

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO**

**Curso Mestrado de Medicina e Bem Estar Animal**

**Melina Castilho de Souza Balbuena**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO *CRATAEGUS* SP EM CÃES COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ESTÁGIO INICIAL.**

**São Paulo**

**2019**

**Melina Castilho de Souza Balbueno**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO *CRATAEGUS* SP EM CÃES COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ESTÁGIO INICIAL.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Bem Estar Animal.

Orientador: Prof. PhD Cidéli de Paula Coelho

**São Paulo**

**2019**

B145a Balbueno, Melina Castilho de Souza  
Avaliação da eficácia do *Crataegus* sp em cães com insuficiência cardíaca em estágio inicial / Melina Castilho de Souza Balbueno. – São Paulo, 2019.

63 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Bem Estar Animal) – Universidade Santo Amaro, 2019.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Phd. Cideli de Paula Coelho

1. Endocardiose. 2. Cão. 3. *Crataegus*. 4. Homeopatia. I. Coelho, Cideli de Paula, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

**Melina Castilho de Souza Balbueno**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO *CRATAEGUS* SP EM CÃES COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ESTÁGIO INICIAL.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação *Stricto Sensu* da  
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de  
Mestre em Medicina e Bem Estar Animal.

Orientador: Prof. PhD Cidéli de Paula Coelho

São Paulo, 05 de junho de 2019

**Banca Examinadora**

\_\_\_\_\_  
Profª Dra Cidéli de Paula Coelho

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr Jonas Moraes Filho

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr Aloisio Cunha de Carvalho

Conceito Final: \_\_\_\_\_

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de estar aqui presente.

Ao meu pai e especialmente, à minha mãe, minha companheira para todas as horas, pela minha formação pessoal. Ao meu marido, pelo companheirismo, apoio e por entender à minha ausência em alguns momentos.

Aos professores e colegas que me ajudaram a concluir esta etapa. Às minhas amigas desta jornada, Bruna e Ana, pela companhia, conversas e trabalhos realizados.

À minha querida amiga Daniela Lopes, que me motivou a iniciar os estudos em Homeopatia. À Daniela Tsubota, minha corretora oficial e incentivadora da pesquisa. E, à Tatiana, que me recebeu em sua casa, sempre de portas abertas e algumas vezes com uma taça de vinho, em todas as vezes que fui para São Paulo.

À minha orientadora, Cidéli, pela paciência, carinho e pelo exemplo de pessoa que é e por todo seu amor dedicado à ciência. Ao professor, Kleber, por toda a dedicação e pela paciência em tentar me ensinar estatística.

À farmácia Vitae, que se prontificou em colaborar com o estudo cego, exigindo dedicação dos funcionários para o resultado desta pesquisa e com os medicamentos.

Ao laboratório Biopet, pela realização dos exames dos participantes do estudo.

À banca de Qualificação e de Defesa, Dr Jonas e Dr Aloisio, pela presença, ensinamentos e pelo carinho.

“ Foi o tempo que dedicaste à tua rosa  
que a fez tão importante. ”

(Antoine Saint-Exupéry)

## RESUMO

A doença de valva mitral mixomatosa é a cardiopatia que mais acomete cães a partir de meia idade, chegando a uma prevalência de 75% dos casos de alterações cardíacas diagnosticadas na rotina clínica. Ocorre por uma degeneração da valva, que se torna insuficiente e conseqüentemente, há um remodelamento cardíaco, prejudicando o débito. As manifestações clínicas e o tratamento variam de acordo com a severidade da lesão. Na fase assintomática, em que o cão já apresenta aumento de átrio esquerdo, o início do tratamento é benéfico, com intuito de retardar a progressão da doença. Entretanto, alguns medicamentos alopáticos, além de serem de custos elevados, podem apresentar diversos efeitos colaterais, que causam malefício ao animal ou até mesmo, resultam em desistência do tratamento pelo proprietário. Visando prolongar o tempo máximo desta fase assintomática, é recomendada a medicina complementar, fitoterapia e homeopatia, ciências antigas e com eficácias comprovadas. Dentre diversos medicamentos naturais, encontra-se o *Crataegus oxyacantha*, reconhecido como medicamento cardíaco em diversas pesquisas. Embora, a terapia com a tintura mãe do *Crataegus oxyacantha* possa ser benéfica, há risco de reações adversas, diferenciando da homeopatia, onde este risco é minimizado pela administração de doses ultradiluídas e potencializadas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do medicamento na fase inicial da insuficiência cardíaca, através da pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, fração de encurtamento, fração de ejeção, tempo de relaxamento isovolumétrico e exame hematológico e bioquímico (hematócrito, hemoglobina, plaquetas, TGP, creatinina, fosfatase alcalina e ureia). O estudo comparou 30 cães com DVMM em fase B2, de acordo com a classificação do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna, de diversas raças, ambos os sexos, com 7 anos de idade ou mais, que foram randomizados e divididos em grupos de 10 cães em cada: grupo homeopático, aqueles que recebiam *Crataegus* 6 cH, fitoterápico, *Crataegus* TM e placebo, recebiam solução hidroalcoólica. Os animais foram avaliados por exames ecodopplercardiográficos, hematológicos e bioquímicos e aferições de pressão arterial sistêmica na seleção do paciente, após um mês para monitorar se houve progressão da doença e iniciar o tratamento e com 30, 60, 90 e 120 dias após início da terapia para coleta de dados para análise estatística e monitoramento do estudo em cego. Nenhum dos grupos apresentou alterações em exames laboratoriais. Os cães que receberam *Crataegus* TM apresentaram redução da pressão arterial sistêmica e os que receberam *Crataegus* 6 cH a queda foi ainda mais significativa. Não houve alteração em frequência cardíaca e fração de ejeção em nenhum dos grupos durante o período do estudo. O grupo que recebeu *Crataegus* 6 cH apresentou aumento estatisticamente significativo na fração de encurtamento e no tempo de relaxamento isovolumétrico.

**Palavras-chave:** Endocardiose. Cão. *Crataegus* sp. Homeopatia. Fitoterapia.

## ABSTRACT

Myxomatous mitral valve disease is the heart disease that affects most dogs from middle age, with prevalence of 75% of cases of cardiac alterations diagnosed in the clinical routine. It occurs due to a degeneration of the valve, which becomes insufficient and, consequently, there is cardiac remodeling, damaging the debit. The clinical manifestations and treatment vary according to the severity of the lesion. In the asymptomatic phase, in which the dog already presents increase of left atrium, the beginning of the treatment is beneficial, in order to delay the progression of the disease. However, some allopathic drugs, besides having high cost, may have several side effects, which cause harm to the animal or even result in withdrawal of treatment by the owner. In order to prolong the maximum time of this asymptomatic phase, complementary medicine, phytotherapy and homeopathy are recommended, old sciences and with proven efficacies. *Crataegus oxyacantha*, composed of flavonoids and glycosides with a potential cardiotoxic effect, antioxidant, responsible for reducing oxidative stress and improving oxygenation, also has vasodilator and antiarrhythmic action, recognized as a cardiac drug in several studies. Although therapy with the mother tincture of *Crataegus oxyacantha* may be beneficial, there is a risk of adverse reactions, differing from homeopathy, where this risk is minimized by the administration of ultra-diluted and potentiated doses. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the drug in the initial phase of heart failure, through systemic pressure blood, heart rate, shortening fraction, ejection fraction, isovolumetric relaxation time and hematological and biochemistry (hematocrit, hemoglobin, platelets, glutamic pyruvic transaminase, creatinine, alkaline phosphatase, urea). The study compared 30 dogs with MMVD in stage B2, according to the classification of the American College of Veterinary Internal Medicine, of different races, both sexes, 7 years of age or older, that were randomized and divided into groups of 10 dogs in each: homeopathic group, those receiving *Crataegus* 6 cH, phytotherapeutic, *Crataegus* TM and placebo, received hydroalcoholic solution. The animals were evaluated by echocardiographic, hematological and biochemical exams and blood pressure measurements at the patient's selection, after one month to monitor the progression of the disease and to start treatment and at 30, 60, 90 and 120 days after initiation of therapy for data collection for statistical analysis and monitoring of the blinded study. None of the groups presented alterations in laboratory tests. Dogs that received *Crataegus* TM had reduction in systemic blood pressure and those who received *Crataegus* 6 cH the reduction was even more significant. There was no change in heart rate and ejection fraction in either group during the study period. The group receiving *Crataegus* 6 cH showed a statistically significant increase in the shortening fraction and in the isovolumetric relaxation time.

**Keywords:** Endocardiosis. Dog. *Crataegus* sp. Homeopathy. Phytotherapy.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Ruptura de corda tendíneas.....	17
Figura 2 - Imagem ecocardiográfica de regurgitação de valva mitral, visualizada na cor azul.....	19
Figura 3 – TRIV, intervalo entre o fim do fluxo aórtico e da onda E, início do enchimento ventricular esquerdo.....	21
Figura 4 - Imagem ecocardiográfica de paraesternal esquerda 4 câmaras.....	22
Figura 5 - Flores da espécie <i>Crataegus oxyacantha</i> .....	27
Figura 6 - Bagas da espécie <i>Crataegus oxyacantha</i> .....	27
Figura 7 - Aparelho Doppler vascular e esfigmomanômetro utilizados no estudo.....	34
Figura 8 - Realização da aferição de pressão arterial sistêmica em cão.....	35
Figura 9 - Equipamento ecocardiográfico utilizado no estudo.....	35
Figura 10 - Imagem ecodopplercardiográfica em janela paraesternal direita, corte transversal eixo curto, para análise da função sistólica ventricular esquerda, para determinação da FE, obtenção em modo M.....	36
Figura 11 - Desenho esquemático do projeto.....	39
Figura 12 - Representação gráfica da PAS em cães do grupo <i>Crataegus</i> 6 cH .....	44
Figura 13 - Representação gráfica da PAS em cães do grupo <i>Crataegus</i> TM.....	44
Figura 14 - Representação gráfica da PAS em cães do grupo solução hidroalcoólica.....	45
Figura 15 - Representação gráfica da fração de encurtamento no grupo <i>Crataegus</i> 6 cH.....	45
Figura 16 - Representação gráfica da fração de encurtamento no grupo de <i>Crataegus</i> TM.....	46
Figura 17 - Representação gráfica da fração de encurtamento no grupo solução hidroalcoólica.....	46
Figura 18 - Representação gráfica do TRIV no grupo <i>Crataegus</i> 6 cH.....	47
Figura 19 - Representação gráfica do TRIV no grupo <i>Crataegus</i> TM.....	47

Figura 20 - Representação gráfica do TRIV no grupo solução hidroalcoólica.....48

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição amostral dos animais da pesquisa no momento da avaliação basal .....	32
Tabela 2 - Distribuição amostral do grupo de tratamento 1, que receberam <i>Crataegus oxyacantha</i> 6 cH.....	41
Tabela 3 - Distribuição amostral do grupo de tratamento 2, que receberam <i>Crataegus oxyacantha</i> TM.....	41
Tabela 4 - Distribuição amostral do grupo de tratamento 3, que receberam solução hidroalcoólica .....	42
Tabela 5 - Estatística descritiva dos parâmetros de exames hematológicos e bioquímicos dos pacientes do estudo .....	42
Tabela 6 - Estatística descritiva de pressão arterial sistêmica e parâmetros ecodopplercardiográficos dos grupos dos tratamentos .....	43

## Lista de Abreviaturas

ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
AE	Átrio esquerdo
AE/Ao	Átrio esquerdo / aorta
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Bpm	batimentos por minuto
CEUA	Comissão De Ética Em Pesquisa No Uso De Animais
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
cH	centesimal Hahnemanniana
DVE <sub>d</sub>	Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
DVE <sub>s</sub>	Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole
DVMM	Doença de valva mitral mixomatosa
ECO	Ecodopplercardiograma
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Fração de encurtamento
FE <sub>j</sub>	Fração de ejeção
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor de enzima conversora de angiotensina
ISACHC	<i>International Small Animal Cardiac Health Council</i>
Kg	Quilogramas
lb	Libras
mg	Miligramas

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização mundial da saúde
OPC	Protoancianidina oligomérica
PAS	Pressão arterial sistêmica
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TM	Tintura mãe
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VE	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	REVISÃO .....	15
2.1	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA .....	15
2.1.1	Doença de valva mitral mixomatosa .....	16
2.1.2	Ecodopplercardiografia .....	19
2.1.3	Tratamento .....	22
2.2	MEDICINA INTEGRATIVA .....	23
2.2.1	Fitoterapia .....	24
2.2.2	Homeopatia .....	25
2.3	<i>CRATAEGUS</i> SP .....	26
3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	30
4	OBJETIVOS .....	31
4.1	GERAL .....	31
4.2	ESPECÍFICOS .....	31
5	MATERIAL E MÉTODOS .....	32
5.1	SUJEITOS .....	32
5.1.1	Critérios de inclusão .....	33
5.1.2	Critérios de exclusão .....	33
5.2	METODOLOGIA .....	34
5.2.1	Pressão arterial sistêmica .....	34
5.2.2	Ecodopplercardiograma .....	35
5.2.3	Coleta sanguínea .....	36
5.3	PROCEDIMENTOS .....	37
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	40
7	RESULTADOS .....	41
8	DISCUSSÃO .....	49
9	CONCLUSÃO .....	53
	REFERÊNCIAS .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que ocorre quando o coração não consegue manter seu trabalho de bombear sangue adequadamente (FEITOSA; CARVALHO, 2000; PORSANI et al., 2015). As principais causas em cães são cardiomiopatia dilatada e insuficiência valvar.

Esta valvopatia representa mais de 75% dos atendimentos cardiológicos (CASTRO et al., 2009) e acomete principalmente cães de meia idade a idosos e de raças pequenas (BUCHANAN, 1977; CHAMAS et al., 2011). A valva mais acometida é a mitral, unicamente, atingindo cerca de 70% dos casos (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012). As manifestações clínicas dependem do estágio da doença, frequentemente são tosse, dispneia, cansaço e intolerância a exercícios e em casos mais graves pode ocorrer o óbito, entretanto, nem todos os pacientes apresentam-se sintomáticos (GORDON et al., 2017).

Com intuito de evitar o elevado custo de alguns medicamentos alopáticos utilizados nesta enfermidade e seus efeitos colaterais conta-se com a medicina integrativa, visando o bem-estar e a saúde do paciente através de inúmeros medicamentos da fitoterapia e homeopatia (GOMES et al., 1985; GENTIL; ROBLES; GROSSEMAN, 2010). A homeopatia criada por Samuel Hahnemann, diferentemente da fitoterapia, não apresenta efeitos colaterais e visa restabelecer a saúde do indivíduo com a administração de medicamentos ultradiluídos e potencializados.

Dentre os medicamentos está o *Crataegus* sp, pertencente à família Rosácea, possui mais de 200 espécies, a mais conhecida e estudada é *Crataegus oxyacantha* e é bem popular desde meados do século XIX, com indicações relacionadas a enfermidades cardiovasculares, como hipertensão, arritmia e insuficiência cardíaca (QUADROS et al., 2017), além de apresentar atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiplaquetária e hipolipidêmica (NASCIMENTO et al., 2009).

Há hipóteses que o medicamento resulte em redução da frequência cardíaca, aumento na fração de encurtamento, fração de ejeção e tempo de relaxamento isovolumétrico, além de redução da pressão arterial sistêmica.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terapia com *Crataegus oxyacantha* na potência 6 cH e na tintura mãe em cães com doença de valva mitral mixomatosa em estágio B2, de acordo com a classificação do Colégio Americano de

Medicina Veterinária interna, ACVIM, utilizando o monitoramento através de exame ecodopplercardiográfico, hematológico e bioquímico e aferição de pressão arterial sistêmica.

## 2 REVISÃO

### 2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O diagnóstico de cardiopatias aumentou com o decorrer dos anos, não só pela facilidade dos exames, que vem se tornando rotina, como também pelo aumento da sobrevida dos cães (CHAMAS, 2011).

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que ocorre quando o coração não consegue manter seu trabalho de bombear sangue adequadamente e ativa mecanismos compensatórios, sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), para manter o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica (PAS) adequados. A longo prazo, em resposta, com a ativação demasiada dos sistemas ocorre taquicardia, vasoconstrição periférica e retenção de sódio e água (PORSANI et al., 2015). Há evidências que a produção autócrina e parácrina da angiotensina II em tecidos, especialmente músculo cardíaco, possa ser importante para o remodelamento cardíaco (FEITOSA; CARVALHO, 2000).

Com a gravidade e a perda dos mecanismos fisiológicos ocorre a incapacidade em manter a função, prejudicando o débito cardíaco, acarretando em aumento na pressão cardíaca e acúmulo anormal de fluidos no organismo, em tecidos ou cavidades, caracterizando o nome insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (BONAGURA et al., 1992).

A insuficiência cardíaca congestiva foi classificada pelo *New York Heart Association*, NYHA para humanos e teve o modelo modificado para pequenos animais, de acordo com o consenso de *International Small Animal Cardiac Health Council*, ISACHC, classificando em estágios:

- I: Pacientes com doença cardíaca e assintomáticos, subdivididos em:
  - A: Sem sinais de remodelamento em ecodopplercardiograma.
  - B: Com remodelamento cardíaco em ecodopplercardiograma ou radiografia.

II: Pacientes que possuem doença cardíaca, com manifestações clínicas de ICC de leve a moderada, as quais podem aparecer em repouso ou em exercícios leves.

III: Pacientes com manifestações clínicas de ICC severa e cardiomegalia presente em ecodopplercardiograma ou radiografia.

A: Há possibilidade de tratar em casa.

B: Necessária a terapia em unidade intensiva ou hospitais (BONAGURA et al., 1992).

As principais causas de insuficiência cardíaca em cães são cardiomiopatia dilatada e doença degenerativa valvar (CHAMAS, 2011).

### **2.1.1 Doença de valva mitral mixomatosa**

Também é conhecida como doença valvar crônica de mitral, degeneração mixomatosa de mitral, valvopatia crônica de mitral ou endocardiose (BUCHANAN, 1977). Em estudo retrospectivo com duração de 5 anos, as valvopatias representaram 76% da frequência das cardiopatias diagnosticadas (CASTRO et al., 2009), corroborando com a pesquisa de Bueno Neto e colaboradores (2017), que encontrou prevalência de 78%.

É uma doença progressiva e sem cura que acomete principalmente cães de meia-idade a idosos, com média de idade de 11 anos e apresenta maior incidência em machos que fêmeas (CHAMAS et al., 2011), de raças pequenas, principalmente Poodle miniatura, Pomeranias, Teckel, Yorkshire terrier, Chihuahua (BUCHANAN, 1977) e Cavalier King Charles Spaniel, que em particular, pode apresentar degeneração valvar precoce em alta incidência e aproximadamente com 5 anos já apresentam sopro importante na auscultação cardíaca e estima-se que a prevalência nesta raça chegue a 90% em cães acima de 10 anos (BEARDOW; BUCHANAN, 1993). Cães maiores também podem ter a valvopatia, além disso, suspeita-se que a progressão seja ainda mais rápida quando comparados aos de pequeno porte (BORGARELLI et al., 2004; JUNG et al., 2016).

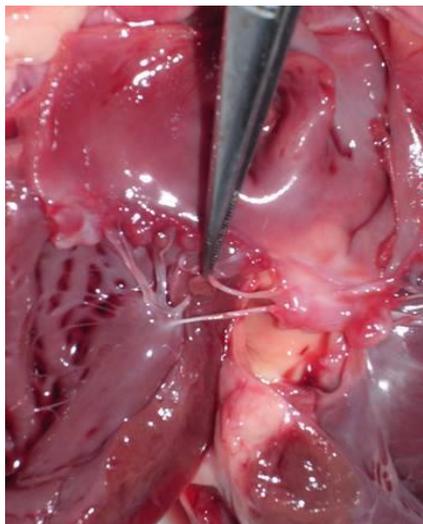
A valva mais acometida é a atrioventricular esquerda ou mitral, unicamente, embora em 30% dos casos a valva tricúspide também se apresenta comprometida

(BORGARELLI; BUCHANAN, 2012), corroborando com estudo realizado em Teckel, em que 75% dos casos apresentavam valva mitral degenerada, ambas as valvas cerca de 23% e somente 2% alteração em valva tricúspide (GARNCARZ et al., 2013).

A etiologia é desconhecida, supõe-se que esteja ligada a hereditariedade, ocorre uma anormalidade na matriz celular e endotélio do aparelho valvar, cordas tendíneas, folhetos e valva, na qual ocorre ativação de miofibroblastos que se proliferam e alteram a estrutura valvar (AUPPERLE; DISATIAN, 2012; HAN et al., 2013). Isto resulta em alongamento valvular, nodulações em folhetos, falha na coaptação incompleta desses folhetos e assim, uma fração do volume sistólico é ejetada pelo orifício regurgitante para o átrio esquerdo, com o decorrer do tempo a consequência é a dilatação da câmara atrial esquerda, devido a adaptação do refluxo de mitral e ao aumento do trabalho cardíaco (ABBOTT; KOVACIC, 2008).

Progressivamente o ventrículo esquerdo também remodela, inicialmente em diástole e após em sístole, resultando em um quadro mais avançado em hipertrofia excêntrica e disfunção sistólica (BORGENTHAGEN et al., 1977). Em alguns casos, o alongamento das cordas tendíneas pode ocasionar o rompimento (Figura 1), deixando a válvula sem sustentação (AUPPERLE; DISATIAN, 2012).

**Figura 1 - Ruptura de corda tendíneas**



Fonte: (arquivo pessoal de Luciano Pereira, 2006)

Não depende de agentes infecciosos ou inflamatórios para seu aparecimento (DISATIAN et al., 2008; NAKAYAMA et al., 1996).

O cão pode ser assintomático e embora seja uma doença progressiva, as manifestações clínicas dependem do comprometimento da valva e da repercussão hemodinâmica, podendo resultar em morte súbita (GORDON et al., 2017). As manifestações clínicas mais comuns são tosse, que mesmo não sendo específica da doença ocorre por compressão do brônquio principal devido ao aumento do átrio esquerdo; dispneia, cansaço e intolerância a exercícios. Com o agravamento do quadro ocorre o edema pulmonar, o qual pode ser o primeiro sinal clínico em alguns animais (HÄGGSTÖM; PEDERSEN; KVART, 2004).

O diagnóstico baseia-se em histórico, exame clínico, especialmente auscultação cardíaca, radiografia torácica e a ecodopplercardiografia, melhor exame para este caso. Diferente dos exames anteriores, o eletrocardiograma apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico (SOARES et al., 2005).

O *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) classifica a doença de valva mitral mixomatosa (DVMM) em estágios:

A: Pacientes de raças com maior predisposição a ter a doença.

B1: Cães que já tem lesão na valva mitral, sem remodelamento cardíaco e assintomáticos; ou com remodelamento discreto, sem critério para iniciar a terapia.

B2: Os pacientes ainda são assintomáticos, mas já possuem remodelamento cardíaco mais evidente, devido à regurgitação de valva mitral mais avançada alterando a hemodinâmica, diagnosticado na radiografia ou ecodopplercardiografia (aumento de átrio esquerdo e alargamento de ventrículo esquerdo).

C: Cães com manifestações clínicas de insuficiência cardíaca em decorrência a DVMM, que apresentam ou já apresentaram edema pulmonar. Devem receber o tratamento crônico da doença.

D: Cães que mesmo com a terapia recomendada apresentem recidivas de manifestações clínicas de ICC, edema pulmonar, necessitando de hospitalização (KEENE et al., 2019).

### 2.1.2 Ecodopplercardiografia

A ecodopplercardiografia é um diagnóstico não invasivo, utilizado na medicina veterinária desde 1970, para avaliação morfológica e hemodinâmica cardíaca, examinando de maneira quantitativa os fluxos e função sistólica e diastólica, além de diagnosticar insuficiências através da regurgitação das valvas ou alterações cardíacas anatômicas (DENNIS et al., 1978). De acordo com Soares e colaboradores, 2005, este exame permite a avaliação da gravidade da DVMM, pela regurgitação de mitral e pelo tamanho do átrio esquerdo.

Pelo método Doppler de fluxo colorido pode avaliar a regurgitação da valva mitral de maneira quantitativa e semi quantitativa (Figura 2), através do cálculo da área de regurgitação no interior do átrio esquerdo, proveniente do ventrículo esquerdo em alta velocidade de turbulência (MUZZI et al., 2003). Um jato regurgitante de pequenas dimensões exclui a presença de insuficiência de valva mitral de grau moderado e importante (Häggström & Petersen, 2010).

**Figura 2 - imagem ecocardiográfica de regurgitação de valva mitral, visualizada na cor azul**



Fonte: (BALBUENO, M.C.S, 2018)

A visualização da valva mitral, a avaliação de sua espessura e comprimento pode diagnosticar a DVMM, na janela paraesternal direita longitudinal 4 câmaras (MUZZI et al., 2009).

Na DVMM ocorre aumento de pré carga, ou seja, grau de distensão da fibra muscular no momento anterior a contração, relacionada ao volume presente no interior do ventrículo, e conseqüentemente alterações hemodinâmicas, que comprometem o débito cardíaco (BONAGURA; SHOULBER, 2009).

Este volume extra de regurgitação acarreta em remodelamento do átrio esquerdo (AE), como consequência da adaptação do estiramento das fibras miocárdicas e com a progressão da doença acomete também o ventrículo esquerdo, resultando em hipertrofia excêntrica. As dimensões do átrio e do ventrículo esquerdo podem ser mensuráveis por várias técnicas, mais comumente é feito o cálculo comparando com o diâmetro da aorta ou com peso do paciente (LORD et al., 2010).

O ventrículo esquerdo (VE) pode ser mensurado no corte transversal em nível de músculos papilares, em modo M, método que proporciona a imagem unidimensional, representada por movimento de varredura, na qual também é feita a análise da função sistólica (ATKINS; SNYDER, 1992).

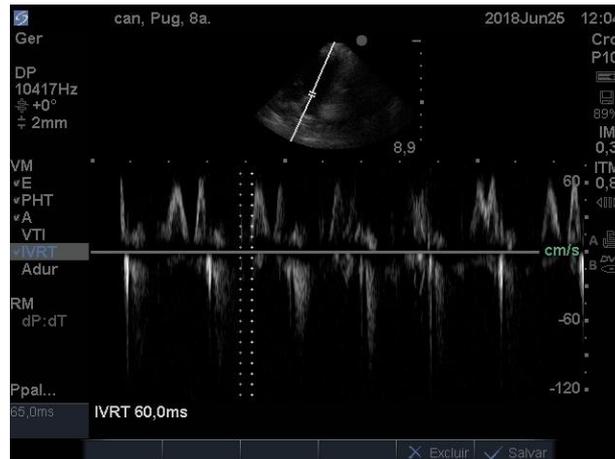
A sístole é o período de contração, que envolve contração coordenada das fibras subendocárdicas, miocárdicas e subepicárdicas e o sangue é ejetado (AURIGEMMA et al., 1995). O desempenho ventricular é calculado pela fração de encurtamento e de ejeção, que na fase mais avançada da doença encontram-se prejudicadas (MELE et al., 1998).

A fração de encurtamento (FE) é calculada subtraindo o diâmetro sistólico do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, dividido pelo diâmetro diastólico e multiplicado por 100, com intuito de avaliar a mudança em porcentagem do ventrículo esquerdo entre o enchimento e o esvaziamento. Pode ser influenciada pela pré carga, pós carga e contratilidade (ATKINS; SNYDER, 1992). A fração de ejeção segue o princípio da FE, subtraindo o volume sistólico final do volume diastólico final e dividido pelo volume diastólico (GRAZIOSI, 1998a).

A diástole ventricular ocorre quando as valvas mitral e tricúspide estão abertas e permitem o preenchimento dos ventrículos, é dividida em 4 fases. O intervalo entre o fim do fluxo aórtico e o início do enchimento do ventrículo esquerdo representa o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (Figura 3), nesta fase a pressão intraventricular continua a cair enquanto o volume ventricular permanece constante, ocorrendo o relaxamento miocárdico, momento no qual as miofibrilas estão no estado de repouso (BRUTSAERT et al., 1985). Este período pode ser influenciado pela pressão no AE, complacência e relaxamento de VE. A redução do tempo normal para

referência pode sugerir disfunção diastólica de VE. Entretanto, este parâmetro também pode ter influência direta da frequência cardíaca do paciente no momento do exame (PEREIRA et al., 2009; SHOBER et al., 2010).

**Figura 3 - TRIV, intervalo entre o fim do fluxo aórtico e da onda E, início do enchimento ventricular esquerdo**

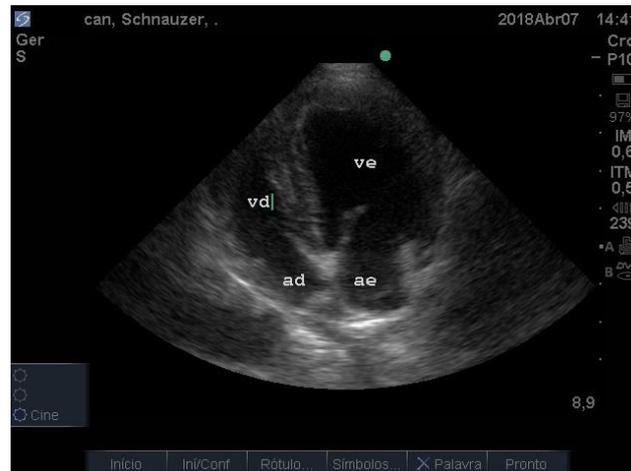


Fonte: (BALBUENO, M.C.S., 2018)

Na fase de enchimento rápido, quando a pressão do ventrículo esquerdo está menor que a do átrio esquerdo, ocorre o início da abertura da mitral e a sucção ventricular faz com que a pressão intraventricular aumente gradativamente. Quando o enchimento se lentifica o gradiente de pressão atrioventricular diminui gradualmente e dá início a uma nova fase, a diástase, na qual as pressões entre átrio e ventrículos são praticamente iguais e o átrio atua como um conduto passivo (GRAZIOSI, 1998b). Na última fase acontece o enchimento lento, quando há a contração atrial, a qual representa em média 15 a 20% do enchimento ventricular total em condições normais (MIRSKY; PASIPOULARIDES, 1990).

A função diastólica pode ser prejudicada anteriormente ao aparecimento da disfunção sistólica. É avaliada pelo Doppler pulsado em fluxo transmitral na imagem apical 4 câmaras em janela paraesternal esquerda (figura 4) ou 5 câmaras, através da mensuração da onda E, que representa o enchimento rápido do ventrículo esquerdo; E onda A correspondente ao enchimento lento do ventrículo esquerdo. O alargamento do átrio esquerdo aumenta a velocidade do fluxo sanguíneo transmitral (BORGARELLI et al., 2008; SARGENT et al., 2015).

**Figura 4 - imagem ecocardiográfica de paraesternal esquerda 4 câmaras**



Fonte: (BALBUENO, M.C.S, 2018)

Em cães a relação E-TRIV pode ser um elemento para predizer o aparecimento de congestão pulmonar, já que o enchimento rápido está aumentado e o tempo de relaxamento reduzido (BORGARELLI et al., 2008; SHOBER et al., 2010). Este parâmetro auxilia no prognóstico e na avaliação da evolução da doença (CHETBOUL et al., 2017).

### 2.1.3 Tratamento

No estágio B1 é recomendado orientar o proprietário sobre a cardiopatia e esclarecer a necessidade do acompanhamento em 6 a 12 meses. Alterações como hipertensão arterial sistêmica pode prejudicar o paciente e colaborar com a evolução da doença valvar (GORDON et al., 2017).

De acordo com o Consenso do Colégio Americano sobre a DVMM publicado em 2009, para o estágio B2 não havia acordo entre os autores sobre a terapia, entretanto, a maioria dos autores recomendavam iniciar a terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) (ATKINS et al., 2009). De acordo com estudo de Pouchelon e colaboradores (2008), a terapia foi benéfica nesta fase, no qual demonstraram que o uso do benazepril em cães, acima de 5 anos com endocardiose de valva mitral, no estágio I (ISACHC), retardou a progressão da

doença, aumentando a fase assintomática e diminuiu a morte por insuficiência cardíaca.

O estudo EPIC, realizado em 2016 por Boswood e colaboradores, foi uma pesquisa multicêntrica com cães assintomáticos diagnosticados na ecocardiografia com DVMM, em fase B2 do ACVIM que apresentavam relação AE/Ao  $\geq 1,6$  e VE normalizado, correspondente a  $\geq 1,7$ , com insuficiência de valva mitral de grau moderado e/ou importante e aumento de silhueta cardíaca em radiografia torácica. Avaliou 360 cães que foram randomizados e divididos em 2 grupos cegos, um placebo e um recebia Pimobendan, fármaco com ação vasodilatadora e inotrópica, sensibiliza o cálcio e inibe a fosfodiesterase 3. O grupo Pimobendan apresentou aumento da fase pré-clínica em relação ao grupo placebo e consequentemente aumento de sobrevida, em aproximadamente 15 meses.

Após a publicação do EPIC, o ACVIM publicou novamente o consenso, recomendando iniciar a terapia com o Pimobendan no estágio B2, desde que o paciente corresponda os critérios para inclusão neste estágio, com remodelamento evidente em átrio esquerdo e ventrículo esquerdo normalizado (KEENE et al., 2019).

Na categoria II da classificação ISACHC, os pacientes já apresentam manifestações clínicas leves, como tosse, intolerância a exercício, cansaço, comprometendo a qualidade de vida. Nesta fase, IECA e diuréticos são comumente recomendados, entretanto, ambos podem deteriorar os rins por aumento da filtração glomerular (ATKINS et al., 2009; CHETBOUL et al., 2017).

Além destas drogas, há diversos fármacos para o tratamento de insuficiência cardíaca, de acordo com a fase e gravidade da doença. Alguns medicamentos podem ter efeitos colaterais mais severos, como o uso do Sotalol, que possui efeito pró arritmico, com possibilidade de exacerbar ou ocasionar novas arritmias (CHAMAS, 2011), ou a digoxina, que apresenta alta toxicidade em cães, surgindo desde alterações gastrointestinais até arritmias (HOFFMANN, 1995).

## 2.2 MEDICINA INTEGRATIVA

A medicina integrativa visa a saúde e o bem-estar dos pacientes, também conhecida como medicina complementar, alternativa e não convencional, na qual estão envolvidas várias técnicas e terapias (GENTIL; ROBLES; GROSSEMAN, 2010).

Com intuito de evitar o elevado custo de alguns medicamentos alopáticos e de seus efeitos colaterais pode-se contar com inúmeros medicamentos da fitoterapia e homeopatia (GOMES et al., 1985).

A prevalência desta prática em adultos humanos nos Estados Unidos chega a 38%, na Inglaterra a 52% e na Austrália atinge 69%. Em uma pesquisa com cardiopatas humanos, cerca de 74% concordaram que a medicina complementar pode ajudar no tratamento (BAHALL, 2015).

Em pesquisa realizada em 2016, 28% dos proprietários de animais de estimação recorrem a homeopatia e 37% a medicina não convencional, acupuntura, fitoterapia, reike, entre outras. Este índice tem aumentado e pode estar relacionado a pouca demanda de profissionais especialistas na área (SANTOS et al., 2016).

### **2.2.1 Fitoterapia**

O termo Fitoterapia vem do grego *phyton*, que significa vegetal e *therapeia*, tratamento (MARASSI; ROSSI, 2015).

O uso de plantas para fins terapêuticos é tão antigo quanto à civilização humana e desempenham papel importante para a medicina moderna. A fitoterapia no Brasil é utilizada desde a época dos índios para a cura de doenças. Há relatos de uso antes de Cristo, quando o imperador chinês Shen Nung catalogou diversas plantas como remédios e venenos (VALE, 2002).

No Brasil há cerca de 55 mil espécies de plantas, mas há relatos de investigação apenas de 0,4% da flora (GURIB-FAKIM, 2006). Uma pesquisa de 2018, listava 359 medicamentos fitoterápicos licenciados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo 27 associados e 332 simples, derivados de apenas uma espécie vegetal (CARVALHO et al., 2018).

Em um levantamento realizado durante 3 meses, 100% dos entrevistados utilizavam plantas ou aceitariam que estas fossem recomendadas como tratamento para seu animal (MARINHO, 2007).

O uso indiscriminado de chás ou plantas medicinais pode ocasionar consequências para a saúde. As reações adversas têm aumentado devido ao aumento no consumo das plantas medicinais sem conhecimento prévio ou indicação de um médico (GALLO et al., 2000). Nos Estados Unidos, as plantas são consideradas suplementos nutricionais pelo *Food and Drug Administration* (FDA) não sendo reportados efeitos colaterais e não sendo necessários dados de segurança para o consumo (GURIB-FAKIM, 2006).

Há um equívoco por parte da população com a fitoterapia e o uso de plantas medicinais. A organização mundial de saúde (OMS), recomenda estudos sobre a toxicidade aguda e doses repetidas, em pelo menos duas espécies de roedores e não roedores para considerar a planta como fitoterápico eficaz (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

A ANVISA elaborou uma Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 26, de 13 de maio 2014, na qual considera o medicamento fitoterápico aquele que tem matéria prima vegetal, de qualidade constante e reprodutível e que sua eficácia seja reconhecida através de estudos etnofarmacológicos e pesquisas científicas, incluindo ensaio clínico (NICOLETTI et al., 2007; ANVISA, 2014).

### **2.2.2 Homeopatia**

O significado do termo é *homeo*, do grego significa semelhante, e *pathos*, doença. É uma medicina no sentido global, abrangendo conceitos próprios de saúde, doença e terapêutica, que trata o doente e não as doenças (PEREIRA, 2012).

Diferentemente da fitoterapia, a homeopatia consiste em dinamizações, ou potencialização da droga, seja esta de origem vegetal, mineral ou animal, diluindo e reduzindo em doses mínimas, de acordo com a teoria de Samuel Hahnemann, que viveu de 1755 – 1843, médico alemão criador da homeopatia, que desenvolveu e afirmou a hipótese de Hipócrates da cura pelo semelhante, conhecida também por “*similia similibus curentur*”, pela análise de semelhança entre medicamento e sintoma produzido por esta no homem são (TEIXEIRA, 2006).

Esta experiência no homem são também é um dos alicerces da homeopatia, o conjunto de sintomas que ocorria com o medicamento dá-se o nome de patogenesia.

Estes alicerces compõem os pilares da homeopatia: cura pelo semelhante, experimentação no indivíduo são, medicamento único e doses mínimas (CORRÊA et al., 2006).

Hahnemann percebeu que doses pequenas das substâncias eram capazes de curar os sintomas. Introduziu então, a succussão, preparação mecânica onde o medicamento é diluído e agitado em movimentos rítmicos, para efetiva dinamização. Esta diluição em doses infinitesimais pode causar dúvidas na comunidade, que relaciona o medicamento homeopático a água, apesar de a homeopatia ser uma ciência, reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina e de Medicina Veterinária (TEIXEIRA, 2007).

A homeopatia visa tratar o indivíduo como um todo, visando não apenas o sintoma ou doença. E é uma terapia sem efeitos colaterais do medicamento alopático (CORRÊA et al, 2006).

A homeopatia foi trazida para o Brasil em 1841, com Benoit-Jules Mure, que fundou uma escola no Rio de Janeiro (CORRÊA et al., 1997). Após difundir a teoria, deixou o país, entretanto, seus discípulos continuaram o trabalho (CORRÊA et al., 2006). Foi reconhecida como especialidade veterinária desde 2000 pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV, 2000).

### 2.3 CRATAEGUS SP

Pertencente à família Rosáceas, comumente encontrada na Europa e América do Norte, onde se tornou popular em meados do século XIX (VERMA et al., 2007). Também cultivado na América do Sul, e no Brasil apresenta registro, de acordo com RDC 48/2004, que exige identificação botânica das espécies vegetais utilizadas, padrão de qualidade, identidade e testes de eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas (CARVALHO et al., 2008).

Há mais de 200 espécies do *Crataegus*, resultado de hibridações, suas folhas, flores e frutos (bagas) constituem as drogas. A espécie mais estudada é *Crataegus oxyacantha*, também conhecida como Espinheiro Branco, em inglês *Hawthorn*, usado em doenças cardiovasculares desde meados de 1800 (WEIHMYR; EMST, 1996; WANG, 2013). O arbusto atinge 25 a 30 metros de altura, na primavera possui grandes

flores brancas ou róseas (Figura 5) e no outono tem frutos bem vermelhos, chamados de bagas (Figura 6) (CHANG, 2002).

**Figura 5 - flores da espécie *Crataegus oxyacantha***



Fonte: (alternative medicine review, 2010)

**Figura 6 - bagas da espécie *Crataegus oxyacantha***



Fonte: (alternative medicine review, 2010)

As indicações desta terapia alternativa estão relacionadas a diversas enfermidades cardiovasculares, como angina, hipertensão, arritmia e insuficiência cardíaca (QUADROS et al., 2017), além de atividades antioxidante, anti-inflamatórias, hipolipidêmica e antiplaquetária (NASCIMENTO et al., 2009; SHATOOR et al., 2012). Para a terapia em cardiologia veterinária seu uso pode ser indicado para as doenças: cardiomiopatia dilatada em cães, cardiomiopatia hipertrófica em gatos ou quando há regurgitação de valva mitral. Melhores resultados foram observados após 6 a 8 semanas de administração (GOMPF, 2005).

Este efeito cardioprotetor está atribuído aos componentes de ativo cardiotônico e ao flavonoide da planta, protoancianidina oligomérica (OPC), que tem efeito antioxidante, responsável em reduzir o estresse oxidativo no miocárdio após reperfusão e inibir apoptose de células miocárdicas (QUADROS et al., 2017).

De acordo com Verma e colaboradores, 2007, a administração deste medicamento dilata os vasos periféricos e relaxa as coronárias, melhora o fornecimento do fluxo sanguíneo para o coração e aumenta o tempo de relaxamento, ajudando na doença cardíaca e atenuando os sintomas na insuficiência cardíaca inicial. Também foi reportado efeito de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), que promove ação vasodilatadora e diurética para reduzir a pré carga e a pós carga e, melhorar a função cardíaca (LACAILLE-DUBOIS et al., 2001).

Em estudo realizado por Haydari e colaboradores, 2017, em ratos, o uso do extrato da planta atenuou o desenvolvimento da hipertensão renovascular em 4 semanas e houve redução de estresse oxidativo. Complementando estudo de Kim et al., 2000, que relata que seu uso foi responsável pelo relaxamento do endotélio dependente de óxido nítrico na aorta de ratos.

A administração do *Crataegus* também reduziu a isquemia miocárdica aguda em cães, após a administração endovenosa, em dose de 5 a 10 miligramas (mg)/quilogramas (kg) (FU et al., 2013).

Possui ainda efeito antiarrítmico, em estudo com administração do extrato, em roedores demonstrou prolongamento na duração do potencial de ação, devido aumento do período refratário (MULLER et al., 1999b). Outro trabalho de Muller e colaboradores, 1999a, demonstrou levantamento de bloqueio na repolarização de potássio em miócitos ventriculares, semelhante a ação de antiarrítmico de classe III, também em roedores.

Os efeitos colaterais são extremamente raros, cerca de 24 pacientes de um total de 5577, e nenhum efeito severo foi associado ao uso, pessoas relataram vertigem, alteração gastrointestinal e cefaleia. Não é recomendado o uso em pacientes alérgicos a família da planta ou em grávidas, pois pode resultar em má formação ou apresentar efeito nocivo por redução de tônus muscular e motilidade uterina. A dose das pesquisas, em humanos, foi 160 a 1800 mg diariamente (DANIELE et al., 2006).

Há relatos de Haydari e colaboradores, 2017, que a dose de toxicidade foi 100 vezes acima da dose recomendada. Relata ainda, que a dose efetiva oral em ratos

utilizada foi de 5 a 30 mg/kg/dia (HAYDARI et al., 2017), para cães a dose recomendada é de 1 a 3 mg/libra (lb), a cada 8 horas, do extrato bruto (WYNN; MARSDEN, 2003).

### **3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este estudo foi aprovado pela Comissão De Ética Em Pesquisa No Uso De Animais (CEUA-UNISA) da Universidade de Santo Amaro, nº 40/2017 e o termo de consentimento formal foi concebido pelos tutores dos animais.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Avaliar a eficácia da terapia com *Crataegus oxyacantha* na diluição 6 cH e na apresentação de tintura mãe (TM) em cães com doença valva mitral mixomatosa em estágio B2, de acordo com a classificação do ACVIM.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a fração de encurtamento e fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos pacientes em tratamento e do grupo placebo, através de ecodoppler cardiograma;
- Determinar se houve redução na frequência cardíaca (FC) dos pacientes dos grupos *Crataegus* em relação ao grupo placebo;
- Avaliar a pressão arterial sistêmica sistólica dos pacientes de todos os grupos, através do método Doppler;
- Comparar o grupo fitoterápico, do homeopático e controle, através dos parâmetros ecocardiográficos após 120 dias após o início da terapia;
- Diferenciar reações adversas relacionadas a toxicidade hepática do grupo fitoterápico e grupo homeopático, através de exames laboratoriais;
- Avaliar a progressão da doença de valva mitral mixomatosa.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 SUJEITOS

Foram selecionados 30 cães na cidade de Taubaté-SP, atendidos em clínicas, de ambos os sexos, sendo 18 fêmeas e 12 machos, com peso entre 1,6 a 9,9 kg, de raças variadas, com idade média de 11,4 anos. Diagnosticados com DVMM, em estágio B2 da doença segundo a classificação do ACVIM.

Os cães selecionados foram das raças: Shih tzu (7), Teckel (6), Yorkshire (5), Poodle (4), Maltês (2), Pinscher (2), SRD (2), Lhasa Apso (1), Schnauzer miniatura (1) (Tabela 1).

**Tabela 1 - Distribuição amostral dos animais da pesquisa no momento da avaliação basal**

Animal	Raça	Sexo	Idade (a)	Peso (kg)
1	Shih tzu	fêmea	14	8
2	Pinscher	fêmea	8	3,8
3	Teckel	macho	12	6,3
4	Shih tzu	fêmea	12	4,4
5	Yorkshire	fêmea	13	2,27
6	Shih tzu	fêmea	15	6,8
7	Yorkshire	macho	12	2,5
8	Maltês	macho	12	1,9
9	Maltês	macho	10	3,7
10	Shih tzu	macho	10	7,8
11	SRD	macho	10	8,9
12	Shih tzu	fêmea	11	5,15
13	Shih tzu	macho	9	6
14	Lhasa apso	fêmea	10	5,7
15	Schnauzer	macho	11	9,9
16	Yorkshire	fêmea	11	1,6
17	Poodle	fêmea	17	6,4
18	SRD	macho	12	6,1
19	Poodle	fêmea	15	4,3
20	Poodle	fêmea	8	3,6
21	Yorkshire	fêmea	7	6,2
22	Teckel	fêmea	12	6,8
23	Pinscher	macho	13	2,9

24	Teckel	fêmea	14	9,6
25	Teckel	macho	14	5,1
26	Yorkshire	fêmea	14	3,3
27	Teckel	fêmea	10	6,3
28	Teckel	fêmea	10	5,8
29	Poodle	macho	8	3,0
30	Shih tzu	fêmea	8	8,8

### 5.1.1 Critérios de inclusão

- Cães com mais de 7 anos de idade, com peso de até 10 kg, em estágio B2 da insuficiência cardíaca, de acordo com a classificação de ACVIM;
- Acometidos com doença de valva mitral mixomatosa, apresentando remodelamento em átrio esquerdo (igual ou maior que 1,6 em relação ao tamanho da aorta, em modo B);
- Regurgitação de mitral de moderada a importante em ecodopplercardiograma, ainda sem manifestações clínicas.

### 5.1.2 Critérios de exclusão

- Cães da raça Cavalier King Charles Spaniel;
- Pacientes com edema pulmonar no momento de seleção ou apresentando E-TRIV aumentado no ato do exame ecocardiográfico, devido ao avanço da categoria para estágio C, de acordo com a classificação do ACVIM;
- Pacientes em tratamento para qualquer enfermidade durante a seleção;
- Apresentando outras doenças cardíacas ou sistêmicas concomitantes.

## 5.2 METODOLOGIA

### 5.2.1 Pressão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica sistólica foi mensurada pelo método Doppler, mais fidedigno para avaliação indireta, com manguito (de neonatos, de tamanhos de 1 a 3) adequado para a circunferência do membro torácico, com tamanho de aproximadamente 40%. Foram realizadas cinco mensurações consecutivas para determinar a média de valores da pressão arterial sistólica, com o aparelho Doppler vascular veterinário da marca Medmega, modelo DV610V. O esfigmomanômetro utilizado foi da marca Heine, Alemanha, modelo Gamma G5 (Figura 7).

**Figura 7 – aparelho Doppler vascular e esfigmomanômetro utilizados no estudo**



Fonte: (BALBUENO, M.C.S., 2017)

Os cães eram posicionados em decúbito lateral esquerdo por contenção manual, sem utilização de sedativos ou anestésicos (Figura 8). A artéria utilizada para detecção foi a radial direita em membro torácico e o manguito localizado logo abaixo da articulação úmero-rádio-ulnar. O valor pressórico considerado normal foi com média de pressão sistólica menor de 150 mmHg.

**Figura 8 - realização da aferição de pressão arterial sistêmica em cão**



Fonte: (BALBUENO, M.C.S., 2018)

### 5.2.2 Ecodopplercardiograma

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo por contenção manual, sem necessidade de sedação ou anestesia para realização do exame ecodopplercardiográfico. Foi utilizado o aparelho o M-Turbo, da Sonosite, Fujifilm, Estados Unidos, equipado com o transdutor P-10x, de 8-4 MHz (Figura 9).

**Figura 9 – equipamento ecocardiográfico utilizado no estudo**

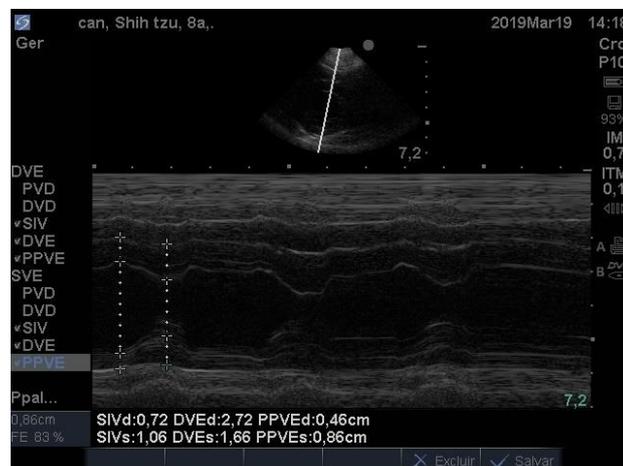


Fonte: (BALBUENO, M.C.S., 2018)

Em modo M, foram obtidas as imagens em corte transversal paraesternal direito no plano músculos papilares, onde se obteve a frequência cardíaca e o diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (DVE<sub>d</sub>) e sístole (DVE<sub>s</sub>) e assim, pode determinar a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FE), pela fórmula  $FE = [(DVE_d - DVE_s) / DVE_d] \times 100$ .

A fração de ejeção foi obtida na mesma imagem, pelo método Teicholz, resultante do cálculo do próprio aparelho (Figura 10).

**Figura 10 - imagem ecodopplercardiográfica em janela paraesternal direita, corte transversal eixo curto, para análise da função sistólica ventricular esquerda, para determinação da FE, obtenção em modo M**



Fonte: (BALBUENO, M.C.S, 2018)

O TRIV foi obtido entre o fechamento da aorta e início do fluxo transmitral, em corte paraesternal esquerdo 5 câmaras.

Em modo B, bidimensional, foram obtidas as imagens da janela paraesternal esquerda no corte apical 4 câmaras para análise da regurgitação da valva mitral, através do mapeamento de cores e diagnóstico da doença valvar crônica de mitral no momento da seleção dos animais.

### 5.2.3 Coleta sanguínea

Os animais foram contidos em estação e foi coletado 3 ml da amostra sanguínea por punção da veia jugular ou cefálica, para realização de exames

laboratoriais, sendo estes, hemograma e bioquímico, creatinina, ureia, fosfatase alcalina (FA) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP).

Após a coleta a amostra foi enviada imediatamente para o laboratório, o qual foi responsável pelo exame hematológico e bioquímico de todos os cães do estudo, para a análise e reduzindo variações nos resultados.

### 5.3 PROCEDIMENTOS

O estudo foi realizado de forma cega e os animais randomizados aleatoriamente, eliminando a possibilidade de tendências do avaliador e dos tutores. Os exames ecodopplercardiográficos foram realizados pelo mesmo examinador, a autora, minimizando variações que poderiam influenciar no resultado.

A pesquisa consistiu em 5 etapas, uma avaliação basal, acompanhamento para analisar se houve evolução da doença ou alteração na fase da classificação da doença cardíaca após 30 dias da seleção, além de avaliações mensais durante o período de intervenção (30, 60, 90 dias após início do tratamento) e uma avaliação final (120 dias após o início da terapia).

Na avaliação basal foi realizada a seleção dos pacientes, através da anamnese feita com o tutor, excluindo pacientes que possuíam manifestações clínicas relacionadas a doença, exame físico (auscultação cardíaca, pulmonar e peso do paciente), ecodopplercardiograma convencional (ECO), mensuração da pressão arterial sistêmica (PAS) e coleta de sangue, para realização de exames laboratoriais, hematológico e bioquímico do paciente.

Após 30 dias da seleção dos animais, foi feita uma nova avaliação para acompanhamento, a fim de desconsiderar os pacientes que apresentaram mudança na fase de classificação da doença cardíaca.

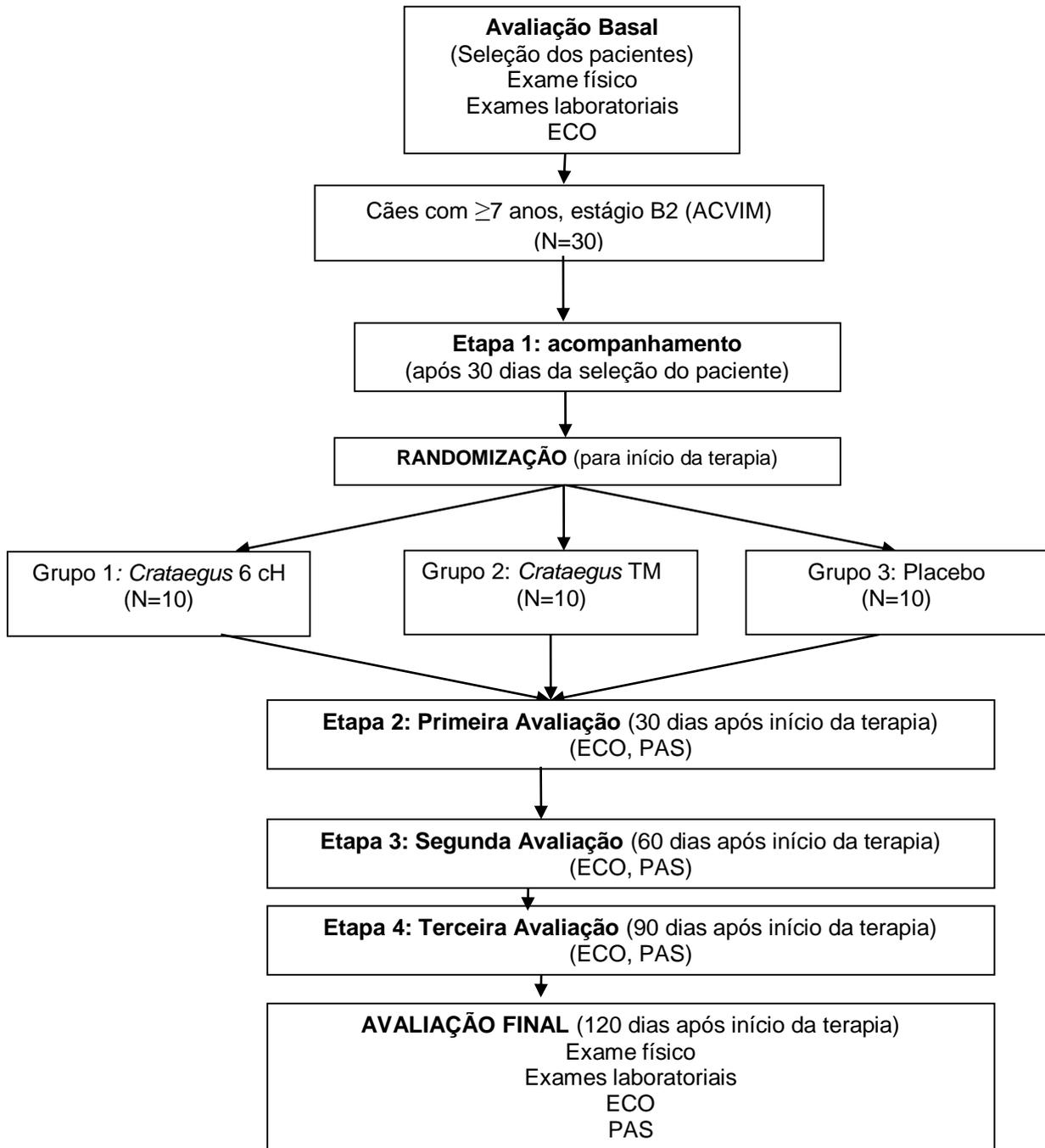
Em seguida ao acompanhamento, o estudo foi randomizado e os pacientes divididos em 3 grupos com 10 pacientes em cada, com escolha do tratamento determinada pela farmacêutica, de forma aleatória. Um grupo utilizou o placebo, grupo controle, em outro grupo foi administrado o tratamento fitoterápico, *Crataegus sp*, tintura mãe e, no terceiro grupo houve a administração da terapia homeopática, *Crataegus oxyacantha* 6 cH, de acordo com a diluição centesimal de Hahnemann. O

período de intervenção teve duração de 120 dias após o início da terapia. O placebo consistiu em apenas o veículo, solução hidroalcoólica, e foi administrado, bem como a tintura e a solução homeopática diariamente pelo tutor do paciente, por via oral, 3 vezes ao dia, 5 gotas, todos os frascos possuíam o mesmo rótulo, sem influência do tutor e do avaliador em relação aos resultados da pesquisa.

Durante o período de intervenção foi realizado um monitoramento mensal do paciente, que consistiu em três etapas consecutivas. O acompanhamento contava com determinados parâmetros do ecocardiograma, com objetivo de avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Na mesma imagem, foi mensurada a fração de encurtamento e a determinação da FC. Com auxílio do Doppler colorido foi avaliada a regurgitação de valva mitral, utilizando a imagem apical 4 câmaras, com avaliação qualitativa do fluxo turbulento.

No término do período de 120 dias após o início do tratamento, foi realizada a avaliação final através do exame físico (peso do paciente, auscultação cardíaca e pulmonar), do exame ecocardiográfico e da mensuração da pressão arterial sistêmica, além da nova coleta de amostra sanguínea, 3 ml por punção da veia cefálica ou jugular, bem como na avaliação basal, para realização dos exames laboratoriais (hemograma, creatinina, ureia, FA e TGP) para comparar com o anterior (Figura 11).

Figura 11 - Desenho esquemático do projeto



## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados através do programa computacional Statistical Analysis System (SAS Institute Inc., 2001), sendo anteriormente verificada a normalidade dos resíduos pelo Teste de SHAPIRO-WILK (PROC UNIVARIATE) e a homogeneidade das variâncias comparadas pelo Teste QUI QUADRADO (Comando SPEC do PROC GLM). Os dados foram submetidos à análise de variância com medidas repetidas no tempo (PROC GLM) onde se verificou o efeito do tratamento em diferentes momentos sobre a pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, fração de encurtamento, fração de ejeção, tempo de relaxamento isovolumétrico e exame hematológico e bioquímico (hematócrito, hemoglobina, plaquetas, TGP, creatinina, fosfatase alcalina e ureia) sendo, em seguida, utilizado o teste de comparação de médias TUKEY. Os dados foram individualizados por tratamento e, em seguida, submetidos a análise de regressão (PROC REG) para avaliar o efeito do tempo dentro de cada tratamento pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, fração de encurtamento, fração de ejeção, tempo de relaxamento isovolumétrico e exame hematológico e bioquímico (hematócrito, hemoglobina, plaquetas, TGP, creatinina, fosfatase alcalina e ureia) e em seguida, obtenção da equação de predição. Foi adotado o nível de significância de 5% para todas as análises realizadas.

## 7 RESULTADOS

Após o término do estudo revelou-se os grupos de tratamentos, que haviam sido selecionados e divididos conforme a randomização dos animais pela farmacêutica, sendo grupo 1 os animais que receberam o tratamento na homeopatia, *Crataegus* 6 cH (Tabela 2); o grupo 2, os que recebiam a fitoterapia, *Crataegus* TM (Tabela 3) e o grupo 3, os cães que constituem o placebo, aqueles que recebiam apenas solução hidroalcoólica (Tabela 4).

**Tabela 2 - Distribuição amostral do grupo que recebeu *Crataegus oxyacantha* 6 cH**

Raça	Sexo	Idade (a)	Peso Inicial (Kg)	Peso Final (Kg)
Shih Tzu	fêmea	14	8,0	9,0
York	fêmea	13	2,27	2,35
Shih Tzu	fêmea	15	6,8	7,0
Shih Tzu	macho	9	6,0	6,3
Lhasa Apso	fêmea	10	5,7	5,85
Yorkshire	fêmea	7	6,2	5,8
Pinscher	macho	13	2,9	2,8
Teckel	macho	14	5,1	5,5
Teckel	fêmea	10	6,3	6,7
Poodle	fêmea	15	4,3	4,4

**Tabela 3 - Distribuição amostral do grupo que recebeu *Crataegus oxyacantha* TM**

Raça	Sexo	Idade (a)	Peso Inicial (Kg)	Peso Final (Kg)
Pinscher	fêmea	8	3,8	4,4
Yorkshire	macho	12	2,5	2,5
Maltes	macho	12	1,9	1,95
Shih Tzu	fêmea	12	4,4	5,4
Srd	macho	10	8,9	7,9
Shih Tzu	fêmea	11	5,15	5,6
Schnauzer	macho	11	9,9	9,6
Srd	macho	12	6,1	6,55
Teckel	fêmea	12	6,8	7,2
Teckel	fêmea	14	9,6	9,8

**Tabela 4 - Distribuição amostral do grupo placebo, que recebeu solução hidroalcoólica**

Raça	Sexo	Idade (a)	Peso Inicial (Kg)	Peso Final (Kg)
Teckel	macho	12	6,3	6,2
Maltes	macho	10	3,7	3,72
Shih Tzu	macho	10	7,8	8,0
Poodle	fêmea	17	6,4	6,1
Yorkshire	fêmea	14	2,9	3,3
Poodle	macho	8	3,0	3,1
Shih Tzu	fêmea	8	8,8	8,9
Yorkshire	fêmea	11	1,6	1,7
Teckel	fêmea	10	5,3	5,5
Poodle	fêmea	8	3,6	3,6

Não houve diferença estatística em relação ao peso dos animais quando comparado ao peso na avaliação basal e no fim do período do estudo.

Os pacientes não apresentaram alterações em exames laboratoriais dos parâmetros observados, os quais foram: hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>), TGP (U.I./L), Fosfatase alcalina (U.I./L), creatinina (mg/dL) e ureia (mg/dL), em nenhum dos tratamentos, descartando a toxicidade dos medicamentos neste período do experimento, principalmente do grupo Fitoterápico (Tabela 5).

**Tabela 5 - Estatística descritiva dos parâmetros de exames hematológicos e bioquímicos dos pacientes do estudo**

Tempo (dias)	0			120			p=
	1	2	3	1	2	3	
Tratamento (grupos)							
Hematócrito (%)	39,77	38,2	39,72	41,99	37,76	39,16	0,7355
Hemoglobina (g/dL)	13,25	12,73	13,24	13,9	12,57	15,68	0,5408
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	250,7	254,8	256,6	254,9	254,2	251,6	0,9913
TGP (U.I./L)	49,6	62,3	36,3	44,8	78,1	37,1	0,2218
FA (U.I./L)	156,2	188	141,9	154,55	214,66	152,2	0,8677
CREATININA (mg/dL)	0,8166	0,678	0,661	0,758	0,766	0,725	0,6272
UREIA (mg/dL)	51,7	40,7	32,9	55,5	45,6	43,6	0,06

Legenda: TGP= transaminase glutâmico pirúvica, FA= fosfatase alcalina, p= desvio padrão

Os pacientes que receberam o *Crataegus* 6 cH apresentaram redução na pressão arterial sistêmica a partir dos 60 dias do tratamento, enquanto os que receberam *Crataegus* TM tiveram a redução a partir dos 90 dias após o início da terapia quando comparados ao grupo solução hidroalcoólica, no qual não houve o mesmo efeito em 120 dias de tratamento. Não houve alteração estatística dos outros parâmetros avaliados (Tabela 6).

**Tabela 6 - Estatística descritiva de pressão arterial sistêmica e parâmetros ecodopplercardiográficos dos grupos dos tratamentos**

Tempo	Tratamento	PAS (mmHg)	FC (bpm)	FE (%)	FEj (%)	TRIV (ms)
0	<i>Crat 6 cH</i>	178 <sup>A</sup>	130,4 <sup>D</sup>	44,85 <sup>D</sup>	74,8 <sup>D</sup>	68,0 <sup>D</sup>
	<i>Crat TM</i>	166,3 <sup>B</sup>	126,5 <sup>D</sup>	46,75 <sup>D</sup>	79,2 <sup>D</sup>	74,5 <sup>D</sup>
	Sol hidroalc	166,9 <sup>AB</sup>	111,4 <sup>D</sup>	43,65 <sup>D</sup>	76,4 <sup>D</sup>	72,7 <sup>D</sup>
30	<i>Crat 6 cH</i>	166,8 <sup>AB</sup>	126,1 <sup>D</sup>	44,0 <sup>D</sup>	73,2 <sup>D</sup>	70,5 <sup>D</sup>
	<i>Crat TM</i>	156,4 <sup>BC</sup>	132,4 <sup>D</sup>	47,6 <sup>D</sup>	80,8 <sup>D</sup>	72,0 <sup>D</sup>
	Sol hidroalc	160 <sup>BC</sup>	106,8 <sup>D</sup>	45,2 <sup>D</sup>	77,9 <sup>D</sup>	68,0 <sup>D</sup>
60	<i>Crat 6 cH</i>	164,6 <sup>BC</sup>	128,6 <sup>D</sup>	46,7 <sup>D</sup>	76,0 <sup>D</sup>	70,5 <sup>D</sup>
	<i>Crat TM</i>	153 <sup>BC</sup>	128,7 <sup>D</sup>	45,5 <sup>D</sup>	78,2 <sup>D</sup>	72,5 <sup>D</sup>
	Sol hidroalc	154,4 <sup>BC</sup>	112,2 <sup>D</sup>	43,7 <sup>D</sup>	75,9 <sup>D</sup>	70,0 <sup>D</sup>
90	<i>Crat 6 cH</i>	155,4 <sup>BC</sup>	137,4 <sup>D</sup>	45,9 <sup>D</sup>	75,4 <sup>D</sup>	72,0 <sup>D</sup>
	<i>Crat TM</i>	149,8 <sup>C</sup>	129,6 <sup>D</sup>	45,3 <sup>D</sup>	78,2 <sup>D</sup>	72,0 <sup>D</sup>
	Sol hidroalc	154,2 <sup>BC</sup>	117,6 <sup>D</sup>	42,3 <sup>D</sup>	74,8 <sup>D</sup>	72,0 <sup>D</sup>
120	<i>Crat 6 cH</i>	153,6 <sup>BC</sup>	131,4 <sup>D</sup>	49,0 <sup>D</sup>	78,1 <sup>D</sup>	72,5 <sup>D</sup>
	<i>Crat TM</i>	150,4 <sup>C</sup>	117,1 <sup>D</sup>	44,4 <sup>D</sup>	77,4 <sup>D</sup>	69,5 <sup>D</sup>
	Sol hidroalc	157 <sup>BC</sup>	115,1 <sup>D</sup>	42,4 <sup>D</sup>	74,3 <sup>D</sup>	71,0 <sup>D</sup>
p=		0,0040	0,1352	0,2131	0,6490	0,5815

Legenda: PAS= pressão arterial sistêmica, mmHg – milímetros de mercúrio; FC= frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto; FE= fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, FEj= fração de ejeção, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico; ms – milissegundos. Médias com letras diferentes na mesma coluna apresentaram diferença estatística significativa (Teste de Tukey,  $p < 0,05$ ). Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si.

Houve regressão linear significativa quando se avaliou o efeito do *Crataegus 6 cH*, ao longo dos tempos de avaliação,  $PAS = 176,58 - 0,21x$  ( $p = 0,0003$ ), sendo  $x$  representado pelos dias de tratamento. O grupo que recebeu o *Crataegus TM*, obteve resultado significativo, de acordo com a equação  $PAS = 164,06 - 0,138x$  ( $p = 0,0064$ ). No grupo 3, placebo, não houve efeito estatístico significativo ( $p = 0,0734$ ) (Figura 12, 13, 14).

**Figura 12 - representação gráfica da PAS em cães do grupo *Crataegus 6 cH***

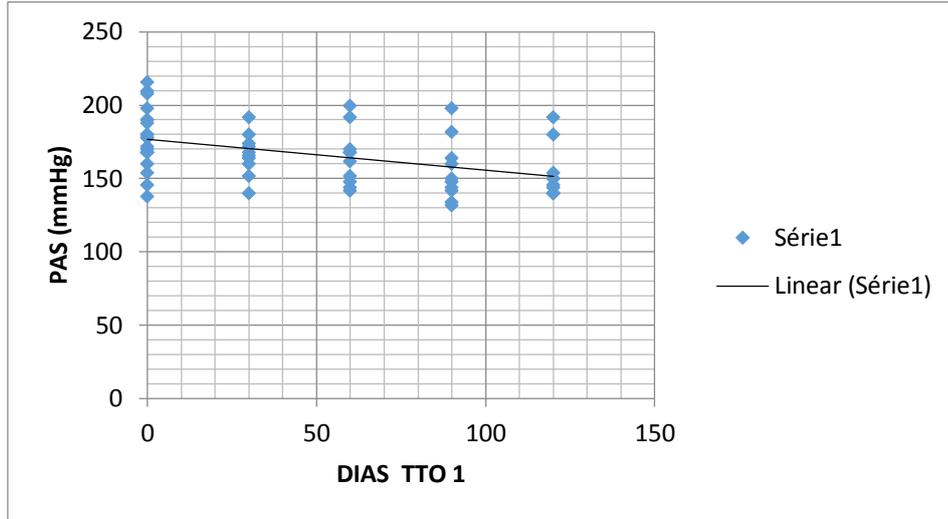


Figura 13 - representação gráfica da PAS em cães do grupo *Crataegus* TM

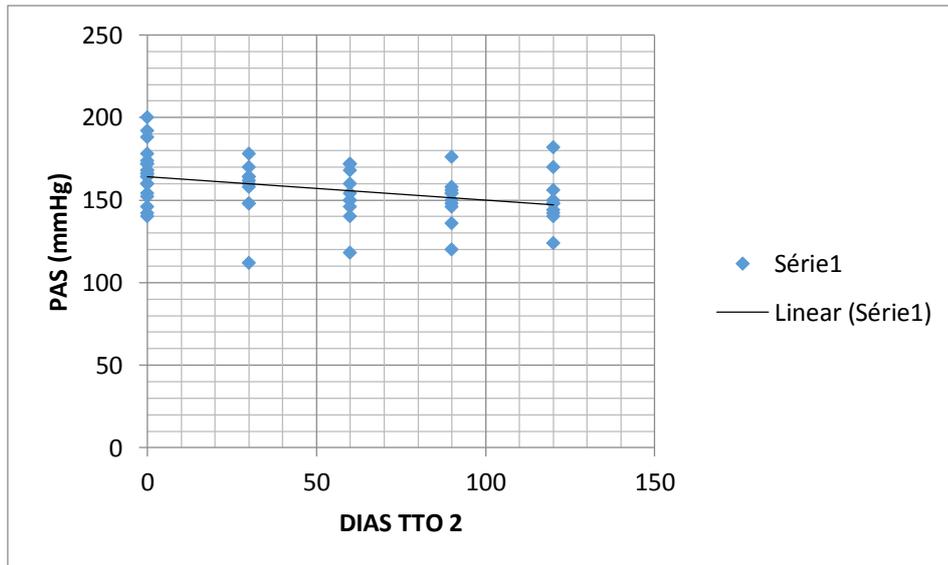
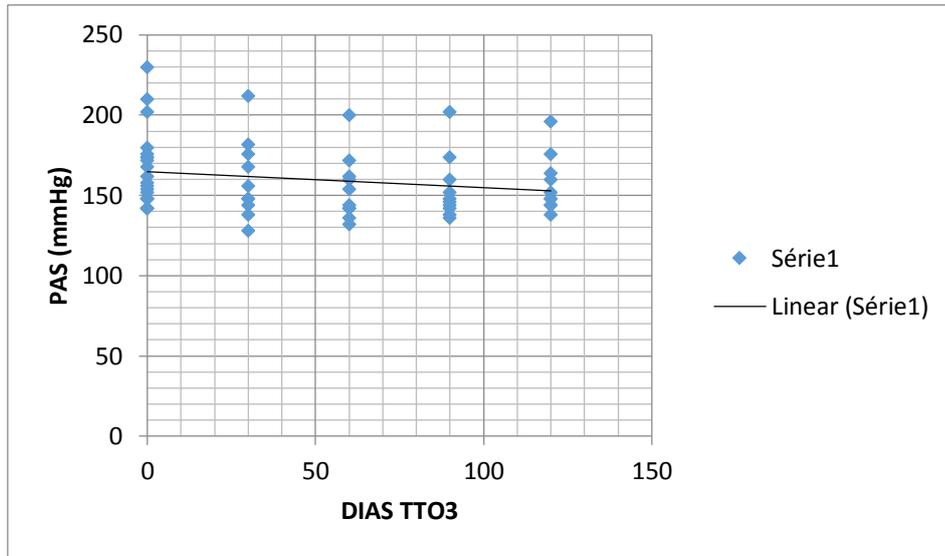


Figura 14 - representação gráfica da PAS em cães do grupo solução hidroalcoólica



Não houve alteração em frequência cardíaca dentro dos 120 dias de tratamento em nenhum dos grupos de animais (*Crataegus* 6 cH –  $p= 0,7157$ ; *Crataegus* TM –  $p= 0,2092$ , placebo –  $p= 0,3825$ ). A fração de ejeção também se manteve sem alteração estatística em todos os grupos (*Crataegus* 6 cH –  $p= 0,3895$ ; *Crataegus* TM –  $p= 0,3014$ , Placebo –  $p= 0,2841$ ).

A fração de encurtamento apresentou aumento significativo no grupo que recebeu a terapia homeopática, *Crataegus* 6 cH,  $FE= 44,35 + 0,03x$  ( $p= 0,05$ ), comparado aos animais dos demais grupos, nos quais houve redução sem significado estatístico (*Crataegus* TM –  $p= 0,3185$  e placebo –  $p= 0,2976$ ) (Figuras 15, 16, 17).

**Figura 15 - representação gráfica da fração de encurtamento no grupo *Crataegus* 6 cH**

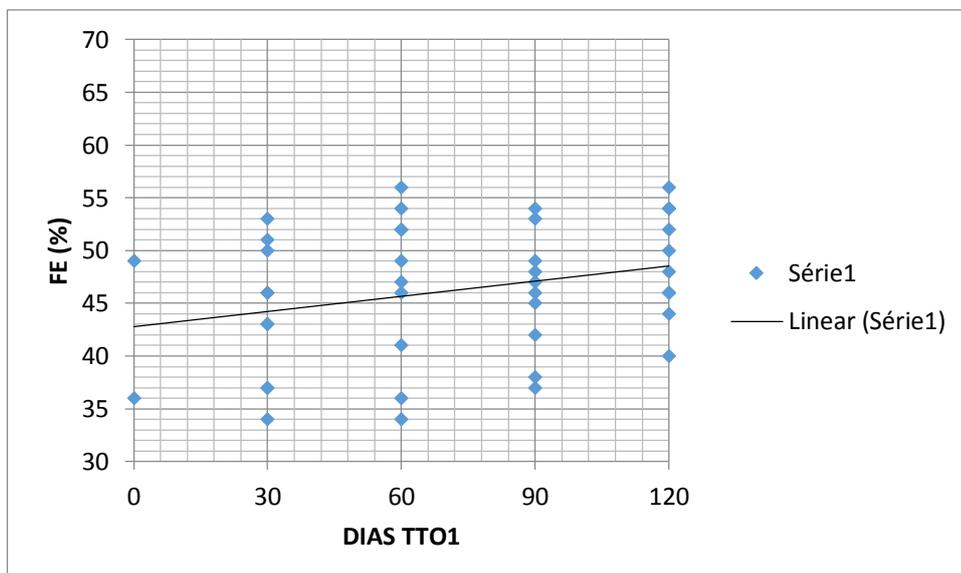


Figura 16 - representação gráfica da fração de encurtamento no grupo de *Crataegus* TM

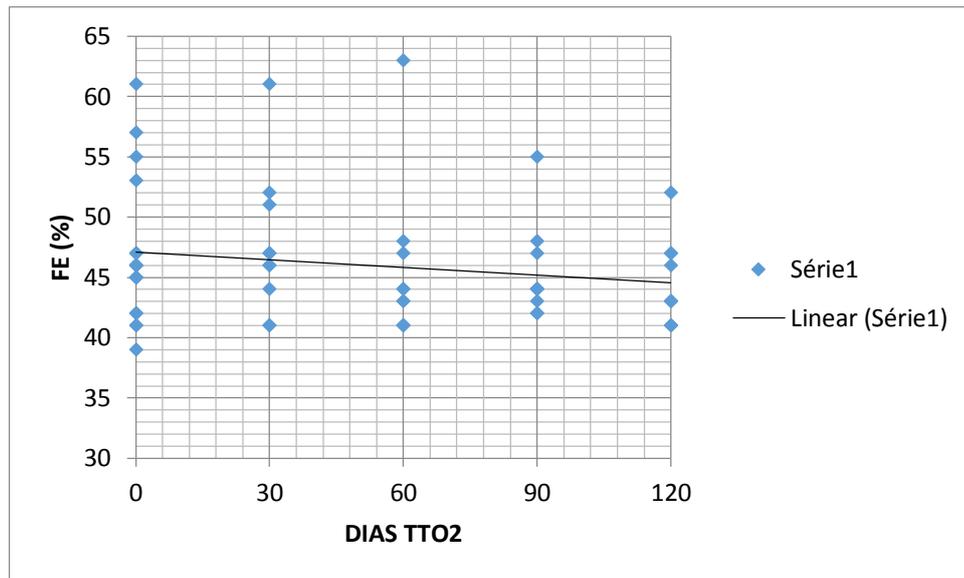
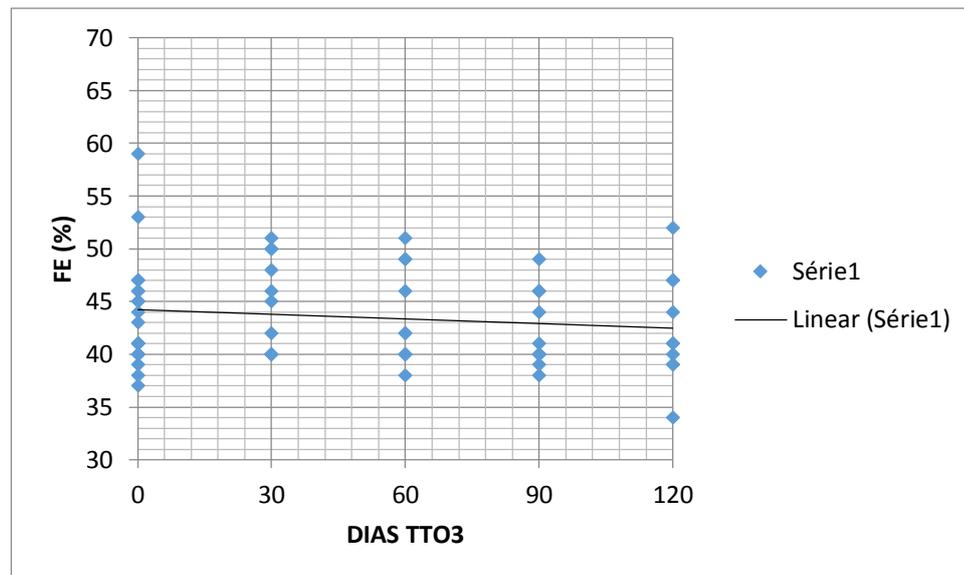


Figura 17 - representação gráfica da fração de encurtamento no grupo solução hidroalcoólica



O tempo de relaxamento isovolumétrico de ventrículo esquerdo também teve aumento estatisticamente significativo no grupo de *Crataegus* 6 cH, de acordo com a equação  $TRIV = 68,375 + 0,03x$  ( $p=0,005$ ), enquanto os outros grupos não apresentaram nenhuma alteração (*Crataegus* TM –  $p = 0,1437$  e placebo –  $p = 0,6348$ ) (Figura 18, 19, 20).

Figura 18 - representação gráfica do TRIV no grupo *Crataegus* 6 cH

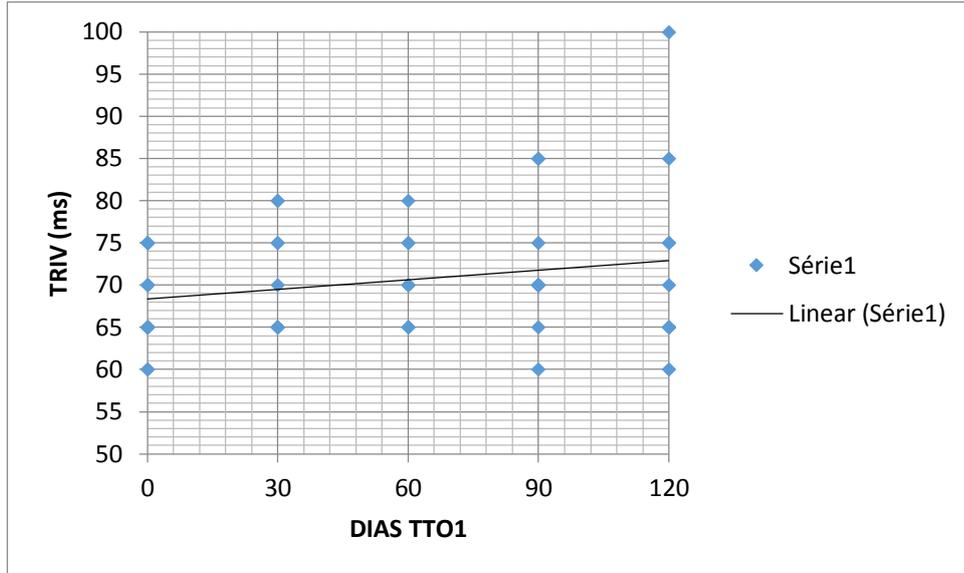


Figura 19 - representação gráfica do TRIV no grupo *Crataegus TM*

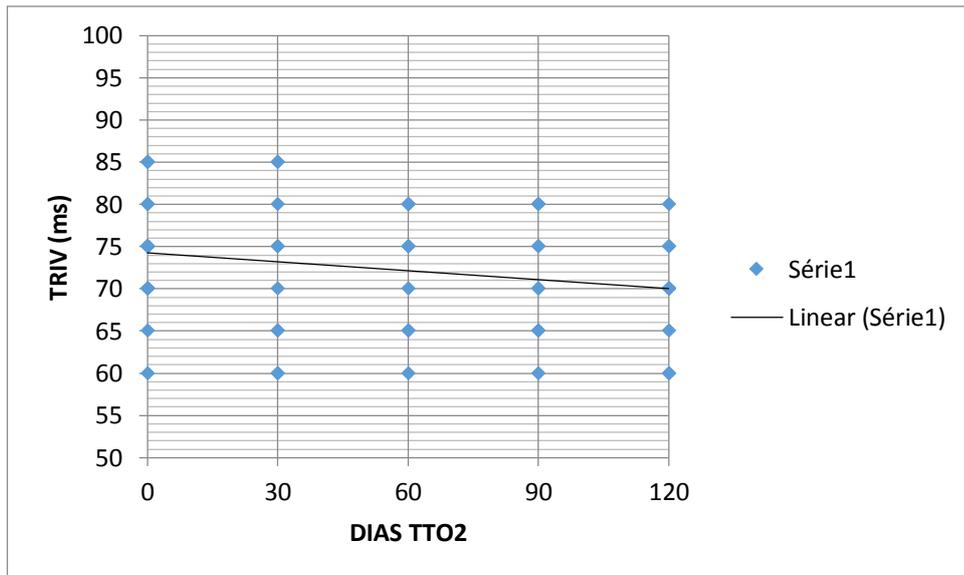
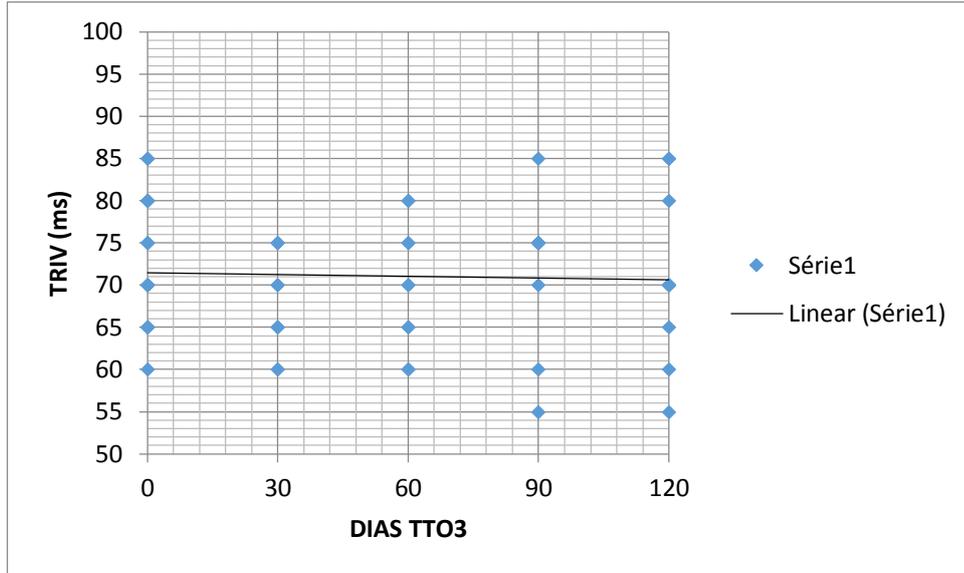


Figura 20 - representação gráfica do TRIV no grupo solução hidroalcoólica



## 8 DISCUSSÃO

As raças mais prevalentes no estudo foram Shih tzu e Teckel, possivelmente devido à maior prevalência dos atendimentos destas raças na rotina atual. A idade média dos cães deste estudo foi de 11,4 anos, corroborando com a pesquisa de Chamas et al., 2011, no qual a média encontrada foi 11,6 anos de idade e de 11,8 descrita por Kamakura, em 2016. Entretanto, a prevalência do sexo do presente estudo diferiu das demais, uma vez que neste houve mais fêmeas que machos, enquanto alguns autores relatam a proporção de 1,5:1 machos em relação as fêmeas (PEDERSEN; HÄGGSTRÖM, 2000).

Os tratamentos da DVMM objetivam minimizar as consequências de sobrecarga volumétrica, redução de pré e pós carga, facilitando o trabalho cardíaco e desta maneira, reduzindo a regurgitação e melhorando o débito cardíaco. No presente trabalho houve redução da pós carga, termo referente a pressão sanguínea que o ventrículo deve superar durante a ejeção. Quando a pós carga é severa a contratilidade miocárdica pode se tornar prejudicada e quando cronicamente instalada leva a redução na taxa de ejeção (CARABELLO, 2000).

Alguns cães do estudo eram hipertensos, atingindo a pressão arterial sistólica de 210 mmHg, o que preconiza o tratamento terapêutico imediato, pois sabe-se que a hipertensão sistêmica tem potencial de causar lesões graves e irreversíveis, principalmente em órgãos alvo, rins, coração, cérebro e olhos, (FINCO, 2004; SANSOM; ROGERS; WOOD, 2004; CARLOS, 2006), porém os cães não apresentavam diagnósticos de hipertensão arterial antes do estudo.

Houve redução da pressão arterial sistólica em 37% com a utilização do *Crataegus* injetável em ratos em estudo clássico da década de 80 (ABDUL-GHANI; AMIN; SULEIMAN, 1987), concordando com estudo de Shatoor, 2013, que também observou redução da pressão arterial média em animais da mesma espécie. No presente estudo também ocorreu redução na pressão arterial sistólica em cães que receberam o medicamento fitoterápico, quando comparados ao grupo placebo. Os animais pertencentes ao grupo *Crataegus* 6 cH apresentaram a média da pressão arterial superior na avaliação basal aos demais grupos, caracterizando hipertensão arterial sistêmica mais evidente, entretanto, no término do estudo, após 120 dias de

terapia, os cães estavam normotensos. Afirmando a redução estatística mais significativa do tratamento homeopático.

Outra característica do medicamento é o efeito inotrópico positivo, ou seja, aumento da força de contração por inibição miocárdica da bomba de Na/K/ATPase, que mantém o potencial de repouso (SCHWINGER et al., 2000). Nesta pesquisa, houve aumento estatisticamente significativo na fração de encurtamento no grupo homeopatia em relação aos demais grupos, sem observação de aumento de diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole no exame ecodopplercardiográfico, descartando a possibilidade de aumento de pré carga. E, confirmando a melhora da função ventricular.

Dados de estudos relatam que in vitro houve aumento da frequência cardíaca, enquanto em vivos ocorreu redução da taxa (AMMON; KAUL, 1994; SHATOOR, 2013). Neste estudo, não houve alteração estatística significativa em relação a frequência cardíaca, devido a oscilação deste parâmetro durante os dias de acompanhamento dos cães.

Holusbarch e colaboradores (2008), indicou a eficácia do *Crataegus* em fases leves a moderadas, em pacientes humanos. Nas fases mais severas, necessitou de doses mais altas para apresentar benefícios limitados. Em estágios iniciais observou melhora no prognóstico da doença e redução dos sintomas. Zick e colaboradores (2008), afirmou que com o uso do espinheiro branco, reduziu a necessidade de associação de diuréticos ao tratamento, entretanto, ele não relacionou queda na progressão da insuficiência cardíaca, mesmo concomitante a alopatia. Nenhum dos cães deste trabalho receberam outros medicamentos para a DVMM, além do medicamento selecionado para a pesquisa e nenhum apresentou evolução da doença ou mudança do estágio, embora o intervalo de pesquisa tenha sido curto para avaliar a progressão da doença.

Todos os tutores administraram os medicamentos, bem como nos animais que recebiam o placebo, da mesma forma e os frascos eram todos iguais, inclusive o rótulo, para reduzir a chance de o tutor não administrar o medicamento conforme recomendado, o que prejudicaria a observação do grupo placebo. Alguns tutores relataram melhora de apetite e nas atividades dos pacientes pertencentes ao grupo homeopático e fitoterápico, embora no estudo não tenha sido proposto um questionário para a observação dos animais.

Em humanos, o uso de *Crataegus* melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e os sintomas, como intolerância a exercícios, conforme demonstrado em estudo realizado por Eggeling e colaboradores (2011), pelo método de angiografia. A fração de ejeção dos cães monitorados pelo ecocardiograma se manteve sem alterações em todos os grupos da pesquisa, não apresentando alteração estatística no período de 120 dias da administração dos medicamentos.

Em pesquisa, Diane e colaboradores (2016), investigaram redução lipídica e efeito cardioprotetor com duas espécies de *Crataegus monogyna* e *Crataegus chryscarpa* em ratos obesos e magros, houve redução de onda E e onda A no grupo tratado com ambas as espécies e redução de massa ventricular e tamanho de átrio esquerdo, comparado aos animais obesos que não recebiam tratamento, além disso, houve redução na fibrose miocárdica no grupo que recebeu o fruto de *Crataegus chryscarpa*. Pelo método de avaliação bidimensional quando o tamanho do átrio esquerdo é comparado com a aorta, não houve redução desta relação, embora este não tenha sido o objetivo da pesquisa.

A Pimobendana é um fármaco com ação vasodilatadora e inotrópica positiva. Aumenta o débito cardíaco, reduz tanto a pré como a pós carga e aumenta a contratibilidade miocárdica, além disso, possui efeito antitrombótico, reduz atividade nervosa simpática, melhora o relaxamento do ventrículo esquerdo e ainda, deprime a produção de óxido nítrico (REMME ET AL., 1994; MATSUMORI; NUNOKAWA; SASAYAMA, 2000), porém Chetboul e colaboradores, 2007, afirmaram que o uso do Pimobendan aumentou o grau do sopro e a fração regurgitante e a longo prazo, 512 dias de uso, em necropsia encontrou-se espessamento de valva mitral, hemorragias focais agudas e infiltração de glicosaminoglicanos em cordas tendíneas.

Os efeitos já descritos do *Crataegus* são semelhantes aos relatados na terapia com o Pimobendan, entretanto, o custo é bem inferior. Além disso, neste estudo os cães tratados com *Crataegus* 6 cH apresentaram redução significativa na pressão arterial sistólica no acompanhamento após 60 dias do início da terapia, diferente do estudo duplo cego realizado por Kamakura em 2016, no qual a Pimobendana e o anlodipino não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação a pressão arterial sistêmica em cães em um intervalo de 60 dias de terapia, correspondente ao término. Corroborando com a pesquisa de Chetboul e colaboradores, 2007, em que a administração do Pimobendan não reduziu a PAS durante 512 dias de tratamento.

Os efeitos adversos da terapia com *Crataegus* são raros, relacionados a vertigem, alteração gastrointestinal e cefaleia (DANIELE et al., 2006), embora exista relato de um homem de 68 anos de idade que apresentou hipersensibilidade multissistêmica e insuficiência renal aguda após o consumo (HOROZ et al., 2008). Risco improvável com a administração da homeopatia, pela diluição do medicamento.

## 9 CONCLUSÃO

Nenhum dos cães apresentou progressão da doença durante o estudo. E, dentro dos 120 dias de administração dos medicamentos não houve alteração em exames laboratoriais, excluindo o efeito de toxicidade durante este período.

A terapia com *Crataegus* apresentou-se benéfica para cães hipertensos e cardiopatas. A fitoterapia com o extrato bruto apresentou resultado estatístico na redução da pressão arterial sistólica. A homeopatia, com *Crataegus oxyacantha* 6 cH, demonstrou redução superior da pressão arterial sistêmica, além de aumentar a fração de encurtamento e o tempo de relaxamento isovolumétrico.

O tratamento não resultou em alteração em relação a frequência cardíaca e a fração de ejeção em nenhum dos grupos do estudo.

O tratamento com o *Crataegus oxyacantha* em cães com doença de valva mitral mixomatosa ainda é pouco estudado, havendo carência de trabalhos publicados a respeito.

Os dados obtidos neste estudo poderão auxiliar em pesquisas futuras para a utilização destas terapias em cães cardiopatas.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT, L. M.; KOVACIC, J. The pharmacologic spectrum of furosemide. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 1, p. 26-39, fev. 2008.

ABDUL-GHANI, A.S; AMIN, R.; SULEIMAN, M. S. Hypotensive Effect of *Crataegus oxyacantha*. **Internal Journal Crude Drug Research**, v. 25, n. 4, p. 215-220, 1987.

AMMON, H.; KAUL, R. Heart circulation mechanism of action of *Crataegus* extract, flavanoid and procyanidin. Part I. History and workings. **Deutsche Apotheker Zeitung**, v.134, p. 433-436, 1994.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada RDC 26 de 13 de maio de 2014. **Diário Oficial da União**. Brasília. Disponível em: <[www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br)>. Acesso em: 05 de março 2019.

ATKINS, C. et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. **ACVIM Consensus Statement - Journal Veterinary Internal Medicine**, v.23, p. 1142-1150, 2009.

ATKINS, C. E.; SNYDER, P. S. Systolic time intervals and their derivatives for evaluation of cardiac function, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, p. 55-63, 1992.

AURIGEMMA, G. P. et al. Noninvasive assessment of left ventricular mass, chamber volume, and contractile function. **Current Problems in Cardiology**, v. 20, n. 6, p. 361-440, 1995.

AUPPERLE, H.; DISATIAN, S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. **Journal Veterinary Cardiology**, v.14, n.1, p. 59-71, 2012.

BAHALL, M. Complementary and alternative medicine usage among cardiac patients: a descriptive study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v 15, n. 100, 2015.

BEARDOW, A. W.; BUCHANAN, J. W. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, n. 7, p. 1023-129, out. 1993.

BONAGURA, J. D. et al. Recommendations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals. Columbia: **International Small Animal Cardiac Health Council**, 1992. 32p.

BONAGURA, J. D.; SHOULBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? **Journal of Small Animal Practice**, v.50, .1, p.12-24, 2009.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 93-101, 2012.

BORGARELLI, M. et al. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal Veterinary Cardiology**, v. 6, p. 25-31, 2004.

BORGARELLI, M. et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n.1, p. 120-128, fev. 2008.

BORGENHAGEN, D. M. et al. The effects of left ventricular load and contractility on mitral regurgitant orifice size and flow in the dog. **Circulation**, v. 56, n.1, p. 106-113, jul. 1977.

BOSWOOD, A. et al. Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC Study – A Randomized Clinical Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 1765-1779, 2016.

BRIXIUS, K. et al. *Crataegus* special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 20, p. 177-184, 2006.

BRUTSAERT, D. L. et al. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. **Progress Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 143, 1985.

BUCHANAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine**, v. 21, p. 75-106, 1977.

BUENO NETO, A. A. et al. Estudo retrospectivo da prevalência de cardiopatias em cães. **Clínica Veterinária**, Ano XXII, n. 129, p. 46-54, jul./ ago. 2017.

CARABELLO, B. A. The pathophysiology of mitral regurgitation. **The Journal of Heart Valve Disease**, v. 9, n. 5, p. 600-608, set. 2000.

CARLOS, C. S et al. Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1106-1115, 2006.

CARVALHO, A. C. B. et al. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, abr./ jun. 2008. Disponível em: <[https://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/situacao\\_registro\\_fitoterapicos.pdf](https://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/situacao_registro_fitoterapicos.pdf)> Acesso em: 12/07/2017.

CARVALHO, A. C. B. et al. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, fev. 2018.

CASTRO, M. G. et al. Estudo retrospectivo ecodopplercardiográfico das principais cardiopatias diagnosticadas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.5, p.1238-1241, 2009.

CFMV - Conselho Federal de Medicina Veterinária, Resolução Nº 662, de 14 de julho de 2000. **Manual de Legislação do Sistema CFMV/CRMVs**. Disponível em: <<http://portal.cfmv.gov.br/uploads/files/Res%20662.pdf>>. Acesso em: 31 de março de 2019.

CHAMAS, P. P. C. et al. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 29, n. 3, p. 214-217, 2011.

CHAMAS, P. P. C. **Estudo de eletrocardiograma ambulatorial, eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) e variabilidade da frequência cardíaca como indicadores de prognósticos na cardiomiopatia arritmogênica de cães Boxer**. 2011. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2011.

CHANG, Q. et al. Hawthorn. **Journal Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 605-612, 2002.

CHETBOUL, V. et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 4, p. 742–753, 2007.

CHETBOUL, V. et al. Short-term efficacy and safety of torasemide and furosemide in 366 dogs with degenerative mitral valve disease: the TEST study. **ACVIM Consensus Statement - Journal Veterinary Internal Medicine**, 2017.

CORRÊA, A. D. et al. *Similia similibus curentur*: notação histórica da medicina homeopática. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 347-351, 1997.

CORRÊA, A. D. et al. *Similia similibus curentur*: revisitando aspectos históricos da Homeopatia nove anos depois. **História, Ciência, Saúde - Manguinhos**, v.13, n.1, p. 13-31, jan./ mar. 2006.

DANIELE, C. et al. Adverse-event profile of *Crataegus* spp.: a systematic review. **Drug Safety**, v. 29, p. 523-535, 2006.

DENNIS, M. O. et al. Echocardiographic assessment of normal and abnormal valvular function in Beagle dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 39, p. 1591-1598, 1978.

DIANE, A. et al. Hipolipidemic and cardioprotective benefits of novel fireberry hawthorn fruit extract in the jcr: la-cp rodent model of dyslipidemia and cardiac dysfunction. **The Royal Society of Chemistry**, 2016.

DISATIAN, S. et al. Interstitial cells from dogs with naturally-occurring myxomatous mitral valve disease undergo phenotype transformation. **Journal Heart Valve Disease**, v. 17, n. 4, p. 402-412, 2008.

EGGELING, T. et al. Baseline severity but not gender modulates quantified *Crataegus* extract effects in early heart failure – A pooled analysis of clinical trials. **Phytomedicine**, v. 18, n. 14, p. 1214-1219, 15 nov. 2011.

ERNST, E. Harmless herbs? A review of the recent literature. **The American Journal of Medicine**, v. 104, p. 170-178, fev. 1998.

FEITOSA, G. S.; CARVALHO, E. N. Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.3, p. 250-254, 2000.

FINCO, D. R. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 289-294, 2004.

FRANÇA, I. S. X. et al. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, n. 2, p.201-208, mar./ abr. 2008.

FU, J. H. et al. Hawthorn leaves flavonoides decreases inflammation related to acute myocardial ischemia/ reperfusion in anesthetized dogs. **Chinese Journal Integrative Medicine**, v. 19, n. 8, p. 582-588, ago. 2013.

GALLO, M. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea: a prospective controlled study. **Archives Internal Medicine**, v. 160, p. 3141-3143, 2000.

GARNCARZ, M. et al. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. **Acta Veterinaria Scandinavica**, n. 55, v. 52, 2013.

GENTIL, L. B.; ROBLES, A. C. C.; GROSSEMAN, S. Uso de terapias complementares por mães e seus filhos: estudo em um hospital universitário. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 1293-1299, 2010.

GOMES, D. L. S. et al. A fitoterapia e a homeopatia como praticas médicas alternativas. **Revista Brasileira Enfermagem**, v. 38, n. 3/4, p. 329-348, jul./ dez. 1985.

GOMPF, R. E. Nutritional and herbal therapies in the treatment of heart disease in cats and dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 41, p. 355-367, nov./ dez. 2005.

GORDON, S. G. et al. Asymptomatic canine degenerative valve disease: Current and future therapies. *Veterinary clinics of North American: Small Animal Practice*, v. 47, n. 5, p. 955-975, set. 2017.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 27, p.1-93, 2006.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da estrutura e da função sistólica ventricular esquerda na hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 3, p. 161-174, 1998a.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 3, p. 175-188, 1998b.

HÄGGSTRÖM, J. PEDERSEN, H. D.; KVART, C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 34, p.1209-1226, 2004.

HAN, R. I. et al. Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. **American Journal Veterinary Research**, v.69, p. 763-769, 2008.

HAYDARI, M. R. et al. A. Antihypertensive effects of hydroalcoholic extract of *Crataegus azarolus subspecies aronia* fruit in the rats with renovascular hypertension: An experimental mechanistic study. **Iranian Journal Medical Sciences**, v. 42, n. 3, p. 266-274, maio 2017.

HOFFMANN, D. Hawthorn: the heart helper. **Alternative and Complementary Therapies**, p. 191 -192, abr./ maio 1995.

HOLUBARSCH, C. J. et al. The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. **Europen Journal of Heart Failure**, v. 10, p. 1255-1263, 2008.

HOROZ, M. et al. *Crataegus orientalis* associated multiorgan hypersensitivity reaction and acute renal failure. **Internal Medicine**, v. 47, p. 2039-2042, 2008.

JAYALAKSHMI, R.; NIRANJALI-DEVARAJ, S. Cardioprotective effect of tincture of *Crataegus* on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. **Journal Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, p. 921-926, 2004.

JUNG, S. W. J. et al. Atrial fibrillation as a prognostic indicator in medium to large sized dogs with myxomatous mitral valvular degeneration and congestive heart failure. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 51-57, 2016.

KAMAKURA, O. N. **Avaliação comparativa dos efeitos do anlodipino e da pimobendana na insuficiência valvar crônica de mitral em cães**. 2016. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2016.

KEENE, B. W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1-14, mar. 2019.

KIM, S. H. et al. Procyanidins in *Crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta, **Life Sciences**, v. 67, n. 2, p. 121-131, 2000.

LACAILLE-DUBOIS, M. A. et al. Search for potential Angiotensin Converting Enzyme (ACE) - inhibitors from plants. **Phytomedicine**, v.8, n. 1, p. 47-52, 2001.

LORD, P. et al. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 210-218, 2010.

MAKDESSI, S. et al. Protective effect of *Crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. **Basic Research in Cardiology**, v. 94, n. 2, p. 71-77, abr. 1999.

MARASSI, C. G.; ROSSI, A. Phytotherapeutic approaches. **European Handbook of Dermatological Treatments**, p.1481-1485, 2015.

MARINHO, M. L. A utilização de plantas medicinais em medicina veterinária: um resgate do saber popular. **Revista Brasileira Plantas Medicinai**s, Botucatu, v. 9, n. 3, p. 64-69, 2007.

MELE, D. et al. Anatomic M-mode: A new technique for quantitative assessment of left ventricular size and function. **American Journal Cardiology**, v. 81, n. 1, p. 82-85, 1998.

MIRSKY, I.; PASIPOULARIDES, A. Clinical assessment of diastolic function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 32, n. 2, p. 291-318, jan./ fev. 1990.

MULLER, A. et al. *Crataegus* extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular myocytes. **Planta Medica**, v. 65, p. 335-339, 1999a.

MULLER, A. et al. *Crataegus* extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. **Phytomedicine**, v. 3, n. 3, p. 257-261, 1996b.

MUZZI, R. A. L. et al. Regurgitant jet area by doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. **Journal Veterinary Cardiology**, v. 5, n.2, p. 33- 38, nov. 2003.

MUZZI, R. A. L. et al. Doença crônica da valva mitral em cães: avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 2, Belo Horizonte, abr. 2009.

NASCIMENTO, D. F. et al. A. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 261-268, jan./ mar. 2009.

NAKAYAMA, T. et al. Mitral valve protrusion assessed by use of B-mode Echocardiography in dogs with mitral regurgitation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, p. 791-797, 1996.

NICOLETTI, M. A. et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Revista Infarma**, v. 19, n. 1/2, p. 32-40, 2007.

PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖN, J. Mitral valve prolapse in the dog: A model of mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**, n. 47, p. 234-243, 2000.

PEREIRA, A. I. S. **A abordagem homeopática aplicada na prática clínica veterinária: um estudo retrospectivo**. 2012. Dissertação (Mestrado) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2012.

PEREIRA, G. G. et al. Evaluation of left ventricular diastolic echocardiographic parameters in healthy dogs by pulsed-wave Doppler. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, n. 29, v. 4, p. 291-294, abr. 2009.

PORSANI, M. Y. H. et al. Uso de vitamina E e ômega 3 no tratamento de caquexia cardíaca secundária à Insuficiência cardíaca congestiva. **Jornal Brasileiro de Ciência Animal**, v. 8, n. 15, p. 615-637, 2015.

POUCHELON, J. L. et al. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: A retrospective study of 141 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 905-914, 2008.

QUADROS, A. P. O. et al. Fruit extract of the medicinal plant *Crataegus oxyacantha* exerts genotoxic and mutagenic effects in cultured cells. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, part A, v. 80, p. 161-170, 2017.

SANSOM, J.; ROGERS, K., WOOD, J. L. Blood pressure assessment in healthy cats and cats with hypertensive retinopathy. **American Journal Veterinary Research**, v. 65, p. 245-252, 2004.

SANTOS, G. F. et al. Uso da homeopatia em animais de estimação por tutores brasileiros. In: **Anais de Trabalho Científicos**, 7º. CBHV, 2016.

SARGENT, J. et al. Assessment of mitral regurgitation in dogs: comparison of results of echocardiography with magnetic resonance imaging. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, p. 641-650, p. 2015.

SCHWINGER, R. H. et al. *Crataegus* special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP- independently. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 35, n. 5, p. 700-707, 2000.

SHATOOR, A. S. In vivo hemodynamic and electrocardiographic changes following *Crataegus aronia syn. Azarolus* (L) administration to normotensive Wistar rats. **Saudi Medical Journal**, v. 32, n. 2, p. 123-134, fev. 2013.

SHATOOR, A. S. et al. Effect of hawthorn (*Crataegus aronia syn. Azarolus* (L) on platelet function in albino Wistar rats. **Thrombosis Research**, v. 130, p. 75-80, 2012.

SHOBER, K. E. et al. Detection of congestive heart failure in dogs by doppler echocardiography. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 1348-1368, 2010.

SOARES, E. C. et al. Chronic valvular disease: correlation between clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic aspects in dogs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 4, p.436-441, 2005.

TEIXEIRA, M. Z. Homeopatia: Desinformação e Preconceito no Ensino Médico. **Revista Brasileira De Educação Médica**, v. 31, n. 1, p. 15-20, 2007.

TEIXEIRA, M. Z. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. **Revista Médica**, São Paulo, v. 85, n. 2, pag. 30-43, abr./ jun. 2006.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289-306, abr./ jun. 2006

VALE, N. B. A. Farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna anestesiologia?. **Revista Brasileira Anestesiologia**, v. 52, n. 3, p. 368-380, 2002

VERMA, S. K. et al. *Crataegus oxyacantha* - a cardioprotective herb. **Journal of Herbal Medicine and Toxicology**, v. 1, n. 1, p. 65-71, 2007.

WAGNER, H.; GREVEL, J. Cardioactive drugs IV. Cardiotonic amines from *Crataegus oxyacantha*. **Planta Medica**, v. 45, n. 2, p. 98-101, jun. 1982

WANG, J.; XIONG, X.; FENG, B. Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 16p.

WEIHMAYR, T.; ERNST, E. Therapeutic effectiveness of *Crataegus*. **Fortschr Med.**, v. 114, n. 1-2, p. 27-29, 1996.

WYNN, S. G.; MARSEND, S. **Manual of Natural Veterinary Medicine Science and Tradition**. St. Louis: Mosby, 2003.

ZICK, S. M. et al. 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**, v. 10, n. 6, p. 587-593, jun. 2008.