

Joana Filipa Silva da Costa

Crataegus sp., uma planta com interesse terapêutico

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2011

Joana Filipa Silva da Costa

Crataegus sp., uma planta com interesse terapêutico

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2011

Declaração de originalidade

Declaro que este trabalho foi realizado na íntegra por mim e que todo o material proveniente de outras fontes se encontra devidamente referenciado na sua totalidade.

Autor: _____
(Joana Filipa Silva da Costa nº11023)

Orientador: _____
(Professor Doutor José Manuel Neves)

Projecto de Graduação/Dissertação apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Resumo

As plantas medicinais são usadas como recurso terapêutico em vários países de condições sócio-económicas distintas. Na Europa, países como a Alemanha, a França e o Reino Unido recorrem cada vez mais a este género de terapêutica em detrimento da forma convencional, a que facilmente têm acesso. Em real contraste, segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), 65 a 80% da população que vive em países sub-desenvolvidos depende essencialmente das plantas nos cuidados de saúde primários (Calixto, 2000).

O declínio do interesse pela fitoterapia em meados do século XX provocado pela ascensão da indústria farmacêutica e avanços nas tecnologias do DNA (ácido desoxirribonucleico), contrastou com o renovado interesse nos anos 80, altura em que surgiram novas pesquisas para identificação de novas substâncias bioactivas (Ortiz, 2003; Alves, 2001).

As plantas do género *Crataegus* (popularmente conhecido em Portugal como pirliteiro), estão amplamente distribuídas no globo terrestre e apresentam mais de 280 espécies, sendo as mais comuns *C. monogyna* e *C. oxyacantha*. A sua composição química rica em flavonóides e procianidinas tornam *Crataegus* um poderoso adjuvante da terapêutica cardiovascular, ao aumentar o fluxo sanguíneo coronário através da indução do relaxamento das artérias. Desta forma, o extracto de *Crataegus* foi aprovado pela comissão E para tratamento e redução dos sintomas provocados pela insuficiência cardíaca classe I e II. Outras propriedades têm vindo também a ser atribuídas a estas plantas, tais como propriedades hipotensoras, hipolipidémicas, antioxidantes, anti-ateroescleróticas, anti-inflamatórias, gastro-protectoras, hepatoprotectoras, antitumorais, antimicrobianas e antivirais.

As plantas pertencentes a este género são “seguras”, provocando efeitos adversos transitórios suaves a moderados. A ausência de interações registadas entre o consumo destas plantas e os fármacos que melhoram a função cardíaca torna *Crataegus* numa boa opção como suplementação da terapêutica convencional instituída a doentes cardíacos.

Abstract

Medicinal plants are used as therapeutic resource in many countries from different socio-economic conditions. In Europe, countries like Germany, France and United Kingdom are increasingly turning to this kind of therapy over the conventional therapies, which are more easily accessible. In real contrast, according to WHO (World Health Organization), 65 to 80% of the population living in underdeveloped countries depends primarily on the plants as primary health care (Calixto, 2000).

The decline of interest in herbal medicine in the mid-twentieth century caused by the rise of the pharmaceutical industry and the discover of DNA (deoxyribonucleic acid), contrasted with the renewed interest in the 80's, when it emerged further research to identify new bioactive substances (Ortiz, 2003; Alves, 2001).

The genus *Crataegus* popularly known in Portugal as Hawthorn, is widely distributed on the globe and features more than 280 species, the most common are *C. monogyna* and *C. oxyacantha*. Its chemical composition particularly rich in flavonoids and procyanidins *Crataegus* become a powerful adjunct to cardiovascular therapy, by increasing coronary blood flow by inducing relaxation of the arteries. The extract of *Crataegus* was approved by E committee for the treatment and reduction of symptoms caused by heart failure class I and II. Other properties have also been attributed to the plants; studies show hypotensive, hypolipidemic, antioxidant, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, gastroprotective, hepatoprotective, antitumor, antimicrobial and antiviral properties.

Plants belonging to this genus are “safe”, causing mild to moderate adverse effects. The absence of recorded interactions between the consumption of these plants and drugs that improve cardiac functions turns *Crataegus* into a good choice as a supplement to conventional therapy applied to cardiac patients

Agradecimentos

Aos meus pais por me terem dado esta segunda oportunidade. Espero em breve poder provar-lhes que tudo valeu a pena.

Ao Professor Doutor José Neves pela disponibilidade e pela relação cordial e agradável que sempre mantivemos ao longo de todo o trabalho.

Á Marta.

Índice geral

1. Plantas Medicinais.....	1
1.1. As plantas medicinais como recurso terapêutico	1
1.2. As plantas na actualidade e no Mundo.....	3
2. O Género Crataegus	6
2.1. Identificação da planta.....	6
2.2. Distribuição geográfica	6
2.3. Descrição.....	7
2.4. Usos etnomedicinais.....	8
2.5. Composição química.....	9
3. Actividades biológicas/farmacológicas	10
3.1. Actividade cardiovascular	10
3.1.1. Estudos experimentais em animais.....	12
3.1.2. Estudos clínicos.....	13
3.2. Actividade hipotensora.....	15
3.3. Actividade hipolipidémica	15
3.4. Actividade antioxidante.....	17
3.5. Actividade anti-inflamatória.....	18
3.6. Actividade gastroprotectora	19
3.7. Actividade hepatoprotectora.....	20
3.8. Actividade antitumoral	20
3.9. Actividade anti-ateroesclerótica.....	21
3.10. Actividade antimicrobiana	22
3.11. Actividade antiviral	22
3.12. Outras actividades	22
4. Efeitos adversos.....	23
5. Interações.....	24
6. Conclusão.....	25

7. Referências Bibliográficas	25
-------------------------------------	----

Índice de Figuras

Figura 1 - “Matéria médica” de Dioscórides.....	1
Figura 2 - Arbusto de <i>C.monogyna</i>	7
Figura 3 - Flores de <i>C.monogyna</i>	7
Figura 4 - Frutos de <i>C. oxyacantha</i>	7
Figura 5 - Polpa de Fruto de <i>C. oxyacantha</i>	7
Figura 6 - Estrutura química da molécula hiperósido.....	9
Figura 7 - Estrutura química da molécula epicatequina.....	9

Lista de Abreviaturas

a.C - antes de Cristo

d.C - depois de Cristo

ACAT - Acil CoA acil transferase

AP-1 - *Activator protein-1* (Proteína activadora-1)

AAPH - Azobis 2-amidinopropano

ALP - Fosfatase alcalina

ALT - Alanina aminotransferase

AMPc - Adenosina monofosfato cíclica

ARA - Antagonista dos receptores da angiotensina

AST - Aspartato aminotransferase

CECUH - Células endoteliais do cordão umbilical humano

CH - Colesterol hidroxilase

COX 2 - Ciclooxigenase 2

d.C - depois de Cristo

DNA - Deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)

ECG - Electrocardiograma

EUA - Estados Unidos da América

Fe²⁺ - Ião ferroso

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogénio

HMG-CoA - hidroximetil-glutaril-CoA

HSV-1 - *Herpes simplex vírus-1* (Vírus herpes *simplex*)

IC50 - Inhibitory concentration (Concentração inibitória)

IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

iNOS - *Inductible Nitric Oxide Synthase* (Óxido nítrico sintase induzida)

Kg - Kilograma

LDH - Lactato desidrogenase

LDL - *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

LPS - Lipopolissacáridos (referente a toxina bacteriana)

mg - Miligrama

ml - Mililitros

Na⁺/K⁺ ATPase - Bomba Sódio/Potássio

NF-κB - *Nuclear factor-κB* (Factor nuclear-κB)

NO - Óxido Nítrico

NYHA - New York Heart Association

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPN - Osteopontina

PDE - Fosfodiasterease

SPICE - *Survival and prognosis: investigation of Crataegus extract WS[®] 1442*

TPA - *tetradecanoylphorbol acetate* (Tetradecanoilforbol acetato)

TNF-α - *Tumor necrosis factor - alpha* (Factor de necrose tumoral – alfa)

U.K - United Kingdom

1. Plantas Medicinais

1.1. As plantas medicinais como recurso terapêutico

O recurso a plantas para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de prática medicinal da Humanidade. Através dos séculos, curandeiros foram acumulando conhecimentos e experiência na manipulação das plantas que foram passando oralmente, de geração em geração. Mais tarde, com o aparecimento da escrita esses saberes puderam ser compilados.

O primeiro manuscrito conhecido sobre essa prática é o Papiro de Ebers, que data da primeira metade do século XVI (a.C.), decifrado em 1873 por George Ebers. O papiro de Ebers ficou conhecido como o primeiro tratado médico egípcio.

Na Grécia, Teofrasto (372-285 a.C.), discípulo de Aristóteles (384-322 a.C.), no seu tratado “História das plantas” faz a descrição botânica e descreve os efeitos toxicológicos e curativos de centenas de plantas (Cunha 2005).

A obra de Dioscórides intitulada “Matéria Médica”, descreve cerca de 600 produtos vegetais animais e minerais. Esta obra muito completa foi guia de ensino no mundo Romano e Árabe e teve influência até ao século XVIII (Cunha 2005; www.wikipedia.org).



Figura 1 – “Matéria médica” de Dioscórides

(www.en.wikipedia.org)

A utilização das plantas medicinais vai muito para além do seu uso popular. O isolamento de determinadas substâncias activas a partir de fontes naturais revolucionou a história da medicina. A morfina, por exemplo, foi isolada do ópio por Sertürner, no início do século XIX, a partir da planta *Papaver somniferum* L, vulgarmente conhecida como papoila do oriente ou papoila dormideira. Um século depois foi isolada da mesma planta a codeína, por Robiquet e mais tarde a papaverina por Merck. Substâncias como os alcalóides da *Papaver somniferum* L, ou os glicósidos cardiotónicos da *Digitalis* spp., dificilmente seriam obtidos por síntese química (www.ff.up.pt; Barreiro, 2001). Segundo Brandão *et al.*, (2010), pensa-se que nos últimos 25 anos, 77,8% dos agentes anticancerígenos testados e aprovados são derivados de produtos naturais, havendo um vasto número de substâncias activas como a vincristina, rutina, emetina ou colchicina que são amplamente utilizadas na prática clínica. Só nos anos 80 a pesquisa científica resultou na identificação de 212 compostos de origem vegetal provenientes de 95 espécies de plantas (Alves, 2001).

As razões que justificam um número tão elevado de princípios activos de origem vegetal tem a ver com vários aspectos. Desde logo porque, ao contrário do que se chegou a pensar nos anos seguintes a 1960, a biologia molecular, a biotecnologia e a síntese química, que revolucionou a indústria farmacêutica ao produzir ácido acetilsalicílico a partir de *Salix alba* L nos finais do século XIX e outras substâncias activas daí em diante, não resolveram os problemas que se colocavam à indústria farmacêutica no que respeita, por exemplo, à resistência crescente aos antimicrobianos e à obtenção de medicamentos exclusivamente para síntese química (www.aspirina.com; Ortiz, 2003). De facto, e a título de exemplo, ainda hoje o taxol descoberto em 1962 num extracto de casca de árvore de seu nome *Taxus brevifolia* não se consegue produzir sinteticamente devido à complexidade da molécula (www.dq.fct.unl.pt), sendo actualmente obtido por semi-síntese das folhas de *Taxus bacata* onde existe em maior quantidade (Cunha, 2005). Também contribuíram para o renovado interesse dos programas de rastreio de novas substâncias activas, o desenvolvimento de técnicas mais avançadas para isolamento e identificação de novas moléculas em amostras complexas provenientes de matéria vegetal (Turolla e Nascimento, 2006) e a diminuição do tempo de desenvolvimento dos novos fármacos (em média o desenvolvimento de um medicamento demora 7 a 10 anos (Foglio *et al.*, 2006)) e dos custos de produção, o que torna a terapêutica economicamente mais acessível (Lopez, 2006; Funari e Ferro, 2005).

Por outro lado, os efeitos secundários, por vezes muito graves, associados aos medicamentos de síntese, e de que a talidomida, um medicamento sedativo e antiemético utilizado no tratamento sintomático das náuseas e vômitos da gravidez, é um bom exemplo, despertaram a opinião pública para os possíveis inconvenientes dos medicamentos de síntese, pelo que a farmacovigilância ganhou importância e aumentaram as exigências para os medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica (www.ff.up.pt).

1.2. As plantas na actualidade e no Mundo

O elevado custo de muitos medicamentos usados na medicina convencional encorajou as populações e certos governos de África, Ásia e América Latina a utilizar a medicina tradicional nos cuidados de saúde primários (www.who.int). Na verdade, uma fracção significativa da população dos países em desenvolvimento permanecem dependentes dos conhecimentos ancestrais sobre plantas para os cuidados de saúde, não só por razões de ordem económica mas também pelo reduzido número de pessoal habilitado e disponível para administrar os cuidados de saúde (De Feo, 1992).

No Gana, Mali, Nigéria e Zâmbia a maioria da população recorre a plantas medicinais como primeira escolha para o tratamento de febres altas em crianças. A medicina ayurvédica na Índia emprega mais de 1200 plantas e estima-se que 65% da população recorra diariamente a estas fontes naturais (Aschwanden, 2001).

O uso de plantas medicinais nas medicinas tradicionais indú e chinesa é cada vez mais frequente e, na maioria das vezes, são completamente desconhecidas no mundo Ocidental. No entanto, grande parte das supostas propriedades farmacológicas, por não terem sido investigadas, não garantem validade científica (Veiga Junior *et al.*, 2005).

Os países em vias de desenvolvimento sofrem com o fraco interesse da indústria farmacêutica em desenvolver medicamentos para tratar doenças que afectem predominantemente estes países. Apesar de representarem cerca de 80% da população mundial correspondem apenas a 20% das vendas globais de medicamentos. Por esta razão, o desenvolvimento de novos fármacos para doenças como a tuberculose, mal das chagas, malária, esquistossomose, leishmaniose ou doença do sono não se torna economicamente rentável. O recurso às plantas medicinais é, na grande maioria das

vezes, o único recurso para estas populações que a todo o custo lutam para sobreviver (Funari e Ferro, 2005).

Entre os países desenvolvidos nomeadamente na Europa e América do Norte mais de 50% da população utiliza a fitoterapia pelo menos uma vez durante a vida. Por exemplo, na Alemanha as plantas são utilizadas por 70% da população para tratar essencialmente resfriados, gripes, patologias digestivas e/ou intestinais, cefaleias, insónias e perturbações da ansiedade e os médicos de clínica geral recorrem a inúmeras plantas nas suas prescrições desde que devidamente aprovadas e comprovadas (Neves e Cunha, 2006). A título de curiosidade, note-se que, entre 1995 e 2000 quase duplicou o número de médicos que fazem formação específica em fitoterapia (www.who.int). Aliás, refira-se que são a Alemanha e a França os países que mais recorrem e comercializam produtos derivados de plantas, num comércio que movimenta em todo o mundo 22 bilhões de dólares por ano, com um crescimento de 12% a cada ano (Lopez, 2006). A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que 80% da população mundial dependa dos produtos à base de plantas medicinais (Melo *et al.*, 2007) e, como tal, desde os anos 70 do século XX que promove a fitoterapia como forma de reduzir custos em países de economia precária (Turolla e Nascimento, 2006).

O uso de plantas medicinais, em particular as espontâneas tem levantado alguns problemas na medida em que quer a colheita de plantas, que podem ser morfológicamente muito similares entre si, quer a utilização de partes da planta, diversas, podem apresentar toxicidade e acções terapêuticas diferentes (Newall *et al.*, 1996). Para ultrapassar esta situação a Europa, nomeadamente a França e a Alemanha, têm reunido esforços para unificar e padronizar a legislação referente à comercialização destes produtos (Silveira *et al.*, 2008). Note-se que, tanto na Europa como nos Estados Unidos da América (EUA), o registo e controlo do uso de plantas com fins terapêuticos obedece a critérios extremamente rígidos, de tal forma que em 1978, foi estabelecida a Comissão E, uma divisão da Agência Federal de Saúde da Alemanha, que avalia a segurança e eficácia das plantas medicinais (Junior e Mello, 2008). Para além do aspecto acima referido, também o fraco conhecimento sobre o perfil de toxicidade e consequentes reacções adversas de determinados compostos existentes nas plantas leva a que os países desenvolvidos se preocupem com questões relacionadas com monitorização de terapêuticas à base de plantas medicinais e farmacovigilância (Silveira *et al.*, 2008).

Finalmente é de notar que há variações normais nos produtos naturais quanto ao teor dos seus constituintes. De facto, factores como a temperatura, precipitação, humidade, luz, radiação ultra-violeta, disponibilidade de nutrientes no solo, poluição atmosférica, altitude, danificação dos tecidos vegetais por herbívoros ou ataques causados por elementos patogénicos influenciam a produção de substâncias activas da planta, incluindo os compostos voláteis (Blank *et al.*, 2007; Gobbo-Neto e Lopes, 2007). Algumas substâncias como alcalóides, iridóides ou óleos essenciais podem variar consideravelmente durante o ciclo dia/noite. A título de exemplo, refira-se o eugenol, óleo essencial extraído da planta alfavaca (*Ocimum gratissimum*) ao meio-dia atinge 98% da constituição da essência, contrastando com uma concentração de 11% por volta das 17 horas (Gobbo-Neto e Lopes, 2007). Também Kirakosyan *et al.*, (2003) referem que plantas de *Crataegus* sujeitas a stress ambiental (frio e seca) apresentam níveis de epicatequinas e alguns flavonóides muito mais elevados nas folhas do que nas flores de plantas não sujeitas a esses tipos de stress

2. O Género *Crataegus*

2.1. Identificação da planta

O género *Crataegus* é classificado como pertencente à classe *Magnoliopsida*, ordem *Rosales* e família *Rosaceae* (www.jb.utad.pt). Este género possui aproximadamente 280 espécies (Refaat *et al.*, 2010), sendo as espécies mais comuns *Crataegus monogyna* e *Crataegus oxyacantha* (Liu, *et al.*, 2010).

A espécie *Crataegus monogyna* Jacq é a espécie mais abundante em Portugal e é conhecida popularmente pelos nomes pirliteiro, abronceiro; branca-espinha; cambrulheiro; combroeiro; escalheiro; escrambrulheiro; espinha-branca; espinheiro-alvar; espinheiro-branco; espinheiro-ordinário; estrapoeiro; estrepeiro; pilriteiro; pirliteiro; pilrito (fruto); pilrete (fruto) (www.jb.utad.pt).

Na Alemanha é conhecido como *Hagedorn* e na França como *L'épine noble*. Outros nomes são menos comuns: *Haw*, *English hawthorn*, *Whitethorn*, *May*, *Maythorn*, *May blossom*, *Quickset*, *Thorn*, *Hazels*, *Gazels*, *Halves*, *Hagthorn*, *Ladies' Meat*, *Bread and Cheese Tree*, *Bread and Butter Tree*, *Thornapple Tree*. No resto do mundo o género *Crataegus* é conhecido maioritariamente como *Hawthorn* (www.plantlives.com).

2.2. Distribuição geográfica

As plantas pertencentes a este género estão amplamente distribuídas por todo o planeta, predominando em zonas temperadas, na Europa, parte Oriental da Ásia, América do Norte e China. (Refaat *et al.*, 2010). No continente europeu existem aproximadamente 20 espécies nativas do género *Crataegus*, sendo a espécie *Crataegus monogyna* Jacq a mais comum, nomeadamente no Norte de Itália (Martino *et al.*, 2008).

Em Portugal, esta espécie encontra-se um pouco por todo o país, no entanto a menor representatividade encontra-se na zona Sudeste (www.criarbosques.files.wordpress.com)

2.3. Descrição

O pirliteiro é um arbusto ou pequena árvore que pode alcançar os 10 m de altura. Tem um tronco simples ou muito ramificado desde a base, formando uma copa muito variável. As folhas são compridas, obovadas, com 3 a 7 lobos, apresentando uma tonalidade verde-escura brilhante na página superior, sendo claras e baças na página inferior. As flores são brancas róseas reunidas em corimbos e os frutos (bagas) são globosos ou ovóides, brilhantes de cor vermelha ou de cor castanho avermelhado. A floração ocorre de Abril a Maio (www.aguaonline.net).



Figura 2 - Arbusto de *C. monogyna* (www.vasilakos.gr)



Figura 3 - Flores de *C. monogyna* (www.plant-identification.co.uk)



Figura 4 - Frutos de *C. oxyacantha*
(www.mashpedia.es)

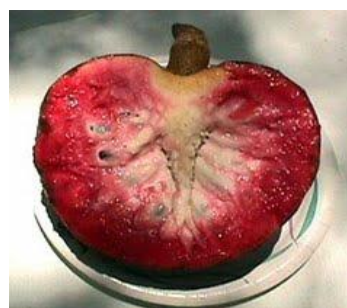


Figura 5 - Polpa de Fruto de *C. oxyacantha*
(www.picasaweb.google.com)

2.4. Usos etnomedicinais

O recurso a plantas do género *Crataegus* para fins medicinais faz-se desde tempos remotos seja sob a forma de infusão, extracto seco e líquido, tinturas ou sumo natural (Bernatoniene *et al.*, 2008).

Na China as espécies *C. pinnatifida* e *C. cuneata* têm tido uso farmacológico desde o ano 300 d.C., (Liu *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2002) como estimulador da digestão e promotor do bom funcionamento da parte digestiva (Tadic *et al.*, 2008).

A edição de 1633 do herbário de John Gerards postula que as bagas de *Crataegus* são como poderosos adstringentes e eram usadas para estancar o fluxo menstrual e outros fluxos sanguíneos.

No século XIX, o Dr. Green, um médico irlandês, usou tintura de bagas de *Crataegus* no tratamento de doenças cardiovasculares. Ainda neste século, em 1896, o Dr. Jennings, natural de Chicago escreveu o primeiro artigo referente às propriedades cardiotónicas de *Crataegus* (Tassell e Furey, 2008).

A adstringência de *Crataegus* leva a que as várias espécies sejam usadas como adjuvantes no controlo das hemorragias menstruais, diarreia, problemas renais e edemas devido ao seu poder diurético (Benli *et al.*, 2008). Tadic *et al.*, (2008), referem propriedades anti-espasmódicas.

Em França é usado para combater insónias e ansiedade (Walker *et al.*, 2006). Baborun *et al.*, (2003) referem propriedades sedativas e no Oriente é ainda usado tradicionalmente como adjuvante da digestão (Zhou e Yu, 2006).

Em Portugal é usado para o tratamento de perturbações cardíacas, colesterol, insónias, irritabilidade e retenção de líquidos (www.augustomota.multiply.com). Previne a destruição do colagénio, diminui a inflamação e a fragilidade dos capilares. No entanto, as principais indicações têm a ver com a insuficiência cardíaca classe I e II da classificação funcional NYHA (*New York Heart Association*), tendo sido o seu uso aprovado pela comissão E. Demonstra também efeitos positivos em arritmias cardíacas, como regulador da pressão arterial e sedativo (Cunha, 2005).

2.5. Composição química

À semelhança do que acontece com muitas outras plantas, as plantas do género *Crataegus* podem apresentar variações nos seus constituintes activos devido a factores externos como a luz e o clima e a factores hereditários que podem originar quimiotipos. De qualquer modo, os principais constituintes activos deste género são os flavonóides e as procianidinas (Cui *et al.*, 2006).

Os flavonóides, representam o maior grupo de compostos fenólicos e o mais amplamente distribuído, sendo de referenciar como composto predominante o hiperósido (fig-6) (Zhang *et al.*, 2001; Kao *et al.*, 2005). Estão também presentes outros flavonóides como a rutina, a vitexina-2 ramnósido, O-heterósidos de quercetina e campferol e ainda C-heterósidos de apigenina e de luteolina. No que respeita às procianidinas oligoméricas destaca-se a epicatequina (fig-7).

Outros constituintes de menor expressão são o ácido clorogénico, aminas cardiotónicas tais como a feniletilamina, ácidos fenólicos, fitosteróis (Cunha *et al.*, 2006), ácidos triterpénicos pentacíclicos (ácido ursólico, oleanólico e crataegolico), vitamina C e cratetegina (Rajendran *et al.*, 1996; Verma *et al.*, 2007).

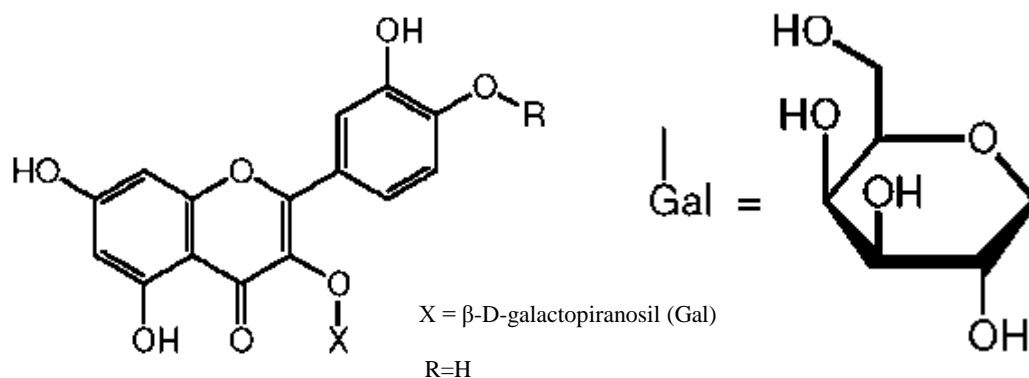


Figura 6 - Estrutura química da molécula hiperósido (www. apps.who.int)

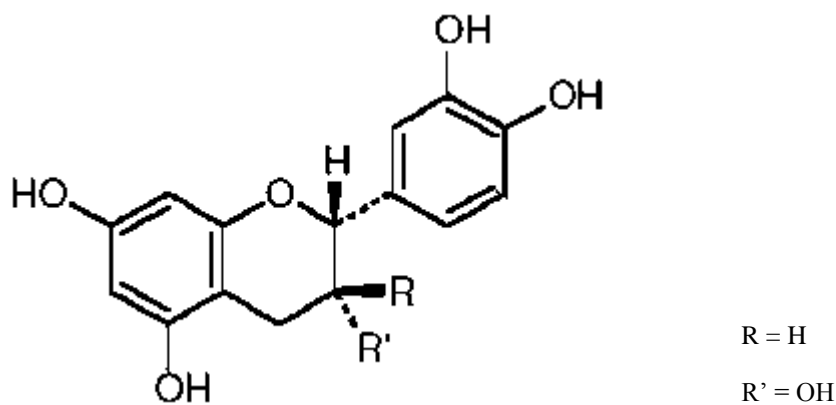


Figura 7- Estrutura química da molécula epicatequina (www.apps.who.int)

Os estudos fitoquímicos têm mostrado que as diversas partes da planta apresentam composição fitoquímica similar, embora existam diferenças na proporção de flavonóides e procianidinas presente (Tassell *et al.*, 2010). Por exemplo, os flavonóides situam-se predominantemente nas flores e nas bagas, que são ricas em hiperósido, enquanto que as procianidinas oligoméricas predominam nas folhas (Tassel *et al.*, 2010).

3. Actividades biológicas/farmacológicas

O estudo da actividade biológica/farmacológica de *Crataegus* tem sido desenvolvido sob a forma de extractos e, além das suas reconhecidas propriedades como estimulante cardíaco e agente hipotensor, outras actividades descritas na literatura são: actividade anti-ateroesclerótica, antioxidante, anti-inflamatória, hipolipidémica, digestiva e sedativa (Rigelsky e Sweet, 2002), anti-tumoral e antimicrobiana.

3.1. Actividade cardiovascular

O extracto da planta, dose-dependente, reduz a probabilidade de ocorrência de taquicardia ventricular e fibrilhação. Para além disso, intervém nas capacidades funcionais e de condução eléctrica do miocárdio através da elevação do segmento ST no electrocardiograma (ECG) (Krzeminski e Chatterjee, 1993).

Os extractos de *Crataegus* também são utilizados para reduzir a insuficiência cardíaca, a angina de peito, a hipertensão arterial, os níveis de colesterol e a deposição de colesterol nas paredes das artérias (Thompson, 1974; Petkov, 1979; Wegrowsky *et al.*, 1984). Os seus efeitos benéficos parecem estar relacionados com i) a melhoria do suprimento de sangue ao coração por dilatação das artérias coronárias, ii) a melhoria dos processos metabólicos que resultam em maior força contráctil do músculo cardíaco e na eliminação de alguns distúrbios do ritmo circadiano e iii) a inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA).

A capacidade do pirliteiro em dilatar os vasos coronários tem sido demonstrada em vários estudos experimentais (Mavers e Hensel, 1974; Petkov, 1979). Este efeito parece ficar a dever-se ao relaxamento da musculatura lisa dos vasos por acção dos flavonóides. Também a inibição da ECA por acção das procianidinas contribui para a diminuição da constrição dos vasos (Uchida *et al.*, 1987).

A melhoria dos processos metabólicos do coração é resultado, por um lado, do aumento da oxigenação do miocárdio e, por outro, das interacções dos flavonóides com enzimas, nomeadamente com a fosfodiesterase (PDE) (Petkov *et al.*, 1981). A inibição desta enzima leva ao aumento de adenosina monofosfato cíclica (AMPC) que intervém positivamente na velocidade de fluxo. De facto, tendo o pirliteiro na sua constituição catequina, vitexina e campferol, substâncias com uma estrutura semelhante à papaverina e teofilina, que são inibidoras da PDE, é de supôr que o mesmo mecanismo esteja presente na acção do pirliteiro.

Um outro mecanismo proposto para explicar a inotropia positiva resultante da acção do extracto de *Crataegus* tem a ver com a inibição da bomba Na^+/K^+ ATPase (bomba sódio/potássio), proteína integral da membrana que mantém o potencial de repouso cardíaco (Holz, *et al.*, 1988), por acção do ácido ursólico (www.newhope.com). Ao inibir esta bomba ocorre maior quantidade de cálcio intracelular e conseqüentemente aumenta a contracção muscular.

Quando o músculo cardíaco está em privação de oxigénio ocorre o metabolismo fermentativo com produção de ácido láctico num quadro clínico de angina de peito. Há evidências de que o extracto de *Crataegus* tem efeitos benéficos neste quadro clínico, não tanto por dilatar os vasos coronários mas antes por possibilitar uma melhor

utilização do oxigénio que se traduz numa diminuição dos níveis de ácido láctico no tecido cardíaco (Michael e Murray, 1995).

3.1.1. Estudos experimentais em animais

São vários os estudos experimentais em animais relativos à actividade farmacológica do pirliteiro, com particular ênfase nos benefícios ao nível cardiovascular.

Ao longo do tempo têm sido reportadas outras actividades dos extractos de *Crataegus*. Por exemplo, nos danos causados pelo excesso de formação de radicais livres de oxigénio devido à acção da xantina oxidase. Nesta situação foi demonstrado que os extractos de *Crataegus* são efectivos na redução da extensão das lesões na reperfusão após isquemia quer ao nível cardíaco, quer a nível cerebral (Krzeminski e Chatterjee, 1993).

O uso de extracto de *Crataegus* em ratos por via oral revelou benefícios consideráveis na lesão de isquemia/reperfusão, nomeadamente na redução da mortalidade induzida por arritmias e crises hipotensoras (Krzeminski e Chatterjee, 1993).

Para além do efeito referido as procianidinas oligoméricas podem estar implicadas no aumento de fluxo sanguíneo coronariano em mais de 70%, após a administração oral, conforme demonstra o trabalho de Roddewig e Hensel, (1977).

Também em ratos se verificou que o pré-tratamento com *Crataegus oxyacantha* em pó atenuou a libertação da enzima lactato desidrogenase (LDH), o que levou à protecção contra danos na membrana das células e do miocárdio, potencialmente causados pelo fenómeno de reperfusão (Almak *et al.*, 1996). Veveris *et al.*, (2004) demonstraram que, após a reperfusão, o tamanho da área que sofreu necrose no ventrículo esquerdo diminuiu em ratos sujeitos a tratamento com extracto padronizado de *Crataegus* WS[®] 1442, prevenindo a mortalidade em ratos sujeitos a isquemia e reperfusão prolongada (240 e 15 minutos respectivamente). Porém, não é de descartar o contributo das moléculas sequestradoras de radicais livres, do óxido nítrico e da inibição da enzima elastase do neutrófilo (Veveris *et al.*, 2004).

Recentemente no Egipto foram realizados ensaios *in vivo* em ratos com a espécie *C. sinaica*, no sentido de testar a actividade da referida planta no tratamento da patologia cardíaca. A isquemia do miocárdio foi induzida através da injeção de epinefrina via

intramuscular durante 5 minutos. Os ratos que foram tratados com doses diárias baixas (10 mg/kg) e altas (100 mg/kg) de extracto da referida espécie apresentaram uma redução da frequência cardíaca de cerca de 16%. A onda T sofreu um decréscimo, em ratos que estiveram sujeitos às doses diárias de 100 mg/kg de cerca de 60%. Estes resultados reflectem a possibilidade do uso desta espécie no tratamento de doenças cardiovasculares (Refaat *et al.*, 2010).

3.1.2. Estudos clínicos

O extracto de *Crataegus* foi aprovado pela comissão E e é usado frequentemente pelos médicos europeus em casos de insuficiência cardíaca das classes I e II (segundo NYHA) e em várias outras situações tais como, angina de peito, hipertensão e arritmias (Veveris *et al.*, 2004; Refaat *et al.*, 2010; Tassel *et al.*, 2010).

Os ensaios SPICE (*Survival and prognosis: investigation of Crataegus extract WS*[®] 1442), envolveram 2681 pacientes e foram realizados em 145 centros clínicos distribuídos por 13 países europeus. Durante 24 meses recorreram a doentes com insuficiência cardíaca classe II e III e administraram 900 mg diários de extracto de *Crataegus WS*[®] 1442. Ocorreu uma redução significativa na fibrilhação ventricular, taquicardia, área de enfarte e taxa de mortalidade. O fluxo sanguíneo aumentou, ocorreu inibição da peroxidação lipídica e registaram-se propriedades anti-inflamatórias. Os intervenientes do ensaio SPICE encontravam-se estabilizados através da terapêutica individualizada que lhes foi instituída, funcionando o extracto apenas como adjuvante.

Pacientes que apresentavam NYHA classe II foram alvo de um estudo durante 8 semanas no sentido de demonstrar a eficácia de um extracto *standard* constituído por frutos de *Crataegus oxycantha e monogyna* denominado Crataegisan[®]. A posologia adoptada foi de 0,75 ml de extracto (30 gotas) diluído em água, 90 minutos antes das refeições, 3 vezes ao dia. Os investigadores criaram também um grupo placebo. Os pacientes realizaram três visitas ao centro de estudo: a visita inicial (visita 1), a visita passado um mês (visita 2) e passado dois meses (visita 3). Os resultados obtidos demonstraram que a tolerância ao exercício aumentou da visita 2 para a visita 3 em ambos os grupos, sendo que, o aumento da tolerância no grupo teste se mostrou mais pronunciado. Segundo Zapfe, (2001) e Degenring *et al.*, (2003), os pacientes com

NYHA classe II podem esperar a longo prazo, do extracto Crataegisan[®], uma melhoria na sua situação de insuficiência cardíaca.

Na Alemanha foi realizado um estudo para a avaliação da eficácia do extracto padronizado de *Crataegus* WS[®] 1442. O ensaio foi realizado com doentes suplementados com 900 mg diários, doentes suplementados com 1800 mg diários e um grupo placebo. Todos os indivíduos tinham idades acima dos 40 anos e sofriam de insuficiência cardíaca classe III, diagnosticada há pelo menos 6 meses. O estudo confirmou que o tratamento com 1800 mg diários do referido extracto melhorou a capacidade de tolerância ao exercício em doentes com insuficiência cardíaca avançada (classe III), bem como os sintomas relacionados com a mesma (Tauchert *et al.*, 2002).

Doentes com insuficiência cardíaca tipo IV foram sujeitos a doses diárias de 450 mg de extracto, duas vezes por dia durante seis meses. Os resultados foram favoráveis na diminuição do risco de progressão da insuficiência cardíaca, contudo, segundo Tassel *et al.*, (2008) dado o reduzido número de pacientes, 120, o estudo não apresenta significância estatística.

Zick *et al.*, (2009) contrapõem os benefícios descritos pelos autores anteriores, relativamente ao uso do extracto de *Crataegus* WS[®] 1442 na insuficiência cardíaca. Estes investigadores realizaram um estudo em 120 pacientes durante 6 meses com insuficiência cardíaca classe II e III diagnosticada há mais de 3 meses e com uma fracção de ejeção ventricular superior a 40%. Os indivíduos efectuavam terapia *standard* com diuréticos, IECA (inibidores da enzima de conversão de angiotensina), beta bloqueadores e ARA (antagonistas do receptor da angiotensina). A dose diária de extracto de *Crataegus* WS[®] 1442 foi de 450 mg duas vezes por dia.

Os resultados mostraram que a progressão da insuficiência cardíaca ocorreu de igual modo no grupo placebo e no grupo suplementado com o extracto. Os indivíduos tratados com o extracto recorreram mais vezes a hospitalizações e houve um maior número de mortes. Os autores referem como possível explicação interacções medicamentosas, particularmente no que respeita aos flavonóides através da capacidade destes compostos modularem a actividade da glicoproteína P. Para além disso, referem ainda cautela na prescrição deste suplemento e reforçam uma vigilância apertada para que seja possível actuar de imediato perante algum efeito adverso.

3.2. Actividade hipotensora

O pirliteiro apresenta actividade hipotensora que tem sido demonstrada em vários ensaios experimentais e estudos clínicos. Esta actividade ocorre por diversos mecanismos. Os efeitos vasorelaxantes na musculatura lisa de aneis aórticos de porco previamente contraídos através da libertação de catecolaminas foram observado por Vierling *et al.*, (2003). Esta observação tem relevante significado clínico, uma vez que os níveis de catecolaminas no sangue se elevam em caso de insuficiência cardíaca. Segundo Walker *et al.*, (2002) os responsáveis pelo efeito do relaxamento da musculatura lisa são os flavonóides. Outros mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor são: i) os efeitos vasodilatadores em vasos sanguíneos promovidos pela libertação de óxido nítrico, ii) a inibição da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e iii) a actividade diurética.

3.3. Actividade hipolipidémica

O extracto de *Crataegus* tem revelado uma acção hipocolesterolémica. Segundo Rajendran *et al.*, (1996), o extracto alcoólico de bagas de *Crataegus* (“Tintura de *Crataegus*” previne i) a acumulação de colesterol no fígado, ii) diminui a sua biossíntese, iii) aumenta o conteúdo de ácidos biliares no fígado e nas fezes e iv) aumenta o influxo de colesterol para o fígado através do aumento dos receptores LDL (lipoproteína de baixa densidade) membranares.

A administração de um extracto alcoólico de bagas de *Crataegus oxyacantha* a ratos com dieta hiperlipidémica reduziu a deposição de lípidos no fígado e aumentou a fracção LDL plasmática bem como a excreção de ácidos biliares. (Verma *et al.*, 2007)

Resultados no mesmo sentido foram obtidos por Zhang *et al.*, (2002) que mostraram que a suplementação com 0,5% de extracto hidroalcoólico de fruto de *Crataegus pinnatifida* na alimentação de indivíduos pertencentes a um grupo teste, durante 4 semanas, provocava:

- i) uma diminuição significativa nos níveis sanguíneos de colesterol e triglicédeos, 10 e 13% respectivamente, quando comparadas com o controlo.
- ii) uma diminuição na quantidade de ácidos gordos livres presentes no fígado.

- iii) uma excreção fecal de esteroides ácidos e neutros mais acentuada que nos indivíduos não suplementados, facilitando assim a eliminação de colesterol do organismo.
- iv) um aumento da actividade da enzima colesterol hidroxilase (CH), uma diminuição da actividade da enzima acil-CoA colesterol aciltransferase (ACAT) e uma inalteração da enzima hidroximetil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase).

Mais recentemente Xu *et al.*, (2009) mostraram que o extracto de *Crataegus* pode ser considerado no tratamento de hiperlipidémias e prevenção da aterosclerose. De facto, ao compararem em ratos, a acção da molécula sinvastatina e do extracto *Crataegus:Kiwi* verificaram que ambos os grupos testados apresentaram uma redução significativa nos triglicéridos e na razão LDL:colesterol sérico, em comparação com o grupo de controlo. Contudo, verificaram ainda que apenas no grupo tratado com *Crataegus:Kiwi* houve uma redução dos níveis de LDL.

O mecanismo através do qual o extracto de *Crataegus* diminui os níveis séricos de colesterol permanece desconhecido. A inibição da absorção do colesterol a nível do intestino pode ser uma das formas de diminuir o colesterol sérico e este mecanismo é sugerido pela diminuição da actividade da enzima ACAT (Zhang *et al.*, 2002). O aumento da excreção de esteróides fecais em indivíduos suplementados, bem como de coprostanol, metabolito resultante da redução do colesterol pela microflora intestinal humana, pode indicar que as moléculas de colesterol ingeridas atingem o intestino delgado, sendo degradadas e convertidas nos metabolitos. Por outro lado, o aumento da actividade da enzima CH indicia o aumento da excreção de ácidos biliares (Zhang *et al.*, 2002). A par deste mecanismo também parece que os flavonóides do extracto de *Crataegus* apresentam um efeito no abaixamento dos níveis de lípidos no sangue na medida em que regulam a expressão dos genes responsáveis pela adipogénese e modulam a lipogénese e a lipólise (Xu *et al.*, 2009).

3.4. Actividade antioxidante

A identificação de compostos fenólicos tais como bioflavonóides e procianidinas em *Crataegus* fez alguma luz sobre os efeitos benéficos desta planta no sistema cardiovascular, uma vez que hoje está bem assente que estes compostos têm actividade antioxidante.

Embora as diferentes partes da planta tenham composição fitoquímica similar a razão específica de bioflavonóides e procianidinas difere. Assim, os bioflavonóides parecem ter um papel determinante no que respeita à actividade antioxidante das folhas e as procianidinas oligoméricas testadas demonstraram o seu poder antioxidante ao nível das flores e frutos (Bahorun, *et al.*, 2003).

A actividade antioxidante tem sido demonstrada em numerosos ensaios *in vitro*. A título de exemplo refira-se o trabalho de Ljubuncic *et al.*, (2005) que mostrou que o extracto puro de *C. aronia* possui substancial poder antioxidante porque inibe i) a oxidação da molécula β -caroteno, ii) impede a oxidação plasmática induzida pelo gerador de radicais livres AAPH (2,2' azobis 2-amidinopropano) e iii) reduz ainda a peroxidação lipídica pelo ião ferroso (Fe^{2+}) em fígado de rato. Para além disso, o trabalho demonstrou a eficácia do extracto como potente sequestrador do radical livre de oxigénio ($O^{\cdot-}$) semelhante à inibição do processo oxidativo e o aumento dos níveis de glutathione em culturas celulares de linhagem Hep G2.

Num trabalho realizado em 2003, Guo *et al.*, testaram 28 polpas diferentes com diferentes origens e verificaram que a polpa do fruto do pirliteiro apresentava a actividade antioxidante mais elevada. Verificou ainda que os valores de IC₅₀ (concentração inibitória 50) da epicatequina e do hiperósido foram significativamente mais baixos (mais eficazes) do que os estabelecidos para moléculas antioxidantes, tais como a glutathione e a N-acetilcisteína.

A par dos constituintes referidos parece que a actividade antioxidante de *Crataegus* está também ligada à presença de vitamina C que impede a oxidação do flavonóide quercetina e permite a sua maior sobrevivência (Bernatoniene *et al.*, 2008). Por seu lado, o ácido clorogénico terá uma função protectora sobre a molécula α -tocoferol, antioxidante predominante na LDL, como demonstra o trabalho de Zhang *et al.*, (2001). Neste trabalho verificou-se ainda que a suplementação com 2% de pó de frutos de

Crataegus elevava significativamente os níveis de α -tocoferol em ratinhos por comparação com um grupo de controlo.

Também Chu *et al.*, (2003) referem que o extracto de *C pinnatifida* previne, numa cultura de macrófagos, a depleção de glutathiona provocada pelo nitroprussiato de sódio.

Os resultados obtidos nestes trabalhos são coincidentes com a actividade antioxidante dos extractos de *Crataegus* previamente reportados quer *in vitro* quer *in vivo* por Bahorun *et al.*, (1996).

3.5. Actividade anti-inflamatória

A inflamação é uma resposta biológica complexa a agentes patogénicos e a células danificadas, que ocorre no organismo e de onde resulta a síntese e libertação de promotores inflamatórios, tais como histamina, serina proteases, prostaglandinas e leucotrienos. Os extractos de *Crataegus* têm revelado actividade anti-inflamatória.

Num estudo realizado por Kao *et al.*, (2005), verificou-se que a fracção aquosa do extracto de frutos secos de *C. pinnatifida* produziu um forte efeito anti-inflamatório, reduzindo a produção de óxido nítrico (NO) e de prostaglandinas resultantes da acção da toxina bacteriana lipopolissacarídica (LPS), através da inibição da expressão das proteínas cicloxigenase 2 (COX-2) e óxido nítrico síntase (iNOS).

No mesmo sentido parecem ir os estudos realizados por Tadic *et al.*, (2008). Estes autores referem o hiperósido, por ser o flavonóide mais abundante no extracto e a quercetina por inibir a iNOS e a COX-2 (Lee *et al.*, 1992; Nussler e Billiar, 1993; Raso *et al.*, 2001., Rogerio *et al.*, 2007), como os potenciais agentes da actividade anti-inflamatória dos extractos testados.

Mais recentemente Chunmei *et al.*, (2011) referem que a fracção aquosa de fruto de *C. pinnatifida* Bunge var. *typica* Schneider é um potente inibidor da produção de NO induzido por LPS, de COX-2, do TNF- α (factor de necrose tumoral), IL-1 β e IL-6. Nas células RAN 264,7.

3.6. Actividade gastroprotectora

Segundo Tadic *et al.*, (2008), plantas com elevada quantidade de compostos fenólicos, como é o caso das plantas do género em análise, podem exercer protecção gástrica por redução da inflamação.

O extracto etanólico da mistura de *C. monogyna* e *C. oyacantha* na proporção de 1:1 oferece protecção gástrica contra o efeito ulcerogénico causado pelo etanol em ratos e com um efeito muito semelhante ao observado pela ranitidina, um fármaco anti-ulceroso (Tadic *et al.*, 2008).

São muitos os resultados que mostram que substâncias antioxidantes (flavonóides e ácidos fenólicos) protegem contra os efeitos danosos do etanol absoluto. (Alarcón *et al.*, 1992; Martin, 1994; La Casa *et al.*, 2000). Uma vez que o extracto etanólico testado tinha na sua constituição flavonóides e mostrou actividade antioxidante, sugere-se que o efeito gastroprotector seja consequência da presença de flavonóides e da sua actividade (Tadic *et al.*, 2008). Apesar deste mecanismo, não é de excluir a existência de outros mecanismos que possam explicar o efeito gastroprotector, tais como i) o aumento de prostaglandinas da mucosa, ii) a diminuição da secreção de histamina pelos mastócitos, iii) a inibição da secreção de ácido e iv) a inibição do crescimento de *Helicobacter pylori* (Gürbüs *et al.*, 2005). Por outro lado, também não é de excluir a influência das procianidinas e do ácido clorogénico na protecção da mucosa gástrica. De facto, segundo Tadic *et al.*, (2008), embora em pequenas quantidades no extracto testado, as procianidinas podem estar envolvidas na estimulação da produção de NO, que, como é conhecido desde os anos 80, é protector da mucosa gástrica. Quanto ao ácido clorogénico, também presente na composição do extracto, investigações recentes mostram que ele forma radicais θ -semiquinona e polifenóis azotados, sugerindo que os radicais θ -semiquinona sequestram o dióxido de azoto (NO₂) e promovem a biodisponibilidade do NO a nível gástrico e a consequente protecção (Tadic *et al.*, 2008).

3.7. Actividade hepatoprotectora

O extracto de frutos secos de *C. pinnatifida* demonstrou ter um efeito hepatoprotector. A administração da mistura durante 5 dias consecutivos, antes da injeção da toxina bacteriana LPS, revelou uma diminuição dos níveis plasmáticos de AST (Aspartato aminotransferase) e ALT (Alanina aminotransferase) em ratinhos. Para além disso, os ratinhos que sofreram o pré-tratamento com o extracto em estudo apresentaram lesões hepáticas menos graves (Kao *et al.*, 2005).

Num outro estudo verificou-se que a administração oral de tintura de *Crataegus*, durante 30 dias em ratos que sofreram enfarte do miocárdio protegeu o fígado contra alterações induzidas pela molécula isoproterenol, uma vez que não houve alterações nos marcadores de lesão hepática ALT, AST, LDH, ALP (fosfatase alcalina). O efeito protector da tintura foi ainda mais pronunciado ao revelar reversibilidade nas alterações causadas a nível histológico pelo isoproterenol, permitindo manter, após enfarte, a arquitectura quase normal do tecido hepático (Thirupurasundari *et al.*, 2005).

3.8. Actividade antitumoral

Compostos triterpénicos como o uvaol, o ácido ursólico e um seu derivado, o ácido 3-oxo-ursólico, presentes na espécie *C. pinnatifida*, foram referenciados como possíveis alvos no desenvolvimento de terapêutica anti-tumoral. De notar que o ácido 3-oxo-ursólico, obtido por síntese, exibiu uma potente citotoxicidade contra uma linha celular leucémica de murino e linhas celulares cancerosas humanas (Min *et al.*, 2000).

O extracto de frutos de *Crataegus microphylla* injectado em ratinhos por via peritoneal protegeu as células contra a genotoxicidade induzida por radicais livres gerados pelos raios gama, tendo por base a redução da frequência de micronúcleos (Hosseinimehr *et al.*, 2007). Idênticos resultados se verificaram num outro ensaio, agora sobre linfócitos humanos. Neste ensaio, 5 voluntários efectuaram a ingestão oral de 500 mg de *C. microphylla* e, após uma hora foi realizado o ensaio do micronúcleo. Os resultados mostraram que ocorreu a máxima diminuição da frequência de micronúcleos em células binucleadas, o que sugere que o extracto é rapidamente absorvido e distribuído logo após administração oral. (Hosseinimehr *et al.*, 2009).

Num estudo paralelo, culturas celulares de linfócitos irradiadas com raios gama foram tratadas com concentrações crescentes de extracto de *C. monogyna*. Os resultados mostraram que a frequência de micronúcleos induzida pela radiação e o aparecimento de produtos resultantes da peroxidação lipídica diminuiu em cerca de 13%. Os investigadores verificaram também um aumento da indução da apoptose (Leskovac *et al.*, 2007).

O extracto seco de frutos de *Crataegus pinnatifida*, ao ser testado sobre linhas celulares de células da epiderme de rato JB-6, na concentração de 0,5 mg/ml, inibe em cerca de 88% o número de colónias transformadas por acção do TPA (12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato). Observou-se também que quando as células foram colocadas em contacto com o extracto de *Crataegus pinnatifida* ocorreu uma inibição na activação da expressão das proteínas OPN (osteopontina), proteína envolvida em fenómenos de regulação, progressão tumoral e metástases (Rittling e Chambers, 2004) e das proteínas NF-kB (Factor Nuclear kB) e AP-1 (proteína activadora-1), proteínas envolvidas em fenómenos de proliferação, apoptose e metástase (Kao *et al.*, 2007).

3.9. Actividade anti-ateroesclerótica

Os flavonóides de *Crataegus* têm uma acção estabilizadora do colagénio, o que aumenta a integridade das estruturas colagénicas e pode oferecer protecção significativa contra a formação da placa aterosclerótica, uma vez que, se a parede da artéria permanecer íntegra não ocorre formação da placa. Por outro lado, a suplementação de procianidinas em animais resultou na regressão de lesões ateroscleróticas e na diminuição dos níveis de colesterol (Wegrowsky *et al.*, 1984).

Ling, *et al.*, (2008) realizaram um estudo em que após a indução de isquemia por contacto com TNF- α , células endoteliais do cordão umbilical humano (CECUH) foram misturadas com *Shanzai* (planta medicinal chinesa, pertencente ao género *Crataegus*). Observaram então, que estas células apresentaram uma diminuição da apoptose e dos níveis de caspase-3 (principal caspase efectora na cascata da apoptose). Face aos resultados obtidos concluíram que o uso do referido extracto confere protecção contra a placa aterosclerótica, uma vez que ajuda na prevenção de fenómenos apoptóticos por regulação negativa da expressão do gene que codifica para a proteína caspase-3. Refira-se que os processos apoptóticos podem ser suficientes para transformar a placa

ateroesclerótica estável em instável, ficando susceptível à ruptura e consequente libertação (www.fpcardiologia.pt).

3.10. Actividade antimicrobiana

O extracto de *C. monogyna* e *C. oxyacantha* (1:1) produziu um efeito bactericida moderado em *Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis* e *Listeria monocytogenes* quando comparados com a estreptomicina. Por outro lado, o extracto não produziu qualquer efeito sobre *Candida albicans* (Tadic *et al.*, 2008). Também *C. tanacetifolia* revela actividade antimicrobiana contra *Bacillus subtilis*, *Listeria. monocytogenes*, *Shigella* e *Staphylococcus aureaus*.

O mecanismo de acção parece estar relacionado com a contracção das células da parede celular e, conseqüentemente, com a lise dos microrganismos, como o demonstram as imagens obtidas por microscopia electrónica de varrimento (Benli *et al.*, 2008).

3.11. Actividade antiviral

Os extractos de *Crataegus*, nomeadamente de *C. sinaica* também apresentam efeitos antivirais. O efeito foi demonstrado contra o vírus *Herpes simplex* tipo I (HSV-1). Esta propriedade antiviral é atribuída aos O-glicósidos e às procianidinas oligoméricas. Segundo Shahat *et al.*, (2002) é devido a um mecanismo de natureza extracelular da procianidina C1.

3.12. Outras actividades

Num estudo realizado em 2008, Yoo *et al* após induzirem stress oxidativo em células V 79-4 com peróxido de hidrogénio (H₂O₂) durante 24 horas, verificaram inibição da comunicação intracelular, devido a alterações nas junções comunicantes tipo GAP. Após o tratamento com *C. monogyna* verificou-se um aumento da viabilidade celular e um efeito protector sobre as junções tipo GAP, concluindo-se a actividade citoprotectora de *C. monogyna* (Yoo *et al.*, 2008).

Um elemento curioso em *Crataegus* prende-se com o facto desta planta ser parte integrante de uma formulação patenteada e com o objectivo de tratar o excesso de peso e a obesidade em humanos (www.patentgenius.com).

4. Efeitos adversos

São muitos os produtos naturais à disposição das pessoas e alguns podem revelar-se potencialmente tóxicos quando ingeridos em doses elevadas ou em combinação com outros medicamentos. No entanto, os extractos de *Crataegus* têm-se revelado de baixa toxicidade com LD50 = 25 mg/Kg (dose letal 50) (Ammon e Händel, 1981) e as preparações de *Crataegus* apresentam-se bem toleradas pelos pacientes com baixos/negligenciáveis efeitos secundários.

Num estudo clínico envolvendo 136 pacientes tratados com 160 mg do extracto padronizado WS[®] 1442, não se verificaram alterações ao nível do sangue, enzimas hepáticas, electrólitos, glucose e velocidade de sedimentação em eritrócitos (Weickl *et al.*, 1996).

Num outro estudo esse mesmo extracto revelou-se seguro dado que muito poucos pacientes de um total de 209 revelaram efeitos adversos. Os eventos mais pronunciados foram tonturas e vertigens, referidas maioritariamente pelo grupo placebo. Os sintomas referidos pelo grupo suplementado com a dose mais elevada não aumentaram significativamente quando comparados com os do grupo suplementado com 900 mg (Tauchert *et al.*, 2002).

Embora não haja registo de efeitos secundários adversos graves a baixas doses, pode acontecer que a doses mais elevadas haja episódios de hipotensão e sedação. De uma maneira geral, os extractos de *Crataegus* são bem tolerados, não havendo contra-indicações para o seu uso na gravidez (www.newhope.com). No entanto, segundo Ammon e Handel, (1981a); Ammon e Handel, (1981b); Ammon e Handel, (1981c) é desejável não os usar devido à sua acção no útero (redução da tonicidade e mobilidade) *in vivo* e *in vitro*.

Apesar da boa tolerância há efeitos adversos moderados a transitórios (Pittler *et al.*, 2006). A administração de Crataegisan[®] (extracto standard de frutos de *C oxycantha* e *monogyna*) a doentes com NYHA classe II provocou efeitos adversos suaves a moderados, tais como, distúrbios gastrointestinais, dores musculares, alterações respiratórias, urinárias, vasculares e psiquiátricas (Degenring *et al.*, 2003). Daniele *et al.*, (2006) referem que a toma de extractos WS[®] 1442 e LI[®] 132 (um extracto padronizado com 2,25% de flavonóides) em doses diárias de 160 mg e 1800 mg durante

3 e 24 semanas, respectivamente, provocaram efeitos adversos de intensidade ligeira a moderada, tais como tonturas, vertigens, distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, enxaquecas e palpitações.

5. Interações

São escassos os estudos sobre as interações medicamentosas de *Crataegus* e os que existem vão no sentido da ausência de interações. Durante a realização de ensaios SPICE não se registaram interações medicamentosas, o que é particularmente interessante em doentes polimedicados com fármacos que melhoram a função cardíaca, tais como beta bloqueadores, diuréticos, digitálicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina II, entre outros (Holubarsch *et al.*, 2008).

Verificou-se um efeito sinérgico do extracto normalizado do pirliteiro com a digoxina pela potenciação do efeito dos glicósidos cardiotónicos devido, segundo se pensa, ao efeito inibidor sobre o AMPc - PDE e consequentes efeitos nos canais de cálcio (Mc Guffin *et al.*, 1997).

Este resultado é contrariado por Walker *et al.*, (2006) que num estudo realizado em humanos, não verificaram qualquer tipo de interação entre o extracto de *Crataegus* e o fármaco digoxina. Apesar disso, manda o bom senso que se tenha algum cuidado no uso dos extractos destas plantas, nomeadamente quando em conjunto com agentes que têm acção sobre o sistema cardiovascular.

Por outro lado, segundo Dornas, *et al.* (2007) é de pensar na possibilidade de eventuais interações entre a digoxina e os extractos das plantas do género *Crataegus*, na medida em que a digoxina é um dos substratos da glicoproteína P e os flavonóides, presentes abundantemente no género *Crataegus*, podem funcionar como agentes inibidores da glicoproteína P (proteína codificada pelo gene de multirresistência a fármacos (MDR1)).

Rigelsky e Sweet, (2002) levantaram a possibilidade do efeito vasodilatador do extracto poder interferir com a terapêutica vasodilatadora administrada ao doente. Seja como for até à data, ainda não foram relatadas e comprovadas interações significativas entre os extractos de pirliteiro e outros fármacos.

6. Conclusão

As plantas do género *Crataegus* caracterizam-se pela presença na sua constiuição de compostos fenólicos com particular relevo para os flavonóides, um grupo de moléculas que apresentam propriedades farmacológicas que têm vindo a ser postas em evidência ao longo dos tempos.

Os estudos realizados até à data aos extractos de *Crataegus* mostram concordância com o uso tradicional desta planta e que tem a ver, principalmente, com o efeito cardiovascular, hipotensor e vasodilatador coronário.

Os extractos de *Crataegus* apresentam um excelente perfil de segurança que, juntamente com as poucas interacções detectadas até à data com outros fármacos os tornam passíveis de serem incluídos na estratégia de tratamento da doença cardiovascular, principalmente nos primeiros estadios da doença. Dada esta segurança e eficácia *Crataegus* integra a Farmacopeia Inglesa, a Farmacopeia Europeia e a Matéria Homeopática e Médica. Também a Comissão E alemã aprovou o uso de *Crataegus* na doença cardíaca.

7. Referências Bibliográficas

Água online. (2011). [Em linha]. Disponível em: <http://www.aguaonline.net/gca/?id=236>. [Consultado em 12/4/11].

Alarcón, C., Martin, M.J., Marhuenda, E. (1992). Gastric antiulcer activity of sylamarin, a lipoxygenase inhibitor in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 44, pp. 929-931.

Almak, D., Sweidan, H., Muller, S., Jacob, R. (1990). *Arzneim. Forsch*, 46, pp. 25-27.

Alves, H. (2001). A diversidade química das plantas como fonte de fitofarmacos. *Cadernos temáticos de química nova na escola*, 3, pp. 10-15.

Ammon, H.P.T. e Händel, M. (1981). *Crataegus*, toxicology and pharmacology, Part II: Pharmacodynamics. *Plant Medica*, 43, pp. 209-239.

Ammon, H.P.T. e Händel, M. (1981a). *Crataegus*, toxicology and pharmacology, Part I: Toxicity. *Planta Medica*, 43, pp. 105-120.

Ammon, H.P.T. e Händel, M. (1981b). *Crataegus* Toxicology and Pharmacology, Part II: Toxicity. *Planta Medica*, 43, pp. 209-239.

Ammon, H.P.T. e Händel, M. (1981c). *Crataegus* Toxicology and Pharmacology, Part III: Toxicity. *Planta Medica*, 43, pp. 313-322.

Aschwanden, C. (2001). News. *Bulletin of the World Health Organization*, 79 (7), pp. 688-692.

Aspirina. (2011). [Em linha]. Disponível em: http://www.aspirina.com/scripts/pages/es/historia/la_historia_de_aspirina/index.php. [Consultado em: 13/6/11]

Bahorun, T., Aumjaud, E., Ramphul, H., Rycha, M., Luximon-Ramma, A., Trotin, F., Aruoma, OI. (2003). Phenolic constituents and antioxidant capacities of *Crataegus monogyna* (Hawthorn) callus extracts. *Nahrung*, 47 (3), pp. 191-198.

Bahorun, T., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luyckx, M., Vasseur, J., Cazin, M., Cazin J.C., Pinkas, M. (1996). *Arzneim-Forsch./Drug Research*, 46, pp.1086-1089.

Barreiro, E.J. (2001). Sobre a Química dos Remédios, dos Fármacos e dos Medicamentos. *Cadernos temáticos de Química Nova na Escola*, 3.

Benli, M., Yiğit, N., Geven, F., Güney, K., Bingöl, U. (2008). Antimicrobial activity of endemic *Crataegus tanacetifolia* (Lam.) Pers and observation of the inhibition effect on bacterial cells. *Cell Biochemistry and Function*, 26, pp. 844-851.

Bernatoniene, J., Masteikova, R., Majienė, D., Savickas, A., Kėvelaitis, E., Bernatoniene, R., Paciura, R. (2008). Free radical-scavenging of *Crataegus monogyna* extracts. *Medicina (Kaunas)*, 44 (9), pp. 706-712.

Blank, A., Costa, A., Arrigoni-Blank, M., Cavalcanti, S., Alves, P., Innecco, R., Ehlert, P., Sousa, I. (2007). Influence of season, harvest time and drying on Java citronella (*Cymbopogon winterianus* Jowitt) volatile oil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17 (4), pp. 557-564.

Brandão, M., Paula-Souza, J., Grael, C., Scalon, V., Santos, A.,

Salimena, M., Monte-Mor, R. (2010). Biodiversidade, uso tradicional de plantas medicinais e produção de fitoterápicos em Minas Gerais. [Em linha]. Disponível em: http://www.cedeplar.ufmg.br/seminarios/seminario_diamantina/2010/D10A022.pdf.

[Consultado em: 7/4/11]

Calixto, J.B. (2000). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33: 179-189.

Chu, C.Y., Lee, M.J., Liao, C.L., Lin, W.L., Yin, Y.F., Tseng, T.H. (2003). Inhibitory Effect of Hot-Water Extract from Dried Fruit of *Crataegus pinnatifida* on Low-Density Lipoprotein (LDL) Oxidation in Cell and Cell-Free Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, pp. 7583-7588.

Chunmei, L., Son, H., Huang, C., Lee, S., Lohakare, J., Wang, M-H. (2010). Comparison of *Crataegus pinnatifida* Bunge var. *typica* Schneider and *C. pinnatifida* Bunge Fruits for Antioxidant, Anti- α -glucosidase, and Anti-inflammatory Activities. *Food Science and Biotechnology*, 19(3), pp. 769-775.

Clube Rei Coração. [Em linha]. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/docs/N7.pdf>.
[Consultado em: 26/5/11]

Cui, T., Nakamura, K., Tian, S., Kaiahara, H., Tian., Y.L. (2006). Polyphenolic content and physiological activities of chinese hawthorn extracts. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70 (12), pp. 2948-2956.

Cunha, A.P. (2005). Farmacognosia e Fitoquímica. Lisboa, *Fundação Calouste Gulbenkian*.

Cunha, A.P. (2006). Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. Lisboa, *Fundação Calouste Gulbenkian*.

Daniele, C., Mazzanti, G., Pittler, M.H., Ernst, E. (2006). Adverse-event profile of *Crataegus spp.*: a systematic review. *Drug Safety*, 29 (6), pp.523-535.

de Feo, V. (1992). Medicinal and magical plants in the northern Peruvian Andes. *Fitoterapia*, 63, pp. 417-440.

Degenring, F.H., Suter, A., Weber, M., Saller, R. (2003). A randomised double blind placebo controlled clinical trial of standardized extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*[®]) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine*, 10, pp. 363-369.

Dornas, W., Oliveira, T., Rodrigues-Das-Dores, R., Santos, A., Negem, T. (2007). Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 28 (3), pp. 241-249.

Espécies autóctones. [Em linha]. Disponível em <http://criarbosques.files.wordpress.com/2010/09/1-da-semente-se-faz-a-arvore-cap-52.pdf>. [Consultado em 7/3/11]

Flickr. [Em linha]. Disponível em: http://www.google.pt/imgres?q=frutos+de+crataegus&um=1&hl=pt-PT&sa=N&tbn=isch&tbnid=MHNk9KBIT_a6OM:&imgrefurl=http://www.flickr.com/photos/brookei/page73/&docid=0BW4CfupNVOn5M&w=500&h=375&ei=FE2VTt-CJYWq8AOojd2gBw&zoom=1&iact=rc&dur=442&page=1&tbnh=134&tbnw=182&st

art=0&ndsp=19&ved=1t:429,r:3,s:0&tx=79&ty=95&biw=1332&bih=645.[Consultado em: 7/3/11]

Foglio, M., Queiroga, C., Sousa, I., Rodrigues, R. (2006). Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. *Multiciência: Construindo a História dos Produtos Naturais*, 7.

Funari, C. e Ferro, V. (2005). Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15 (2), pp. 178-182.

Gobbo-Neto, L. e Lopes, N. (2007). Plantas Medicinais: Factores de influência no conteúdo dos metabólitos secundários. *Química Nova*, 30 (2), pp. 374-381.

Guo, C., Yang, J., Wei, J., Li, Y., Xu, J., Jiang Y. (2003). Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutrition Research*, 23(12), pp. 1719-1726.

Gürbüs, I., Ozkan, A.M., Yesilada, E., Kutsal, O. (2005). Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 101, pp. 313-318

Hawthorn: Old Reliable for the heart. (2006). [Em linha]. Disponível em: http://www.newhope.com/nutritionsciencenews/NSN_backs/Aug_00/hawthorn.cfm. [Consultado em 26/2/2011]

Holubarsch, C., Colucci W.S., Meinertz, T., Gaus, W., Tendera, M. (2008). The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS[®] 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial. *The European Journal of Heart Failure*, 10, pp. 1255-1263.

Holzl, J. *et al.* (1988). Studies of pharmacological mechanism of *Crataegus* fraction and their analytical characteristics. *Arch. Pharm*, 321, pp. 631.

Hosseimeher, S., Azadbakht, M., Mousavi, S.M., Mahmoudzadeh, A., Akhlaghpour, S. (2007). Radioprotective Effects of Hawthorn Fruit Extract Against Gamma Irradiation in Mouse Bone Marrow Cells. *Journal of Radiation Research*, 48 (1), pp. 63-68.

Hosseinimehr, S., Mahmoudzadeh, A., Azadbakht, M., Akhlaghpour, S. (2009). Radioprotective effects of Hawthorn against genotoxicity induced by gamma irradiation in human blood lymphocytes. *Radiation and Environmental Biophysics*, 48(1), pp. 95-8.

Jardim Botânico A UTAD - Flora Digital de Portugal. [Em linha]. Disponível em: http://aguiar.hvr.utad.pt/pt/herbario/cons_reg_esp2.asp?especie=Crataegus+monogyna&ID=1639. [Consultado em 7/3/11]

Junior, V. e Mello, J. (2008). As monografias sobre plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18 (3), pp. 464-471.

Kao, E.S., Wang, C.J., Lin, W-L., Yin, Y.F., Wang, C.P., Tseng, T.H. (2005). Anti-inflammatory Potential of Flavonoid Contents from Dried Fruit of *Crataegus pinnatifida* in Vitro and in Vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, pp. 430-436.

Kao, E.S., Wang, C.J., Lin, W-L., Chia-Yih, C., Tsui-Hwa, T. (2007). Effects of polyphenols derived from *Crataegus pinnatifida* on cell transformation, dermal edema and skin tumor formation by phorbol ester application. *Food and Chemical Toxicology*, 45, pp. 1795-1804.

Kirakosyan, A., Seymour, E., Kaufman, P.B., Warber, S., Bolling, S., Chang, S.C. (2003). Antioxidant Capacity of Polyphenolic Extracts from leaves of *Crataegus laevigata* and *Crataegus monogyna* (Hawthorn) Subjected to Drought and Cold Stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, pp. 3973-3976.

Krzeminski, T., Chatterjee, S.S. (1993). Ischemia and early reperfusion induced arrhythmias. Beneficial effects of an extract of *Crataegus oxyacantha* L. *Pharmacology Letters*, 3, pp. 45-48.

La Casa, C., Villegas, I., de la Lastra, C.A., Motilva, V., Martín, M.J. (2000). Evidence of protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, 71, pp. 45-53.

Lee, S.H., Sooyola, E., Chanmmugan, P., Hart, S., Sun, W., Zhong, H., Liou, S., Simmons, D., Hwand, D. (1992). Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Journal of Biological Chemistry*, 267, pp. 25934-25938.

Leskovac, A., Joksic, G., Jankovic, T., Savikin, K., Menkovic, N. (2007). Radioprotective properties of the phytochemically characterized extracts of *Crataegus monogyna*, *Cornus mas* and *Gentianella austriaca* on human lymphocytes in vitro. *Planta Medica*, 73 (11), pp.1169-1175.

Ling, S., Nheu, L., Dai, A., Guo, Z., Komesaroff, P. (2008). Effects of four medicinal herbs on human vascular endothelial cells in culture. *International Journal of Cardiology*, 128, pp. 350-358.

Liu, T., Cao, Y., Zhao, M. (2010). Extraction, optimization, purification and antioxidant activity of procyanidins from hawthorn (*C. pinnatifida* Bge. Var. *major*) fruits. *Food Chemistry*, 119, pp. 1656-1662.

Ljubuncic, P., Portnaya, I., Cogan, U., Azaizeh, H., Bomzon, A. (2005). Antioxidant activity of *Crataegus aronia* aqueous extract used in traditional Arab medicine in Israel. *Journal of Ethnopharmacology*, 101, pp. 153-161.

Lopez, C. (2006). Considerações gerais sobre plantas medicinais. *Ambiente: Gestão e Desenvolvimento*, 1(1), pp. 19-27.

Martin, M.J., Marhuenda, E., Perez-Guerrero, C., Franco, J.M. (1994). Antiulcer effect of naringin on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Pharmacology*, 49, pp. 144-150.

Martino, E., Collina, S., Rossi, D., Bazzoni, D., Gaggeri, R., Bracco, F., Azzolina, O. (2010). Influence of Extraction Mode on the Yield of Gyperoside, Vitexin and Vitexin 2''-O-Rhamnoside from *Crataegus monogyna* Jacq. (Hawthorn). *Phytochemical Analysis*, 19, 534-540.

Martins, S. (2004). Taxol: Sua História e isolamento a partir da árvore de "Yem".

Disponível em:

<http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/docinf/main/Trabalhos2003%20PDF/Sofia%20Martins%20taxol.PDF>. [Consultado em: 5/3/11]

Mashpedia. [Em linha] Disponível em:

http://www.google.pt/imgres?q=Crataegus+frutos&um=1&hl=pt-PT&sa=N&tbm=isch&tbnid=MHNk9KBIT_a6OM:&imgrefurl=http://www.mashpedia.es/Majuelo&docid=_qZhv1H4uWF2gM&imgurl=http://farm2.static.flickr.com/1196/13

41644632_of3f33d895.jpg&w=500&h=375&ei=FY6cTsgezu2yBr3ZheAL&zoom=1&iact=rc&dur=376&sig=102616479867703689674&page=1&tbnh=141&tbnw=199&start=0&ndsp=18&ved=1t:429,r:5,s:0&tx=129&ty=103&biw=1332&bih=645. [Consultado em: 5/3/11]

Mavers, V.W.H. e Hensel, H. (1974). Changes in local myocardial blood flow following oral administration of a crataegus extract to non-anesthetized dogs. *Arzneimittel-Forsch*, 24, pp. 783-785.

Mc Guffin, M. *et al.* (1997). Botanical safety hand book. USA. Michael Mc Guffin.

Melo, J., Martins, J., Amorim, E., Albuquerque, U. (2007). Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializadas no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiática* (L.) Urban). *Acta Botânica Brasileira*, 21 (1), pp. 27-36.

Michael, T., Murray, M.D. (1995). The healing power of herbs the enlightened person's guide to the wonders of medicinal plants. Atlanta, *Three Rivers Press*.

Min, B.S., Kim, Y.H., Lee, S.M., Jung, H.J., Lee, J.S., Na, M.K., Lee, C.O., Lee, J.P., Bae, K. (2000). Cytotoxic Triterpenes from *Crataegus pinnatifida*. *Archive Pharmacological Research*, 23 (2), pp. 155-158.

Neves, J. e Cunha, S. (2006). Plantas Medicinais. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 3, pp. 50-57.

Newall, C. A., Anderson, L. A., Phipplipson J. D. (1996). Herbal Medicines – A Guide for Health-Care profesionels. London, *The Pharmaceutical Press*.

Nussler, A.K e Billiar, T.R. (1993). Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *Journal of Leucocyte Biology*, 56, pp. 402-408.

Oliveira, F., Ribeiro, F., Lima, T. (2007). Morfina. [Em linha]. Disponível em: http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g15_morfina/extracao.htm. [Consultado em 5/3/11]

Ortiz, L. (2003). Notícias do mundo. *Ciência e Cultura*, 55 (2), pp. 22.

Patentgenius. [Em linha]. Disponível em: www.patengenius.com/patent/6447818.html. [Consultado em 5/8/11]

Petkov, E., Nikolov, N., Vzunov, P. (1981). Inhibitory effect of some flavanoids and flavanoid mixtures on cyclic AMP phosphodiesterase activity of Rat heart. *Planta Medica*, 43, pp. 183-186.

Petkov, V. (1979). Plants and hypotensive, antiatheromatous and coronarodilatating action. *American Journal of Chinese Medicine*, 7(3), pp. 197-236.

Petkov, E., Nikolov, N., Uzunov, P. (1981). Inhibitory effect of some flavonoids and flavonoid mixtures on angiotensin converting enzyme. *Japan Journal Pharmacology*, 43, pp. 242-245.

Picasa. [Em linha]. Disponível em: <http://www.google.pt/imgres?q=polpa+fruto+crataegus&um=1&hl=pt-PT&sa=N&tbn=isch&tbnid=eHiAQ5ZhnIfz3M:&imgrefurl=http://picasaweb.google.com/117765287497050349302/FrutasDeOutrosPaises&docid=oOr7-YeKvdZgTM&w=240&h=229&ei=jZWVTr7bKM7DtAbDpcS4BQ&zoom=1&iact=rc&dur=274&page=2&tbnh=130&tbnw=162&start=19&ndsp=19&ved=1t:429,r:14,s:19&tx=95&ty=83&biw=1332&bih=645>. [Consultado em 7/3/11]

Pirliteiro (*Crataegus monogyna*). [Em linha]. Disponível em: <http://augustomota.multiply.com/>. [Consultado em 7/3/11]

Pittler, M., Schmidt, K., Ernst, E. (2003). Hawthorn Extract for Treating Chronic Heart Failure: Meta-analysis of Randomized Trials. *American Journal of Medicine*, 114, pp. 665-674.

Plant biographies. (2008). [Em linha]. Disponível em: http://www.plantlives.com/docs/C/Crataegus_monogyna.pdf. [Consultado em 7/3/11]

Rajendran, S., Deepalakshmi, P.D., Parasakthy, K., Devaraj, H., Devaraj, S.N. (1996). Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis*, 133, pp. 235-241.

Raso, G.M., Meli, R., Di Carlo, G., Pacilio, M., Di Carlo, R. (2001). Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Science*, 68, pp. 921-931.

Refaat, A., Shahat, A., Ehsan, N., Yassin, N., Hammouda, F., Tabl, E., Ismail, S. (2010). Phytochemical and biological activities of *Crataegus sinaica* growing in Egypt. *Asia Pacific Journal Tropical Medicine*, 3 (4), pp. 257-261.

Rigelsky, J. e Sweet, B. (2002). Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59 (5), pp. 417-422.

Rittling, S. e Chambers, A. (2004). Role of osteopontin in tumor progression. *British Journal of Cancer*, 90, pp. 1877-1881.

Roddewig, C. e Hensel, H. (1977). Reaction of local myocardial blood flow in non-anesthetized dogs and anesthetized cats to the oral and parenteral administration of a *Crataegus* fraction (oligomers procyanidines). *Arzneim. Forsch*, 27, pp. 1407-10.

Rogério, A.P., Kanashiro, A., Fontanari, C., da Silva, E.V.G., Lucisano-Valim, Y.M., Soares E.G., Faccioli, L.H. (2007). Antiinflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. *Inflammation Research*, 56, pp. 402-408.

Shahat, A.A., Cos, P., De Bruyne T., Apers, S., Hammouda, F.M., Ismail, S.I., Azzam, S., Claeys, M., Goovaerts, E., Pieters, L., Berghe, D., Vlietinck, A.J. (2002). Antiviral and Antioxidant Activity of Flavonoids and Proanthocyanidins from *Crataegus sinaica*. *Planta Medica*, 68 (6), pp. 539-541.

Silveira, P., Bandeira, M., Arrais, P. (2008). Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18 (4), pp. 618-626.

Tadic, V.M., Dobric, S., Marcovik, G.M., Dordevik, S.M., Arsic, I.A., Menkovic, N.R., Stevic, T. (2008). Anti-Inflammatory, Gastoprotective, Free-Radical-Scavenging and Antimicrobial Activities of Hawthorn Berries Ethanol Extrac. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, pp. 7700-7709.

Talidomida. (2005). [Em linha]. Disponível em:
<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida/histria.htm>.

[Consultado em 13/6/11]

Tassel, M., Kingston, R., Gilroy, D., Lehane, M., Furey, A. (2010). Hawthorn (*Crataegus spp.*) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacognosy Reviews*, 4 (7), pp 32-41.

Tassel, M. e Furey, A. (2008). Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus spp.*). *The European Journal of Heart Failure*, 10, pp. 1153-1157.

Tauchert, M. (2001). Efficacy and safety of *crataegus* extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class III heart failure. *American Heart Journal*, 143(5), pp. 910-915.

Thirupurasundari, C.J., Jayalakshmi, R., Niranjali Devaraj, S. (2005). Liver architecture maintenance by tincture of *Crataegus* against isoproterenol-induced myocardially infarcted rats. *Journal Medicinal Food*, 8 (3), pp. 400-404.

Thompson, E.B. (1974). Preliminary study of potential antiarrhythmic effects of *Crataegus monogyna*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63, pp. 1936-1937.

Turolla, M. e Nascimento, E. (2006). Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42 (2), pp. 289-306.

Uchida, S., Ikari, N., Ohta, H., Niwa, M., Nonaka, G., Nishioka, I., Ozaki, M. (1987). Inhibitory effects of condensed tannins on angiotensin converting enzyme. *Japan Journal of Pharmacology.*, 43 (2), pp. 242-6.

Vasilakos. [Em linha]. Disponível em:
http://www.vasilakos.gr/site/components/com_virtuemart/shop_image/product/21db34725a1f310318e4ca93198bc20d.jpg.

[Consultado em: 26/6/11]

Veiga Junior, V., Pinto, A., Maciel, M. (2005). Plantas medicinais: cura segura?. *Química Nova*, 28 (3), pp. 519-528.

Verma, S.K., Jain, V., Verma, D., Khamersra, R. (2007). *Crataegus Oxyacantha* – a cardioprotective herb. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, 1(1), pp. 65-71.

Veveris, M., Koch, E., Chatterjee, S.S. (2004). *Crataegus* special extract WS[®]1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sciences*, 74, pp. 1945-1955.

Vierling, W., Brand, N., Gaedcke, F., Sensch, K.H., Schneider, E., Scholz, M. (2003). Investigation of the pharmaceutical and pharmacological equivalence of different Hawthorn extracts. *Phytomedicine*, 10 (1), pp. 8-16.

Walker, A.F., Marakis, G., Morris, A.P., Robinson, P.A. (2002). Promising Hypotensive Effect of Hawthorn Extract: A Randomized Double-blind pilot Study of Mild, Essential Hypertension. *Phytotherapy Research*, 16, pp. 48-54.

Walker, A.F., Marakis, G., Simpson, E., Hope, J., Robinson, P., Hassanein, M., Simpson, H. (2006). Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomized clinical trial. *British Journal of General Practise*, 56, pp. 437-443.

Wegrowsky, J., Robert, A.M., Moczar, M. (1984). The effect of procyanidolic oligomers on the composition of normal and hypercholesterolemic rabbit aortas. *Biochemical Pharmacology*, 33, pp. 3491-3497.

Weigl, A., Assmus, K.D., Neukum-Schmidt, A. (1996). *Crataegus* special extract WS 1442: Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure. *Fortschr Med*, 114, pp. 291-296.

West Highland Flora. [Em linha]. Disponível em: <http://www.plant-identification.co.uk/images/rosaceae/crataegus-monogyna-7.jpg>. [Consultado em 28/6/11]

Wikipedia. [Em linha]. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Pedanius_Dioscorides. [Consultado em 7/3/11]

- World Health Organization - Folium cum Flore Crataegi. (2011). [Em linha].
Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/9.html#Js4927e.9>.
[Consultado em 28/6/11]
- World Health Organization. (2003). Traditional medicine. Fact Sheet nº134. [Em linha].
Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>. [Consultado em 13/4/11]
- Xu, H., Xu, H.E., Ryan, D. (2009). A study of comparative effects of hawthorn fruit compound and simvastatin on lowering blood lipid levels. *American Journal of Chinese Medicine*, 37, pp. 903-908.
- Yoo, K., Lee, C., Lee, H., Moon, B., Lee, C., (2008). Relative antioxidant and cytoprotective activities of common herbs. *Food Chemistry*, 106, pp. 929-936.
- Zapfe, G. (2001). Clinical efficacy of *Crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. *Phytomedicine*, 8 (4), pp. 262-266.
- Zhang, Z., Chang, Q., Zhu, M., Huang, Y., Ho, W.K., Chen, Z. (2001). Characterization of antioxidants present in hawthorn fruits. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12, pp. 144-152.
- Zhang, Z., Ho, W.K.K., Huang, Y., Chen, Z. (2002). Hypocholesterolemic activity of hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and acyl-CoA: cholesterol acyltransferase. *Food Research International*, 35, pp. 885-891.
- Zhou, K. e Yu, L. (2006). Total phenolic contents and antioxidant properties of commonly consumed vegetables grown in Colorado. *LWT-Food Science and Technology*, 39, pp. 1155-1162.
- Zick, S., Gillespie B., Aaronson, K. (2009). The Effect of *Crataegus oxyacantha* Special Extract WSS 1442 on Clinical Progression in Patients with Mild to Moderate Symptoms of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, 10 (6), pp. 587-593.