

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Plantas e produtos vegetais com ação no
aparelho cardiovascular**

Sara Melissa Nunes Ornelas

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Plantas e produtos vegetais com ação no
aparelho cardiovascular**

Sara Melissa Nunes Ornelas

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Auxiliar, Rita Maria Olivença Trindade dos Santos Serrano

2020

Resumo

Representando uma das primeiras classes terapêuticas, as plantas medicinais são utilizadas no tratamento e na prevenção de variadas patologias, em vários países e de forma independente da situação socioeconómica na qual se inserem. Na Europa, são cada vez mais os países que recorrem a esta alternativa terapêutica, maioritariamente como um complemento à terapêutica convencional. Segundo a OMS, Organização Mundial da Saúde, 65 a 80% da população que habita em países subdesenvolvidos depende, fundamentalmente, da fitoterapia como cuidado de saúde primário.

As espécies pertencentes ao género *Crataegus*, comumente conhecido em Portugal como Pilriteiro, encontram-se amplamente distribuídas por toda a superfície terrestre e apresentam mais de 280 espécies atualmente conhecidas. As mais comuns são *Crataegus monogyna* e *Crataegus laevigata*.

Quimicamente abundante em flavonóides e procianidinas, o género *Crataegus* releva-se um excelente adjuvante da terapêutica convencional cardiovascular. Por comprovação desta atividade, o extrato foi aprovado pela Comissão Europeia como auxiliar no tratamento e redução dos sintomas associados à Insuficiência Cardíaca.

Várias são as propriedades desta planta entre as quais destacam-se a ação cardiovascular hipotensora, hipolipidémica, antioxidante e anti-aterosclerótica.

O uso alargado das plantas como medicamento revelou que, em diversas situações, estas podem não ser a opção mais segura. Existem riscos associados à sua utilização não controlada, quer sejam com possíveis intoxicações ou derivados de interações entre a planta e a medicação convencional do doente. É de extrema importância que a sua utilização seja feita de forma ponderada e sempre supervisionada.

A seguinte revisão bibliográfica discute os diferentes aspetos inerentes à caracterização do Pilriteiro, *Crataegus*, consistindo num meio de argumentação quanto à sua composição química, aplicações terapêuticas e alguma história da sua utilização.

Palavras-chave: plantas medicinais; aparelho cardiovascular; *Crataegus*; Pilriteiro; interações planta-fármaco.

Abstract

Representing one of the first therapeutical classes, medicinal plants are used as a resource in treatment and in prevention of a variety of pathologies, in different countries and independently of the socioeconomic status they are in. Therefore, they are considered to be the principle of modern medicine. In Europe, more and more countries are resorting to this type of therapy instead of conventional one or, in most cases, as a complement. According to WHO, World Health Organization, 65 to 85% of the population that lives in underdevelopment countries have a high dependency of plants as a primary health care.

Species in *Crataegus* genus, commonly known in Portugal as *Pilriteiro*, are profusely distributed across the terrestrial surface and it is known the existence of more than 280 species. The most common are *Crataegus monogyna* e *Crataegus laevigata*.

Being chemically abundant in flavonoids and procyanidins, the genus reveals to be an excellent addition to conventional CV therapy. By virtue of this cardiovascular action, this extract has been approved by the European Commission as an aid in the treatment and reduction of symptoms associated with heart failure.

Among this plant's properties, the most relevant ones are the hypotensive cardiovascular action, hypolipidemic, antioxidant and anti-atherosclerotic.

The use of herbs as medicine has shown that, in several situations, it may not be the safest choice. There are risks associated to its non-controlled usage, being with possible intoxications or derivatives of interactions between the plant and the patient's conventional medication. It is extremely important that its use is done in a thoughtful and always supervised manner.

The following bibliographic review discusses the different aspects inherent to the characterization of Hawthorn, *Crataegus*, consisting of an argument regarding its chemical composition, therapeutic applications and some history of its use.

Keywords: medicinal plants; cardiovascular system; *Crataegus*; Hawthorn; herb–drug interactions

Agradecimentos

Nenhum caminho é feito sozinho. O percurso académico e a escrita da monografia não foram exceção. Expresso a minha sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram e tornaram possível a realização deste trabalho:

À minha orientadora, Sr.^a Professora Doutora Rita Maria dos Santos Serrano, pela atenção e disponibilidade que sempre demonstrou desde o primeiro dia.

Aos meus pais, os grandes impulsionadores desta caminhada. Pela oportunidade de prosseguir os meus estudos e por sempre me incentivarem a ultrapassar os desafios impostos ao longo destes anos.

À restante família que, mesmo não conseguindo enumerar todos, sempre me apoiou com inestimáveis conselhos.

Ao Guilherme, por ser o primeiro em todos os momentos. A paciência, o carinho, e todas as palavras foram determinantes no decorrer deste percurso.

Às minhas amigas, Joana, Inês e Catarina, que abriram os braços à nossa amizade de uma forma incalculável e cuja presença foi essencial.

A todos os que estiveram presentes durante o meu percurso académico o meu sincero obrigado.

Índice

Introdução.....	9
Métodos	12
Doença Cardiovascular.....	13
O género <i>Crataegus</i>	16
Identificação, descrição e distribuição	16
História.....	18
Como começou a ser utilizado o Pilriteiro	18
Utilização tradicional	20
Compostos químicos identificados.....	21
Fitoquímica	21
▪ Flavonóides.....	22
▪ Procianidinas, antocianidinas e antocianinas	24
▪ Triterpenos	25
Atividade biológica e farmacológica	26
1. Atividade cardiovascular	26
1.1 Estudos experimentais <i>in vivo</i>	27
1.2 Estudos clínicos	28
2. Atividade hipotensora	31
3. Atividade hipolipidémica	31
4. Atividade antioxidante.....	33
5. Atividade anti-aterosclerótica	33
6. Atividade hipoglicemiante	35
Toxicidade e efeitos adversos	36
Interações extrato-fármaco	39
Conclusão	41
Bibliografia	42

Índice de figuras

Figura 1 - Evolução da proporção de óbitos pelas principais causas de morte no tal das causas de morte em Portugal (%) 1988 a 2015 (Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017).....	14
Figura 2 - <i>Crataegus monogyna</i> (arbusto).....	16
Figura 3 - Fruto característico (género <i>Crataegus</i>)	17
Figura 4 - <i>Crataegus monogyna</i> (flor).....	17
Figura 5 - De Materia Medica de Dioscórides	19
Figura 6 - Estrutura química da molécula vitexina-2''-O-ramnósido, vitexina, rutina e hiperósido	22
Figura 7 - Estrutura química da molécula (-)-epicatequina	24
Figura 8 - Ácidos oléico e ursólico identificados na espécie <i>C. monogyna</i> , respetivamente .	25

Índice de tabelas

Tabela 1 - Plantas com ação no aparelho cardiovascular	15
Tabela 2 - Classificação científica da espécie <i>Crataegus monogyna</i>	16
Tabela 3 - Ação dos flavonóides no aparelho cardiovascular	23
Tabela 4 - Número e percentagem de doentes com melhoria e agravamento da carga de exercício tolerado sob terapêutica (extrato vs. placebo)	29
Tabela 5 - Número e percentagem de doentes com efeitos adversos durante o tratamento e os principais verificados	37

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Efeitos do Pilriteiro no cálculo do intervalo QT.....	31
Gráfico 2 - C1: controlo 1, células no meio normal (serum-enriched) vs. C2: controlo 2, células sem soro, em contacto com TNF α . SZ corresponde ao extrato de Shanzai. Percentagem de células apoptóticas em cultura.....	34
Gráfico 3 - C1: controlo 1, células no meio normal (serum-enriched) vs. C2: controlo 2, células sem soro, em contacto com TNF α . SZ corresponde ao extrato de Shanzai. Quantidade relativa dos níveis de caspases	34
Gráfico 4 - Níveis de digoxina total e livre medida pelo ensaio Digoxin III após adição de diferentes alíquotas de extrato de Pilriteiro.....	40

Introdução

A Farmacognosia incide sobre o estudo de plantas ou de outras fontes naturais que possam ser utilizadas no desenvolvimento de fármacos. Engloba estudos físicos, químicos, bioquímicos, botânicos e ainda os estudos de propriedades biológicas de plantas que possam estar na origem de novos fármacos, assumindo um papel importante na descoberta, caracterização e produção dos mesmos ao longo dos anos. Assim, a Farmacognosia compreende, de forma ampla, estudos científicos de fármacos que se encontram, ainda, numa fase rudimentar de produção, mas também de outras substâncias utilizadas com fim terapêutico (como enzimas, vitaminas, antibióticos e pesticidas, entre outros) e de excipientes (corantes, aromatizantes, emulsionantes, agentes suspensores, diluentes, entre outros). (1)

Com a sua origem há mais de 60.000 anos, a inovação que hoje caracteriza esta ciência surgiu através da observação, experiências, inúmeras tentativas e alguns erros, mas também por descobertas que ocorram de forma acidental e que permitiram que o conhecimento adquirido fosse passado de geração em geração. (1)

De etimologia Egípcia, Indiana, Chinesa, Grega e Romana, a fitoterapia surge como um campo da medicina que utiliza plantas tanto na promoção da saúde como no tratamento de doenças, tendo como máxima manter a integridade e composição originais da planta ou produto vegetal utilizado, fazendo utilização dos mesmos de forma inteira ou apenas da percentagem desejada dos seus componentes, ou seja, como precursoras para a síntese de outros fármacos. Representa uma das mais antigas formas de prática medicinal da Humanidade. (1)

A utilização das plantas como fonte medicinal transcende o seu uso popular. A descoberta e isolamento de determinadas substâncias ativas a partir de fontes naturais representa a grande revolução que existiu na história da Medicina. Um exemplo foi o isolamento da morfina e da codeína do ópio, a partir da planta *Papaver somniferum L.*, no início do século XIX e XX, respetivamente. Substâncias que, dificilmente, seriam obtidas por síntese química. (2)

Nas últimas décadas, a fitoterapia assumiu uma posição importante como opção de escolha pelos consumidores e, ainda é comum, existir a ideia de que todas as plantas, quando utilizadas de forma medicinal, são seguras. No entanto, esta simplificação do risco é errada, uma vez que a utilização com fim terapêutico de algumas plantas está associada a toxicidade

ou a possíveis interações com fármacos de origem sintética. Assim, para uma planta em específico, é estabelecida uma análise da relação benefício-risco com o objetivo de obter informação relativamente à sua eficácia e segurança. É comum considerar-se que os efeitos clínicos de medicamentos fitoterápicos são ligeiros e que os mesmos demoram algum tempo até mostrarem o seu efeito terapêutico (Ernst et al 2006) sendo considerado normal que o tempo para conclusão de um estudo de eficácia seja superior, quando comparado com medicamentos de origem sintética. (2)

Atualmente, apenas algumas preparações de plantas são alvo deste estudo, sendo complicado gerir logisticamente o mesmo. Este obstáculo é facilitado em países desenvolvidos e com recursos que permitam um maior investimento nesta área. É, por isso, importante ter conhecimento que permita preencher esta falha com o propósito de realizar um aconselhamento responsável. (2)

É importante salientar que os ensaios em fitoterapia seguem a mesma linha de estudo que os medicamentos de origem sintética. No entanto, é do conhecimento que existem diferenças entre ambos, destacando-se o facto de a matéria-prima dos medicamentos fitoterápicos ser limitada, a sua qualidade ser variável e se desconhecer o mecanismo de ação de alguns compostos utilizados. Produtos de origem vegetal podem sofrer inativação dos compostos ativos devido a transformações que possam ocorrer durante o seu manuseamento e conservação. Uma vantagem é o facto de uma única planta apresentar um largo espectro de ação e poder ser utilizada para diversos fins terapêuticos. (2)

A fitoterapia tem levantado outros problemas, nomeadamente devido à sua utilização sem vigilância e em doses superiores à tolerável. Este uso de forma espontânea pode desencadear uma ação terapêutica diferente da desejada, efeitos adversos irreversíveis e episódios de intoxicação severa. O fraco conhecimento sobre o perfil toxicológico de alguns compostos presentes em plantas aumenta a preocupação dos países mais desenvolvidos relativamente à monitorização da terapêutica, devendo esta ser adaptada ao doente. (2)

No presente, existe um grande número de medicamentos derivados de plantas ou de produtos vegetais e que apresentam diferentes efeitos terapêuticos, nomeadamente ao nível do sistema nervoso, sistema digestivo, sistema respiratório, sistema musculoesquelético e ainda sistema cardiovascular. Existem, ainda, preparações que apresentam efeito citotóxico, antimicrobiano e antimalárico. Atualmente, os fármacos com origem em fontes vegetais

representam uma percentagem considerável dos medicamentos utilizados na medicina convencional moderna, uma vez que não é possível a produção sintética de alguns compostos devido à complexidade química da molécula. (3)

Regiões como África, Ásia e América Latina foram encorajados a utilizar a medicina tradicional com base em fitoterapia devido ao custo elevado de muitos medicamentos utilizados na medicina convencional. Uma fração da população de países subdesenvolvidos é, de facto, dependente dos conhecimentos ancestrais sobre plantas para os cuidados de saúde, devido à pouca possibilidade económica e ao número reduzido de pessoal habilitado para fornecer melhores cuidados de saúde. (3)

Esta monografia tem como objetivo estudar o efeito terapêutico de plantas e produtos vegetais com ação no aparelho cardiovascular, mais especificamente da planta Pilriteito, uma planta do género *Crataegus*. (4)

Devido à sua eficácia comprovada, várias espécies deste género encontram-se registadas em diferentes Farmacopeias, incluindo a Europeia. (5)

Métodos

A presente monografia é uma revisão bibliográfica relativamente à ação que plantas e produtos vegetais desempenham ao nível do aparelho cardiovascular, particularmente da planta Pilriteiro, pertencente ao género *Crataegus*.

Os artigos, livros e publicações referenciados na bibliografia, que serviram de suporte à recolha de informação consignada nesta pesquisa, foram obtidos pelos seguintes recursos:

- B-on
- Pubmed
- Scielo
- ScienceDirect
- ResearchGate
- Google Scholar

As palavras-chaves utilizadas na pesquisa foram medicinal plants, cardiovascular disease, Hawthorn, *Crataegus*, interaction, toxicity.

Doença Cardiovascular

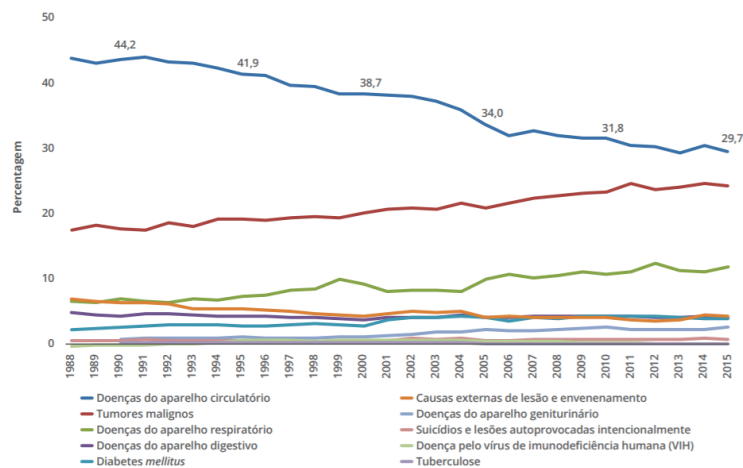
A doença cardiovascular engloba um conjunto de doenças relacionadas com alterações ao nível do coração, mas também na circulação sanguínea. Pode-se referir, então, a diversas patologias nomeadamente hipertensão arterial, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica, doença coronária, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias e doenças que impliquem a lesão de vasos sanguíneos. (6)

Este grupo de doenças não apresenta uma causa específica, no entanto, existem diversos comportamentos e comorbilidades que aumentam o risco. Os principais fatores de risco incluem a hipertensão arterial, a hiperlipemia, o tabagismo, a hipercolesterolemia, a diabetes mellitus e o sedentarismo. O sedentarismo pode ser a base destes fatores de risco uma vez que aumenta a predisposição para os mesmos e pode ter como desfecho o excesso de peso ou a obesidade. A existência de antecedentes familiares de doenças cardiovasculares é também um fator de risco a considerar. (7)

É importante referir que fatores genéticos e outros como a idade, o género e a predisposição genética não são controláveis, contudo o estilo de vida do indivíduo, sendo este controlável, tem uma contribuição muito importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. (7)

A prevenção das doenças cardiovasculares incide principalmente num estilo de vida saudável, tentando diminuir e conter os fatores de risco que são controláveis. A relação entre bons hábitos alimentares e as doenças cardiovasculares é sólida sendo esta considerada a base da prevenção da doença. Caso a doença já esteja instalada, o registo deverá ser o mesmo, muitas vezes aliado a fármacos que possam melhorar o prognóstico do doente. (7)

De acordo com a OMS, aproximadamente 17.5 milhões de pessoas morrem anualmente por doenças cardiovasculares. Apesar dos esforços para que as doenças cardiovasculares sejam menos prevalentes, estas continuam a ser a principal causa de morte na Europa. O mesmo é espelhado no nosso país e anualmente morrem cerca de 35 mil portugueses por doença cardiovascular. Ocupam, por isso, o topo das prioridades relativamente ao planeamento em saúde. (8)



Fonte: Elaborado pela DGS com base em dados do INE, 2017

Figura 1 - Evolução da proporção de óbitos pelas principais causas de morte no tal das causas de morte em Portugal (%) | 1988 a 2015 (Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017).

Fonte: <https://www.sns.gov.pt/institucional/programas-de-saude-prioritarios/programa-nacional-para-as-doencas-cerebro-cardiovasculares/>

Citando dados do Relatório do Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017 da Direção Geral de Saúde e por análise da Figura 1, o número de mortes por doenças cardiovasculares tem seguido um modelo decrescente ao longo dos anos. No entanto, o número de internamentos por doenças cardiovasculares aumentou 26% entre 2011 e 2015. Para 2020, as principais metas consistem em reduzir o número de mortes, garantir que os doentes têm acesso ao tratamento específico necessário e reduzir o consumo de sal na população. (9)

A utilização de plantas como método complementar de tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares uma vez que muitas moléculas bioativas presentes nas mesmas comprovaram o seu efeito cardioprotetor. (5)

As plantas mais utilizadas encontram-se agrupadas na Tabela 1, consoante a sua ação no aparelho cardiovascular. (5)

Tabela 1 - Plantas com ação no aparelho cardiovascular.

Doença cardiovascular	Planta	Parte da planta utilizada
Agregação plaquetária	Alho (<i>Allium sativum</i>)	Bolbos
	<i>Ginkgo biloba</i>	Folhas
Arritmia	Pilriteiro (<i>Crataegus monogyna</i> e <i>C. laevigata</i>)	Folhas e flores
Hipertensão Arterial	Cebola (<i>Allium cepa</i>)	Bolbos
Hipotensão Arterial	Calêndula (<i>Calendula officinalis</i>)	Flores
Anemia	Angélica chinesa (<i>Angelica sinensis</i>)	Raízes
Doença Vascular Periférica	Mirtilo (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	Frutos
Dislipidemia	Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>)	Folhas
Insuficiência Cardíaca	Dedaleira (<i>Digitalis purpurea</i>)	Folhas

Estudos pré-clínicos e clínicos revelaram o efeito positivo de diferentes compostos entre os quais os compostos fenólicos, péptidos, oligossacarídeos, vitaminas e ácidos gordos. A procura por estes compostos tem sido crescente ao longo dos anos. (10)

A utilização de qualquer uma destas plantas não invalida a avaliação de possíveis interações com medicamentos que estejam a ser administrados concomitantemente.

Como referido anteriormente, esta monografia tem como objetivo expor de forma crítica como é que o Pilriteiro atua ao nível do aparelho cardiovascular, com abordagem ao seu uso tradicional, aos seus principais compostos químicos identificados e às suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

Entre os diferentes bioativos presentes nas plantas, os polifenóis representam o grupo com maior ação cardioprotetora. Possuem, ainda, função antioxidante e anti-inflamatória. Este grupo principal é dividido nos subgrupos: flavonóides, não flavonóides e ácidos fenólicos. (11)

O género *Crataegus*

Identificação, descrição e distribuição

O género *Crataegus* designa um conjunto de árvores e arbustos de dimensões relativamente pequenas, inserido na ordem Rosales e na família Rosaceae.

No vasto número de espécies deste género, as que mais se destacam são *Crataegus monogyna* e *C. laevigata* (termo mais recente para a espécie *C. oxyacantha*) designadas comumente por Pilriteiro ou Espinheiro-Branco. (5)

Crataegus monogyna

Tabela 2 - Classificação científica da espécie *Crataegus monogyna*.

Reino	Plantae
Divisão	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordem	Rosales
Família	Rosaceae
Género	<i>Crataegus</i>
Espécie	<i>Crataegus monogyna</i>



Figura 2 - *Crataegus monogyna* (arbusto).

Fonte: https://jb.utad.pt/especie/Crataegus_monogyna

Crataegus monogyna é a espécie mais abundante em Portugal, habitualmente conhecida por Pilriteiro ou Espinheiro-Branco. A Tabela 2 reúne a classificação científica da mesma.

Como observado na Figura 2, esta planta caracteriza-se por ser uma pequena árvore ou arbusto da família Rosaceae, que pode alcançar os 10 metros de altura, mas que normalmente não ultrapassa os 4 metros e que pode viver entre os 400 e os 500 anos. A sua copa é arredondada, com ramos retos providos de espinhos longos e aguçados, dispostos na bainha (junção do ramo com o pecíolo). O tronco apresenta uma tonalidade acinzentada e textura lisa, que se torna progressivamente fendida. (12)

As suas folhas caducas são simples e alternas e apresentam uma forma oboval ou romboidal. Variam entre os 4 e os 5 centímetros e dividida entre 3 a 7 lobos. Na página superior

apresenta uma tonalidade verde escura, ao contrário da página inferior que se caracteriza por uma cor verde clara. São folhas glabras ou escassamente pilosas com margem inteira ou levemente serrilhada. (12)

As flores da espécie *C. monogyna*, representadas na Figura 4, são hermafroditas e apresentam uma coloração branca ou rosada com pétalas livres. As sépalas são triangulares e menores que as pétalas. A floração ocorre entre os meses abril e maio. (12)

Os frutos, de coloração vermelha, estão dispostos em bagas segundo indicado na Figura 3. (13)



Figura 3 - Fruto característico (género *Crataegus*).



Figura 4 - *Crataegus monogyna* (flor).

Fonte: https://ib.utad.pt/especie/Crataegus_monogyna

As plantas pertencentes a este género encontram-se amplamente distribuídas por todo o planeta, sendo a sua presença predominante em zonas temperadas, como a Europa, a noroeste dos Estados Unidos da América e na Ásia Oriental. No continente Europeu existem cerca de 20 espécies nativas do género *Crataegus* sendo a espécie *C. monogyna* muito comum no Norte de Itália. Em Portugal, a sua distribuição ocupa todo o território, sendo raro nas regiões a sudeste. (14)

De uma forma geral, todas as espécies do género *Crataegus* contêm compostos ativos como os polifenóis, flavonóides, triterpenos, procianidinas oligoméricas, antioxidantes, vitaminas, taninos e alguns ácidos fenólicos, no entanto, a espécie *C. monogyna* em específico destaca-se pelo seu elevado conteúdo em flavonóides. (11)

Todos estes compostos garantem ao Pilriteiro a sua atividade protetora ao nível neuronal, hepático, cardíaco e renal. (15)

Assim, diversas são as propriedades do Pilriteiro, no entanto os seus mecanismos de ação não se encontram completamente esclarecidos. (16)

História

Como começou a ser utilizado o Pilriteiro

Com um passado um pouco desconhecido, a história do Pilriteiro intriga muitos investigadores.

Por existirem, aproximadamente, 300 espécies desta planta, a informação passada ao longo dos anos foi sofrendo alterações e enriqueceu com todas as histórias contadas. Além de relatos, mitos e outros factos interessantes que possam surgir da utilização do Pilriteiro, surgiram também vários testemunhos de como esta planta foi um suporte tanto a nível físico como emocional. (5)

O uso do Pilriteiro começou por volta do ano 1800. A nível mundial, mais de 20 espécies são utilizadas na preparação de fármacos com origem em plantas e produtos vegetais. (5)

Na China, as espécies *C. pinnatifida* e *C. cunneata* têm um uso farmacológico desde o ano 300 d.C., com principal objetivo terapêutico de promover o bom funcionamento do aparelho digestivo e estimular a digestão. (17)

No século XIX, um médico irlandês utilizou a tintura das bagas de *Crataegus* no tratamento de doenças cardiovasculares. No mesmo século, foram expostas as primeiras propriedades cardiotónicas do género *Crataegus*, num artigo escrito por um médico americano. (18)

Tal como referido anteriormente, o seu uso na medicina é comum no tratamento e prevenção de algumas doenças. As propriedades medicinais desta planta foram descritas inicialmente por Dioscórides, um autor greco-romano considerado o fundador da Farmacognosia, através da sua obra *De Materia Medica*, retratada na Figura 5, na qual são descritos mais de 600 produtos vegetais, animais e minerais. Esta obra continha informação sobre várias plantas e fármacos com origem nas mesmas e foi essencial para o estudo da farmacognosia a partir do século I, d.C.. (19)



Figura 5 - De Materia Medica de Dioscórides.

Fonte: <https://www.wdl.org/pt/item/10632/>

Na mitologia Celta, era uma das árvores mais sagradas, simbolizando o amor e a proteção. O Pilriteiro era conhecido, também, por ser a Árvore das Fadas. A história conta que fadas viviam por baixo dos seus troncos, e serviam como guardiãs da própria árvore, sendo esta tratada e vista por todos com imenso cuidado e respeito. No entanto, algumas das suas flores e folhas poderiam ser colhidas por noivas, que as usavam no cabelo ou no bouquet como símbolo de união e amor. (19)

Por volta de 1980, muitas pessoas tinham receio de ter flores de Pilriteiro em casa, uma vez que se acreditava ser uma planta que traria azar. Por exemplo, no Reino Unido, era vista como uma planta que representava a doença e a morte, sendo proibida nas habitações daquela região. (19)

Mais tarde, vários botânicos descobriram que um dos químicos presentes na flor do Pilriteiro era a trimetilamina, sendo este um dos primeiros compostos presentes em corpos de animais que iniciaram o processo de decomposição. Assim, era fácil justificar a indesejável presença do Pilriteiro por perto devido ao seu odor peculiar. (19)

Quer seja no oriente ou no ocidente, o fruto do Pilriteiro é tradicionalmente utilizado na preparação de diferentes produtos alimentares, como geleias, compotas e algumas bebidas como o vinho. (19)

A sua madeira é muitas vezes utilizada na produção de carvão vegetal, mas também como proteção e ornamento de cercas em casas ou quintas. A sua plantação permite recuperar terrenos antigos e baldios que se encontram inutilizados. Por ser uma espécie que é, minimamente, tolerante à poluição, encontra-se muitas vezes plantada no perímetro de estradas.

Existe a impossibilidade de utilizar a madeira para outros fins, uma vez que o crescimento do Pilriteiro é lento. (12)

Utilização tradicional

Mais recentemente surgiu interesse pelas suas folhas e flores, uma vez que contêm compostos semelhantes ao das bagas, sendo as principais diferenças apenas ao nível quantitativo dos mesmos. Descrito na literatura, sabe-se que estes compostos, em associação com enzimas endógenas antioxidantes, neutralizam radicais livres que são formados a partir de processos fisiológicos naturais, justificando a utilização do Pilriteiro como antioxidante. A partir das folhas são também preparadas infusões, xaropes e outros extratos aquosos. (13)

Contudo, a utilização do Pilriteiro não se limitou às patologias cardíacas. Começou também a ser utilizado para o tratamento de alterações fisiológicas como a diarreia, tratamento da insónia, colecistite, como adjuvante diurético no controlo de edemas e, posteriormente, como auxiliar terapêutico da asma, graças à sua ação antiespasmódica. (5) O sumo do seu fruto é, ainda, utilizado em preparações de aplicação tópica para o alívio de dores musculares e articulares. (20)

Verificou-se, então, a utilização do Pilriteiro no meio clínico de diversas doenças cardiovasculares, sendo que começou a ser utilizado como uma terapia alternativa para, como referido anteriormente, angina de peito, controlo da hipertensão arterial, arritmias, entre outras. (21)

Devido a descobertas mais recentes, o Pilriteiro recebeu especial atenção pelas suas potenciais propriedades protetoras do aparelho cardiovascular. Comprovado por estudos laboratoriais e ensaios clínicos, a eficácia desta planta permitiu atuar no tratamento e prevenção destas doenças, sendo que a maior evidência reside no tratamento da Insuficiência Cardíaca Crónica. (5)

Compostos químicos identificados

Fitoquímica

Devido à utilização recorrente do Pilriteiro para os diversos fins previamente referidos, vários cientistas sentiram necessidade de aprofundar o conhecimento sobre o mesmo e iniciar alguma investigação relativamente aos seus constituintes químicos. Sendo estes, então, os responsáveis pela atividade farmacológica da planta.

Paralelamente ao que acontece com outras plantas, as espécies do género *Crataegus* apresentam variações nos seus compostos ativos devido a princípios externos (como a luz, clima, condições de stress, entre outros) e a princípios hereditários que dão origem a diferentes quimiotipos. (16)

Esta pesquisa foi iniciada pela extração e identificação de metabolitos secundários presentes em diferentes partes da planta. (16)

Os extratos do Pilriteiro são, frequentemente, preparados através de soluções hidroalcoólicas à base de metanol e etanol, e derivam de várias partes da planta como as flores, as folhas ou o fruto. (16)

Os principais compostos identificados no Pilriteiro são os flavonóides, as procianidinas e os triterpenos. Todos estes garantem a sua atividade farmacológica. (22)

Adicionalmente, foi possível, ainda, identificar outros compostos de menor extensão que contribuem para o aporte nutricional desta planta e para as suas propriedades medicinais. Compostos como o tocoferol (Vitamina E), ácido ascórbico (Vitamina C) e ainda ómega 3 e 6 foram extraídos da flor da espécie *C. monogyna*. Estas descobertas confirmaram e suportaram o carácter antioxidante desta espécie. (23)

Os seguintes tópicos referem-se à caracterização dos principais grupos de compostos presentes na espécie *C. monogyna*.

▪ Flavonóides

Os flavonóides inserem-se na classe dos compostos polifenólicos. Estes encontram-se amplamente distribuídos no Reino Plantae.

Como exposto anteriormente, estes compostos possuem uma estrutura, maioritariamente, cíclica hexagonal. Dois destes anéis encontram-se ligados por uma cadeia de três carbonos, sendo que nesta poderá estar inserido o terceiro anel da estrutura. (22)

De acordo com a posição dos anéis e substituições da cadeia carbonada, os flavonóides encontram-se subdivididos em diferentes categorias como as flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanos, antocianinas, isoflavonas e neoflavonas. (22)

De uma forma geral, os flavonóides encontram-se, maioritariamente, nas flores, ricas em hiperósido. Ao invés das procianidinas que predominam nas folhas e nas bagas do fruto. (24)

Entre os diversos compostos bioativos que foram identificados nesta espécie, os flavonóides representam o maior grupo de compostos fenólicos e o mais amplamente distribuído, sendo predominante a presença do composto hiperósido. Outros flavonóides presentes neste género são a rutina, vitexina, vitexina-2''-O-ramnósido, vitexina-2''-O-glucósido e O-heterósidos. (25) Alguns destes compostos são apresentados na Figura 6.

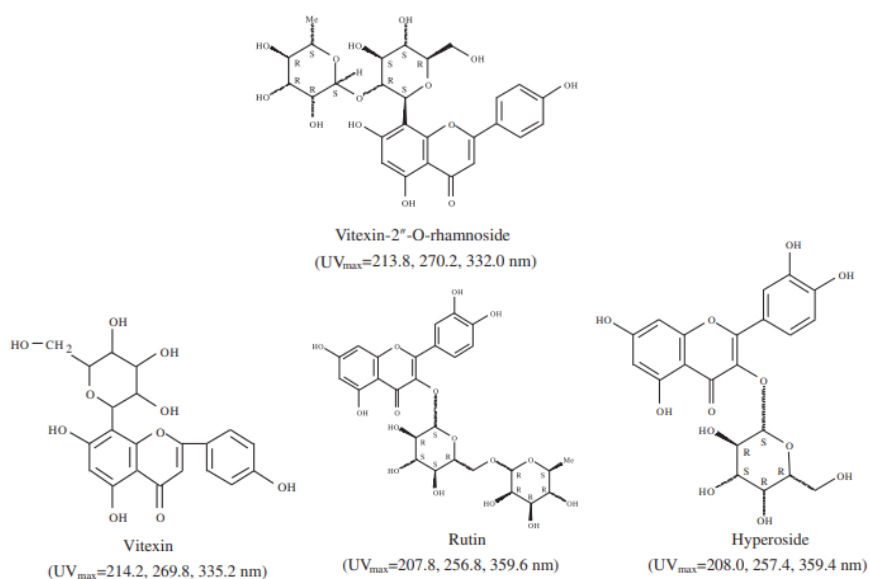


Figura 6 - Estrutura química da molécula vitexina-2''-O-ramnósido, vitexina, rutina e hiperósido.

Fonte: Wang CH, Wang YX, Liu HJ. *Validation and application by HPLC for simultaneous determination of vitexin-2''-O-glucoside, vitexin-2''-O-rhamnoside, rutin, vitexin, and hyperoside.*

Representam, assim, uma maior relevância no que concerne à ação cardioprotetora, antioxidante e anti-inflamatória. Devido a esta atividade farmacológica tão importante, os flavonóides são alvo de muitos estudos, comparativamente a outros metabolitos secundários. Encontram-se presentes em diversos alimentos, como as frutas, os vegetais, as sementes, entre outros. (26)

Atendendo ao seu forte caráter cardioprotetor, os flavonóides são de extrema importância no combate a certas doenças, mas também ao nível da prevenção das mesmas. Na Tabela 3 encontra-se, em resumo, os efeitos que estas moléculas bioativas têm ao nível do aparelho cardiovascular. (10)

Tabela 3 - Ação dos flavonóides no aparelho cardiovascular.

Proteção endotelial	Diminuição da peroxidação lipídica
Diminuição da agregação plaquetária	Diminuição de citocinas pró-inflamatórias
Diminuição do óxido nítrico e de outros radicais livres	Melhoria da resposta sistémica e vascular a possíveis infeções
Diminuição do stress oxidativo	Melhoria do perfil lipídico

Fonte: Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F et. al. *Diet, Lifestyle and Cardiovascular Diseases: Linking Pathophysiology to Cardioprotective Effects of Natural Bioactive Compounds*

Por um estudo que teve como objetivo avaliar a capacidade antioxidante dos flavonóides, foi possível concluir que os extratos de algumas espécies de Pilriteiro, como *C. monogyna*, quando submetidos a temperaturas extremas, não só apresentavam maiores níveis em compostos polifenólicos, mas também e por consequência, uma ação antioxidante superior, quando comparado com espécies que não tinham sido submetidas a qualquer tipo de stress exterior. Estas condições de stress são facilmente realizadas em plantas que se encontram em estufas, uma vez que no exterior as condições ambientais são mais variáveis. (27)

Assim, há uma redução nos custos de preparações a serem administradas a doentes, bem como nas quantidades de extrato que é utilizado nas mesmas, uma vez que há uma maior presença de metabolitos ativos em cada extração.

▪ Procianidinas, antocianidinas e antocianinas

Como citado anteriormente, os compostos fenólicos categorizam-se em vários grupos. Substâncias chamadas catequinas e epicatequinas por vezes sofrem reações de oxidação nas plantas onde se encontram presentes. Destas reações resultam dímeros, trímeros e estruturas oligoméricas denominadas procianidinas. Estas, por sua vez, podem sofrer nova reação de oxidação, originando antocianidinas e antocianinas. (22)

As antocianinas são um grande subgrupo dos flavonóides. Estes compostos são pigmentos solúveis em água que conferem os tons azulados e avermelhados a vários frutos, flores e folhas. Assim, conseguimos comprovar a sua presença ao nível do fruto do pilriteiro. (10)

Relativamente à extensão destes compostos no género *Crataegus*, destaca-se a epicatequina. (28) A sua estrutura química é demonstrada na Figura 7.

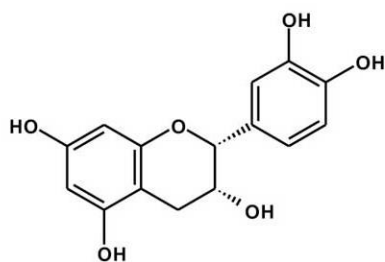


Figura 7 - Estrutura química da molécula (-)-epicatequina.

Fonte: Bernatova I. *Biological activities of (-)-epicatechin and (-)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health.*

Este grupo de flavonóides apresenta uma grande variabilidade estrutural, resultado do número e da localização dos grupos hidroxilo, bem como do seu grau de metilação; da natureza, número e posição do açúcar; e, por fim, da natureza e número dos compostos alifáticos e dos ácidos aromáticos ligados a esse açúcar. (28)

Por serem compostos muito reativos e instáveis, a sua estabilidade fica comprometida em condições não favoráveis de pH, temperatura e luz. A presença de oxigénio, enzimas, proteínas, iões metálicos e outros flavonóides afeta de igual modo a estabilidade das antocianinas. (29)

As antocianinas exercem a sua ação cardioprotetora ao nível das células endoteliais contribuindo, deste modo, para o reforço estrutural da parede vascular. (29)

Esta diminuição do risco pró-trombótico e pró-inflamatório permite diminuir a incidência de eventos patológicos como a vasoconstrição, trombose, aterosclerose, associados a fatores de risco cardiovasculares anteriormente referidos (hipertensão arterial, dislipidemia, entre outros). (30)

As propriedades das antocianinas e os seus efeitos ao nível cardiovascular foram descritas tendo como base a sua ação antioxidante, ou seja, a sua capacidade em transferir eletrões para radicais livres de oxigénio, tornando-os espécies neutras. (29)

Assim, é essencial existir um reforço antioxidante, que é exemplo o extrato de Pilriteiro, uma vez que se torna imperativo existir um equilíbrio entre o número de radicais livres de oxigénio que são formados e a presença de moléculas com esta função capazes de contrariar o stress oxidativo. (29)

▪ Triterpenos

Recorrendo-se ao método de Espectrometria de Massa por Cromatografia em Fase Gasosa, foi possível identificar triterpenos como ácido betulínico, ácido oleico e ácido ursólico nas flores da espécie *C. monogyna*. (31) Estes compostos foram descritos pela sua ação anti-inflamatória e antioxidante e apresentam-se na Figura 8. (32)

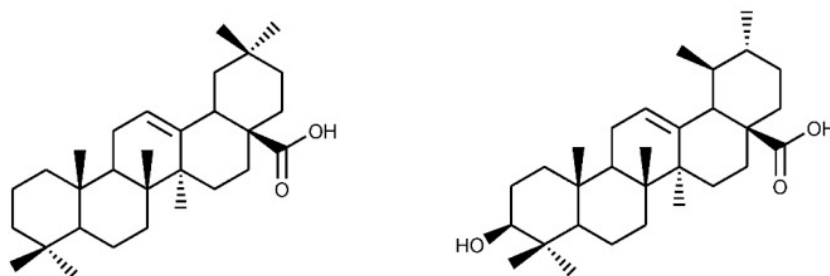


Figura 8 - Ácidos oléico e ursólico identificados na espécie *C. monogyna*, respetivamente.

Fonte: Caligiani A., Malavasi G., Palla G., Marseglia A., Tognolini M., Bruni R. *A simple GC-MS method for the screening of betulinic, corosolic, maslinic, oleanolic and ursolic acid contents in commercial botanicals used as food supplement ingredients.*

Atividade biológica e farmacológica

Os estudos referentes à ação biológica e farmacológica do Pilriteiro são desenvolvidos através da análise dos seus extratos. Atualmente, o extrato WS[®] 1442, obtido através de uma extração na qual o solvente é etanol 45% (m/m), é o extrato que representa o maior alvo de estudo. É um extrato padronizado com 18,5% de procianidinas. (33)

Além das suas propriedades conhecidas como estimulante cardíaco e agente hipotensor, esta planta tem outras atividades descritas na literatura, tais como atividade anti-aterosclerótica, antioxidante, anti-inflamatória, hipolipemiante, antiespasmódica, sedativa e digestiva. (5) (34)

1. Atividade cardiovascular

As propriedades cardiotônicas do Pilriteiro foram, inicialmente, reportadas na Europa, no fim do século XIX. Foi introduzido, mais tarde, na prática médica Norte Americana, sendo que a sua ação anti-hipertensora foi descrita em 1939, num estudo de James David Provins Graham, um médico escocês que incidiu a sua pesquisa na espécie *C. oxyacantha*. (4) (35)

Em 1993, um estudo demonstrou que extratos da planta, dependentes da dose, reduziam a possibilidade de ocorrência de taquicardia ventricular e fibrilhação auricular. Adicionalmente, concluíram que o Pilriteiro induzia alterações no eletrocardiograma (ECG), uma vez que provocava a elevação do segmento ST, intervindo nas capacidades funcionais e de propagação do estímulo elétrico no miocárdio. (36)

Outros parâmetros da atividade cardiovascular dos extratos de Pilriteiro incidem sobre a sua utilidade em reduzir o risco de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, angina de peito, os níveis de colesterol e a deposição do mesmo nas paredes arteriais. Estes benefícios estão relacionados com a sua capacidade de melhorar o suprimento de sangue das artérias coronárias, com a sua intervenção em processos metabólicos que levam a uma maior força contrátil do músculo cardíaco, e por ter ação inibitória da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA). (37)

A atividade vasodilatadora do Pilriteiro foi comprovada em diversos estudos experimentais. Este efeito deve-se à ação dos flavonóides que, como referido anteriormente, relaxam a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, conferindo a esta planta a sua ação anti-hipertensora. De igual modo, o seu efeito inibidor da ECA por ação das antocianinas contribui para esta ação vasodilatadora. (37) (38)

Dois fatores parecem influenciar a forma como o Pilriteiro melhora os processos metabólicos que ocorrem ao nível do coração. Por um lado, verifica-se um aumento da oxigenação do miocárdio e, por outro, ocorre uma interação entre os flavonóides e certas enzimas, tal como a fosfodiesterase. O bloqueio desta enzima previne a degradação de segundos mensageiros como a adenosina monofosfato cíclica, AMPc. Verifica-se um aumento da sua concentração nas células e, por consequência, um aumento na velocidade do fluxo sanguíneo. O efeito parece ocorrer devido à estrutura dos flavonóides, e de outros compostos do Pilriteiro, que se assemelha à dos inibidores seletivos da fosfodiesterase. (39)

Quando há privação deste aporte de oxigénio ao músculo cardíaco, há formação de ácido láctico através de um processo fermentativo. Esta isquemia transitória, associada a uma acidose láctica destrutiva no tecido cardíaco, conduz a um quadro clínico de angina de peito. Um possível mecanismo do extrato do género *Crataegus* na prevenção e tratamento desta condição é por este permitir uma melhor utilização do oxigénio o que se traduz numa diminuição dos níveis de ácido láctico no músculo cardíaco. (16)

Outro mecanismo que explica o efeito inotrópico positivo do Pilriteiro relaciona-se com o seu extrato WS[®] 1442 inibir a bomba Na⁺/K⁺ ATPase (bomba sódio/potássio), responsável pela manutenção do potencial de repouso cardíaco. Esta inibição leva a um aumento do cálcio intracelular e verifica-se um aumento na força de contração do ventrículo esquerdo por um processo independente da AMPc. O seu extrato provoca um aumento na eficiência de transporte de cálcio para os miócitos cardíacos. (16)

1.1 Estudos experimentais *in vivo*

Ao longo do tempo, têm surgido vários estudos relativamente à atividade farmacológica do Pilriteiro, com ênfase nos benefícios específicos do aparelho cardiovascular.

Numa situação patológica em que há excesso de formação de radicais livres de oxigénio, verificam-se episódios de isquemia. Foi demonstrado que o extrato de Pilriteiro se torna efetivo

na redução da extensão de possíveis lesões que possam resultar quer a nível cerebral, quer a nível cardíaco. Ou seja, auxiliam na reperfusão do órgão que se encontra com fluxo de sangue e oxigénio inadequados. (36)

Um estudo realizado em ratos com administração de extrato de Pilriteiro por via oral revelou benefícios neste sentido, com redução da mortalidade induzida por arritmias e crises hipotensoras. Adicionalmente, o tratamento de ratos com o extrato WS[®] 1442 durante 7 dias reduziu significativamente episódios de arritmias e crises hipotensivas resultantes da oclusão da artéria coronária esquerda. Revelou-se, assim, um extrato com ação cardioprotetora dose e tempo-dependente. (36) (40)

Um estudo realizado no Egipto em 2010 testou a atividade da espécie *Crataegus sinaica* no tratamento de patologias cardíacas. Foi induzida isquemia do miocárdio, por uma injeção de epinefrina, um composto com ação simpaticomimética, durante 5 minutos. Com distinção de dois grupos, os ratos tratados com doses baixas (10 mg/kg) e altas (100 mg/kg) apresentaram uma redução da frequência cardíaca de 16%. Nos ratos que foram tratados com a dose mais elevada, verificou-se ainda uma melhoria do eletrocardiograma, nomeadamente ao nível do segmento ST, que teria sofrido uma depressão devido à epinefrina. (41)

1.2 Estudos clínicos

Aprovado pela Comissão Europeia, o Pilriteiro é utilizado frequentemente pelos médicos europeus que procuram resposta em casos de insuficiência cardíaca e em outras situações, como angina de peito, hipertensão arterial e arritmias. (41)

No ano 2000, um grupo de médicos e cientistas da área de cardiologia, desenvolveu um ensaio denominado SPICE - *Survival and prognosis: investigation of Crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure*. Este estudo envolveu 2681 doentes e foi realizado em 13 países europeus, num total de 145 centros clínicos envolvidos. Ao longo de 24 meses, divididos em dois grupos, os doentes com insuficiência cardíaca ou eram administrados com 900 mg diários do extrato de *Crataegus*, WS[®] 1442, ou com um placebo equivalente. A ambos os grupos era administrado concomitantemente terapia base para o tratamento da insuficiência cardíaca, como digoxina, bloqueadores beta-adrenérgicos ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). (42)

Os intervenientes no ensaio SPICE estavam estabilizados através de terapêutica individualizada previamente instituída, sendo o extrato um adjuvante terapêutico. Nos doentes administrados com doses diárias do extrato WS[®] 1442 verificou-se uma redução significativa da fibrilhação auricular, diminuição dos períodos de taquicardia e de risco de enfarte e ainda da taxa de mortalidade. Verificou-se um aumento do fluxo sanguíneo e inibição da peroxidação lipídica. (42)

Em 2002, foi realizado na Alemanha um estudo que avaliou a eficácia do extrato WS[®] 1442. Contrariamente ao anterior, este estudo contou com 209 pacientes e com três grupos de teste: doentes administrados com 900 mg diários de extrato, doentes administrados com 1800 mg diários de extrato e doentes administrados com placebo. Todos os indivíduos tinham idade superior a 40 anos e insuficiência cardíaca classe III, segundo a *New York Heart Association*, com diagnóstico superior a 6 meses. Como resultados, expostos na Tabela 4, o estudo concluiu que o tratamento com a dose de 1800 mg diários deste extrato melhorou tanto a capacidade de tolerância ao exercício físico, como todos os sintomas relacionados com a insuficiência cardíaca. A tolerabilidade ao extrato foi superior nos doentes administrados com 1800 mg diários e a incidência de efeitos adversos foi inferior neste grupo. (43)

Tabela 4 - Número e percentagem de doentes com melhoria e agravamento da carga de exercício tolerado sob terapêutica (extrato vs. placebo).

	1800 mg de extrato WS[®] 1442 (n = 69)	900 mg de extrato WS[®] 1442 (n = 70)	Placebo (n = 70)
Número de doentes com melhoria da carga de exercício tolerado (%)	36 (52.2)	24 (34.3)	30 (42.9)
Número de doentes com agravamento da carga de exercício tolerado (%)	4 (5.8)	9 (12.9)	12 (17.1)

Adaptado de Tauchert M. *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*. Am Heart J. 2002 May;143(5):910-5.

Em 2009, um estudo contrapôs os anteriormente descritos. Investigadores realizaram um estudo com 120 doentes, durante 6 meses, que apresentavam insuficiência cardíaca classe II e III e com fração de ejeção superior a 40%. Concomitante com a administração do extrato WS[®] 1442, os doentes faziam terapia *standard* com diuréticos, IECA, bloqueadores beta-adrenérgicos e antagonistas do recetor da angiotensina (ARA). A dose de extrato era de 450 mg, duas vezes por dia, durante 6 meses. Os resultados revelaram uma progressão da insuficiência cardíaca de igual modo no grupo suplementado com o extrato e no grupo placebo. (44)

Verificou-se que os indivíduos que foram tratados com o extrato, inclusivamente, recorreram mais vezes à hospitalização clínica. Como explicação, os autores sugerem que possíveis interações medicamentosas, particularmente com os flavonóides do extrato, uma vez que estes têm capacidade de modular a glicoproteína-P, interveniente em inúmeros processos biológicos, nomeadamente ao nível do transporte de fármacos e de possíveis resistências aos mesmos. Salientam, ainda, ser de extrema importância a prescrição deste extrato na prática clínica e reforçam ser necessário vigilância na possível ocorrência de efeitos adversos. (44)

Os possíveis efeitos do Pilriteiro ao nível do eletrocardiograma foram também estudados, no entanto não foi um tópico alvo de grande investigação, uma vez que um dos primeiros trabalhos foi realizado em 2018.

A grande diferença do trabalho que se segue, foi o facto de todos os intervenientes serem indivíduos saudáveis, sem qualquer alteração ao nível da função cardíaca como hipertensão arterial, arritmia, aterosclerose entre outras. Grávidas e mulheres em fase de amamentação foram igualmente excluídas. Ao todo, foram alvo de estudo 20 participantes. A forma farmacêutica utilizada foi uma que se encontra comercializada. Cada comprimido representava 80 mg de extrato de Pilriteiro, contendo aproximadamente 18,75% de procianidinas. Após avaliação dos respetivos eletrocardiogramas, não se verificaram diferenças significativas entre os resultados obtidos no intervalo QT subsequentes à toma do extrato em comparação com o grupo placebo. Na totalidade, foram realizados 5 eletrocardiogramas no decorrer do ensaio. Os intervalos QT foram corrigidos segundo 3 fórmulas: Bazzett, Framingham e Fridericia. (45) O Gráfico 1 representa os efeitos do Pilriteiro no cálculo do intervalo QT.

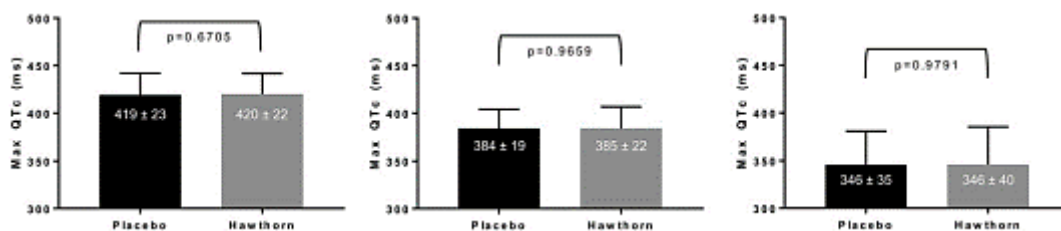


Gráfico 1 - Efeitos do Pilriteiro no cálculo do intervalo QT.

Foram utilizadas 3 fórmulas para correção do intervalo: Bazzett, Framingham e Fridericia, respectivamente. Correção realizada após 6h do início do estudo.

Adaptado de Trexler, S. E., Nguyen, E., Gromek, S. M., Balunas, M. J., & Baker, W. L. (2018). *Electrocardiographic effects of hawthorn (Crataegus oxyacantha) in healthy volunteers: A randomized controlled trial. Phytotherapy Research, 32(8), 1642–1646.*

2. Atividade hipotensora

A atividade hipotensora do Pilriteiro tem sido demonstrada através de vários ensaios e estudos clínicos, realizados ao longo dos anos. Um estudo de 2003 avaliou a ação hipotensora do extrato de Pilriteiro em Porquinhos-da-Índia. Realizaram, previamente, indução da vasoconstrição da aorta com noradrenalina e verificou-se que todos os sete extratos utilizados revelaram um efeito relaxante na musculatura vascular, na ordem dos 29% relativamente ao valor inicial. Considerou-se que este resultado apresentou importância clínica, uma vez que os níveis elevados de catecolaminas no sangue, característicos de insuficiência cardíaca, foram controlados pela atividade do extrato de Pilriteiro. (46)

Como supracitado, os flavonóides são responsáveis pelo efeito de relaxamento da musculatura lisa. Outros mecanismos responsáveis por este efeito são: o efeito vasodilatador provocado pela libertação de substâncias como o óxido nítrico; a utilização de fármacos que inibem a enzima de conversão da angiotensina (IECA); ou fármacos que possuam atividade diurética.

3. Atividade hipolipidémica

Em 1996, um estudo revelou que o extrato de *Crataegus* apresentava uma ação hipolipidémica. O extrato alcoólico de Pilriteiro, até então conhecido como “Tintura de *Crataegus*”, mostrou diminuir a biossíntese de colesterol, bem como a sua acumulação no fígado, uma vez que aumentou o seu influxo para este órgão através do aumento do número de

recetores LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade) na superfície membranar. Mostrou, ainda, que influenciava o aumento de ácidos biliares no fígado e nas fezes. (47)

Mais tarde, em 2002, os resultados anteriores foram reforçados por um estudo que avaliou a suplementação com 0,5% de extrato hidroalcoólico de fruto de Pilriteiro na alimentação de um grupo de teste, avaliada durante 4 semanas num grupo de hamsters. (48) Assim, os efeitos foram os seguintes:

- a) Diminuição dos níveis sanguíneos de colesterol e triglicéridos, de 10% e 13%, respetivamente, em comparação com o grupo controlo;
- b) Diminuição da quantidade de ácidos gordos livres no fígado;
- c) Excreção fecal de esteróis ácidos e neutros mais acentuada no grupo suplementado, revelando, assim, uma maior capacidade em eliminar o excesso de colesterol do organismo;
- d) Aumento da atividade da enzima colesterol hidroxilase (CH) no grupo suplementado e diminuição da atividade da enzima acil-CoA colesterol aciltransferase (ACAT), responsável pela transformação do colesterol numa molécula mais hidrofóbica, que será armazenada e transportada para outros tecidos. Não foram observadas diferenças na atividade da enzima hidroximetil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA) em comparação com o grupo de controlo.

Até ao presente desconhece-se o mecanismo através do qual o Pilriteiro é capaz de reduzir os níveis séricos de colesterol. Uma das hipóteses referidas anteriormente é a inibição da absorção do colesterol ao nível do intestino, mecanismo explicado pela diminuição da enzima ACAT. Como referenciado, o aumento da excreção de esteróis, bem como de coprostanol, resultante da metabolização intestinal do colesterol, pode indicar que o colesterol ingerido, não sofrendo transformação nem armazenamento nos órgãos, atinge o intestino delgado e é degradado com posterior excreção. Concomitantemente, o aumento da enzima CH indica que há um aumento na excreção de ácidos biliares. (48)

Adicionalmente, os flavonóides presentes nesta espécie são também responsáveis por esta alteração no perfil lipídico. Estes compostos diminuem os níveis séricos de colesterol, uma vez que regulam a expressão de genes que são responsáveis pela lipogénese e pela lipólise. (49)

4. Atividade antioxidante

A descoberta da presença de compostos fenólicos como as procianidinas e os flavonóides no género *Crataegus* representou uma grande importância na validação desta planta quanto aos seus efeitos benéficos ao nível cardiovascular, uma vez que atualmente está bem fundamentada a atividade antioxidante destes compostos.

Apesar de toda a planta apresentar esta composição fitoquímica, a razão entre flavonóides e procianidinas difere consoante a parte da planta em questão. Assim, os flavonóides apresentam um maior poder antioxidante ao nível das folhas e as procianidinas oligoméricas demonstram o seu poder antioxidante com predominância nas flores e no fruto. (15)

Vários trabalhos *in vitro* demonstraram a atividade antioxidante do Pilriteiro. Um dos ensaios, realizado em 2005, estudou a capacidade antioxidante de uma espécie de Pilriteiro, *C. aronia*. Concluíram que a sua atividade era expressa em diferentes níveis, uma vez que mostrou inibir a oxidação da molécula β -caroneto e reduziu a peroxidação lipídica pelo ião ferroso (Fe^{2+}), em fígado de rato. Adicionalmente, este trabalho mostrou que o extrato de Pilriteiro em estudo era capaz de reter radicais livres de oxigénio de forma semelhante à inibição do processo oxidativo, com aumento dos níveis de glutathione na linhagem celular em estudo, Hep G2. Este facto é de extrema importância, uma vez que a glutathione mantém adequado o potencial de oxidação-redução das células, funcionando como modelador-chave das diversas funções celulares. (50)

Adicionalmente, a atividade antioxidante do Pilriteiro deve-se igualmente à presença de vitamina C, que impede a oxidação dos compostos fenólicos, permitindo que o seu tempo de semi-vida seja otimizado. (51)

5. Atividade anti-aterosclerótica

Os flavonóides presentes no género *Crataegus* possuem uma ação estabilizadora do colagénio, o que favorece a integridade das estruturas de colagénio que exercem uma ação protetora e estrutural dos vasos sanguíneos contra a formação da placa aterosclerótica na camada íntima das artérias. Adicionalmente, um estudo mostrou que a suplementação com procianidinas resultou na diminuição dos níveis de colesterol e, consequentemente, na regressão das lesões ateroscleróticas. (52)

Em 2008 um estudo teve como fundamento a indução da isquemia por contacto com TNF- α . Foram utilizadas células endoteliais do cordão umbilical humano misturadas com extrato de *Shanzai*, uma planta medicinal chinesa pertencente ao género *Crataegus*. Por análise do Gráfico 2, o nível de células apoptóticas na mistura de células do cordão umbilical com o extrato anteriormente referido, diminui relativamente ao grupo controlo. Outro resultado obtido representado no Gráfico 3, por uma análise Western Blot, concluíram que estas células apresentaram uma diminuição da apoptose e dos níveis de caspases, nomeadamente de caspase-3. As caspases são enzimas envolvidas em processos de clivagem de proteínas, sendo a caspase-3 a principal efetora no processo de apoptose celular. (53)

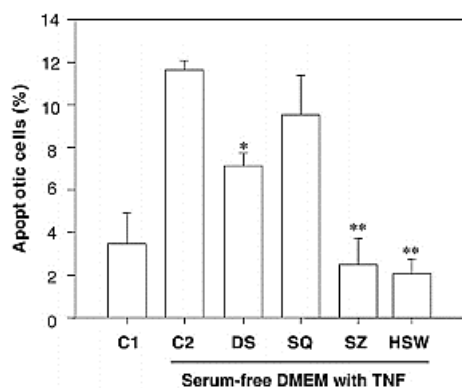


Gráfico 2 - C1: controlo 1, células no meio normal (serum-enriched) vs. C2: controlo 2, células sem soro, em contacto com TNF α . SZ corresponde ao extrato de Shanzai. Percentagem de células apoptóticas em cultura.

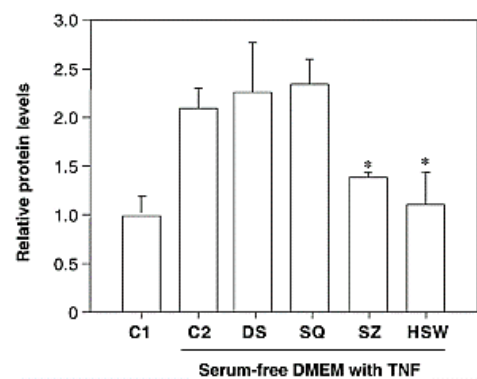


Gráfico 3 - C1: controlo 1, células no meio normal (serum-enriched) vs. C2: controlo 2, células sem soro, em contacto com TNF α . SZ corresponde ao extrato de Shanzai. Quantidade relativa dos níveis de caspases.

Adaptado de 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(3), 350–358.*

Face aos resultados obtidos no estudo, afirmaram que a utilização do extrato referido contribui positivamente para a prevenção da formação da placa aterosclerótica. O processo de apoptose das células que se formam por acumulação de colesterol e ésteres de colesterol é retardado, ao ocorrer a prevenção de fenómenos apoptóticos por regulação negativa da expressão do gene que codifica para a proteína caspase-3. De salientar que o início da cascata da apoptose pode ser suficiente para transformar uma placa aterosclerótica estável em instável, tornando-a vulnerável à erosão e agravando o risco de ruptura com possível libertação. Assim, podem ocasionar trombose, oclusão e enfarte agudo do miocárdio muito antes de provocarem estenose com significância hemodinâmica. (53)

6. Atividade hipoglicemiante

Sendo a hiperglicemia um dos fatores de risco com mais impacto na doença cardiovascular, tornou-se relevante estudar se o género *Crataegus* teria algum efeito na redução da glicémia.

O extrato aquoso da folha de *C. laevigata* revelou uma redução significativa, dose-dependente, dos níveis elevados de glucose induzidos em ratos. Esta redução ocorre sem modificar a concentração basal de insulina. Contudo, essa ação hipoglicemiante não surtiu efeito quando os níveis de glucose se encontravam no intervalo normal. (4) (54)

Toxicidade e efeitos adversos

Um fator a ter em consideração na utilização de plantas ou outros produtos de origem natural, é o seu potencial efeito tóxico. São diversos os produtos de origem natural à disposição do consumidor e alguns revelam-se verdadeiramente tóxicos quando ingeridos em doses elevadas ou em combinação com outros medicamentos. Importa, então, ter em consideração a DL₅₀, dose letal 50: dose de fármaco necessária para causar a morte a 50% da população em estudo, num determinado intervalo de tempo.

Para os diferentes extratos de *Crataegus*, esta dose ronda os 25mg/kg no humano, considerada relativamente baixa, sendo que as preparações de *Crataegus* que são utilizadas nos estudos revelam-se bem toleradas com efeitos secundários negligenciáveis e sem significado. Este valor de DL₅₀ foi definido em 1981 por Ammon e Handel na revista *Planta Medica*. (55)

Os estudos desta planta começaram no início do século XX. Devido ao interesse que a mesma despertou no meio científico, muito foram os ensaios que surgiram ao longo da década de 80 e 90.

Um ensaio clínico (Weikl *et al.*, 1996) que envolveu 136 pacientes, estudou que efeito teria a administração de 160 mg do extrato padronizado WS[®] 1442, através de um ensaio *double-blinded*. Todos os doentes foram previamente diagnosticados com Insuficiência Cardíaca Grau II, segundo a *New York Heart Association* (NYHA) e a administração do extrato foi realizada durante 8 semanas. Como comprovado em estudos anteriormente referidos, verificou-se uma melhoria significativa na *performance* cardíaca dos doentes administrados com extrato WS[®] 1442, contrariamente ao grupo placebo que revelou agravamento dos sintomas. Com os resultados obtidos, não se verificaram alterações ao nível do fluxo sanguíneo, eletrólitos, enzimas hepáticas, níveis de glucose e velocidade de sedimentação dos eritrócitos. A tolerabilidade do extrato ativo revelou-se elevada segundo o estudo uma vez que, nesta situação em específico, não existiram efeitos adversos significativos. (33) (56)

O estudo de Tauchert e seus colegas (2002) anteriormente exposto quanto à eficácia do Pilriteiro, debruçou-se igualmente sobre a segurança do mesmo. Esta foi avaliada pelo aparecimento de efeitos adversos com relevância clínica e pela manutenção de parâmetros laboratoriais, como os níveis de hemoglobinas, colesterol, lipoproteínas de baixa e elevada densidade, entre outros. Concluíram que a planta em estudo era segura, uma vez que, do total

de 209 pacientes sob administração do extrato WS[®] 1442, poucos revelaram efeitos adversos. (43)

Tabela 5 - Número e percentagem de doentes com efeitos adversos durante o tratamento e os principais verificados.

	1800 mg de extrato WS[®] 1442 (n = 69)	900 mg de extrato WS[®] 1442 (n = 70)	Placebo (n = 70)
Doentes com, pelo menos, um efeito adverso (%)	18 (26.1)	20 (28.6)	36 (51.4)
Tonturas/vertigens (%)	1 (1.4)	3 (4.3)	7 (10.0)
Queixas respiratórias (%)	4 (5.8)	0 (0.0)	6 (8.6)
Dores lombares (%)	1 (1.4)	4 (5.8)	3 (4.3)
Sintomas gripais (%)	2 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.9)
Cefaleias (%)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)
Dores articulares (%)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)
Flatulência (%)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.9)
Distúrbios gastrointestinais (%)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)

Todos os efeitos adversos descritos foram verificados em, pelo menos, 3 pacientes. Adaptado de Tauchert, M. (2002). *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), 910–915*

Por análise da Tabela 5, com resultados referentes ao estudo, os mais pronunciados foram tonturas e vertigens, referidas maioritariamente pelo grupo placebo. Importa salientar que os efeitos adversos e sintomas reportados pelo grupo suplementado com a dose mais elevada não aumentaram de forma significativa em comparação com o grupo suplementado com a dose mais baixa, 900 mg.

Até à data não existem registos bibliográficos relativamente a efeitos secundários graves com a administração a baixas doses de extrato, sendo que, pelos dados anteriores, alguns efeitos são a hipotensão e a sedação quando há um aumento da dose. (43)

Regra geral, o Pilriteiro revela-se bem tolerado durante a gravidez. Estudos concluem que existem efeitos adversos ao nível do desenvolvimento do embrião ou mesmo fetal. Contudo, esta avaliação é maioritariamente realizada em ratos. Importa salientar que, para extrapolar estes resultados para o humano, é necessário conhecer a farmacocinética do extrato utilizado. (57)

Apesar destes resultados, segundo Ammon e Händel (1981), as bagas desta planta encontram-se entre os frutos a evitar durante a gravidez, devido à ação que exercem no útero: redução da tonicidade e mobilidade, *in vivo* e *in vitro*. Foram igualmente contraindicadas pelos autores a crianças com idade inferior a 12 anos. (58) (59)

Não obstante este nível de tolerabilidade, existem efeitos adversos moderados a transitórios reportados, existindo a constante necessidade de correta utilização. (60)

Em 2003, foi realizado um trabalho que consistiu na administração de extrato do fruto de Pilriteiro, Crataegisan® (extrato *standard* de frutos de *C. monogyna* e *oxyacantha*) para o tratamento de 143 doentes com Insuficiência Cardíaca Classe II (NYHA). Foi realizada uma administração de 0,75 ml, três vezes por dia durante 8 semanas. Os efeitos adversos relatados foram suaves a moderados, como distúrbios gastrointestinais, alterações respiratórias, urinárias, vasculares e dores musculares. A tolerabilidade da medicação e do placebo teve uma classificação de 98,6% entre os pacientes, aumentando a garantia dos autores em como uma terapêutica a longo prazo com o extrato em questão melhorava de forma significativa os episódios de falha cardíaca destes doentes. (61)

Efeitos semelhantes foram reportados num estudo de 2006 realizado por investigadores de Itália e do Reino Unido. Referem que a toma de WS® 1442 e LI® 132 (um extrato padronizado com 2,25% de flavonóides) numa dose diária de 160 mg e 1800 mg, durante 3 e 24 semanas, respetivamente, provocaram reações adversas de intensidade ligeira tais como tonturas, vertigens, cefaleias e alguns distúrbios gastrointestinais. (60)

Interações extrato-fármaco

Poucos foram os estudos realizados sobre interações medicamentosas de *Crataegus*.

Durante a realização do ensaio SPICE - *Survival and prognosis: investigation of Crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure*, não foram registadas interações medicamentosas, o que é especialmente interessante em doentes polimedicados com fármacos indicados para a função cardíaca tais como, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, digitálicos, antagonistas do recetor da angiotensina II, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, entre outras opções. (42)

Em 2006, Walker *et al.*, realizaram um estudo em humanos com o objetivo de avaliar a ação do Pilriteiro na hipertensão de doentes diagnosticados com diabetes tipo II, com uma administração diária total de 1200 mg, dividida em duas tomas. Entre os participantes, um grupo tomava fármacos direcionados para a função cardíaca e outro fármacos hipoglicemiantes. Durante o estudo, fármacos como estatinas, ácido acetilsalicílico, fibratos e digoxina foram prescritos. Além dos melhores resultados ao nível da redução da hipertensão arterial nos doentes aos quais foi administrado extrato de *Crataegus laevigata* quando em comparação com o grupo placebo, não foram verificadas quaisquer interações medicamentosas que surgissem da administração concomitante deste extrato com os restantes fármacos. (62)

A digoxina é um dos fármacos mais estudados relativamente a uma possível interação com o Pilriteiro. Em 2010 foram estudadas as possíveis interações farmacodinâmicas entre o extrato e os níveis de digoxina existentes em soro. Dois ensaios de estudo foram utilizados: *Digoxin III* (Abbott Laboratories) e o *Tina-Quant Digoxin Assay* (Roche Diagnostics). Recorreram ao isolamento do sistema muscular cardíaco de ratos adultos. Como resultado, observaram que o Pilriteiro interferiu apenas com a digoxina do ensaio *Digoxin III*, sem qualquer efeito sobre o fármaco do ensaio *Tina-Quant Digoxin Assay*. Como exposto no Gráfico 4, os cientistas concluíram que se verificou uma diminuição nos níveis de fármaco livre. Concluíram que, apesar de não ter ocorrido interação em ambos os ensaios, o extrato desta planta será de evitar em doentes medicados com digoxina. (63)

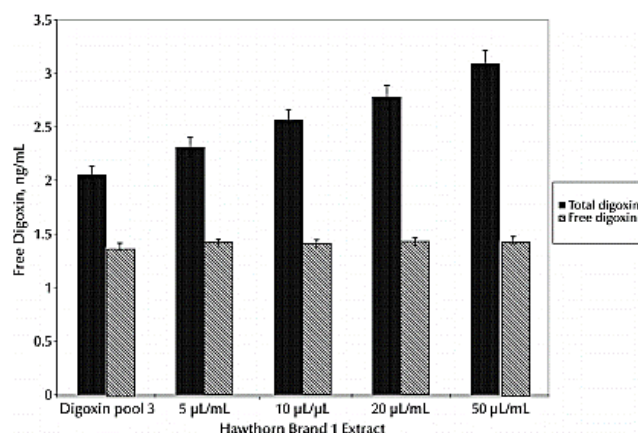


Gráfico 4 - Níveis de digoxina total e livre medida pelo ensaio *Digoxin* III após adição de diferentes alíquotas de extrato de Pilriteiro.

Adaptado de Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, Bick RJ. *Interference of hawthorn on serum digoxin measurements by immunoassays and pharmacodynamic interaction with digoxin*. Arch Pathol Lab Med. 2010 Aug;134(8):1188-92.

Revela-se significativo pensar que existe uma possível interação entre a digoxina e os extratos do género *Crataegus* uma vez que a digoxina é um dos substratos da glicoproteína-P. É, assim, um dos fármacos que possui capacidade de interagir com esta proteína transportadora. Um inibidor da glicoproteína-P aumenta a biodisponibilidade da digoxina, enquanto que os indutores levam a uma diminuição da sua absorção e maior eliminação. (63)

Os flavonóides, ao inibirem a ação da glicoproteína-P, conduzem ao aumento da biodisponibilidade da digoxina para níveis potencialmente tóxicos. Apesar da escassa informação existente que suporte este facto, é importante ter em consideração quando o doente é tratado com fármacos que apresentam uma margem terapêutica estreita, como é o caso dos glicosídeos cardíacos, grupo ao qual pertence a digoxina. (63) (64)

Outros estudos surgiram, fazendo o levantamento de um possível efeito vasodilatador do extrato interferir com a terapêutica vasodilatadora que é administrada ao doente. Ainda assim, até à data não foram comprovadas ou relatadas outras interações significativas entre os extratos de Pilriteiro e outros fármacos. (34)

Qualquer que seja o estudo considerado, os autores ressaltam sempre a importância de uma utilização consciente deste extrato, principalmente quando em simultâneo com fármacos que possuam ação ao nível do aparelho cardiovascular, uma vez que poderá existir uma interação ou efeito adverso que não estejam descritos.

Conclusão

As plantas e os produtos vegetais com perfil terapêutico adquiriram um papel importante na qualidade de vida do doente como adjuvante do tratamento e prevenção de determinadas doenças.

A elevada prevalência de patologias com origem no aparelho cardiovascular foi uma das principais razões para que existisse interesse em estudar e aprofundar o conhecimento de plantas como o Pilriteiro. Deste modo, foi possível perceber de que forma a sua utilização poderia ser vantajosa no controlo de sintomas associados a patologias cardíacas.

As espécies do género *Crataegus* garantem a sua ação devido à presença de diversos compostos, sendo o grupo fenólico o que apresenta maior relevância por ser, continuamente, alvo de estudos científicos. As atividades deste género são vastas, destacando-se a hipotensora, hipolipidémica, antioxidante e anti-aterosclerótica. Vários estudos contribuíram para a elevada evidência e conhecimento do seu perfil farmacológico.

Apesar do perfil de segurança do Pilriteiro, poucos são os ensaios com o objetivo de estudar a toxicidade desta planta e possíveis interações com outros fármacos que ainda não foram registadas até à data. Assim sendo, estas duas características deverão, futuramente, ser alvo de estudo por forma a garantir que a sua utilização continua a ser realizada de forma correta. É, por isso, de extrema importância manter a população informada relativamente a possíveis perigos que advêm da incorreta utilização de plantas como meio terapêutico.

Em síntese, o Pilriteiro é considerado um aliado eficaz da medicina convencional na prevenção e tratamento de doenças do aparelho cardiovascular.

Bibliografia

1. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2017;44(2):217–27.
2. Ernst E. Herbal medicines : balancing benefits and risks. 282:154–72.
3. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med.* 1998 Nov;158(20):2192–9.
4. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) - A Cardiogenic Herb. *Curr Med Chem.* 2016;25(37):4854–65.
5. Rastogi S, Pandey MM, Rawat AKS. Traditional herbs: a remedy for cardiovascular disorders. *Phytomedicine* [Internet]. 2016;23(11):1082–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.012>
6. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). [Internet] World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/
7. NHS. Cardiovascular disease. [Internet] National Health Service, UK. [Internet]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/>
8. SNS. Doenças cardiovasculares. 2017 [Internet] Serviço Nacional de Saúde. [Internet]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/>
9. DGS. Relatório do Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. 2017 [Internet] Direção-Geral da Saúde. [Internet]. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-as-doencas-cerebro-cardiovasculares-2017.aspx>
10. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, et al. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: Linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7).
11. Alirezalu A, Ahmadi N, Salehi P, Sonboli A, Alirezalu K, Khaneghah AM, et al. Physicochemical characterization, antioxidant activity, and phenolic compounds of hawthorn (*crataegus* spp.) fruits species for potential use in food applications. *Foods.* 2020;9(4).
12. Jardim Botânico UTAD | *Crataegus monogyna* [Internet]. Available from: https://jb.utad.pt/especie/Crataegus_monogyna
13. Edwards JE, Brown PN, Talent N, Dickinson TA, Shipley PR. A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochemistry* [Internet]. 2012;79:5–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.04.006>
14. Chang W, Dao J, Shao Z. Hawthorn : Potential Roles Cardiovascular Disease. *Am J Chin Med.* 2005;33(1):1–10.

15. Bahorun T, Aumjaud E, Ramphul H, Rycha M, Luximon-Ramma A, Trotin F, et al. Phenolic constituents and antioxidant capacities of *Crataegus monogyna* (Hawthorn) callus extracts. *Nahrung - Food*. 2003;47(3):191–8.
16. Wang J, Xiong X, Feng B. Effect of crataegus usage in cardiovascular disease prevention: An evidence-based approach. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
17. Tadić VM, Dobrić S, Marković GM, Dordević SM, Arsić IA, Menković NR, et al. Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract. *J Agric Food Chem*. 2008;56(17):7700–9.
18. Furey A, Tassell M. Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1153–7.
19. Chang Q, Zuo Z, Harrison F, Sing M, Chow S. Hawthorn. 2002;605–12.
20. Özcan M, Haciseferoğullari H, Marakoğlu T, Arslan D. Hawthorn (*Crataegus* spp.) fruit: Some physical and chemical properties. *J Food Eng*. 2005;69(4):409–13.
21. Tassell M, Kingston R, Gilroy D, Lehane M, Furey A. Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(7):32–41.
22. Nabavi SF, Habtemariam S, Ahmed T, Sureda A, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, et al. Polyphenolic composition of *Crataegus monogyna* jacq.: From chemistry to medical applications. *Nutrients*. 2015;7(9):7708–28.
23. Barros L, Carvalho AM, Ferreira ICFR. Comparing the composition and bioactivity of *Crataegus monogyna* flowers and fruits used in folk medicine. *Phytochem Anal*. 2011;22(2):181–8.
24. Rodrigues S, Calhella RC, Barreira JCM, Dueñas M, Carvalho AM, Abreu RMV, et al. *Crataegus monogyna* buds and fruits phenolic extracts: Growth inhibitory activity on human tumor cell lines and chemical characterization by HPLC-DAD-ESI/MS. *Food Res Int* [Internet]. 2012;49(1):516–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2012.07.046>
25. Wang CH, Wang YX, Liu HJ. Validation and application by HPLC for simultaneous determination of vitexin-2''-O-glucoside, vitexin-2''-O-rhamnoside, rutin, vitexin, and hyperoside. *J Pharm Anal* [Internet]. 2011;1(4):291–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2011.09.003>
26. Salehi B, Jornet PL, López EPF, Calina D, Sharifi-Rad M, Ramírez-Alarcón K, et al. Plant-derived bioactives in oral mucosal lesions: A key emphasis to Curcumin, Lycopene, chamomile, aloe Vera, green tea and coffee properties. *Biomolecules*. 2019;9(3).
27. Kirakosyan A, Seymour E, Kaufman PB, Warber S, Bolling S, Chang SC. Antioxidant capacity of polyphenolic extracts from leaves of *Crataegus laevigata* and *Crataegus monogyna* (hawthorn) subjected to drought and cold stress. *J Agric Food Chem*. 2003;51(14):3973–6.

28. Bernatova I. Biological activities of (–)-epicatechin and (–)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2018;36(3):666–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.01.009>
29. Krga I, Milenkovic D. Anthocyanins: From Sources and Bioavailability to Cardiovascular-Health Benefits and Molecular Mechanisms of Action. *J Agric Food Chem*. 2019;67(7):1771–83.
30. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183–98.
31. Caligiani A, Malavasi G, Palla G, Marseglia A, Tognolini M, Bruni R. A simple GC-MS method for the screening of betulinic, corosolic, maslinic, oleanolic and ursolic acid contents in commercial botanicals used as food supplement ingredients. *Food Chem* [Internet]. 2013;136(2):735–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.011>
32. Ríos J. Effects of triterpenes on the immune system. 2010;128:1–14.
33. Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J. Benefit-Risk Assessment of *Crataegus* Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):25–36.
34. Rigelsky JM, Sweet B V. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am J Heal Pharm*. 2002;59(5):417–22.
35. Graham JD. *Crataegus Oxyacantha* in Hypertension. *Br Med J*. 1939 Nov;2(4114):951–3.
36. Krzeminski T, Chatterjee S. Ischemia and early reperfusion induced arrhythmias: beneficial effects of an extract of *Crataegus oxyacantha* L. *Pharm Pharmacol Lett*. 1993.
37. Thompson EB, Aynilian GH, Gora P, Farnsworth NR. Preliminary study of potential antiarrhythmic effects of *Crataegus monogyna*. *J Pharm Sci*. 1974;63(12):1936–7.
38. Petkov V. Plants and hypotensive, antiatheromatous and coronarodilatating action. *Am J Chin Med*. 1979;7(3):197–236.
39. Petkov E, Nikolov N, Uzunov P. Inhibitory effect of some flavonoids and flavonoid mixtures on cyclic AMP phosphodiesterase activity of rat heart. *Planta Med*. 1981;43(2):183–6.
40. Zorniak M, Szydło B, Krzeminski TF. *Crataegus* special extract WS 1442: Up-to-date review of experimental and clinical experiences. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(4):521–6.
41. Refaat AT, Shahat AA, Ehsan NA, Yassin N, Hammouda F, Tabl EA, et al. Phytochemical and biological activities of *Crataegus sinaica* growing in Egypt. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2010;3(4):257–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(10\)60062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(10)60062-4)

42. Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M. Survival and prognosis: Investigation of Crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) - Rationale, study design and study protocol. *Eur J Heart Fail.* 2000;2(4):431–7.
43. Tauchert M. 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. *Am Heart J.* 2002;143(5):910–5.
44. Zick SM, Gillespie B, Aaronson KD. The effect of Crataegus oxycantha special extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(6):587–93.
45. Trexler SE, Nguyen E, Gromek SM, Balunas MJ, Baker WL. Electrocardiographic effects of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) in healthy volunteers: A randomized controlled trial. *Phyther Res.* 2018;32(8):1642–6.
46. Vierling W, Brand N, Gaedcke F, Sensch KH, Schneider E, Scholz M. Investigation of the pharmaceutical and pharmacological equivalence of different Hawthorn extracts. *Phytomedicine.* 2003;10(1):8–16.
47. Rajendran S, Deepalakshmi PD, Parasakthy K, Devaraj H, Devaraj SN. Effect of tincture of Crataegus on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis.* 1996;123(1–2):235–41.
48. Zhang Z, Ho WKK, Huang Y, Chen ZY. Hypocholesterolemic activity of hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol-7 α -hydroxylase and acyl CoA: Cholesterol acyltransferase. *Food Res Int.* 2002;35(9):885–91.
49. Xu H, Xu HE, Ryan D. A study of the comparative effects of Hawthorn fruit compound and Simvastatin on lowering blood lipid levels. *Am J Chin Med.* 2009;37(5):903–8.
50. Ljubuncic P, Portnaya I, Cogan U, Azaizeh H, Bomzon A. Antioxidant activity of Crataegus aronia aqueous extract used in traditional Arab medicine in Israel. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1–3):153–61.
51. Bernatoniene J, Masteikova R, Majiene D, Savickas A, Kevelaitis E, Bernatoniene R, et al. Free radical-scavenging activities of Crataegus monogyna extracts. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(9):706–12.
52. Wegrowski J, Robert AM, Moczar M. The effect of procyanidolic oligomers on the composition of normal and hypercholesterolemic rabbit aortas. *Biochem Pharmacol.* 1984;33(21):3491–7.
53. Ling S, Nheu L, Dai A, Guo Z, Komesaroff P. Effects of four medicinal herbs on human vascular endothelial cells in culture. *Int J Cardiol.* 2008;128(3):350–8.
54. Jouad H, Lemhadri A, Maghrani M, Burcelin R, Eddouks M. Hawthorn evokes a potent anti-hyperglycemic capacity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Herb Pharmacother.* 2003;3(2):19–29.
55. Ammon HPT, Händel M. Crataegus, toxicology and pharmacology, Part I: Toxicity. *Planta Medica*, 43. 1981;105–20.

56. Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, et al. [Crataegus Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II)]. *Fortschr Med.* 1996 Aug;114(24):291–6.
57. Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman PD. A reproductive screening test of hawthorn. *J Ethnopharmacol.* 2008;118(1):127–32.
58. Ammon HPT, Händel M. Crataegus, toxicology and pharmacology, Part III: Toxicity. *Planta Medica*, 43. 1981;313–22.
59. Kumar D, Arya V, Bhat ZA, Khan NA, Prasad DN. The genus Crataegus: Chemical and pharmacological perspectives. *Brazilian J Pharmacogn.* 2012;22(5):1187–200.
60. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-Event Profile of Crataegus spp.: a systematic review. 2006;29(6):523–35.
61. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine.* 2003;10(5):363–9.
62. Walker AF, Marakis G, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: A randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2006;56(527):437–43.
63. Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, Bick RJ. Interference of hawthorn on serum digoxin measurements by immunoassays and pharmacodynamic interaction with digoxin. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(8):1188–92.
64. Cui J, Liu X, Chow LMC. Flavonoids as P-gp Inhibitors: A Systematic Review of SARs. *Curr Med Chem.* 2019;26(25):4799–831.