores diretos (hidralazina, minoxidil) e o inibidor direto da renina (alisquireno). Estes possuem indicação de uso concomitante às outras classes quando as metas pressóricas não foram atingidas (ATLAS; DIAMANT, 1992; KAPLAN, VICTOR, 2015; MÜLLER; DERER; DECHEND, 2008; VONGPATANASIN et al., 2011).

Apesar da disponibilidade de tais fármacos, da boa tolerância ao seu uso e do custo relativo baixo, o controle da hipertensão ainda hoje é inadequado e a HA persiste como o fator de risco comum e potente para perda de expectativa de vida (RAHIMI; EMDIN; MACMAHON, 2015; RIBEIRO et al., 2016).

A razão para esta falha em atingir as metas pressóricas consideradas eficazes na redução do risco para eventos cardiovasculares é atribuída, em parte, à característica assintomática da hipertensão na maioria dos casos, que gera uma combinação de inércia do médico e do paciente (POTTHOFF; VONEND, 2017; PROIA et al., 2014).

Além dos medicamentos sintéticos, os de plantas medicinais têm sido utilizadas desde a antiguidade para o controle da hipertensão, a exemplo do extrato da raiz de *Rauwolfia serpentina*, que contém reserpina, uma substância que apresenta atividade depressora nos centros simpáticos cerebrais.

2.3 Plantas medicinais e Hipertensão

Atualmente, diversos trabalhos têm mostrado que plantas medicinais ou seus compostos isolados apresentam atividade farmacológica na hipertensão, por modular vários parâmetros, como função endotelial, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), sinalização pró-

inflamatória, ativação plaquetária, abertura e fechamento de diferentes canais iônicos, inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), expressão gênica, entre outros (VERNA et al., 2020). A maioria dos estudos sobre plantas medicinais e pressão arterial relata predominantemente o efeito anti-hipertensivo dos fitoterápicos. No entanto, algumas espécies vegetais podem aumentar a pressão arterial ou interagir com medicamentos anti-hipertensivos, potencializando ou reduzindo seus efeitos (COCKHILL et al., 1987; JALILI et al., 2013; BROWN et al., 2018). Relatos de casos documentam episódios de hipertensão associados ao consumo de plantas como *Angelica sinensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ephedra sinica*, *Citrus aurantium* e *Hypericum perforatum* (NAMBIAR et al., 1999; BREIDTHARDT et al., 2006; HALLER & BENOWITZ, 2000; KONCZ et al., 2022; ALLCOCK et al., 2015; PATEL et al., 2002).

Algumas plantas com efeito antidepressivo apresentam compostos capazes de inibir a monoamina oxidase A (MAO-A), como a *Aloysia polystachya*, produtora de verbascosídeo, e o *Hypericum perforatum*, que sintetiza hipericina (CARMONA et al., 2019; PEREIRA et al., 2019; OTERO et al., 2024; ÖZTÜRK & KIYAN, 2016). Dentre as espécies vegetais pesquisadas, com atividades sobre a MAO-A e MAO-B semelhantes à *A. polystachya*, destacam-se as mencionadas na Tabela 2.

Em condições fisiológicas, a função da MAO-A, é degradar neurotransmissores, incluindo a norepinefrina (NE), evitando que atinjam níveis tóxicos. Contudo, quando a MAO-A é inibida, os níveis de NE aumentam no SNC, produzindo a ação antidepressiva. Ao mesmo tempo, a capacidade do organismo de metabolizar a tiramina é reduzida, tornando o sistema nervoso central mais suscetível à superestimulação dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos. A tiramina está presente em altas concentrações em alimentos como queijos e carnes e a ingestão de apenas 8 a 10 mg de tiramina pode, nessas condições, provocar elevações graves da pressão arterial, com risco de vida (EDINOFF et al., 2022).

Por causa disso, os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) podem interferir negativamente na eficácia de terapias anti-hipertensivas. Seus efeitos pressóricos podem neutralizar a ação de medicamentos anti-hipertensivos, e o risco de crise hipertensiva aumenta quando agentes simpaticomiméticos são administrados concomitantemente (VANDENBERG, 2012; FLOCKHART, 2012).

É importante destacar que indivíduos com transtornos depressivos apresentam maior incidência de hipertensão em comparação à população geral. Evidências provenientes de estudos epidemiológicos de grande escala, metanálises e análises de randomização mendeliana sustentam consistentemente essa associação (MENG et al., 2012; WU et al., 2012; KAO et al.,

2029; FANG et al., 2022; ZHANG & LI, 2024). Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido implicados nessa relação, incluindo a desregulação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) e o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, ambos capazes de promover elevações sustentadas da pressão arterial (JACKSON et al., 2016). Esse fenômeno pode também estar relacionado, ao menos em parte, ao uso de medicamentos antidepressivos, que influenciam a pressão arterial por meio de diferentes mecanismos envolvendo as vias adrenérgica e serotoninérgica, além dos sistemas histaminérgico, dopaminérgico e colinérgico (CALVI et al., 2021).

A existência de estudos com IMAOs sintéticos, comprovando tanto o aumento da pressão arterial quanto a interferência nos tratamentos anti-hipertensivos, por mecanismos já bem estabelecidos (EYNDE, 2021), reforça a relevância de investigar se plantas medicinais e fitoterápicos com potencial inibitório da MAO também podem afetar a pressão arterial.

No caso específico da *Aloysia polystachya*, embora exista a hipótese de que sua ação inibitória sobre a MAO possa exercer efeito pressórico adverso, há também evidências de propriedades cardioprotetoras.

O extrato etanólico dessa espécie reduziu significativamente alterações eletrocardiográficas em ratos submetidos a infarto do miocárdio, melhorou a fração de ejeção ventricular e diminuiu os níveis séricos de CK-MB e cTnT (MORENO et al., 2023). O óleo essencial da espécie, rico em limoneno e carvona, administrado por via oral a ratas Wistar, reduziu a creatinina urinária, atenuou anormalidades eletrocardiográficas e diminuiu os níveis de pressão arterial (MORENO et al., 2024). Além disso, o extrato aquoso administrado por 28 dias a ratas espontaneamente hipertensas (SHRs) promoveu efeito cardioprotetor, reduziu o estresse oxidativo e os níveis pressóricos (MARQUES et al., 2021).

Diante dessas evidências, e do fato de a droga vegetal de *A. polystachya* agir como um fitocomplexo, é importante avaliar o efeito da droga vegetal da espécie em ensaio clínico, especialmente considerando que este fitoterápico já é amplamente utilizado por pacientes do SUS no tratamento da depressão e ansiedade.

Tabela 2- Evidências farmacológicas de algumas espécies vegetais produtoras de verbascosídeo.

Autores (Ano)	Substâncias / Fonte vegetal	Tipo de estudo	Isoforma MAO	Principais achados	Relevância para a tese
Berlowitz et al. (2022)	β -carbolinas (tabaco, ayahuasca)	Revisão narrativa	MAO-A e MAO-B	Evidenciou potente inibição da MAO por β -carbolinas, com	Demonstra o potencial cardiovascular

Autores (Ano)	Substâncias / Fonte vegetal	Tipo de estudo	Isoforma MAO	Principais achados	Relevância para a tese
				implicações neuropsicofarmacológicas	e neuroativo de inibidores vegetais de MAO
Kong et al. (2004)	Alcaloides, fenóis e antraquinonas vegetais	Estudo experimental <i>in vitro</i>	MAO-A e MAO-B	Identificou compostos naturais com diferentes graus de seletividade para MAO	Fundamenta a diversidade fitoquímica como fonte de inibidores de MAO
Lee et al. (2017)	Decursina (<i>Angelica gigas</i>) e wogonina (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	Experimental <i>in vitro</i>	MAO-A	Observou inibição potente e seletiva da MAO-A	Reforça o risco potencial de interferência hemodinâmica
Zhang et al. (2019)	Compostos fenólicos dietéticos	Experimental <i>in vitro</i>	MAO-A e MAO-B	Evidenciou seletividade dependente da estrutura química	Sustenta discussão sobre consumo crônico de fitocompostos
Larit et al. (2018)	Flavonoides de plantas medicinais argelinas	Experimental <i>in vitro</i>	MAO-A e MAO-B	Demonstrou inibição significativa das MAO humanas	Apoia efeito sistêmico de flavonoides
Dixon Clarke & Ramsay (2011)	Compostos dietéticos	Revisão	MAO-A	Apontou alimentos como fontes naturais relevantes de inibidores da MAO	Fundamenta segurança alimentar e farmacológica
Herraiz & Guillén (2018)	Extratos vegetais antidepressivos	Experimental	MAO-A	Associou inibição da MAO à atividade antioxidante	Integra MAO, estresse oxidativo e risco cardiovascular
Álvarez et al. (2023)	Infusões vegetais (<i>Quercus</i> spp., <i>Tagetes lucida</i>)	Experimental <i>in vitro</i>	MAO	Confirmou ação antioxidante e inibitória da MAO	Relevante para uso popular de chás medicinais

3 JUSTIFICATIVA

Estudos fitoquímicos, de toxicidade e controle de qualidade químico de *Aloysia polystachya* estão bem documentados. A espécie já foi avaliada em estudo clínico em pessoas com ansiedade, apresenta ação hipotensora confirmada por ensaios pré-clínico com camundongos e, por fim, é secularmente utilizada na preparação do chá tipo “Tereré” e “Chimarrão” em mistura com o Mate, pela população no sul do Brasil e em outras países da América do Sul, sendo, portanto, considerada uma planta segura para o uso alimentício. Além disso, estudos comprovaram que o extrato aquoso dessa espécie, na concentração de 5%, não é genotóxico, conforme avaliado por ensaio cometa (RICCO et al., 2010).

Posto que a planta medicinal *A. polystachya* apresenta evidências pré-clínicas de atividade ansiolítica, cardioprotetora e hipotensora, seu conteúdo de verbascosídeo, substância com atividade inibidora da monoamina oxidase (MAO), impõe um risco farmacológico que não pode ser negligenciado. Inibidores da MAO-A são associados a interações alimento-fármaco e fármaco-fármaco capazes de precipitar episódios de crise hipertensiva aguda decorrente da ingestão de alimentos ricos em tiramina e potencializar a ação de agentes simpaticomiméticos. Esses riscos são bem descritos para IMAOs sintéticos e justificam avaliação específica de segurança cardiovascular quando o uso é proposto para indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS), ainda que sob tratamento estável e controlado.

Embora a população-alvo imediata para uso deste fitoterápico não seja, necessariamente, composta exclusivamente por hipertensos, a prevalência elevada de HAS na população adulta e a probabilidade de uso concomitante com anti-hipertensivos tornam essencial demonstrar que o fitoterápico não interfere no controle pressórico nem compromete a eficácia terapêutica de esquemas usuais (iECAs, BRA, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos).

Avaliar essa questão diretamente em pacientes com HAS bem controlada (em detrimento de voluntários saudáveis) é metodologicamente justificável por três razões: (1) permite estimar o efeito pressórico real na fisiologia de interesse (onde há remodelamento vascular e uso de anti-hipertensivos), (2) reduz viés de extrapolação para a prática clínica e (3) maximiza a detecção de interações clinicamente relevantes entre a planta (IMAO) e esquemas anti-hipertensivos com diferentes mecanismos. Para garantir precisão e segurança, foi empregado monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24h (MAPA/ABPM), padrão-ouro de monitorização não invasiva para avaliar impacto pressórico e padrões, superior à medida casual de consultório para detectar alterações sutis e noturnas.

O ponto central do estudo é esclarecer se o potencial inibitório do verbascosídeo sobre a MAO-A pode assumir relevância clínica em indivíduos hipertensos. Essa possibilidade permanece pouco investigada na literatura e justifica a necessidade de uma avaliação direta em humanos. Assim mais que confirmar a segurança do fitoterápico, o ensaio buscou responder a lacuna específica, determinar se o extrato exerce impacto pressórico mensurável em um grupo particularmente sensível a este tipo de mecanismo farmacológico.

Do ponto de vista ético o delineamento proposto minimiza risco incremental ao incluir apenas adultos com HAS estável, em dose estacionária de anti-hipertensivos e com pressão controlada em linha de base.

4 HIPÓTESE

Em adultos com HAS controlada, sob tratamento medicamentoso e clinicamente estável, a administração de droga vegetal de *A. polystachya*, que apresenta ação inibitória da MAO-A, não aumenta a pressão arterial sistólica média de 24h (ABPM) em magnitude clinicamente relevante quando comparada a controle/placebo.

5 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos *Aloysia polystachya* em adultos hipertensos controlados, quanto a segurança nos níveis pressóricos e metabólicos.

6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a média dos níveis pressóricos (sistólicos, diastólicos, PAM, Carga pressórica, pressão de pulso), a média da frequência cardíaca e a variabilidade nas medidas por meio de MAPA, antes e depois do uso de *A. polystachya*;
- Verificar a segurança por meio de ECG e exames laboratoriais de colesterol, creatinina, Creatina Fosfoquinase (CPK), glicemia, Hemoglobina glicada (Hb A1 C), Lipoproteína de alta densidade (HDL), potássio, Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP), Gama Glutamil Transferase (Gama GT), triglicérides e ureia, no início e fim da intervenção.
- Avaliar a presença de verbascosídeo e isoverbascosídeo por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE) e quantificar o marcador químico da espécie (verbascosídeo) por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

7 MATERIAL E MÉTODOS

7.1 Material vegetal

Plantas de *A. polystachya* foram cultivadas no Horto de Plantas Medicinais da Farmácia da Natureza (S 21°04'12,5" W47°44'8,0). A espécie foi identificada pela Dra. Lucia Rossi do Instituto de Botânica (São Paulo, Brasil) e a exsicata está depositada no Herbário de Ordem e Progresso com o número de voucher HJBOP-1423 A pesquisa está cadastrada sob n° ACC8554, no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen - CGEN/MMA).

7.2 Produção do fitoterápico

O fitoterápico, na forma de droga vegetal encapsulada, foi produzido pela Farmácia da Natureza, sob responsabilidade técnica da Farmacêutica Maria da Gloria Holtz Barbosa CRF SP 06788. O controle de qualidade químico, teor de verbascosídeo e isoverbascosídeo, controle microbiológico, foi realizado na mesma instituição e seguiu metodologia preconizada pela farmacopeia brasileira.

7.3 Dose empregada

Os participantes alocados no grupo tratamento receberam frascos contendo a droga vegetal encapsulada (300 mg) que foi ingerida a cada 12 horas por 60 dias. Os participantes do grupo placebo, receberam a mesma posologia, contudo produzida com gelatina e sem a presença da droga vegetal da planta. A dose escolhida foi baseada em experiência clínica de 10 anos de prescrição de fitoterápico produzido a partir da planta e mencionado no formulário fitoterápico da Farmácia da Natureza (PEREIRA., et al, 2020).

7.4 Modelo do estudo

Foi conduzido um ensaio clínico de alocação casual (randomizado), controlado por placebo e duplo-cego com duração de 2 meses, com delineamento de não inferioridade para avaliar a segurança do fitoterápico quanto a aumentos da pressão arterial.

Foram avaliados dois grupos semelhantes em relação ao número de pessoas, gênero, idade, índice de massa corpórea e comorbidades, que continuarão utilizando as medicações de costume. Em adição, o grupo A recebeu placebo e o grupo B recebeu *A. polystachya*.

Foi avaliada a PA com a MAPA de 24 horas (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), método que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas ou mais,

enquanto o paciente realiza as suas atividades usuais na vigília e durante o sono, no zero dia e no sexagésimo dia do início do uso do fitoterápico. Foi analisado o comportamento comparativo da pressão arterial no decorrer do trabalho.

Foi avaliado o perfil glicêmico, lipídico, renal e hepático do indivíduo, no início e fim do período do trabalho.

7.5 População de estudo

Indivíduos adultos com diagnóstico de HAS, em uso de pelo menos uma terapia anti-hipertensiva e que apresentam controle adequado dos níveis pressóricos no último mês.

Foi realizada a divulgação de um convite para o estudo em redes sociais e foi utilizado como meio de divulgação o site da UNAERP. O convite consistiu em uma breve chamada informando quem possivelmente poderia participar e a finalidade do estudo. Nele houve o e-mail da pesquisadora principal, em que os interessados puderam estabelecer contato com ela, ou acessar via link ou QR-code o formulário de interesse. Este questionário determinou a elegibilidade. Somente os candidatos elegíveis foram convidados a participar do estudo. Os elegíveis tiveram conhecimento de onde deveriam se dirigir para assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido e os procedimentos de investigação foram realizados.

7.6 População alvo

Adultos entre 18 e 80 anos com HAS primária ou essencial em tratamento com pelo menos uma droga anti-hipertensiva.

7.7 Critérios de Inclusão

Homens, mulheres não grávidas, com idade maior que 18 anos e menor ou igual a 80 anos, com diagnóstico de HAS (PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg) e em esquema de pelo menos monoterapia para esta enfermidade e com bom controle pressórico no último mês (avaliado por entrevista e medida inicial da PA).

7.8 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os participantes que apresentassem qualquer das condições abaixo:

- Gestantes ou lactantes;
- Portadores de hipertensão arterial sistêmica secundária;
- Portadores de Fibrilação Atrial paroxística ou permanente;

- Indivíduos que fizerem uso de qualquer outro medicamento fitoterápico durante o estudo;
- Presença de reação adversa grave ao medicamento, tais como anafilaxia, hipotensão grave, anormalidade significativa em exames bioquímicos ou hematológicos;
- Indivíduos com IMC maior ou igual a 35;
- Pedido espontâneo de desligamento do estudo.

7.9 Instrumento de coleta de dados

Foram criados questionários estruturados que contemplaram as variáveis de interesse ao estudo (características sociodemográficas, estilo de vida, condições de saúde e uso de medicamentos em indivíduos com HAS) e agrupados, cada qual, em blocos específicos.

Após sua criação, esses questionários foram importados ao Research Electronic Data Capture (REDCap®). Após a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os dados foram coletados e gerenciados usando REDCap®, ferramenta consolidada empregada na coleta eletrônica de dados em pesquisas científicas (HARRIS, 2009).

7.10 Monitorização Ambulatorial Pressão Arterial (MAPA)

A MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) sigla utilizada para nomear o dispositivo de monitoramento da pressão arterial permitiu registros indiretos e intermitentes da PA durante as 24 horas, enquanto o paciente realizou as suas atividades usuais na vigília e durante o sono. Atualmente, a MAPA é considerado método adequado tanto para diagnóstico quanto para ajuste de medicamento anti-hipertensivo, além das indicações mais precisas como é o caso de diagnóstico de HA do avental branco ou a HA mascarada. São considerados valores anormais na MAPA de 24 horas medidas de pressão sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 80 mmHg, na MAPA vigília medidas de pressão sistólica ≥ 135 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e na MAPA sono medidas de pressão sistólica ≥ 120 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 70 mmHg, sendo considerados indivíduos hipertensos.

Foram comparadas as médias dos valores obtidos das pressões sistólica, diastólica, média e pressão de pulso durante as 24 horas, a vigília e o sono, carga pressórica dia e carga pressórica noite, antes do início do uso das cápsulas fornecidas ao Grupo A e ao Grupo B e no sexagésimo dia de uso das cápsulas pelos indivíduos dos dois grupos.

As medidas fornecidas pela MAPA têm diferentes relevâncias para os desfechos clínicos, sendo positiva, tanto em hipertensos tratados quanto em não tratados, os valores da PA sistólica e/ou PA diastólica de 24 horas, na vigília e/ou no sono com a morbidade e mortalidade cardiovascular e da ocorrência de lesões em órgãos-alvo.

Para a coleta dos dados de pressão arterial foram disponibilizados dois aparelhos de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), da marca G-TECH, calibrados e validados, seguindo as exigências recomendadas em diretrizes especializadas. A pesquisadora responsável habilitada e treinada, após a aplicação do TCLE, instalou o aparelho no participante da pesquisa, após orientação sobre o seu funcionamento, sua aplicação no contexto do estudo e após aferição dos níveis pressóricos por 24 horas, período de interesse, o aparelho foi retirado e os dados coletados e armazenados no software do aparelho, foram descarregados em um programa, previamente instalado em um computador portátil.

Manguitos de tamanhos apropriados foram utilizados para cada biotipo para evitar sub ou superestimação das pressões aferidas

Para ser considerado válido o exame da MAPA, são exigidos para cada paciente 16 aferições válidas durante a vigília e 8 aferições válidas durante o período de sono, ter duração de mais de 22 horas e não ter intervalo superior a 2 horas sem medidas válidas, segundo as recomendações das diretrizes mais atuais (SBC, 2023).

O participante da pesquisa foi orientado a preencher um diário, onde registrou as atividades realizadas durante a sua rotina com os respectivos horários. Este registro, auxilia na interpretação das medidas pressóricas no período em que o aparelho permanece instalado no participante.

7.11 Tamanho Amostral

Para demonstrar que o fitoterápico não piora o controle pressórico, foi considerada uma margem de não inferioridade (Δ) de 3 mmHg para a PAS 24h, valor conservador amplamente aceito como limiar de relevância clínica para alterações médias em MAPA. Em outras palavras, efeitos < 3 mmHg são considerados de baixo impacto clínico em população controlada. Considerando-se então esta margem de não-inferioridade, uma abordagem unicaudal com $\alpha=2,5\%$, poder $(1-\beta) = 80\%$ e desvio-padrão intraindivíduo da diferença (σ_d) = 6 mm Hg para PAS 24h, sendo o efeito esperado (diferença média) ≈ 0 mm Hg (isto é, ausência de interferência), calculou-se um tamanho amostral mínimo de 32 participantes. Para acomodar perdas de seguimento, foi proposto incluir 36 participantes.

7.12 Aleatorização dos participantes e cegamento

Para dirimir vieses entre os grupos (placebo e fitoterápico), permitir que estes sejam o mais homogêneo possível, diferindo idealmente somente do tipo de tratamento e garantir a comparabilidade entre eles, foi realizado o processo de randomização. A randomização foi por blocos de tamanho aleatório 4 ou 6, com lista gerada pelo serviço www.sealedenvelope.com e armazenada no sistema REDCap®. Para eliminar a possível mudança de comportamento por parte do investigador e por parte do investigado, foi realizado o processo de cegamento.

7.13 Análise Estatística

Os registros dos questionários coletados foram exportados ao software Excel®, revisados e analisados. As mensurações da MAPA foram descarregadas em um computador e os dados analisados.

As variáveis foram resumidas por médias e desvios padrão, medianas e intervalos interquartil, ou contagens e proporções, conforme adequado.

As comparações entre os grupos nos dois momentos de avaliação foram feitas por modelos de regressão de efeitos mistos, sendo o efeito fixo o grupo de tratamento e o tempo, e o efeito aleatório o indivíduo, o que acomoda as medidas repetidas. Foi utilizado o software GraphPad Prism 10.3.1 (JAJOLLA, USA) e a significância adotada foi de 5%.

7.14 Análise química do Fitoterápico

As análises cromatográficas foram realizadas utilizando um sistema Waters (Milford, MA, EUA) Acquity UPLC H-Class equipado com um detector de arranjo de diodos (DAD) e um espectrômetro de massas quadrupolo tandem Waters Xevo TQ-S com uma fonte de spray Z operando no modo íon negativo.

Soluções estoque contendo 1,0 mg/mL de extrato hidroetanólico seco ou os padrões de acteoside (verbascoside) em metanol grau LC, foram preparadas separadamente, com sonicação por 30 minutos cada, quando necessário, e filtradas através de filtros Millipore de 0,45 µm (Merck Millipore, Darmstadt, Alemanha). As soluções foram diluídas para 10 µg/mL com metanol, e alíquotas (5 µL) foram injetadas em uma coluna Ascentis Express C18 da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA) (100 × 4,6 mm de diâmetro interno; tamanho de partícula de 2,7 µm).

A fase móvel consistia em água contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente A) e metanol contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente B), fornecidos a uma vazão de 0,5 mL/min, de acordo com o perfil de eluição: isocrático com 3% de B entre 0 e 4 min, seguido por gradientes

lineares de 3 a 60% de B entre 4 e 19 min e de 60 a 90% de B entre 19 e 23 min, e finalmente retornado a 3% de B entre 23 e 28 min.

O efluente foi monitorado por DAD na faixa de 210–720 nm e por MS com fonte otimizada e parâmetros operacionais como segue: tensão capilar de 2,50 kV, temperatura da fonte de pulverização Z de 150 °C, temperatura de dessolvatação (N2) de 350 °C, fluxo de gás de dessolvatação de 600 L/h e faixa de massa de m/z de 150 a 600 no modo de varredura completa.

A quantificação do verbascosídeo no extrato hidroeteanólico (7:3) de *Aloysia polystachya* (Sigma-Aldrich® slcd6521) foi realizado em Cromatografo Líquido de Alta Eficiência Acoplado a Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD, MODELO 1260 Infinit. II) utilizando pré-coluna Agilent Zorbax Eclipse Plus-C18 4-Pack (4.6x12.5 mm 5- Micron), coluna cromatográfica analítica de fase reversa (Zorbax Eclipse Plus C-18, 250x4,6 mm; 5 µm). O detector de diodos-DAD (modelo G7116A) foi operado com comprimento de onda indicado para o analito verbascosídeo (VBC) e padrão interno 1N2N (varredura de 200-700 nm), de acordo com o método desenvolvido por Gonçalves, 2025.

7.14 Considerações éticas

Todo o estudo foi conduzido com base na resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de UNAERP com o número CAAE 65326722.5.0000.5498. O estudo foi enviado para o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC).

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.1 Características dos participantes.

Entre junho de 2023 a abril de 2024, setenta e seis voluntários elegíveis foram contactados e dentre esses, 36 selecionados e randomizados para o trabalho. Aleatoriamente cada indivíduo foi alocado para o grupo A ou para o Grupo B, sendo 17 randomizados aleatoriamente para o grupo A e 19 randomizados para o grupo B. Ao final da etapa de coleta de todos os dados, revelou-se ser o Grupo A do placebo e o Grupo B da intervenção fitoterápica com *Aloysia polystachya*. A **Figura 2** demonstra esta fase do recrutamento e randomização.

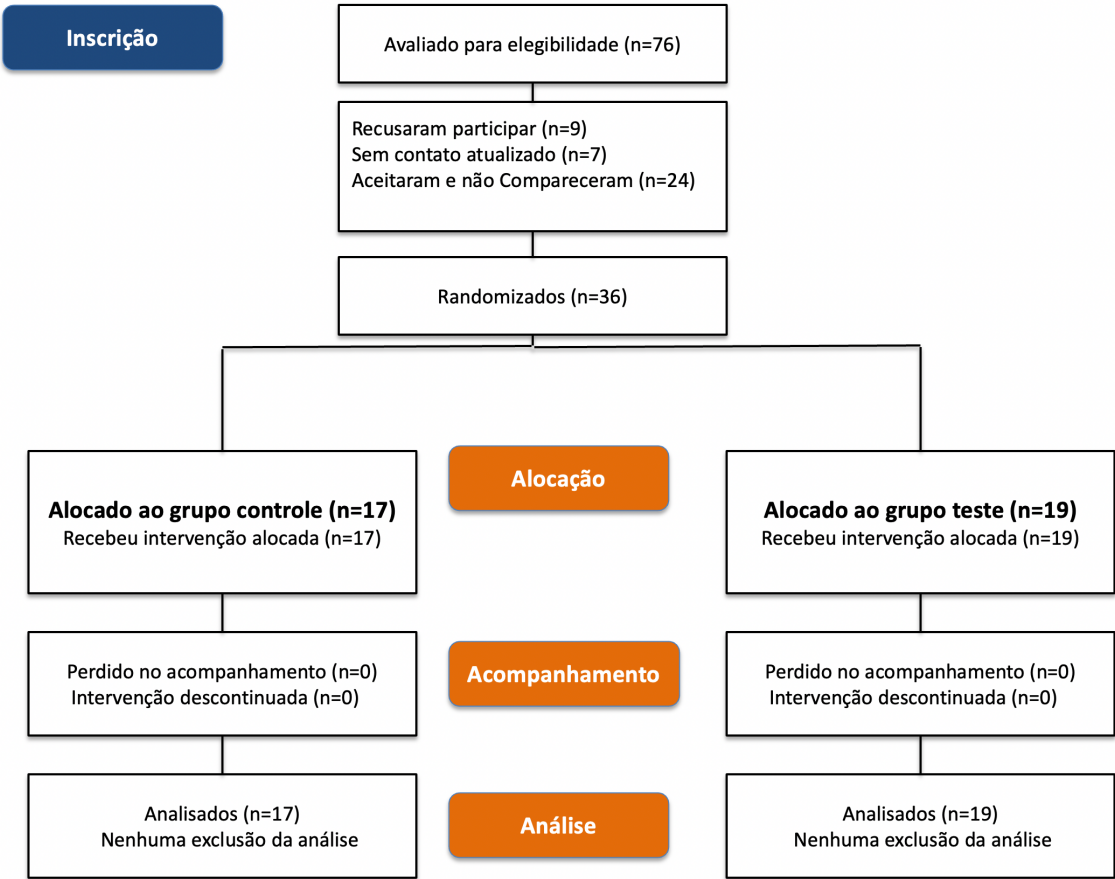


Figura 2. Diagrama CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) do processo de recrutamento randomização, alocação, acompanhamento e análise dos participantes do estudo

Observou-se elevada adesão aos tratamentos propostos em ambos os grupos. Os participantes do grupo A apresentaram taxa média de adesão de 91,62% ($\pm 19,18$), enquanto aqueles do grupo B atingiram 99,12% ($\pm 3,82$) (Figura 3)

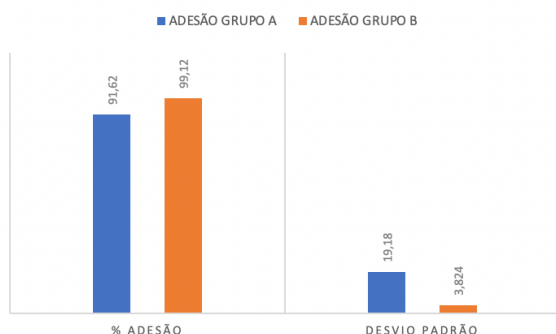


Figura 3. Porcentagem de adesão dos indivíduos do grupo A (placebo) e do grupo B (fitoterápico) aos tratamentos propostos.

Considerando a faixa etária dos participantes do trabalho, a média foi de 61,7 anos ($\pm 11,25$) no total, e individualizando nos grupos, obteve-se a média de 62,65 anos ($\pm 11,76$) no grupo A e 60,84 anos ($\pm 11,34$) no grupo B. Em relação ao gênero dos participantes, 64,7% de homens no grupo A e 57,9% de homens no grupo B.

Aproximadamente 70% da cor branca, a maioria casados, com escolaridade média e superior em 76% do grupo A e 53% no grupo B, metade deles em atividade física, a maioria não tabagista, porém etilistas.

Observamos como doenças concomitante à HAS, as mais frequentes a dislipidemia e o diabetes, sem haver diferenças nos indivíduos dos dois grupos.

Em relação a medicação anti-hipertensiva de uso prévio à pesquisa, observamos no Grupo A o uso isolado ou combinado de IECA por 6 (35,29%) indivíduos, BRA por 10 (58,82%) indivíduos, BCC por 2 (11,76) indivíduos, DIU por 12 (70,59%) indivíduos e BB por 11 (64,71%) indivíduos, outros anti-hipertensivos 1 (5,88%) e no Grupo B o uso isolado ou combinado de IECA por 11 (57,89%) indivíduos, BRA por 7 (36,84%) indivíduos, BCC por 8 (42,1%) indivíduos, DIU por 16 (84,21%) indivíduos e BB por 8 (42,1%) indivíduos, outros anti-hipertensivos 3 (15,79%).

De maneira geral, os grupos placebo e fitoterápico apresentaram características clínicas e sociodemográficas semelhantes, com pequenas diferenças sendo maior proporção de escolaridade superior no Grupo A e de ensino fundamental no Grupo B, a dislipidemia foi mais

prevalente no Grupo B, enquanto etilismo também se destacou neste grupo e os demais parâmetros (idade, IMC, diabetes, sedentarismo) mantiveram-se equilibrados entre os grupos, garantindo boa comparabilidade para análise dos desfechos clínicos.

As características sociodemográficas, associação de doenças, hábitos de vida e classes de medicamentos anti-hipertensivos em uso são apresentados na Figura 4.

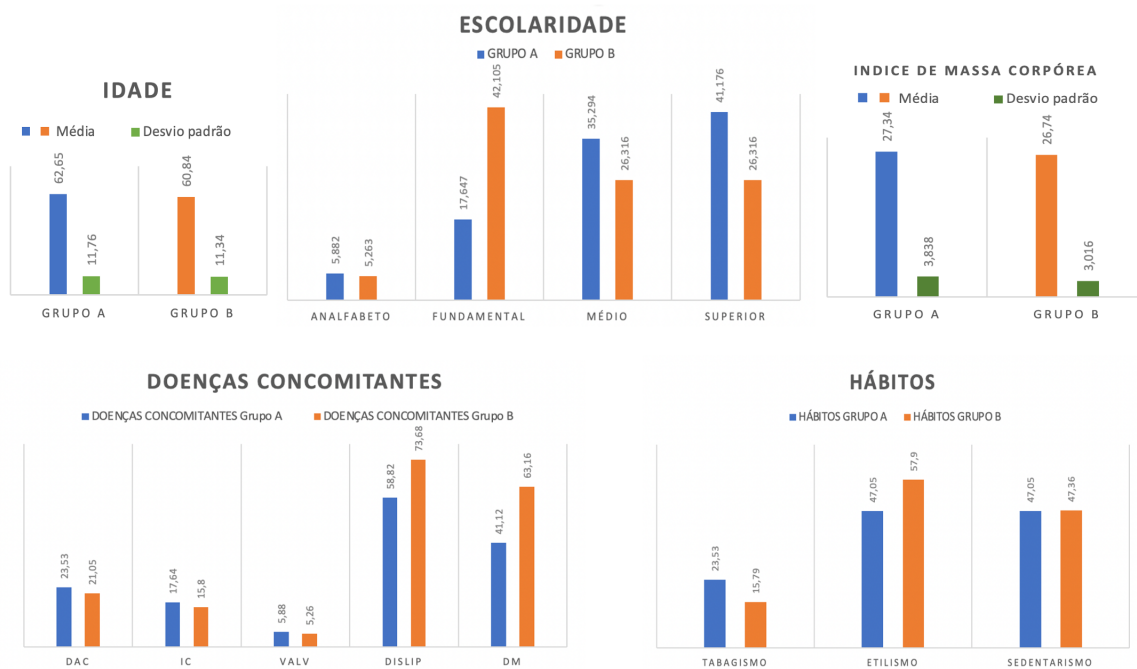


Figura 4. Perfil sociodemográfico, comorbidades e hábitos de vida dos participantes tratados com placebo (Grupo A) e com o fitoterápico (Grupo B).

8.2 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Foram considerados os valores médios da pressão arterial sistólica (PAS) de 24 horas, em vigília e no sono, a pressão arterial diastólica (PAD) de 24 horas, vigília e sono, a pressão arterial média (PAM) de 24 horas, vigília e sono, a pressão de pulso (PP) de 24 horas, vigília e sono, a carga pressórica dia e noite e a frequência cardíaca (FC) de 24 horas, vigília e sono.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos em relação à pressão arterial sistólica, diastólica, média, pressão de pulso, carga pressórica de 24 horas (diurna e noturna) e frequência cardíaca (ECG) (Figura 5, Tabela 3 e Anexo1). Esses resultados indicam que o fitoterápico, na forma farmacêutica de droga vegetal, apesar de conter substâncias com atividade inibidora da MAO-A, não interferiu nos parâmetros cardiovasculares dos pacientes. A inibição da MAO-A pelo verbascosídeo provavelmente não atinge, in vivo,

potência suficiente para causar acúmulo de tiramina suficiente para alterar a pressão. Além disso, compostos fenólicos presentes no extrato podem exercer efeitos vasodilatadores e antioxidantes que ajudam a equilibrar o tônus vascular por meio de ações vasodilatadoras, antioxidantes e anti-inflamatórias, contribuindo para um balanço hemodinâmico compensatório.

Esses resultados corroboram aos estudos pré-clínicos realizados anteriores com o extrato de *Aloysia polystachya*, que evidenciaram sua segurança em modelos animais. Em ratas Wistar hipertensas espontâneas (SHRs), a administração do extrato reverteu alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas associadas à hipertensão, além de modular a função vascular e da artéria renal, demonstrando efeito cardioprotetor (MARQUES et al., 2021). De modo semelhante, em modelo experimental de infarto agudo do miocárdio induzido por isoproterenol, o tratamento com o extrato melhorou a fração de ejeção ventricular e reduziu os níveis séricos de CK-MB e cTnT (MORENO et al., 2023).

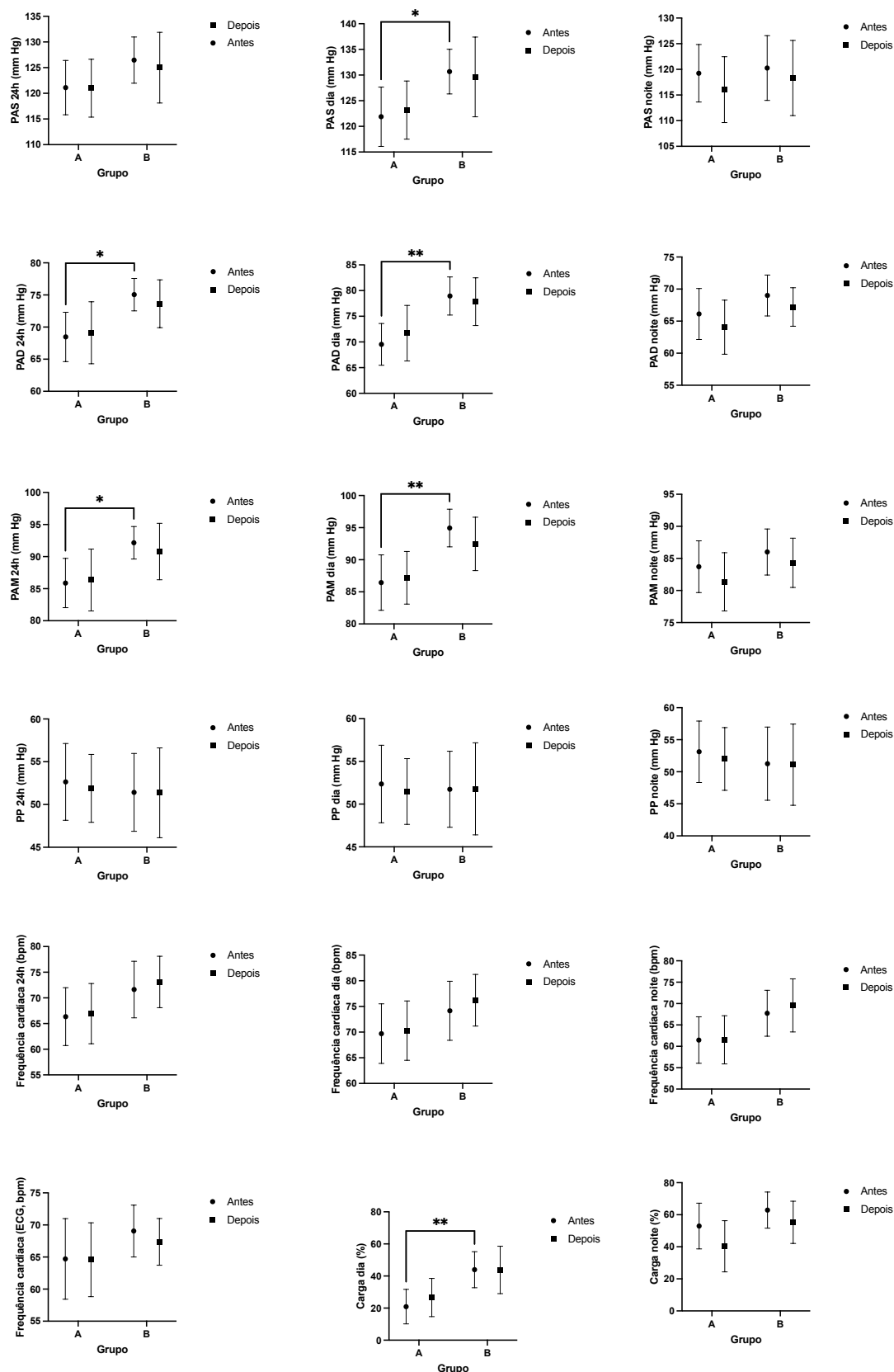


Figura 5. Comparação dos parâmetros cardiovasculares antes e depois da intervenção nos grupos: controle (A) e fitoterápico (B) (Pressão arterial sistólica (PAS) 24h, diurna e noturna; Pressão arterial diastólica (PAD): 24h, diurna e noturna; Pressão arterial média (PAM): 24h, diurna e noturna; Pressão de pulso (PP): 24h, diurna e noturna; Frequência cardíaca (FC): 24h (MAPA), diurna, noturna, e FC em ECG; Carga pressórica: diurna e noturna).

Tabela 3. Efeitos médios (diferença entre os efeitos dos grupos) cardiovasculares e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do fitoterápico de *Aloysia polystachya* em indivíduos hipertensos.

Variável	Efeito médio	IC95%
PAS 24h	-1,36	-8,12; 5,41
PAD 24h	-2,07	-6,33; 2,20
PAM 24h	-1,84	-6,78; 3,10
PAS dia	-2,35	-10,31; 5,61
PAD dia	-3,28	-8,80; 2,34
PAM dia	-3,22	-8,94; 2,50
PAS noite	1,23	-5,47; 7,93
PAD noite	0,27	-4,13; 4,67
PAM noite	0,67	-4,11; 5,45
Carga dia	-5,82	-22,70; 11,07
Carga noite	4,98	-13,97; 23,93
PP 24h	0,71	-3,14; 4,56
PP dia	0,93	-3,59; 5,46
PP noite	0,95	-3,24; 5,16
FC 24h	0,88	-2,97; 4,74
FC dia	1,46	-2,82; 5,75
FC noite	1,78	-3,31; 6,88
FC ECG	-1,56	-3,42; 0,29

(PAM 24h) Pressão Arterial Média em 24 horas; (PAS dia) Pressão Arterial Sistólica durante o dia; (PAD dia) Pressão Arterial Diastólica durante o dia; (PAM dia) Pressão Arterial Média durante o dia; (PAS noite) Pressão Arterial Sistólica durante a noite; (PAD noite) Pressão Arterial Diastólica durante a noite; (PAM noite) Pressão Arterial Média durante a noite; (Carga dia) Carga pressórica durante o dia; (Carga noite) Carga pressórica durante a noite; (PP 24h) Pressão de Pulso em 24 horas; (PP dia) Pressão de Pulso durante o dia; (PP noite) Pressão de Pulso durante a noite; (FC 24h) Frequência Cardíaca em 24 horas; (FC dia) Frequência Cardíaca durante o dia; (FC noite) Frequência Cardíaca durante a noite; (FC ECG) Frequência Cardíaca obtida por eletrocardiograma.

8.3 Efeitos adversos

Poucos foram os efeitos adversos relatados. No Grupo A houve apenas um (5,88%) relato de alergia de pele que ocorreu após 40 dias de uso (1/17). No Grupo B foram quatro (21,05%) relatos, sendo um de unha fraca (1/19), um de intestino preso (1/19), um de queda de cabelo (1/19) e um com sono diurno (1/19).

8.4 Efeitos Benéficos

Alguns indivíduos salientaram os efeitos benéficos que experimentaram, que foram no Grupo A o total de quatro (23,52%) relatos, sendo dois de melhora no sono (2/17), um com melhor controle da pressão (1/17), um com melhora no peso das pernas (1/17). Já no Grupo B, foram oito (42,11%) relatos, sendo quatro com melhora do sono (4/19), dois sentiram mais calma (2/19), um com melhor diurese (1/19) e um com menos episódios de taquicardia (1/19).

8.5 Efeitos de Segurança

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos nos parâmetros avaliados: perfil glicêmico (glicemia de jejum e HbA1C), perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL), função renal (creatinina, ureia, sódio e potássio) e marcadores hepáticos e musculares (TGO/AST, TGP/ALT, Gama-GT e CPK) (Figura 6 e Tabela 4).

Os achados demonstram que a droga vegetal de *Aloysia polystachya* apresenta um perfil de segurança favorável, sem provocar alterações relevantes nos parâmetros avaliados. Esses resultados são inéditos para a espécie e estão alinhados com estudos pré-clínicos realizados com outra espécie do mesmo gênero, *A. citriodora*, também rica em verbascosídeo e isoverbascosídeo. Nesses trabalhos, o extrato vegetal mostrou capacidade de reduzir marcadores plasmáticos de estresse oxidativo em suínos (PASTORELLI et al., 2012; PASTORELLI & CORINO, 2013) e coelhas (CASAMASSIMA et al., 2017), além de melhorar o perfil lipídico sanguíneo em ovinos (CASAMASSIMA et al., 2013) e coelhos (PALAZZO et al., 2015). Em equinos, a administração do extrato resultou em melhora significativa do estado oxidativo do sangue, evidenciada pela redução das concentrações plasmáticas de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), acompanhada do aumento nos níveis séricos de vitaminas A e E (PALAZZO et al., 2019).

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu uma categoria de medicamentos denominado de Produtos Fitoterápicos Tradicionais (PTFs) para os quais a eficácia e a segurança são atestadas pela tradicionalidade de uso (CARVALHO et al., 2014; CARVALHO et al., 2025). Dentre estes fitoterápicos se destaca a espécie *A. polystachya* (Brasil, 2024).

No entanto, mesmo os fitoterápicos com longo histórico de uso popular podem apresentar toxicidade, sendo necessário, para fins de registro, realizar pelo menos ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, testes de carcinogenicidade e investigação dos efeitos sobre

enzimas metabolizadoras de medicamentos. (THELINGWANI et al., 2014; MOREIRA et al., 2014).

Assim, vários estudos pré-clínicos foram realizados com *A. polystachya* mostrando a segurança desse fitoterápico, como por exemplo quanto a ausência de genotoxicidade (RICCO et al., 2010).

O estudo com o extrato aquoso de *A. polystachya* demonstrou ausência de toxicidade em células normais (LLC-PK1 e VERO) e mostrou segurança em ratas Wistar hipertensas espontâneas (SHRs). Nos animais tratados com esse extrato não houve alterações significativas no peso corporal, no consumo de ração ou água, nem nos pesos absolutos e relativos dos órgãos, tampouco anormalidades macroscópicas ou sinais de lesões nos tecidos analisados. Assim, a DL50 do extrato foi considerada superior a 2000 mg/kg (Marques et al., 2021).

O efeito cardioprotetor do extrato aquoso também foi demonstrado em estudo com animais submetidos à indução de infarto agudo do miocárdio por administração oral de isoproterenol. Nesse estudo, o extrato melhorou a fração de ejeção ventricular e reduziu os níveis séricos de CK-MB e cTnT (MORENO et al., 2023).

Os dados mostrados com ensaios pré-clínicos e os obtidos neste ensaio clínico demonstram que o fitoterápico de *Aloysia polystachya*, as condições ensaiadas, apresenta segurança de uso.

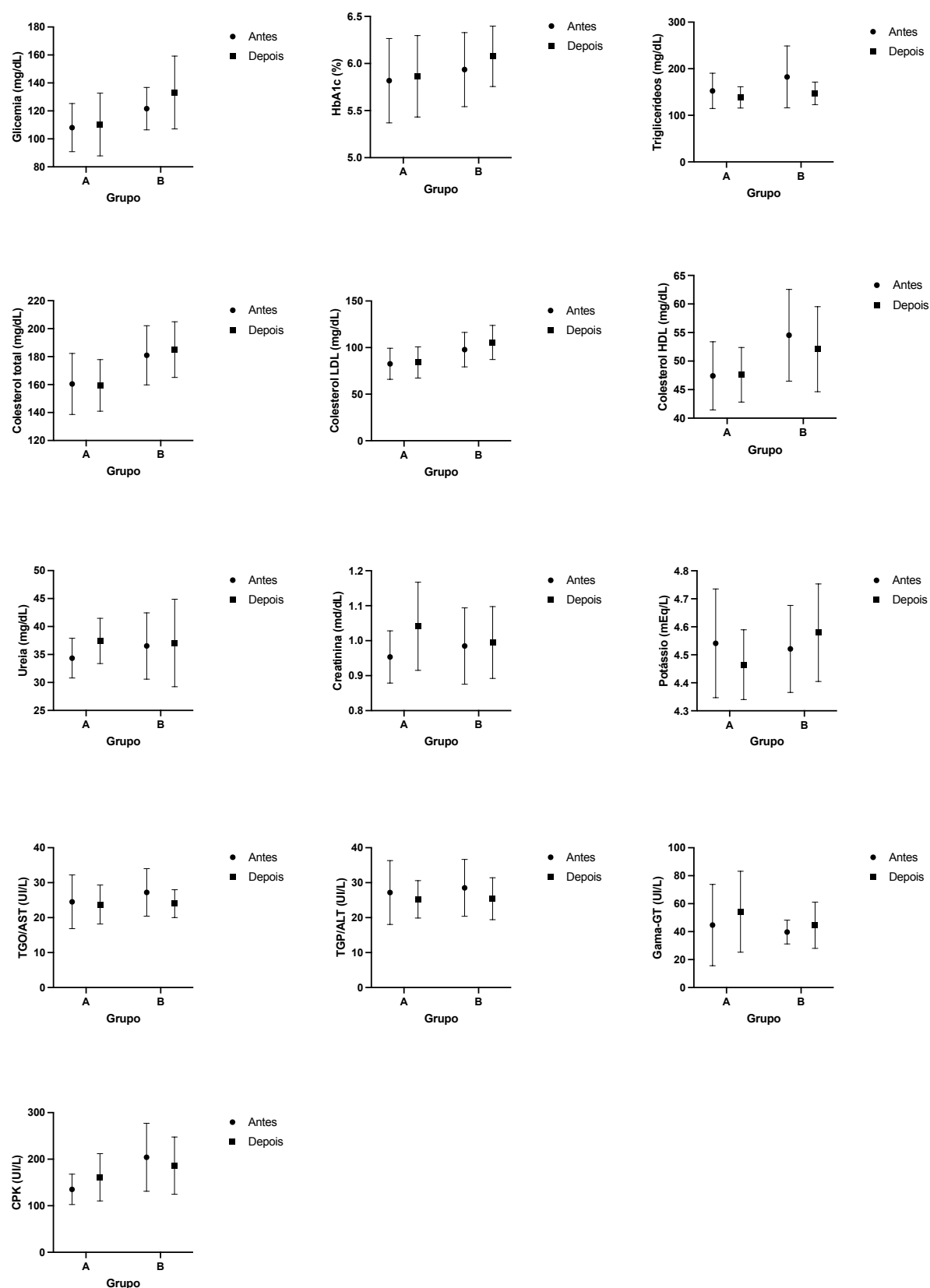


Figura 6. Efeitos da intervenção dos grupos controle (A) e fitoterápico (B) sobre parâmetros bioquímicos, lipídicos, renais e hepáticos (Metabolismo glicídico/lipídico: glicemia, HbA1c, triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL; Função renal: ureia, creatinina; Função hematológica: plaquetas; Função hepática/muscular: TGO/AST, TGP/ALT, Gama-GT, CPK).

Tabela 4. Efeitos médios (diferença entre os efeitos dos grupos) de parâmetros de segurança e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do fitoterápico de *Aloysia polystachya* em indivíduos hipertensos.

Variável	Efeito médio	IC95%
Glicemia de jejum	9,29	−19,24; 37,82
HbA1c	0,09	−0,07; 0,26
Colesterol total	5,16	−5,36; 15,69
Colesterol HDL	−2,62	−6,58; 1,33
Colesterol LDL	6,14	−1,41; 13,70
Triglicerídeos	−21,43	−95,10; 52,24
Ureia	−2,53	−9,83; 4,76
Creatinina	−0,07	−0,20; 0,05
Potássio	0,13	−0,09; 0,36
CPK	−43,94	−111,1; 23,17
TGO	−2,44	−7,82; 2,93
TGP	−1,16	−8,77; 6,45
Gama GT	−4,71	−30,47; 21,05

(HbA1c) Hemoglobina glicada (Hemoglobina A1c); (Colesterol HDL) Colesterol da lipoproteína de alta densidade; (Colesterol LDL) Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; (CPK) Creatina fosfoquinase (ou creatina quinase total); (TGO) Transaminase oxalacética (AST – Aspartato aminotransferase); (TGP) Transaminase pirúvica (ALT – Alanina aminotransferase); (Gama GT) Gama-glutamilttransferase (GGT)

Do ponto de vista químico, a droga vegetal apresentou dois feniletanoides característicos da espécie, verbascosídeo e isoverbascosídeo (Figura 7). A quantificação do verbascosídeo, marcador químico da espécie, foi de 27,2 mg/g de droga vegetal.

A investigação da presença e da quantificação desse metabólito em *Aloysia polystachya* é relevante, pois o verbascosídeo está distribuído em mais de duzentas espécies vegetais pertencentes a vinte e cinco famílias botânicas (SARA et al., 2024). Embora cada espécie possua um fitocomplexo específico, capaz de conferir efeitos terapêuticos distintos, a constatação de que uma planta rica nesse composto não compromete as funções cardíacas e outros parâmetros bioquímicos de segurança fornece evidências que podem ser úteis também na avaliação de outras espécies contendo o mesmo metabólito.

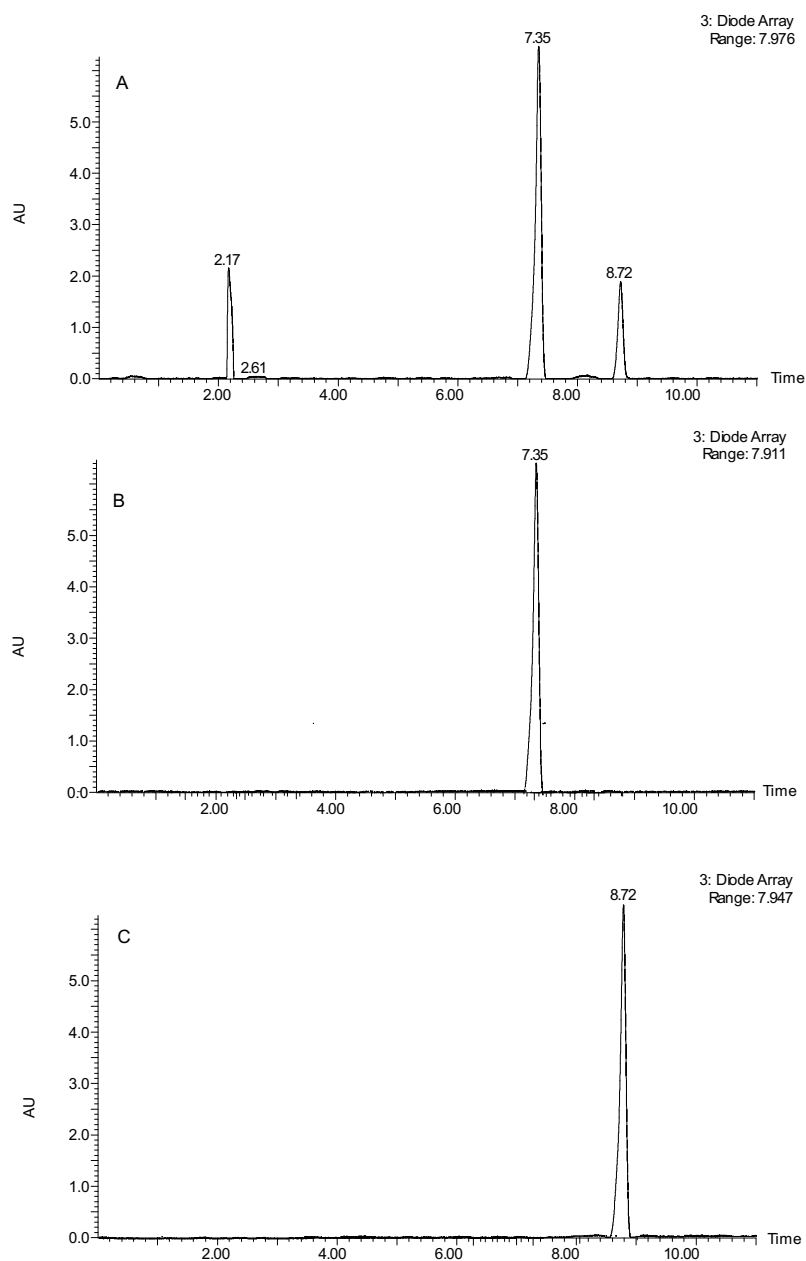


Figura 7 - Cromatograma obtido em Cromatógrafo Líquido de Ultra Eficiência (CLUE) do extrato de *Aloysia polystachia* (A), do padrão de verbascosideo (B) e do padrão isoberbascosideo (C)

9 CONCLUSÃO

Os resultados deste ensaio indicam que a *A. polystachya*, na forma de droga vegetal padronizada, apresenta perfil de segurança adequado em adultos com hipertensão arterial controlada, sem causar alterações hemodinâmicas relevantes.

Esses achados fortalecem a base de evidências necessárias para o uso racional de fitoterápicos no SUS, especialmente no âmbito das práticas integrativas e complementares.

REFERÊNCIAS

ADAIKAN, ET AL. Proerectile pharmacological effects of Tribulus terrestris extract on the rabbit corpus cavernosum. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 22–26, 2000.

AFFUSO, FLORA. Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. **World Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 71, 2010. DOI: 10.4330/wjc.v2.i4.71.

AHMAD, ET AL. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, [S. l.], v. 3, n. 5, p. 337–352, 2013.

AJIBOYE, TAOFEEK ET AL. Antioxidant and drug detoxification potentials of Hibiscus sabdariffa anthocyanin extract. **Drug and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 109–115, 2011.

ALARCÓN-ALONSO, JAVIER ET AL. Pharmacological characterization of the diuretic effect of Hibiscus sabdariffa Linn (Malvaceae) extract. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 139, n. 3, p. 751–756, 2012.

ALLCOCK E, COWDERY J. Hypertension induced by liquorice tea. *BMJ Case Rep.* 2015 Jun 15;2015:bcr2015209926. doi: 10.1136/bcr-2015-209926. PMID: 26077805; PMCID: PMC4480140.

ALLHAT, OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE; GROUP; LIPID-LOWERING, TREATMENT. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 288, n. 23, p. 2981–2997, 2002.

ÁLVAREZ, J. A. et al. Antioxidant and monoamine oxidase inhibitory activities of herbal infusions traditionally consumed in Europe and Latin America. **Journal of Functional Foods**, v. 102, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105436>

ARNETT, DONNA K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: **A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines**. [s.l: s.n.]. v. 140. 2019.

ATLAS, DAPHNE; DIAMANT, ZONNENSCHN. Is the imidazoline site a unique receptor? A correlation with clonidine-displacing substance activity. **Am J Hypertens.** 1992. BARROSO, WEIMAR KUNZ SEBBA ET AL. **Diretrizes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 Diretrizes**. [S. l.], 2020.

BASTOS, JOANA ET AL. Hypotensive and vasorelaxant effects of citronellol, a monoterpene alcohol, in rats. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, [S. l.], v. 106, n. 4, p. 331–337, 2010.

BERLOWITZ, I. et al. β -Carbolines in tobacco and other plants: occurrence, pharmacology and toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, v. 162, p. 112–128, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112870>

BHARTI, SAURABH ET AL. Akt/GSK-3 β /eNOS phosphorylation arbitrates safranal-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury in rats. *European Journal of Nutrition*, [S. l.], v. 51, n. 6, p. 719–727, 2012.

BLACKWELL B, MARLEY E, PRICE J, TAYLOR D. Hypertensive Interactions Between Monoamine Oxidase Inhibitors and Foodstuffs. *British Journal of Psychiatry*. 1967;113(497):349-365. doi:10.1192/bjp.113.497.349.

BRANDÃO, A. A.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTO, L. A.; et al. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 122, n. 9, e20250624, 2025. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/2025/09/2025-0624_Diretriz_Hipertensao_2025_port.x66747.pdf

BRANDÃO, A.A.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTO, L.A.; LUNA, L.C.; BARROS, B.M.; NEVES, M.F.T.; et al. **Systematic Review of the Effectiveness of Intensive Antihypertensive Treatment Goals**: Brazilian Society of Cardiology (SBC) Recommendation. *Arq Bras Cardiol* 2025;122(3):e20240761.

BREIDTHARDT, T., Namdar, M. & Hess, B. A hypertensive urgency induced by the continuous intake of a herbal remedy containing liquorice. *J Hum Hypertens* 20, 465–466 (2006).

BRENNER, B. et al. Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*;345(12):861-9. [S. l.], v. 345, n. 12, p. 861–869, 2001.

BRIXIUS, KLARA ET AL. Crataegus special extract WS® 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 177–184, 2006.

BROWN AC. Heart Toxicity Related to Herbs and Dietary Supplements: Online Table of Case Reports. Part 4 of 5. *J Diet Suppl*. 2018 Jul 4;15(4):516-555. doi: 10.1080/19390211.2017.1356418. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28981338.

CALVI A, FISCHETTI I, VERZICCO I, BELVEDERI MURRI M, ZANETIDOU S, VOLPI R, COGHI P, TEDESCHI S, AMORE M AND CABASSI A (2021) Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front. Cardiovasc. Med*. 8:704281. doi: 10.3389/fcvm.2021.704281.

CAMPOS-NAVARRO, R.; SCARPA, G. F. The cultural-bound disease “empacho” in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, [S. l.], v. 148, n. 2, p. 349–360, 2013.

CAREY, ROBERT ET AL. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*, [S. l.], v. 72, n. 11, p. 1278–1293, 2018.

CARMONA, FABIO ET AL. *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) powdered leaves are effective in treating anxiety symptoms: A phase-2, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 242, n. June, 2019.

CARMONA F, CONEGLIAN FS, BATISTA PA, ARAGON DC, ANGELUCCI MA, MARTINEZ EZ, PEREIRA AMS. *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) powdered leaves are effective in treating anxiety symptoms: A phase-2, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**. 2019 Oct 5;242:112060. doi: 10.1016/j.jep.2019.112060. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279865.

CARVALHO AC, RAMALHO LS, MARQUES RF, PERFEITO JP. Regulation of herbal medicines in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**. 2014 Dec 2;158 Pt B:503-6. doi: 10.1016/j.jep.2014.08.019.

CARVALHO ACB, PERFEITO JPS, BRITTO VIDAL FILHO W, SILVEIRA D. A decade retrospective and future prospects: how European regulatory alignment shapes Brazil's herbal medicine market. **Journal of Ethnopharmacology**. 2025 Aug 11;353(Pt B):120404. doi: 10.1016/j.jep.2025.120404.

CASAMASSIMA, D.; Palazzo, M.; Vizzarri, F.; Costagliola, C.; Corino, C.; Costanzo, A. Di. Dietary effects of plant extracts, based on verbascoside, lycopene and horseradish on several blood variables and plasma oxidative status in growing rabbits. **Livestock Science**, 206, 2017, 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2017.10.022>.

CASAMASSIMA, D.; Palazzo, M.; D'Alessandro, A. G.; Colella, G. E.; Vizzarri, F.; Corino, C. (2013). The effects of lemon verbena (*Lippia citriodora*) verbascoside on productive performance, plasma oxidative status, and some blood metabolites in suckling lambs. **Journal of Animal and Feed Sciences**, 22(3): 204-212.

CASTRO, CLAUDIA; LORENZO, ANDREA GIL; GONZÁLEZ, ADRIANA; CRUZADO, MONTSERRAT. Garlic components inhibit angiotensin II-induced cell-cycle progression and migration: Involvement of cell-cycle inhibitor p27Kip1 and mitogen-activated protein kinase. **Molecular Nutrition and Food Research**, [S. l.], v. 54, n. 6, p. 781–787, 2010.

CELERMAJER, D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**. 1992.

CHENG, N. et al. Protective effect of extract of *Crataegus pinnatifida* pollen on DNA damage response to oxidative stress. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 59, p. 709–714, 2013.

CHIANG, Y. et al. Ethyl caffeate suppresses NF- κ B activation and its downstream inflammatory mediators, iNOS, COX-2, and PGE 2 in vitro or in mouse skin. **British Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 146, n. 3, p. 352–363, 2005.

CHO, YOON HEE ET AL. Therapeutic effects of water soluble Danshen extracts on atherosclerosis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2013, 2013. DOI: 10.1155/2013/623639.

CHOUDHARI, G.P. Wound healing activity of the ethanolic extract of *Terminalia chebula* Retz.. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**. 2. 48-52, 2011.

CHUI, S., et al. Xinnao shutong for coronary heart disease in 41 patients. *Chin. J. new. drugs. Clin. rem.* 11: 202–204. 1992.

COCKHILL LA, REMICK RA. Blood pressure effects of monoamine oxidase inhibitors--the highs and lows. *Can J Psychiatry*. 1987 Dec;32(9):803-8.doi:10.1177/070674378703200915. PMID: 2893660.

COELHO, M.S.et al. Ethnobotanical investigation of medicinal plants used for digestive and cardiovascular disorders in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 244, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112126>

COLLIARD M, MICHELET A, TCHERDAKOFF P. Traitement de certaines hypertensions artérielles réfractaires par un inhibiteur de la mono-amino-oxydase [Treatment of certain refractory arterial hypertension with a monoamine oxidase inhibitor]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1981 Jun;74 Spec No:99-106. French. PMID: 6794533.

DAHLÖF, BJÖRN ET AL. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*, [S. l.], v. 359, n. 9311, p. 995–1003, 2002.

DE MELO, NAYARA COSTA ET AL. Anxiolytic and antidepressant effects of the hydroethanolic extract from the leaves of *Aloysia polystachya* (Griseb.) moldenke: A study on zebrafish (*Danio rerio*). *Pharmaceuticals*, [S. l.], v. 12, n. 3, 2019.

DIXON CLARKE, S. E.; RAMSAY, R. R. Dietary inhibitors of monoamine oxidase A. *Journal of Neural Transmission*, v. 118, n. 7, p. 1031–1041, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0633-y>

DOH, KYOUNG CHAN ET AL. Ginseng treatment attenuates chronic cyclosporine nephropathy via reducing oxidative stress in an experimental mouse model. *American Journal of Nephrology*, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 421–433, 2013.

DORRESTEIJN, J. A. N. et al. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Journal of Hypertension*, v. 31, n. 2, p. 393–403, 2013.

DUFFY, S. et al. Short and long term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, [S. l.], v. 10, n. 4, 2001.

DULIN, BRIAN; ABRAHAM, WILLIAM T. Pharmacology of carvedilol. *American Journal of Cardiology*, [S. l.], v. 93, n. 9 SUPPL. 1, p. 3–6, 2004.

DWIVEDI, SHRIDHAR; CHOPRA, DEEPTI. Revisiting terminalia arjuna-an ancient cardiovascular drug. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 224–231, 2014.

DWIVEDI, SHRIDHAR. Terminalia arjuna Wight & Arn.-A useful drug for cardiovascular disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, [S. l.], v. 114, n. 2, p. 114–129, 2007.

DZEUFIE, PAUL DÉSIÉ DJOMENI ET AL. Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill. (Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf. (Poaceae), fruits of *Citrus medica* L. (Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–12, 2014.

EDINOFF AN, SWINFORD CR, ODISHO AS, ET AL. Clinically Relevant Drug Interactions with Monoamine Oxidase Inhibitors. **Health Psychology Research**. 2022;10(4). doi:10.52965/001c.39576.

EL-BESHBISHY, HESHAM ET AL. Crocin “saffron” protects against beryllium chloride toxicity in rats through diminution of oxidative stress and enhancing gene expression of antioxidant enzymes. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [S. l.], v. 83, p. 47–54, 2012.

ELJABRI, NIEMAT ET AL. Antihypertensive and hematological effects of *Tribulus terrestris* Aqueous Extract. **International Journal for Innovation Education and Research**, 2015.

ELLIOTT, WILLIAM J.; BANDARI, Armin. Stroke prevention. **BMJ clinical evidence**, [S. l.], v. 2008, p. 5–8, 2008.

ELLIOTT, WILLIAM J.; RAM, C. Venkata S. Calcium channel blockers. **Journal of Clinical Hypertension**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 687–689, 2011.

EYNDE V. V. The trace amine theory of spontaneous hypertension as induced by classic monoamine oxidase inhibitors. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Nov;128(11):1741-1756. doi: 10.1007/s00702-021-02399-9. **Epub** 2021 Aug 9. PMID: 34373944.

ETTEHAD, D.; EMDIN, C.A.; KIRAN, A.; ANDERSON, S.G; CALLENDER, T.; EMBERSON, J. et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Lancet**. 2016;387(10022):957-67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

FANG J, ZHANG Z, GREENLUND KJ. Association of Depressive Symptoms and Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control Among USA Adults. **Journal of Hypertension**. 2022;40(9):1658-1665. doi:10.1097/HJH.0000000000003163.

FLOCKHART DA. Dietary Restrictions and Drug Interactions With Monoamine Oxidase Inhibitors: An Update. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 2012;73 Suppl 1:17-24. doi:10.4088/JCP.11096su1c.03.

FRANK, THOMAS ET AL. Consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. aqueous extract and its impact on systemic antioxidant potential in healthy subjects. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [S. l.], v. 92, n. 10, p. 2207–2218, 2012.

GAZIANO, T. A. *Global burden of cardiovascular disease*. In: **BRAUNWALD’S HEART DISEASE: a textbook of cardiovascular medicine**. 12. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022. p. 1–24.

HALLER CA, BENOWITZ NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. **N Engl J Med**. 2000 Dec 21;343(25):1833-8. doi: 10.1056/NEJM200012213432502. PMID: 11117974.

HEDGECOCK, TAYLER ET AL. Molecular Mechanisms and Applications of a Reserpine-Induced Rodent Model. **SSR Institute of International Journal of Life Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 2160–2167, 2019.

HELFAND, MARK ET AL. Drug class review: Beta adrenergic blockers. 2009.

HELLIÓN-IBARROLA, M. C. et al. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 105, n. 3, p. 400–408, 2006.

HERREIZ, T.; GUILLÉN, H. Monoamine oxidase-A inhibition and antioxidant activity of plant extracts used in folk medicine. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 6, p. 1033–1044, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6047>

HODGSON, JONATHAN ET AL. Regular ingestion of black tea improves brachial artery vasodilator function. **Clinical Science**, [S. l.], v. 102, n. 2, p. 195–201, 2002.

JACKSON CA, PATHIRANA T, GARDINER PA. Depression, Anxiety and Risk of Hypertension in Mid-Aged Women: A Prospective Longitudinal Study. **Journal of Hypertension**. 2016;34(10):1959-66. doi:10.1097/HJH.0000000000001030.

JALILI, J. Askeroglu, U.; Alleyne, B.; Guyuron, B. Herbal Products That May Contribute to Hypertension. **Plastic and Reconstructive Surgery** 131(1):p 168-173, January 2013. | DOI: 10.1097/PRS.0b013e318272f1bb.

KAO WT, CHANG CL, LIN CH, ET AL. Gender Disparity in the Risk of Hypertension in Subjects With Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**. 2019;10:541. doi:10.3389/fpsy.2019.00541.

KAPLAN, NORMAN; VICTOR, RONALD. Clinical hypertension. 11th ed. **China: Wolters Kluwer**; 2015.

KIRAN, K ET AL. Medicinal and therapeutic uses of *Rauwolfia serpentina*-Indian snakeroot. **Drug Invention Today**, v. 10, 2018.

KONCZ D, TÓTH B, BAHAR MA, ROZA O, CSUPOR D. The Safety and Efficacy of *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Extracts and p-Synephrine: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**. 2022 Sep 28;14(19):4019. doi: 10.3390/nu14194019. PMID: 36235672; PMCID: PMC9572433.

KONG, L. D. et al. Inhibition of monoamine oxidase by plant-derived alkaloids, phenols and anthraquinones. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, n. 2–3, p. 351–355, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.01.010>

KOÇYILDIZ, Z. Çelebi et al. Crataegus tanacetifolia leaf extract prevents L-NAME-induced hypertension in rats: A morphological study. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 66–70, 2006.

KUMAR, GAURAV ET AL. Transcriptomic validation of the protective effects of aqueous bark extract of Terminalia arjuna (Roxb.) on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rats. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 10, n. December, p. 1–12, 2019.

KYU, HMWE HMWE ET AL. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, [S. l.], v. 392, n. 10159, p. 1859–1922, 2018.

LANS, CHERYL A. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, [S. l.], v. 2, p. 1–11, 2006.

LARIT, F. et al. In vitro human monoamine oxidase A and B inhibition by flavonoids isolated from Algerian medicinal plants. **Phytomedicine**, v. 40, p. 27–36, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.020>

LEE, C.J.; RYU, J.; KIM, H.C.; RYU, D.R.; IHM, S.H.; KIM, Y.J.; et al. Hypertension. 2018;72(6):1285-93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11787.

LEE, H. W. et al. Selective inhibition of monoamine oxidase-A by decursin and wogonin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 6, p. 1386–1390, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.02.026>

LEWINGTON, S. et al. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. **Lancet**, [S. l.], v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 2002.

LEWINGTON, SARAH 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**, [S. l.], v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 2002.

LEWIS, EJ, ET AL. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **N Eng J Med**. 2001.

LIANG, YU CHUAN ET AL. Bidens pilosa and its active compound inhibit adipogenesis and lipid accumulation via down-modulation of the C/EBP and PPAR γ pathways. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 6, n. March, p. 1–10, 2016.

LINDHOLM, LARS H. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. **Lancet**, [S. l.], v. 359, n. 9311, p. 1004–1010, 2002.

LINDHOLM, LARS HJALMAR; CARLBERG, BO; SAMUELSSON, OLA. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. **Lancet**, [S. l.], v. 366, n. 9496, p. 1545–1553, 2005.

LOBAY, DOUGLAS. Rauwolfia in the Treatment of Hypertension. **Integrative Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 40–46, 2015.

LÓPEZ-SENDÓN, JOSÉ ET AL. Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. **Eur Heart J**. 2004.

MA, LIJIA ET AL. Ginsenoside Rb3 protects cardiomyocytes against ischemia-reperfusion injury via the inhibition of JNK-mediated NF-κB pathway: A mouse cardiomyocyte model. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. 1–12, 2014.

MAO, QIAN QIAN ET AL. Bioactive compounds and bioactivities of ginger (zingiber officinale roscoe). **Foods**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 1–21, 2019.

MARCHETTI, LUCIA ET AL. Identification and determination of bioactive phenylpropanoid glycosides of Aloysia polystachya (Griseb. et Moldenke) by HPLC-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [S. l.], v. 166, p. 364–370, 2019.

MARQUES, ALINE APARECIDA MACEDO ET AL. Ethnopharmacological investigation of the cardiovascular effects of the ethanol-soluble fraction of Aloysia polystachya (Griseb.) Moldenke leaves in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 274, n. September 2020, 2021.

MARQUES AAM, LORENÇONE BR, ROMÃO PVM, GUARNIER LP, PALOZI RAC, MORENO KGT, TIRLONI CAS, DOS SANTOS AC, SOUZA RIC, KLIDER LM, LOURENÇO ELB, TOLOUEI SEL, BUDEL JM, KHAN SI, SILVA DB, GASPAROTTO JUNIOR A. Ethnopharmacological investigation of the cardiovascular effects of the ethanol-soluble fraction of Aloysia polystachya (Griseb.) Moldenke leaves in spontaneously hypertensive rats. *J Ethnopharmacol*. 2021 Jun 28;274:114077. doi: 10.1016/j.jep.2021.114077. **Epub** 2021 Mar 28. PMID: 33789140.

MARQUES AAM, LORENÇONE BR, ROMÃO PVM, GUARNIER LP, PALOZI RAC, MORENO KGT, TIRLONI CAS, DOS SANTOS AC, SOUZA RIC, KLIDER LM, LOURENÇO ELB, TOLOUEI SEL, BUDEL JM, KHAN SI, SILVA DB, GASPAROTTO JUNIOR A. Ethnopharmacological investigation of the cardiovascular effects of the ethanol-soluble fraction of Aloysia polystachya (Griseb.) Moldenke leaves in spontaneously hypertensive rats. **J Ethnopharmacol**. 2021 Jun 28;274:114077. doi: 10.1016/j.jep.2021.114077.

MAULIK, SUBIR K.; TALWAR, Kewal K. Therapeutic potential of Terminalia arjuna in cardiovascular disorders. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 157–163, 2012.

MENG L, CHEN D, YANG Y, ZHENG Y, HUI R. Depression Increases the Risk of Hypertension Incidence: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Journal of Hypertension**. 2012;30(5):842-51. doi:10.1097/HJH.0b013e32835080b7.

MERESA, A. et al. An Ethno Botanical Review on Medicinal Plants Used for the Management of Hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology**, [S. l.], v. 07, n. 02, 2017.

MESSERLI, FRANZ H. Calcium antagonists in hypertension: From hemodynamics to outcomes. **American Journal of Hypertension**, [S. l.], v. 15, n. 7 II, p. 94–97, 2002.

MORA, S. et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from *Aloysia polystachya* in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S. l.], v. 82, n. 2, p. 373–378, 2005.

MOREIRA, D.L.; Teixeira, S.S.; Monteiro, M.H.D.; Oliveira, A.C.A.X.; Paumgartten, F.J.R. Traditional use and safety of herbal medicines. **Rev Bras Farmacogn**; 24(2014): 248-257.

MORENO KGT, DE ALMEIDA TL, MARQUES AAM, DONADEL G, LOURENÇO ELB, DE ALMEIDA DAT, GASPAROTTO A. Evidence of the Cardioprotective Effects of *Aloysia polystachya* in Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats. **J Med Food** 2023; 26: 36–39. doi:10.1089/jmf.2022.0027.

MORENO KGT, MARQUES AAM, DA SILVA GP, BERTONCELO LA, PESSOAL LB, GONÇALVES LD, DOS SANTOS AC, SOUZA RIC, SILVA DB, GASPAROTTO JUNIOR A. Cardioprotective Effects of *Aloysia polystachya* Essential Oil on a Rat Model with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *Planta Med.* 2024 Aug;90(9):708-716. doi: 10.1055/a-2294-6922. **Epub** 2024 Apr 17. PMID: 38631368.

MORENO KGT, DE ALMEIDA TL, MARQUES AAM, DONADEL G, LOURENÇO ELB, DE ALMEIDA DAT, GASPAROTTO A. Evidence of the Cardioprotective Effects of *Aloysia polystachya* in Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats. **J Med Food**. 2023 Jan;26(1):36-39. doi: 10.1089/jmf.2022.0027. PMID: 36637440.

MÜLLER, DOMINIK N.; DERER, Wolfgang; DECHEND, Ralf. Aliskiren - Mode of action and preclinical data. **Journal of Molecular Medicine**, [S. l.], v. 86, n. 6, p. 659–662, 2008.

MURRAY, C. J. L., et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1223-1249, 2020.

NAMBIAR S, SCHWARTZ RH, CONSTANTINO A. Hypertension in mother and baby linked to ingestion of Chinese herbal medicine. **West J Med**. 1999;171:152.

OTERO, M.C.; Ceric, F.; Miranda-Rojas, S.; Carreño, C.; Escares, R.; Escobar, M.J.; Saracini, C.; Atala, C.; Ramírez-Barrantes, R.; Gordillo-Fuenzalida, F. Documentary Analysis of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) and Its Effect on Depressive Disorders. **Pharmaceuticals** 2024, 17, 1625.

PALAZZO, M.; VIZZARRI, F.; NARDOIA, M.; RATTI, S.; PASTORELLI, G.; CASAMASSIMA, D. Dietary *Lippia citriodora* extract in rabbit feeding: effects on quality of carcass and meat. **Archives Animal Breeding**, v. 58, p. 355-364, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5194/aab-58-355-364>.

PALAZZO M, VIZZARRI F, CINONE M, D'ALESSANDRO AG, MARTEMUCCI G, CASAMASSIMA D. Dietary effect of lemon verbena extract on selected blood parameters and on plasma oxidative profile in Avelignese horses. **Anim Sci J**. 2019 Feb;90(2):222-228. doi: 10.1111/asj.13057.

PARVING, HH ET AL. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**. 2001.

PASTORELLI, G.; CORINO, C. Effects of verbascoside on oxidative stress in pigs. **Journal of Animal and Feed Sciences, Jabłonna**, v. 22, n. 4, p. 321-330, 2013. DOI: 10.22358/jafs/65989/2013.

PASTORELLI, R.; Rossi, R.; Corino, C. (2012). Influence of Lippia citriodora verbascoside on growth performance, antioxidant status and serum immunoglobulins content in piglets. **Czech Journal of Animal Science**, 57, 312–322.

PATEL, DIPAK ET AL. Cardio protective effect of Coriandrum sativum L. on isoproterenol induced myocardial necrosis in rats. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 50, n. 9, p. 3120–3125, 2012.

PATEL S, ROBINSON R, BURK M. Hypertensive crisis associated with St. John's Wort. **Am J Med**. 2002;112:507–508.

PEREIRA, A.M.S. Guimarães, C. ; Pereira, S. ; Crevelin, E. ; Pinto, G. ; Morel, L.; Bertoni, B.; França, S. Taleb-Contini, S. Isolation and Identification of Phenylethanoid Glycosides from Aloysia polystachya and Its Activity as Inhibitors of Monoamine Oxidase-A. **Planta Medica International Open**, v. 6, p. e1-e6, 2019.

PFEFFER, MARC ET AL. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. **Lancet**. 2003.

PINA, EDIEIDIA SOUZA ET AL. Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Aloysia polystachya (Griseb.) Moldenke grown in Brazil. **Journal of Medicinal Plants Research**, [S. l.], v. 6, n. 41, p. 5412–5416, 2012.

POPOVIC, MIRA ET AL. Effect of Celery (Apium graveolens) Extracts on Some Biochemical Parameters of Oxidative Tetrachloride. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 20, n. July 2004, p. 531–537, 2006.

POTTHOFF, S. A.; VONEND, O. Multidisciplinary Approach in the Treatment of Resistant Hypertension. **Current Hypertension Reports**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–7, 2017.

PRÉCOMA, DALTON BERTOLIM ET AL. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

PROIA, KRISTA K. et al. Team-based care and improved blood pressure control: A community guide systematic review. **American Journal of Preventive Medicine**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 86–99, 2014.

PSATY, BRUCE ET AL. Health Outcomes Associated with Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. **Survey of Anesthesiology**, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 173, 1997.

QIAN, QINGWEN ET AL. Effect of salvia miltiorrhiza hydrophilic extract on antioxidant enzymes in diabetic patients with chronic heart disease: A randomized controlled trial. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 60–66, 2012.

RAHIMI, KAZEM; EMDIN, CONNOR A.; MACMAHON, Stephen. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. **Circulation Research**, [S. l.], v. 116, n. 6, p. 925–935, 2015.

RIBEIRO, ANTONIO ET AL. Cardiovascular Health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**. 2016.

RICCO RA, WAGNER ML, PORTMANN E, REIDE C, LLESUY S, GURNI AA, CARBALLO MA. 2010. Análisis de polifenoles, actividad antioxidante y genotoxicidad en especies argentinas de Lippia y Aloysia (Verbenaceae). **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat** 9: 388 – 396.

ROHDE, C.; THOMSEN, R. W.; ØSTERGAARD, S. D. A within-subject before-after study of the impact of antidepressants on hemoglobin A1c and low-density lipoprotein levels in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 42, n. 2, p. 125-132, mar./abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001508>.

ROTH, GREGORY A. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020.

ROUSH, GEORGE ET AL. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. **Hypertension**, [S. l.], v. 65, n. 5, p. 1041–1046, 2015.

SAHA, R., Majie, A., Baidya, R. et al. Verbascoside: comprehensive review of a phenylethanoid macromolecule and its journey from nature to bench. **Inflammopharmacol** 32, 2729–2751 (2024).

SHARIFI, ALI M.; DARABI, Radbod; AKBARLOO, Nasrin. Study of antihypertensive mechanism of Tribulus terrestris in 2K1C hypertensive rats: Role of tissue ACE activity. **Life Sciences**, [S. l.], v. 73, n. 23, p. 2963–2971, 2003.

SHEP, COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 115, n. SUPPL.3, p. 65, 1991.

SHIN, SANG GUK ET AL. Zingerone as an antioxidant against peroxynitrite. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 53, n. 19, p. 7617–7622, 2005.

SOARES MACHADO, MILENI ET AL. Extract from Aloysia polystachya Induces the Cell Death of Colorectal Cancer Stem Cells. **Nutrition and Cancer**, [S. l.], v. 72, n. 6, p. 1004–1017, 2020.

TAO, L.; Lei, Y. Effects of extracts from *Panax ginseng*, *Panax notoginseng* and *Ligusticum chuanxiong* on expression of beta-galactosidase and signal pathway p16-cyclin D/CDK-Rb in vascular smooth muscle cells. **Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao** 10, 76–84. 2012.

THELINGWANI R, MASIMIREMBWA C. Evaluation of Herbal Medicines: Value Addition to Traditional Medicines Through Metabolism, Pharmacokinetic and Safety Studies. **Curr Drug Metab.** 2014;15(10):942-52. doi: 10.2174/1389200216666150206125727. PMID: 25658125.

THOMOPOULOS, COSTAS; PARATI, GIANFRANCO; ZANCHETTI, ALBERTO. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. **Journal of Hypertension**, [S. l.], v. 32, n. 12, p. 2285–2295, 2014.

TOPAL, GÖKÇE ET AL. Effects of crataegus microphylla on vascular dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 330–337, 2013.

VANDENBERG CM. The Transdermal Delivery System of Monoamine Oxidase Inhibitors. **The Journal of Clinical Psychiatry.** 2012;73 Suppl 1:25-30. doi:10.4088/JCP.11096su1c.04.

VASAN, RAMACHANDRAN ET AL. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **English Journal**, [S. l.], v. 345, n. 18, p. 1291–1297, 2001.

VEJAKAMA, P. et al. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: A systematic review and network meta-analysis. **Diabetologia**, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 566–578, 2012.

VERMA, TARAWANTI ET AL. Plants Used as Antihypertensive. **Natural Products and Bioprospecting**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 155–184, 2020.

VICTOR, R. G. et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 14, p. 1291–1301, 2018.

VONGPATANASIN, WANPEN ET AL. Central sympatholytic drugs. **Journal of Clinical Hypertension**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 658–661, 2011.

WANG, WENXIN; ET AL. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease. **Cell Metabolism**, [S. l.], v. 33, n. 10, p. 1943–1956.e2, 2021.

WANG, YAO ET AL. Ginsenoside Rg1 regulates innate immune responses in macrophages through differentially modulating the NF-κB and PI3K/Akt/mTOR pathways. **International Immunopharmacology**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 77–84, 2014.

WANG, J. C. ; Swainson, J. The Concurrent Treatment With Intravenous Ketamine and an Irreversible Monoamine Oxidase Inhibitor for Treatment-Resistant Depression Without Hypertensive Crises. **Journal of Clinical Psychopharmacology** 40(5):p 515-517, 9/10 2020. |DOI: 10.1097/JCP.0000000000001244.

WANG, S. H.; TSAI, F. C.; LIN, H. H. et al. Inhibition of monoamine oxidase B reduces atherosclerosis and fatty liver in mice. **Clinical Science**, v. 137, n. 1, p. 17-30, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220477>.

WHELTON, PAUL K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: **A report of the American college of cardiology/American Heart Association task** . [s.l: s.n.]. v. 71. 2017.

WU, TRANG TIAU ET AL. Suppressive effects of extracts from the aerial part of *Coriandrum sativum* L. on LPS-induced inflammatory responses in murine RAW 264.7 macrophages. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [S. l.], v. 90, n. 11, p. 1846–1854, 2010.

WU EL, CHIEN IC, LIN CH, CHOU YJ, CHOU P. Increased Risk of Hypertension in Patients With Major Depressive Disorder: A Population-Based Study. **Journal of Psychosomatic Research**. 2012;73(3):169-74. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.07.002.

XAGORARI, A. et al. Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. **J Pharmacol Exp Ther** 2001; 296: 181–7.

ZAOUI, A ET AL. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Thérapie*. **Thérapie**. 2000.

ZHANG, C. Y.; TAN, Bkh. Hypotensive activity of aqueous extract of *Andrographis paniculata* in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 675–678, 1996.

ZHANG, WEI; CHEN, GANG; DENG, CHANG QING. Effects and mechanisms of total *Panax notoginseng* saponins on proliferation of vascular smooth muscle cells with plasma pharmacology method. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [S. l.], v. 64, n. 1, p. 139–145, 2012.

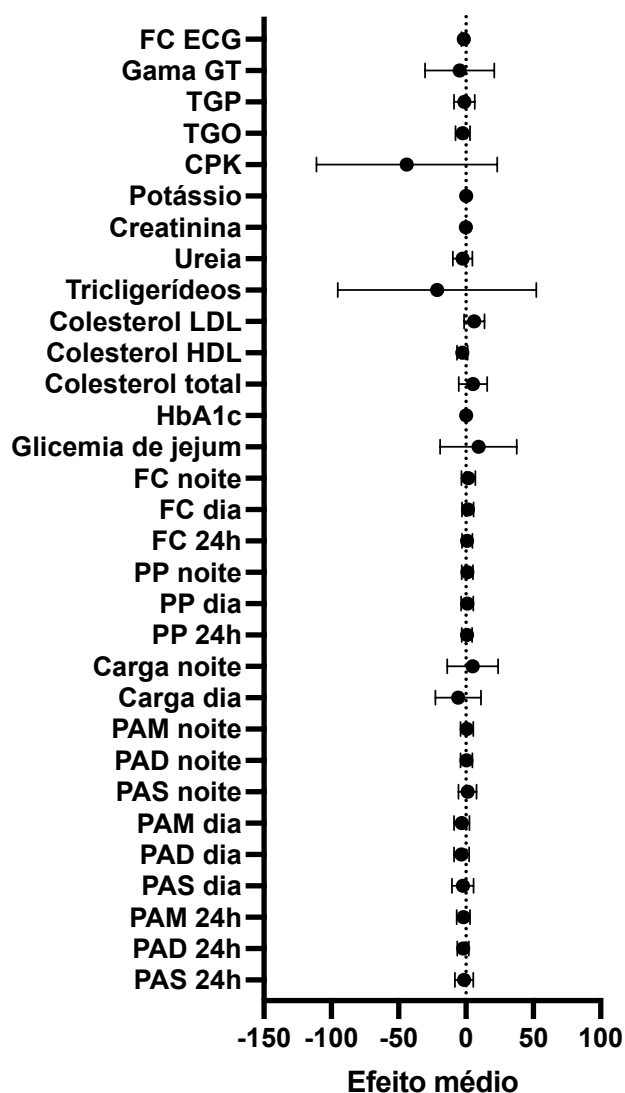
ZHANG, P. et al. Effects of *Coptis Chinensis* on vasoconstrictive activity of isolated thoracic aorta of normoxic and chronic intermittent hypobaric hypoxic rats]. *Zhongguo Ying Yong Sheng li xue za zhi = Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi = Chinese Journal of Applied Physiology*. 2011.

ZHANG X, LI C. Major Depressive Disorder Increased the Risk of Hypertension: A Mendelian Randomization Study. **Journal of Affective Disorders**. 2024;355:184-189. doi:10.1016/j.jad.2024.03.144.

ZHANG, Z. J. et al. Dietary phenolic compounds as monoamine oxidase inhibitors: structure–activity relationships. **Food Chemistry**, v. 276, p. 66–74, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.019>

ÖZTÜRK, N.; Kıyan, H.T., Evaluation of Biological Activities of *Hypericum Perforatum* L. and *Hypericum Calycinum* L. Extracts, **Free Radical Biology and Medicine** (100) , S107, 2016, ISSN 0891-5849.

ANEXO 1. Efeitos médios (diferença entre os efeitos dos grupos) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do fitoterápico de *Aloysia polystachya* em indivíduos hipertensos.



(HbA1c) Hemoglobina glicada (Hemoglobina A1c); (Colesterol HDL) Colesterol da lipoproteína de alta densidade; (Colesterol LDL) Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; (CPK) Creatina fosfoquinase (ou creatina quinase total); (TGO) Transaminase oxalacética (AST – Aspartato aminotransferase); (TGP) Transaminase pirúvica (ALT – Alanina aminotransferase); (Gama GT) Gama-glutamilttransferase (GGT); (PAM 24h) Pressão Arterial Média em 24 horas; (PAS dia) Pressão Arterial Sistólica durante o dia; (PAD dia) Pressão Arterial Diastólica durante o dia; (PAM dia) Pressão Arterial Média durante o dia; (PAS noite) Pressão Arterial Sistólica durante a noite; (PAD noite) Pressão Arterial Diastólica durante a noite; (PAM noite) Pressão Arterial Média durante a noite; (Carga dia) Carga pressórica durante o dia; (Carga noite) Carga pressórica durante a noite; (PP 24h) Pressão de Pulso em 24 horas; (PP dia) Pressão de Pulso durante o dia; (PP noite) Pressão de Pulso durante a noite; (FC 24h) Frequência Cardíaca em 24 horas; (FC dia) Frequência Cardíaca durante o dia; (FC noite) Frequência Cardíaca durante a noite; (FC ECG) Frequência Cardíaca obtida por eletrocardiograma.



Ribeirão Preto SP
Av. Costábile Romano, 2201
(16) 3603-7000
CEP 14096-900

Guarujá SP
Av. D. Pedro I, 3300
(13) 3398-1000
CEP 11440-003

www.unaerp.br

TERMO DE CONCORDÂNCIA

Eu, Claudia Helena Cury Domingos aluna de doutorado da pós graduação em Biotecnologia da **Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)** venho por meio deste termo comunicar estarei executando o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação de fitoterápico de *Aloysia Polystachya (griseb) moldenke (verbenaceae)* no tratamento da hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo**", que será desenvolvido na Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), na Unidade de Biotecnologia e na Faculdade de Medicina, sob a coordenação da Profa. Dra. **Ana Maria Soares Pereira**.

Sem mais para o momento, coloco-me à disposição para eventuais esclarecimentos adicionais.

Ribeirão Preto, 11 de novembro de 2022.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Claudia', is written over a horizontal line.

Claudia Helena Cury Domingos

Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

caudomingos@gmail.com

UNAERP - UNIVERSIDADE DE
RIBEIRÃO PRETO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de fitoterápico de Aloysia Polystachya (griseb) moldenke (verbenaceae) no tratamento da hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

Pesquisador: Ana Maria Soares Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65326722.5.0000.5498

Instituição Proponente: Universidade de Ribeirão Preto UNAERP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.832.797

Apresentação do Projeto:

Estudo experimental, ensaio clínico randomizado, que será conduzido um ensaio clínico de alocação casual (randomizado), controlado por placebo e duplo-cego com duração de 60 dias. Serão avaliados dois grupos semelhantes em relação ao número de pessoas, gênero, idade, índice de massa corpórea e comorbidades, que continuarão utilizando as medicações de costume. Em adição, o grupo 1 receberá placebo e o grupo 2 receberá A. polystachya. Será avaliada a PA com a MAPA de 24 horas (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), no zero dia, trigésimo e no sexagésimo dia do início do uso do fitoterápico. Será analisado o comportamento comparativo da pressão arterial no decorrer do trabalho. Será avaliado o perfil renal e hepático no início e fim do período do trabalho. Antes de iniciar o estudo, este será enviado e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC). A submissão se fará pelo site: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>
População de estudo: Indivíduos adultos com diagnóstico de HAS, em uso de pelo menos uma terapia antihipertensiva e que não apresentam controle adequado dos níveis pressóricos no último mês. Haverá divulgação de um convite para o estudo em redes sociais e será utilizado como meio de divulgação o site da UNAERP.

Ela sera realizada

aqui na clinica do HEB, em uma sala tipo consultorio, em que estaraos somente o(a) senhor(a) e eu e tera duracao maxima de meia hora. Serao perguntadas

Endereço: Av.Costabile Romano nº 2201, sala 08, Bloco D

Bairro: RIBEIRANIA

CEP: 14.096-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3603-6895

Fax: (16)3603-6815

E-mail: cetica@unaerp.br

Declaração de Infraestrutura

Declaro para os devidos fins que a Unidade de Biotecnologia, a Farmácia da Natureza e o Ambulatório da Farmácia da Natureza atende todos os requisitos de infraestrutura para a realização da pesquisa intitulada: **Avaliação de fitoterápico de Aloysia Polystachya (griseb) moldenke (verbenaceae) no tratamento da hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo**

Abaixo estão listados os itens de cada laboratório a ser utilizado na pesquisa proposta.

Laboratório de Análises Cromatográficas (área: 20 m²)

Freezer Cônsul CVU2

Desumificador- Fora mofo (2)

Espectrofotômetro UV- visível 200A 1000N

Incubadora de CO2 modelo com- 184V- Sayno

Estufa BOD modelo Q 315D- Quimis

Estufa IS97IR- Lab companion

Freezer FE26- Electrolux

Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência LC-10AD

HPLC- Analítico preparativo 06358- SHIMADZU

HPLC- preparativo 00410- SHIMADZU

Sistema Gradiente de Cromatografia Líquida LC-20AP SHIMADZU (Sinc do Brasil)

Sistema Varian Saturn 2100 CG/MS – cromatógrafo a gás com injetor automático acoplado a Espectrômetro de massas com sistema de bomba turbo molecular.



Ribeirão Preto SP
Av. Costabile Romano, 220
(16) 3603-7000
CEP 14096-900

Guarujá SP
Av. D. Pedro I, 3300
(13) 3398-1000
CEP 11440-003

www.unaerp.br

DECLARAÇÃO

Eu Profa. Dra. Suzelei de Castro França, reitora da Universidade de Ribeirão Preto-UNAERP, autorizo a realização da pesquisa intitulada: "**Avaliação de fitoterápico de *Aloysia Polystachya* (griseb) moldenke (verbenaceae) no tratamento da hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo**", a ser conduzida sob a responsabilidade da pesquisadora Dra. Ana Maria Soares Pereira e DECLARO que esta instituição apresenta infraestrutura necessária à realização da referida pesquisa. Esta declaração é válida apenas no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética da UNAERP para a referida pesquisa.

Ribeirão Preto, 17 de novembro de 2022.

ASSINATURA


Profa. Dra. Suzelei de Castro França
Reitora
Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

**Avaliação de fitoterápico de *Aloysia Polystachya (griseb) moldenke*
(verbenaceae) no tratamento da hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico
randomizado, duplo-cego e controlado por placebo**

**Brochura Pesquisa
(CADERNO DO PACIENTE)**

Preenchido por: _____

DADOS GERAIS			
Nome			
Data de nascimento	/ /		
Cor da pele	☐ Branca ☐ Negra ☐ Parda ☐ Amarela		
Peso	Altura	IMC (kg/m ²)	
Telefone		Email	
Cidade e bairro onde mora			
Medicamentos em uso			

CALENDÁRIO

Visitas	Data
1. Inclusão no estudo, explicações ao paciente	/ /
2. Coleta de exames de sangue e ECG	/ /
3. MAPA no dia zero	/ /
4. Início da medicação	/ /
5. MAPA no dia 30	/ /
6. Coleta de exames e ECG e MAPA no dia 60	/ /
	/ /

**DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DOS PESQUISADORES
ENVOLVIDOS NO ESTUDO**

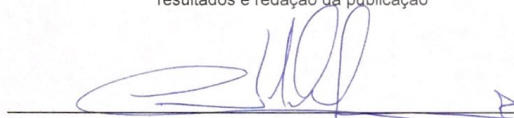
Nós, pesquisadores do projeto intitulado "Avaliação de fitoterápico de *Aloysia polystachya* (Griseb) Moldenke (Verbenaceae) no tratamento da hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo", que tem por objetivo: Avaliar os efeitos de *Aloysia polystachya* em adultos no tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica, estamos cientes do encaminhamento do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto (CEP-UNAERP), concordamos em participar do mesmo e declaramos as atividades sob nossas responsabilidades.

Ribeirão Preto, 23 de fevereiro de 2023.



Pesquisadora responsável: Ana Maria Soares Pereira

Responsável pela orientação do projeto, acompanhamento dos experimentos, discussão dos resultados e redação da publicação



Pesquisadora Claudia Helena Curij Domingos

Responsável pelos experimentos, aquisição de dados, redação de relatórios, prescrição e acompanhamento dos pacientes e publicação dos resultados.



Pesquisador colaborador Fabio Carmona

Responsável por acompanhar os experimentos, análise dos dados estatísticos e contribuição na publicação dos resultados.