



FIGURA 1. Esteva (*Cistus ladanifer* L.).
Foto: Foto: B. Vanaclocha.

Possibilidades terapêuticas da esteva (*Cistus ladanifer* L.)

Kátia Rosa Lourenço ^a

Maria do Céu Costa ^{a,b,c}

Maria Lúcia Palma ^{a,b,c}

^a CBIOS-Research Centre for Biosciences & Health Technologies, Universidade Lusófona, Lisboa, Portugal

^b ERISA - Escola SUPERIOR DE SAÚDE Ribeiro Sanches, Lisboa

^c SPFito - Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e de Fitoterapia

Endereço para correspondência:

Kátia Rosa Lourenço

CBIOS-Research Centre for Biosciences & Health Technologies, Universidade Lusófona, Campo Grande, 376

1749-024 Lisboa, Portugal

katiarosalourenco@gmail.com

Resumo

Cistus ladanifer L. (*Cistaceae*), vulgarmente designado esteva, é um arbusto espontâneo da região mediterrânica ocidental, que se estende desde Marrocos e Portugal até à Costa Azul e Argélia.

De composição complexa, os produtos à base de *C. ladanifer* L. (extratos, *labdanum* e óleo essencial) apresentam propriedades farmacológicas que tornam interessante o seu estudo mais aprofundado com vista a aplicação futura. Não havendo monografia comunitária publicada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA – European Medicines Agency) sobre esta planta nem outros documentos de referência, torna-se de grande importância analisar o contexto fitoterapêutico de *Cistus ladanifer* L. e iniciar o trabalho no sentido de preencher esta lacuna.

Tendo por objetivo uma primeira sistematização da informação relativamente à caracterização, habitat e distribuição geográfica da esteva, assim como a informação relativamente aos estudos de bioatividade publicados, são apresentados os produtos derivados de *Cistus ladanifer* e analisada a sua constituição, maioritariamente formada por compostos fenólicos; compostos terpénicos; lípidos e vitaminas. São apresentadas as indicações descritas na medicina tradicional e os efeitos farmacológicos com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, de onde se destacam a ação antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiprotzoária, antiagregante plaquetária, antidepressiva, antiespasmódica, anti-hipertensiva e imunomoduladora.

Palavras-chave

Cistus ladanifer L., *labdanum*, esteva, óleo essencial, compostos fenólicos, compostos terpénicos, antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiprotzoária, antiagregante plaquetária, antidepressiva, antiespasmódica, anti-hipertensiva, imunomoduladora.

Posibilidades terapéuticas de la jara pringosa (*Cistus ladanifer* L.)

Resumen

Cistus ladanifer L. (Cistaceae), comúnmente llamado jara pringosa, es un arbusto espontáneo de la región mediterránea occidental, que se extiende de Marruecos y Portugal hasta la Costa Azul y Argelia.

Los preparados obtenidos de *C. ladanifer* L. (extratos, aceite esencial y lábdano) tienen una composición compleja y presentan propiedades farmacológicas que sugieren posibles aplicaciones terapéuticas. Ante la ausencia de monografía comunitaria de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency) o de otros documentos de referencia, es de gran importancia la realización de trabajos que completen la necesaria información sobre *C. ladanifer*.

El presente trabajo está destinado a proporcionar información acerca de la caracterización, hábitat, distribución geográfica de la jara pringosa y los estudios publicados acerca de su bioactividad. También se presentan los preparados obtenidos de *C. ladanifer* y se analiza su composición, mayoritariamente formada por fenoles, terpenos, lípidos y vitaminas. Se presentan los usos descritos en la medicina tradicional, así como los efectos farmacológicos basados en estudios *in vitro* e *in vivo*, destacando las acciones antioxidante, antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana, antifúngica, antiprotozoaria, antiagregante plaquetaria, antidepressiva, antiespasmódica, inmunomoduladora y antihipertensiva.

Palabras clave

Cistus ladanifer L., *labdanum*, Jara pringosa, aceite esencial, compuestos fenólicos, compuestos terpénicos, antioxidante, antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana, antifúngica, antiprotozoaria, antiagregante, antidepressiva, antiespasmódica, antihipertensiva, inmunomoduladora.

Introdução

Os produtos naturais foram ao longo do tempo um recurso fundamental para os cuidados primários de saúde. Atualmente continuam a contribuir para a síntese de novas moléculas com atividade farmacológica e, mesmo nos países industrializados, o uso de plantas com propriedades medicinais tem vindo a aumentar.

Cistus ladanifer L. (Cistaceae) é um arbusto espontâneo da região mediterrânica ocidental (desde Portugal e Marrocos até à Costa Azul e Argélia ⁽¹⁾) vulgarmente conhecido em Portugal como “esteva”. De composição complexa, os pro-

Therapeutic possibilities of the rockrose (*Cistus ladanifer* L.)

Abstract

Cistus ladanifer L. (Cistaceae), commonly referred as rockrose, is a spontaneous shrub of western Mediterranean region, from Morocco and Portugal to French Riviera and Algeria.

With complex composition, the preparations based on *C. ladanifer* (extracts, essential oil and *labdanum*) show pharmacological properties that make it interesting its future application. The absence of community monograph on this plant from the European Medicines Agency (EMA) or other reference documents makes of great importance to compile and analyze the existing information on *C. ladanifer*.

This work is intended to provide information regarding characterization, habitat, and geographical distribution of rockrose, as well as on the bioactivity studies published. In addition, the herbal preparations obtained from *C. ladanifer* are also described, together with its composition, mainly formed by phenols, terpenes, lipids and vitamins. The uses described in traditional medicine and the pharmacological effects based on *in vitro* and *in vivo* studies are also reported, thereby highlighting the antioxidant, antitumor, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, anti-protozoal, anti-aggregating, antidepressant, antispasmodic, immunomodulatory and antihypertensive actions.

Keywords

Cistus ladanifer L., *labdanum*, rockrose, essential oil, phenols, terpenes, antioxidant, antitumor, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, anti-protozoal, anti-aggregating, antidepressant, antispasmodic, antihypertensive, immunomodulatory.

ductos à base de *Cistus ladanifer* L. (extratos, *labdanum* e óleo essencial) com propriedades farmacológicas conhecidas tornam interessante a investigação mais aprofundada da sua aplicação futura. Em vários países as plantas são largamente utilizadas pela população devido ao seu baixo custo, acessibilidade e experiência ancestral. Seguir o exemplo de Espanha (maior produtor mundial de produtos à base de *Cistus ladanifer* L.) e tirar partido desta fonte subvalorizada e pouco explorada pode ser vantajoso para a agricultura e economia Portuguesas. Na verdade, o *Cistus ladanifer* foi divulgado como uma das plantas mais citadas

na utilização etnofarmacológica em Espanha, para perturbações do sistema respiratório e do sistema músculo-esquelético, na sequência de um projeto europeu que abrangia a área do mediterrâneo ⁽²⁾.

Os compostos naturais podem ser encarados como uma mistura de princípios ativos. A complexidade da composição dos produtos à base de esteva torna difícil a determinação do(s) agente(s) responsável por cada ação. A ação sinérgica dos constituintes parece superar as ações isoladas de cada um dos compostos. No entanto, antes da utilização clínica eficaz da esteva será, ainda necessária a realização de mais estudos, que permitam identificar quais os compostos responsáveis pelas atividades farmacológicas, quais os mecanismos de ação envolvidos quais as doses efetivas, bem como a sua toxicidade, possíveis interações e efeitos secundários. Não havendo monografia comunitária sobre esta planta publicada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA – European Medicines Agency) nem em outros documentos de referência, torna-se de grande importância iniciar o trabalho no sentido de preencher esta lacuna.

Este artigo tem por objetivo apresentar informação bem documentada relativamente à caracterização, habitat e distribuição geográfica da esteva, passando pela apresentação dos produtos derivados de *Cistus ladanifer* L. e sua constituição, maioritariamente formada por compostos fenólicos; compostos terpénicos; lípidos e vitaminas. São apresentadas as indicações descritas na medicina tradicional e indicações com base científica suportadas por estudos *in vitro* e *in vivo* como: ação antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiprotzoária, antiagregante plaquetária, antidepressiva, antiespasmódica, anti-hipertensiva e imunomoduladora.

Caraterização, habitat e distribuição geográfica

Os arbustos cobrem uma área de 1,9 milhões de hectares de terra em Portugal o equivalente a 22% da superfície do país ⁽³⁾. Sendo um arbusto, a espécie *Cistus ladanifer* L. contribui para estes dados mas, a sua percentagem específica não está determinada ⁽³⁾.

A esteva encontra-se impregnada com uma substância pegajosa vulgarmente conhecida como ládano, lãbdano ou *labdanum* que tem odor forte e dá um aspeto brilhante à planta ⁽⁴⁻⁶⁾. É um arbusto frequente em solos áridos e ácidos com presença de xistos e outras rochas silíceas ^(5, 7-12), desenvolvendo-se num vasto gradiente de latitude, tipo de solo e ambientes climáticos diversos, sendo capaz



FIGURA 2. Esteva (*Cistus ladanifer* L.). Foto: Salvador Cañigueral.

de suportar elevada radiação, baixas e altas temperaturas, escassez de água, baixo conteúdo de matéria orgânica no solo, elevada concentração de elementos vestigiais e baixo pH ^(4, 13-19).

Cistus ladanifer é uma espécie colonizadora sem especificidade para o tipo de solo. Como se adapta facilmente em solos muito degradados é uma espécie pioneira na reflorestação de áreas que foram sujeitas a incêndios recentes, as sementes são resistentes e caracterizadas pela existência de uma dormência física, longevidade e pequeno tamanho persistindo no solo. A dormência é quebrada pelo calor dos fogos no solo e a germinação ocorre na estação seguinte ^(4, 5, 8, 11, 13, 16, 17, 19-22).

A esteva inibe o crescimento de outras plantas por restrição do crescimento das partes aéreas e inibição da germinação. Esta ação de inibição forte é devida ao seu exsudado e ao seu efeito alelopático. Este efeito é defini-

do como a influência que uma planta exerce numa outra, maioritariamente através de meios químicos, substituindo-a nas condições naturais. Esta capacidade pode levar a problemas ambientais nomeadamente na biodiversidade. A biodiversidade da flora encontrada em espaços habitados por *C. ladanifer* L. é marcadamente inferior quando comparada com espaços adjacentes onde esta planta não existe. No entanto, a melhoria da qualidade dos solos degradados é promovida quer pela fitorremediação quer pela fitoestabilização permitindo o crescimento de outras espécies ^(5, 11, 12, 15-17, 19, 20, 23, 24).

Geograficamente a esteva está muito difundida na região Mediterrânica nomeadamente na Península Ibérica, Sul de França (Côte d'Azur), Itália (Sicília), norte de Marrocos, norte da Argélia, Ilhas Canárias (Gran Canária), Grécia e Turquia. Arbusto endémico na região Ibérica, em Portugal podem encontrar-se grandes extensões de terreno com esteva de norte a sul do país, sendo predominantes no sul ^(4, 7, 9, 10, 21, 25-30) entre Sines e Tanganhena, no Baixo Alentejo, até Sagres, Algarve ⁽¹⁾.

Material vegetal

São usadas partes aéreas e caules para produção de extratos, obtenção de exsudado e de óleo essencial.

Composição qualitativa e quantitativa

Na preparação dos extratos são vários os aspetos que devem ser considerados, nomeadamente, a parte da planta a utilizar (inteira ou partes), a utilização de material seco ou fresco, as quantidades de planta e os métodos de obtenção, entre outros. Podem ser usados como solventes o etanol, o metanol, mas a água é o solvente preferencial por razões ambientais e ecológicas ⁽⁵⁾. São vários os processos de extração aquosa, extração etanólica e extração metanólica descritos na literatura, variam na origem e quantidade de planta utilizada, quantidade de solvente, temperatura de extração, rendimento e métodos de secagem ^(5, 11, 27, 30-37). Os extratos aquosos secos apresentam-se com cor castanha, solúveis em água e odor agradável ⁽⁵⁾. O extrato aquoso das partes aéreas de *Cistus ladanifer* apresenta abundância de taninos hidrolisáveis derivados dos ácidos gálico, elágico e galágico, compostos da família das elagitaninas (punicalina, isómeros de punicalagina, galato de punicalagina e glucose-D-hexahidroxidifenilo), está também presente cornusina B e, em menor quantidade, flavonóides (existindo na forma aglicona, na forma metilada e na forma de glicosídeos). Aos solos mais mineralizados



FIGURA 3. *Cistus creticus*. Foto: Jörg Hempel.

está associada maior quantidade de elagitaninas. Estudos comparativos entre espécies mostram que *C. ladanifer* L. apresenta maior concentração de elagitaninas que as outras espécies analisadas (*C. laurifolius*, *C. monspeliensis*) ^(11, 21) e que extratos obtidos com acetona contêm maiores quantidades de constituintes fenólicos e de flavonóides, o que pode estar relacionado com a maior capacidade da acetona na extração destes constituintes ⁽³⁸⁾.

Ao género *Cistus* pertencem plantas arbustivas produtoras de *labdanum* entre as quais se destacam as seguintes espécies *C. ladanifer* (FIGURAS 1, 2, 6), *C. creticus* (FIGURA 3), *C. cypricus* (FIGURA 4) e *C. monspeliensis* ^(4, 39). O *labdanum* ou lábdano é uma resina aromática libertada pelas folhas. Toda a planta se encontra recoberta por este exsudado de resina aromática. Na esteva o exsudado representa 8-15% da massa seca das folhas ^(40, 41). O exsudado pode ser extraído a partir das folhas e caules, sendo a sua secreção mais abundante nas folhas maduras colhidas nos meses de Verão ⁽⁴¹⁾. São vários os processos de obtenção

de *labdanum* descritos na literatura, variam na origem da planta, quantidade de planta utilizada, quantidade de solvente, temperatura de extração, rendimento e métodos ^(7, 42-45). O *óleo de labdanum* é um produto diferente que é obtido pela destilação do exsudado da planta e é constituído maioritariamente por compostos resultantes da oxidação de diterpenos ⁽⁴⁵⁾. São comercializados dois tipos de derivados do exsudado: resinóides e absolutos, para utilização em perfumaria ⁽⁴²⁾. *Labdanum* tem odor típico resultante da degradação dos diterpenos ⁽⁴⁵⁾, é uma substância resinosa com odor agradável de cor verde-escuro e sabor amargo ⁽⁶⁾. O *labdanum puro* é uma massa de vários tamanhos e pesos, muito escuro na face externa (preto), cinzento no interior; consistência de gesso, no entanto, torna-se adesivo quando trabalhado; odor agradável e balsâmico como o âmbar; sabor acre; muito inflamável ^(46, 47). O *labdanum comum* existe em peças espirais contorcidas, luminoso, poroso, verde-escuro; duro e quebradiço, diferente do *puro* pois não amolece; é menos inflamável; o sabor e odor são semelhantes ao *puro*; com matéria orgânica visível à vista ^(46, 47). O *labdanum* tem composição complexa e dependente do tipo de solvente utilizado na sua obtenção. Existe grande quantidade de compostos resinóides com elevado peso molecular, óleo essencial (1%), ácidos aromáticos, triterpenóides e mucilagens ⁽⁷⁾.

O óleo essencial pode ser separado por arrastamento de vapor a partir do *labdanum* ou a partir das partes aéreas floridas ⁽⁷⁾. Em Espanha, o maior produtor de óleo essencial de *C. ladanifer* L., este é obtido por hidrodestilação ou destilação a vapor das folhas e dos caules ⁽⁴⁵⁾. São vários os processos de obtenção de óleo essencial descritos na literatura, variam na origem da planta, quantidade de planta utilizada, quantidade de solvente, temperatura de extração, e rendimento ^(8, 36, 45). Óleo essencial (de folhas e caules) apresenta odor abauilhado, resinoso, frutado; líquido; cor laranja amarelado ⁽⁴²⁾. A composição é complexa e dependente de vários fatores como: data da colheita do material, origem da planta (localização geográfica), plantas secas ou frescas e partes utilizadas ⁽⁴⁵⁾. O óleo essencial é constituído maioritariamente por monoterpenos, contém também compostos diterpénicos e compostos sesquiterpénicos ^(7, 8, 12, 45). A composição do óleo essencial publicada na literatura mostra que existem dois tipos de óleos: um, em que o composto principal é o α -pineno, e outro cujo composto principal é o viridiflorol. Ambos são usados em Perfumaria ⁽⁴⁵⁾.



FIGURA 4. *Cistus cyprus*. Foto: Magnus Manske.

Os produtos derivados de *Cistus ladanifer* L. têm composição complexa ⁽⁵⁾ (FIGURA 6), constituídos por compostos fenólicos, compostos terpénicos, lípidos e outros compostos.

Os compostos fenólicos, encontrados principalmente nos extratos de *Cistus ladanifer* L., existem também no exsudado. Estão presentes em 38,44 mg/g nos extratos metanol/água (80:20) ⁽³⁷⁾.

Os flavonóides e seus derivados ^(23, 27, 29, 30, 32, 48) foram detetados em valores médios de 4 mg/g nos extratos metanol/água (80:20) ⁽³⁷⁾. As condições climatéricas produzem variações na composição de flavonoides, ocorrendo o teor máximo em folhas colhidas no mês de Agosto. Nos meses de Verão a planta está exposta simultaneamente a diversos fatores de *stress* (níveis de radiação ultra violeta altos, temperaturas altas e secas) que sinergicamente induzem a síntese de flavonóides. Esta síntese pode ser vista como um mecanismo de defesa da planta para as condições externas extremas ^(40, 41, 44). Estão presentes: apigenina e seus derivados, miricetina e seus derivados, quercetina e seus derivados, isorametina e seus derivados, canferol e seus derivados, epigallocatequina e galocatequina ^(5, 11, 33, 35, 37, 41, 49-52).

Está presente o ácido elágico e seus derivados em 30,34 mg/g nos extratos metanol/água (80:20) ⁽³⁷⁾. São identificados isómeros de punicalagina, galato de punicalagina ($8,10 \pm 0,31$ mg/g de extrato), punicalina, ácido galágico, ácido elágico ($7,89 \pm 0,29$ mg/g de extrato) cornusina B e outras elagitaninas que contribuem com $3,5 \pm 0,02\%$ (m/m) ^(5, 11, 33, 35, 37, 48).

Entre os ácidos fenólicos e seus derivados presentes em 3,96 mg/g nos extratos metanol/água (80:20) ⁽³⁷⁾ destaca-se o ácido gálico ($0,242 \pm 0,004\%$ (m/m)). O ácido gálico é precursor de muitos taninos encontrados em quantidade significativa relativamente ao total de matéria seca (6,8%) ^(5, 11, 27, 32, 35, 37, 48). O betulosido é dos taninos descritos ⁽³³⁾. A concentração de taninos nas plantas não está apenas relacionada com a espécie mas também com a fertilidade do solo, pH, intensidade luminosa, idade da planta e temperatura ⁽⁵⁾.

Detetada a presença de ácido quínico nos extratos aquosos ⁽¹¹⁾ e de hexahidroxidifenol (HHDP) e seus derivados nos extratos aquosos. O HHDP é um precursor espontâneo do ácido elágico ⁽¹¹⁾.

Os compostos terpênicos existem principalmente nos extratos de *Cistus ladanifer* L., e também no óleo essencial ^(5, 11, 14, 44).

Foram encontrados os hidrocarbonetos monoterpênicos α -pineno, canfeno, *p*-cimeno, limoneno, γ -terpineno, β -pineno, α -terpineno, ledeno, mirceno, sabineno, *p*-cimene-no, felandreno e tujona ^(7, 8, 12, 20, 30, 32, 45, 53) e monoterpênos oxigenados: 1,8-cineol, α -canfolenal, *trans*-pinocarveol, cânfora, 2(10)-pinen-3-ona, *p*-menta-1,5-dien-5-ol, *cis*-pinocanfona, terpinen-4-ol que contribui para odor floral do tipo picante, *p*-cimen-8-ol, α -terpineol, mirtenal, verbenona, *cis*-ocimenona, a presença de mirtenol, carvona, acetato de bornilo e borneol são associados ao odor fresco, além de carvacrol, acetato de mirtenilo, *trans*-carvilo-acetato, carveol, cubebano-11-ol, γ -terpineol, timol, nerol, geraniol, fenchona e pinocarvona. A 2,2,6-trimetilciclohexanona foi associada à fragrância da planta, e a 2,2,6-trimetilciclohexa-2-enona associada ao odor amadeirado ^(7, 8, 12, 30, 32, 45, 53).

Presentes hidrocarbonetos sesquiterpênicos como: ciclo-sativeno, α -copaeno, aromadendreno, viridifloreto, α -calacoreno e δ -cadineno ^(7, 12, 45). Sesquiterpenos oxigenados como: palustrol, espatulenol, viridiflorol que contribui para odor floral, ledol, 1-*epi*-cubenol, murola-4.10(14)-dieno-1- β -ol, sclareolido, óxido de cariofileno, globulol e blumenol ^(8, 12, 30, 32, 45).

Presença de compostos diterpênicos nomeadamente: ácido 6-acetoxi-7-oxo-8-labden-15-oico; ácido 7-oxo-8-labden-15-oico e ácido oxocativico ^(7, 12, 20). Ocorre variação nos teores destes compostos de forma sazonal sendo máximos no Inverno (baixas temperaturas) e mínimos no Verão, contrariamente ao observado para os flavonóides. O *stress* produzido pela água não parece ter influência nos teores

dos diterpenos igualmente um efeito diferente do ocorrido para os flavonóides. Esta diferença de teores sazonais parece ser um mecanismo de defesa da planta ⁽⁴⁴⁾. Presentes também ladaníol, labdadienol e ácido labdanólico ^(7, 33).

Também são encontrados aldeídos como o aldeído α -canfolênico e citral; cetonas como acetofenona e verbenona; compostos aromáticos como o álcool aromático 2-feniletanol associado ao aroma floral; ésteres; alcanos; óxidos como ambrox e compostos triterpênicos como as saponinas ^(12, 27, 45, 53).

Os lípidos presentes são ácidos gordos saturados, monoinsaturados e polinsaturados. O ácido eicosadienóico é o ácido gordo mais abundante seguido do ácido araquídico e ácido α -linolênico; também estão presentes esteróides ^(5, 8, 29). Os lípidos constituem 10,5% do peso seco das sementes. Os triglicéridos são os lípidos que aparecem em maior quantidade contribuindo com $75 \pm 5,2\%$, seguindo-se os esteróides com 18% e fosfolípidos, 5%. Os ácidos gordos

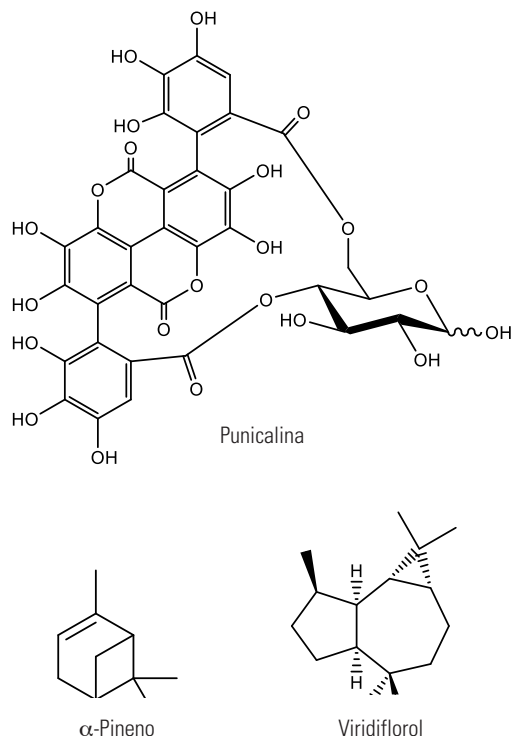


FIGURA 5. Principais constituintes da esteva.

dominantes são o ácido linoleico ($47,5 \pm 5,7\%$), ácido palmítico ($21,5 \pm 3,4\%$), ácido linolénico ($13,7 \pm 3,7\%$) e ácido oleico ($12,4 \pm 5,3\%$)⁽⁵⁴⁾.

Outros compostos como vitaminas (tocoferol e ácido ascórbico)⁽²⁹⁾ além de alcalóides e poliacetilenos estão presentes nos extratos de *Cistus ladanifer* L.^(5,11) bem como os açúcares frutose, glucose, sucrose e rafinose⁽²⁹⁾.

Indicações descritas na medicina tradicional

Utilizados preparados de *Cistus ladanifer* (extratos, pomadas) na medicina tradicional com actuação em diferentes sistemas:

- Sistema nervoso central como sedativo^(4, 33, 55), anti-inflamatório usado topicamente no tratamento da dor, reumatismo e na dor de cabeça.^(4, 29, 37, 55, 58)
- Aparelho digestivo como antagástrico, como antiácido, contra a flatulência, como purgativo, como antiespasmódico, como antidiarreico e na disenteria.^(4-6, 27, 29-31, 37, 46, 47, 56-59)
- Anti-infeccioso como antifúngico, antibacteriano, antisséptico.^(5, 30, 33)
- Na pele para desinfetar feridas, queimaduras, frieiras, adstringente e outros problemas de pele^(5, 29, 37, 53, 55, 58). Flor de murta + alecrim + esteva fervida + azeite + cera virgem é uma receita tradicional de pomada para feridas⁽⁵³⁾.
- Aparelho respiratório como expetorante, nomeadamente no catarro.^(5, 27, 46, 47)
- No sistema sanguíneo como hemostático⁽³³⁾.
- Em outras situações nomeadamente: problemas da próstata⁽⁵⁵⁾, secreção ocular⁽⁵⁸⁾, ouvidos tapados⁽⁵⁸⁾ e desconforto menstrual^(5, 27, 59).

Estudos de bioatividade e farmacológicos

São vários os estudos de bioatividade e farmacológicos existentes referentes à esteva. Estudos *in vitro* relativamente às atividades antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiprotzoária e antiagregante plaquetária; e, estudos *in vivo* relativos às atividades antidepressiva, antiespasmódica, anti-hipertensiva e imunomoduladora.

Atividade antioxidante

Andrade D. *et al.*⁽³⁸⁾ estudaram a atividade antioxidante da esteva. Foi avaliada e comprovada a atividade pelo método 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). O estudo foi levado a cabo com extratos de acetona/água (60:40) e etanol (95%)

sendo o ratio de planta/solvente de 1:20 e 1:10 respetivamente⁽³⁸⁾.

A TABELA 1 mostra que o extrato de acetona tem maior conteúdo fenólico e de flavonóides. Tal facto pode estar relacionado com a maior quantidade de compostos que são extraídos pelo solvente. A maior capacidade antioxidante ocorre com o extrato de etanol ($EC_{50} = 7,85 \mu\text{g/mL}$) sendo 2,15 vezes superior à do Trolox, um antioxidante de referência. De acordo com estes resultados não parece que o conteúdo de compostos fenólicos e/ou flavonóides esteja diretamente relacionado com a atividade antioxidante. Os dados sugerem que existe um composto apenas extraído pelo etanol e que é responsável pela grande atividade antioxidante. Contudo, são necessários mais estudos para isolar e identificar este composto químico e melhor compreender o mecanismo de captação dos radicais livres⁽³⁸⁾.

Amensour M. *et al.*⁽³⁰⁾ estudaram a atividade antioxidante da esteva com extratos de metanol e etanol (100 mL solvente/25g planta) pelo método DPPH, método ATBS (Radical Cation Decolorization Assay), método do poder redutor, método da atividade quelante de metais e pelo teste TBARS (Thiobarbituric Reactive Substances Test)⁽³⁰⁾.

Os resultados apresentados na TABELA 2 mostram que, na concentração de 250 $\mu\text{g/mL}$ o extrato de metanol tem maior percentagem de inibição de radicais DPPH (87,72%). A ação antioxidante obtida é semelhante à do Trolox e à do ácido ascórbico. Os dados apresentados pelos autores sugerem um efeito dependente da dose. Pelo método ATBS, o extrato de metanol exibiu praticamente duas vezes mais atividade antioxidante que o extrato de etanol (100% e 55,52% respetivamente) na mesma concentração de extrato (1000 $\mu\text{g/mL}$). Relativamente ao teste do poder redutor o extrato de metanol mostrou maior absorvência, significando maior poder redutor do extrato numa concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$ e, consequentemente, maior atividade antioxidante. No teste da atividade quelante de metais, o extrato de metanol obteve maior percentagem quando comparado com o extrato de etanol na mesma concentração sendo 73,15% e 36,68% respetivamente. No teste TBARS o extrato de metanol mostrou mais uma vez melhor ação antioxidante que o extrato etanólico com quantidade de 0,5 mg/mL capaz de produzir 50% de inibição da oxidação fosfolipídica⁽³⁰⁾.

A peroxidação lipídica leva ao desenvolvimento de ranços nos alimentos e perdas nutricionais com deterioração dos mesmos. Os resultados obtidos pelos extratos no teste

	Conteúdo fenólico total (mg GAE/g extrato de planta) ^a	Conteúdo em flavonóides (mg QE/g extrato de planta) ^b	EC ₅₀ (µg/mL) ^c
Extrato acetona/água	334,46 ± 31,83	23,37 ± 0,67	39,51
Extrato etanol	255,19 ± 7,12	20,50 ± 0,77	7,85
Trolox	-	-	16,88

^a Conteúdo fenólico total dos extratos em termos de equivalentes de ácido gálico

^b Conteúdo de flavonóides em termos de equivalentes de quercetina

^c Quantidade de extrato necessária para obter 50% de inibição dos radicais livres DPPH

TABELA 1. Caracterização dos extratos de acetona e etanol ⁽³⁸⁾.

	Teste DPPH	Teste ATBS	Teste Poder redutor	Capacidade quelante de metais	Teste TBARS
Extrato metanol	87,72 ^a	100 ^b	1,47 ^c	73,15 ^d	0,5 ^e
Extrato etanol	50,10 ^a	55,52 ^b	0,4 ^c	36,68 ^d	< 1 ^e

^a Percentagem de inibição de formação de radicais DPPH com concentração de extrato = 250 µg/mL

^b Percentagem de inibição dos radicais ATBS com concentração de extrato = 1000 µg/mL

^c Absorvência a 700 nm com concentração de extrato = 1000 µg/mL

^d Percentagem de capacidade quelante de metais com concentração de extrato = 5000 µg/mL

^e EC₅₀ mg/mL, quantidade de extrato necessária para obter 50% de inibição da oxidação fosfolipídica

TABELA 2. Caracterização dos extratos de metanol e etanol ⁽³⁰⁾.

TBARS sustentam o seu uso como agente preventivo da formação de radicais livres que causam a oxidação lipídica em alimentos e sistemas biológicos. Assim, os dados suportam a ideia de que, os extratos têm interesse na indústria alimentar, como aditivos, substituindo os antioxidantes sintéticos e, para desenvolvimento de produtos nutricionais com benefícios para a saúde ⁽³⁰⁾.

O conteúdo fenólico e de flavonóides dos extratos utilizados no estudo de Amensour M. *et al.* ⁽³⁰⁾ encontra-se na TABELA 3. O extrato de metanol mostrou maior conteúdo fenólico e de flavonóides. Os investigadores indicam que quanto maior é a polaridade do solvente usado na extração, maior quantidade de compostos extraídos. Ambos os extratos exibiram alta concentração de compostos biologicamente ativos como viridiflorol, blumenol, limoneno e espatulenol (TABELA 4) ⁽³⁰⁾.

A capacidade antioxidante do viridiflorol, blumenol, limoneno e espatulenol é conhecida. Os autores referem que é possível que exista uma ação sinérgica dos compostos majoritários com os compostos minoritários presentes nos extratos ⁽³⁰⁾.

	Conteúdo fenólico total (mg GAE/g extrato de planta) ^a	Conteúdo flavonóides (mg RE/g extrato de planta) ^b
Extrato metanol	18,43 ± 2,7	64,33 ± 0,44
Extrato etanol	11,87 ± 0,53	61,40 ± 0,17

^a Conteúdo fenólico total dos extratos em termos de equivalentes de ácido gálico.

^b Conteúdo de flavonóides em termos de equivalentes de rutina

TABELA 3. Caracterização dos extratos de metanol e etanol ⁽³⁰⁾.

Composto	Extrato metanol	Extrato etanol
Viridiflorol (C ₁₅ H ₂₆ O)	38,38 %	40,76 %
Blumenol (C ₁₃ H ₂₂ O ₃)	23,17 %	16,67 %
Limoneno (C ₁₀ H ₁₆)	14,70 %	17,09 %
Espatulenol (C ₁₅ H ₂₄ O)	8,37 %	8,17 %

TABELA 4. Constituição dos extratos de metanol e etanol ⁽³⁰⁾.

Demonstrada a existência de compostos com interesse potencial para a saúde humana como os compostos fenólicos e flavonóides, Guimarães R. *et al.*⁽²⁹⁾ avaliaram a composição das folhas de *Cistus ladanifer* L. no sentido de encontrar outros compostos antioxidantes. As amostras foram analisadas por espectrofotometria para o ácido ascórbico e por HPLC (High Performance Liquid Chromatography) para tocoferol e açúcares⁽²⁹⁾. Os resultados encontram-se na TABELA 5.

Guimarães R. *et al.*⁽²⁹⁾ referem que *C. ladanifer* L. é uma possível fonte de vitaminas e açúcares importantes, compostos com grande atividade antioxidante e efeito protetor, que podem ser usados na imunidade e na etiologia de doenças relacionadas com o stress oxidativo como doenças cardíacas, enfarte, cancro, doenças neuro degenerativas e cataratas. O uso também é promissor em Cosmetologia nomeadamente em produtos antienvhecimento tendo também a vantagem da presença de óleos voláteis com aroma agradável⁽²⁹⁾.

Barrajón-Catalán E. *et al.*⁽⁵⁾ analisaram o conteúdo fenólico, de flavonóides e de taninos em extratos aquosos de *C. ladanifer* com relação de planta/solvente de 1:5. No mesmo estudo foi também avaliada a capacidade antioxidante do extrato⁽⁵⁾. Os resultados encontram-se na TABELA 6.

A capacidade antioxidante dos compostos para captar radicais livres e quelar metais tem sido associada à inibição da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS),

importante na saúde humana. Os compostos fenólicos, os flavonóides, os taninos, o ácido gálico e as punicalaginas estão tradicionalmente associados à atividade antioxidante e são identificados no extrato em estudo. Nos testes efetuados, capacidade antioxidante em equivalentes de Trolox (TEAC), poder redutor do ferro (FRAP), capacidade de absorvência dos radicais de oxigénio (ORAC) e TBARS, os extratos aquosos mostraram atividade antioxidante. Tendo em conta que antioxidantes fortes, como o extrato etanólico de folha de oliveira, têm valores de ORAC entre 4500-5000 equivalentes de Trolox por grama de peso seco, os valores encontrados para o extrato aquoso de *C. ladanifer* (3329 ± 182,1) são de valorizar, sendo similares aos dados reportados para extratos de Verbena⁽⁵⁾.

Atividade antitumoral

Andrade D. *et al.*⁽³⁸⁾ analisaram extratos etanólicos de *Cistus ladanifer* (razão planta/ solvente de 1:10) pelo método MTT, método baseado na redução do sal de tetrazólio pelas desidrogenases mitocondriais em células viáveis. Os resultados mostram que os extratos exibem bioatividade nos fibroblastos da pele, células com funções vitais durante o desenvolvimento e no organismo adulto, que promovem a viabilidade celular e contrariam mecanismos de iniciação e progressão de cancro,⁽³⁸⁾.

Barrajón-Catalán E. *et al.*⁽⁵⁾ estudaram pelo método MTT a ação antitumoral de extratos aquosos (razão planta/solvente de 1:5) e determinaram a capacidade dos mesmos na inibição da proliferação de células tumorais nomeadamente células pancreáticas, cólon e mama⁽⁵⁾. Os resultados apresentam-se na TABELA 7.

O extrato mostrou maior capacidade antitumoral em células do pâncreas (M220) e mama (MCF7/HER2 e JIMT-1). O conteúdo polifenólico está associado a atividade antitumoral com valores de CC₅₀ (concentração citotóxica 50%) entre 0,1-0,5 mg/mL em várias linhagens celulares. A ação antitumoral pode estar relacionada com a existência de

Composto	Quantidade
Total tocoferol	76,90
Ácido ascórbico	647,64
Total de açúcares	77,51

TABELA 5. Composição das amostras (µg/g peso seco) de *C. ladanifer* L.⁽²⁹⁾

Conteúdo Fenólico	Conteúdo Flavonóides	Conteúdo Taninos	TEAC	FRAP	ORAC	TBARS
22,93 ± 1,08 ^a	3,04 ± 0,49 ^b	6,81 ± 0,61 ^c	35,85 ± 1,25 ^d	117,72 ± 4,38 ^e	3329 ± 182,1 ^f	72,13 ± 8,12 ^g

^a g de equivalentes do ácido gálico / 100 g do peso seco

^b mg de equivalentes de quercetina / 100 g do peso seco

^c g de equivalentes do ácido tânico / 100 g do peso seco

^d mmol de equivalentes de Trolox / 100 g do peso seco

^e mmol de Fe²⁺ / 100 g do peso seco ^f µmol de equivalentes de Trolox / g do peso seco

^g Percentagem de inibição da peroxidação lipídica com concentração = 0,375 mg/mL

TABELA 6. Caracterização dos extratos aquosos⁽⁵⁾.

	Células	CC ₅₀ (mg extrato seco / mL)
Pâncreas	HS-766T	4,37 ± 0,49
	M220	0,49 ± 0,03
	M186	6,34 ± 0,04
Colón	HT29	8,27 ± 0,08
	SKBr3	16,10 ± 0,52
Mama	MCF7/HER2	0,53 ± 0,07
	JIMT-1	1,69 ± 0,24

TABELA 7. Valores de concentração citotóxica 50% (mg extrato seco / mL) nas diferentes linhagens celulares tratadas com extrato aquoso de *C. ladanifer* durante 24 horas ⁽⁵⁾.

compostos fenólicos do extrato mas são necessários mais estudos para determinar os compostos ou combinações de compostos responsáveis pela atividade e o mecanismo implicado ⁽⁵⁾.

Atividade anti-inflamatória

Guimarães R. *et al.* ⁽²⁹⁾ identificaram por cromatografia gasosa ácidos gordos benéficos, nomeadamente os ácidos gordos polinsaturados eicosadienóico, linoleico e α -linolénico em folhas de *C. ladanifer* L.. Estes compostos conferem propriedades anti-inflamatórias à esteva pois, as prostaglandinas e os tromboxanos, mediadores do processo inflamatório, são sintetizados a partir destes. Os dados suportam o uso tradicional de esteva como anti-inflamatório ⁽²⁹⁾.

Atividade antibacteriana

Tomás-Menor L. *et al.* ⁽³³⁾ avaliaram a relação entre a atividade antimicrobiana, a composição de extratos e o método de extração/secagem ⁽³³⁾. Os resultados encontram-se na TABELA 8.

Extração/Secagem	Conteúdo Polifenólico ^d	Conteúdo Flavonóides ^e	<i>E. coli</i> CMI ₅₀ ^f	<i>S. aureus</i> CMI ₅₀ ^f
H ₂ O/FD ^a	9,94 ± 0,41	0,59 ± 0,01	612 ± 94	569 ± 112
H ₂ O/SDY ^b	10,20 ± 0,06	0,99 ± 0,02	248 ± 47	151 ± 19
Hidro-alcoólica/SDY ^c	13,28 ± 0,50	0,88 ± 0,02	113 ± 23	144 ± 16

^a Extração aquosa / Liofilização

^c Extração hidroalcoólica / Secagem por pulverização

^e mg de equivalentes de quercetina / 100 mg peso seco

De acordo com os resultados, os extratos obtidos por maceração hidroalcoólica e secos por pulverização exibem maior atividade antibacteriana e maior conteúdo polifenólico. Os processos de extração e secagem afetam indubitavelmente a atividade biológica e a composição do extrato. Extratos aquosos liofilizados exibem decréscimo de atividade e de conteúdo em flavonóides. A explicação mais plausível é de que pode haver degradação dos compostos bioativos durante a fase de concentração (50-60°C) ou eliminação de compostos voláteis como terpenos que possam contribuir para a atividade antimicrobiana ⁽³³⁾.

A atividade antimicrobiana da esteva foi avaliada *in vitro* por Ferreira S. *et al.* ⁽⁶⁰⁾ utilizando extratos de acetona/água, metanol e etanol contra 14 estirpes Microbianas como *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia*, *Helicobacter pylori*, *Candida tropicalis* MRSA 10/8. *K. pneumonia* e *B. cereus* foram as espécies analisadas mais suscetíveis aos extratos com valores de CMI entre 0,625-1,25 mg mL⁻¹. Os autores referem que a escolha dos solventes e o método de extração influenciam significativamente a atividade dos extratos. O extrato mais eficiente para *P. aeruginosa* foi obtido por refluxo com acetona/água e maceração com metanol. A capacidade da planta para inibir o crescimento microbiano de várias bactérias é um indicador de atividade antimicrobiana de largo espectro podendo ser considerada importante no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos ⁽⁶⁰⁾.

Barrajón-Catalán E. *et al.* ⁽⁵⁾ utilizaram extratos aquosos de *C. ladanifer* (relação planta solvente 1:5) para determinar a ação antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ⁽⁵⁾. Os resultados obtidos encontram-se na TABELA 9.

De acordo com os resultados, a concentração mínima de extrato que inibe 50% do crescimento bacteriano foi de 0,900 ± 0,047 (mg de extrato seco por mL) para *E. coli* e

^b Extração aquosa / Secagem por pulverização

^d g de equivalentes de ácido gálico / 100 g peso seco

^f Concentração mínima inibitória necessária para inibir 50% do crescimento bacteriano em µg/mL

TABELA 8. Conteúdo polifenólico, conteúdo em flavonóides e valores de CMI₅₀ obtidos em extratos obtidos por diferentes métodos ⁽³³⁾.

	<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram +)
<i>C. ladanifer</i> L.	0,900 ± 0,047	0,154 ± 0,028
Neomicina	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01

TABELA 9. Valores de CMI₅₀ (mg de extrato seco/mL) do extrato aquoso de *C. ladanifer* contra bactérias Gram positivas e negativas ⁽⁵⁾.

0,154 ± 0,028 (mg de extrato seco por mL) para *S. aureus*. Os resultados mostram eficácia superior contra bactérias Gram-positivas comparativamente com Gram-negativas. O extrato de *C. ladanifer* L. mostrou ser tão efectivo como a neomicina, sendo promissora a sua aplicação como agente antimicrobiano ⁽⁵⁾.

Os autores referem que a ação antimicrobiana pode estar relacionada com a existência de compostos fenólicos no extrato como ácido gálico e galotaninos. Os valores de CMI são semelhantes aos obtidos em extratos enriquecidos com elagitaninos ou extratos de punicalagina pura publicados em estudos anteriores. Este facto indica a existência de uma ação sinérgica entre todos os compostos do extrato no qual participam também os flavonóides no entanto, a complexidade dos extratos dificulta a conclusão ⁽⁵⁾.

Falcão S. *et al.* ⁽⁵⁹⁾ avaliaram a atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de *C. ladanifer* para *S. aureus*. Obteve-se um IC₅₀ (concentração de extrato que inibe 50% do crescimento bacteriano) superior a 64,0 µg/mL versus ampicilina com IC₅₀ = 1,1 ± 0,3 µg/mL ⁽⁵⁹⁾.

Zohra M. *et al.* ⁽⁵³⁾ demonstraram a eficácia do óleo essencial de *C. ladanifer* L. em estirpes bacterianas. O melhor resultado obtido foi para *Listeria monocytogenes* ATCC 19111 por ensaio de difusão obtendo uma zona de inibição de 19,5 mm e de 10,66 mm para *Staphylococcus aureus* ATCC 601. O valor de IC₅₀ obtido foi de 1,36 µl/mL ± 0,0037. Os autores referem que a atividade é resultante da ação complexa dos vários compostos aromáticos do extrato e não relacionada com a presença de uma substância em particular ⁽⁵³⁾.

Atividade antifúngica

Extratos etanólicos, metanólicos e de água/acetona são ativos contra *Candida* spp ^(37, 48, 61). Barros L. *et al.* ⁽⁴⁸⁾ mostraram redução de 3 Log com concentrações abaixo de 50 µg/mL e inibição total do crescimento fúngico com concentrações acima de 625 µg/mL contra *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis* ⁽⁴⁸⁾.

Barros L. *et al.* ⁽³⁷⁾ caracterizaram a atividade antifúngica de extratos de metanol/água (80:20) em *Candida* spp. O extrato mostrou ser inibidor forte de *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* (CMI₅₀ < 0,05 mg/mL) e inibidor moderado de *C. tropicalis* (CMI₅₀ = 0,625 mg/mL). O estudo identificou os compostos fenólicos como constituintes maioritários do extrato e sugere que são responsáveis pela ação antifúngica ⁽³⁷⁾.

Falcão S. *et al.* ⁽⁵⁹⁾ avaliaram a atividade antifúngica com extratos etanólicos. Obteve-se um IC₅₀ > 64,0 µg/mL para *Candida albicans* versus miconazol IC₅₀ = 4,0 ± 1,4 µg/mL; obteve-se IC₅₀ = 20,8 ± 1,8 µg/mL para *Trichophyton rubrum* versus miconazol IC₅₀ = 0,5 ± 0,1 µg/mL e um IC₅₀ > 64,0 µg/mL para *Aspergillus fumigatus* versus miconazol IC₅₀ = 1,5 ± 0,8 µg/mL ⁽⁵⁹⁾.

Atividade anti-protozoária

Falcão S. *et al.* ⁽⁵⁹⁾ avaliaram a atividade antiprotozoária com extratos etanólicos contra protozoários patogénicos. Foi demonstrada eficácia contra *Plasmodium falciparum* (IC₅₀ = 17,0 ± 2,5 µg/mL) versus cloroquina IC₅₀ = 0,04 ± 0,01 µg/mL; *Leishmania infantum* (IC₅₀ = 32,5 ± 2,7 µg/mL) versus miltefosina IC₅₀ = 2,4 ± 0,8 µg/mL; *Trypanosoma cruzi* (IC₅₀ = 8,6 ± 2,0 µg/mL) versus benzonidazole IC₅₀ = 2,5 ± 0,6 µg/mL e *Trypanosoma brucei* (IC₅₀ = 2,0 ± 0,4 µg/mL) versus melarsoprol IC₅₀ = 0,005 ± 0,001 µg/mL ⁽⁵⁹⁾.

Atividade anti-agregante

Mekhfi H. *et al.* ⁽³⁴⁾ efetuaram testes de agregação plaquetária *in vitro* com um agregómetro. Foi comprovada a atividade do extrato aquoso com atividade inibitória dependente da dose obtendo-se IC₅₀ de 6mg/mL. O extrato usado foi obtido por infusão de 2,5 g/100mL com rendimento de extração de 18,8%. Os autores referem que a atividade pode estar relacionada com os compostos fenólicos, flavonóides e taninos ⁽³⁴⁾.

Atividade antidepressiva

Bousta D. *et al.* ⁽²⁷⁾ analisaram o efeito antidepressivo de extratos aquosos de *C. ladanifer* em ratos Wistar pelo teste de natação forçada. Os extratos utilizados foram obtidos por decoção de 50 g/2L com rendimento de extração de 21%. Foram administradas por via intraperitoneal doses crescentes de extrato (150, 175 e 200 mg/kg massa corporal) avaliando o tempo de imobilidade dos animais em água. Doses de 175 e 200 mg/kg mostraram efeito antidepressivo mais potente que o da sertralina, um antidepressivo de referência, com redução do tempo de imobilidade

em 42,37 e 58,27% respetivamente. O mecanismo envolvido não está bem esclarecido, os autores sugerem que o efeito antidepressivo é alcançado por meio dos compostos triterpenóides⁽²⁷⁾.

Atividade antiespasmódica

Aziz M. *et al.*⁽³²⁾ avaliaram a atividade antiespasmódica de extrato aquoso de *Cistus ladanifer* L. por administração oral em ratos. Foi demonstrada eficácia com doses entre 450 e 600 mg/kg através de uma diminuição da frequência de fezes líquidas e diminuição do conteúdo em água. A dose de 600 mg/kg conduziu também à inibição da motilidade intestinal em 30,7% comparada com loperamida (46,4%). Segundo os autores, o mecanismo de ação envolvido parece ser semelhante ao da loperamida por diminuição da motilidade e diminuição do conteúdo hídrico, e a atividade pode estar relacionada com a presença de cânfora, terpineno, e α e β -pineno, compostos descritos como retardadores da motilidade⁽³²⁾.

Num outro estudo, Aziz M *et al.*⁽³¹⁾ determinaram e confirmaram a atividade antiespasmódica do extrato aquoso (50 g/1L com rendimento 18%) em jejunos de ratos Wistar e coelhos New Zealand com ação inibitória reversível e dependente da dose. O extrato inibe contrações do jejuno induzidas experimentalmente pelo carbachol sendo que este efeito sugere atividade anticolinérgica como a que é mediada pelos recetores colinérgicos. Um extrato com concentração de 3 mg/mL produziu efeito antiespasmódico visível com inibição de contrações. Considerou-se que estes indicadores suportam o uso de *C. ladanifer* distúrbios gastrointestinais⁽³¹⁾.

Atividade anti-hipertensiva

Belmokhtar M. *et al.*⁽⁶²⁾ analisaram o efeito anti-hipertensivo de extratos aquosos de *C. ladanifer*. Os extratos utilizados foram obtidos por decoção de 50 g/2L com rendimento de extração de 18% e testados em dois modelos animais com ratos Wistar. Os resultados demonstram efeito anti-hipertensor em ambos os modelos (modelo L-NAME e modelo renovascular 2K-1C), com melhoria da reatividade vascular e indução do relaxamento do endotélio⁽⁶²⁾. Os resultados encontram-se na TABELA 10.

No modelo L-NAME a hipertensão é induzida pela administração oral de um éster mélico da nitro- L-arginina . Os resultados foram avaliados pela medição da pressão sanguínea sistémica semanal durante quatro semanas do grupo de controlo, grupo que recebe a substância hipertensora e

SBP ^a	Modelo L-NAME	Modelo 2K-1C
Controlo ^b	123 $\pm$ 3	124 $\pm$ 2
L-NAME ^c	164 $\pm$ 3	-
L-NAME + Extrato ^d	146 $\pm$ 1	-
Operados ^e	-	172 $\pm$ 4
Operados + Extrato ^f	-	146 $\pm$ 5

^a Pressão sanguínea sistémica (mm Hg)

^b SBP no grupo de controlo

^c SBP após administração de L-NAME (30 mg/Kg/dia) durante 4 semanas

^d SBP após 4 administração concomitante de L-NAME e extrato aquoso de *C. ladanifer* (500 mg/Kg/dia)

^e SBP em ratos com *clamp* parcial na artéria renal esquerda

^f SBP em ratos com *clamp* parcial na artéria renal esquerda tratados com extrato aquoso de *C. ladanifer* (500 mg/Kg/dia)

TABELA 10. Resultados da atividade anti-hipertensiva nos modelos L-NAME e 2K-1C⁽⁶²⁾

grupo que recebe a substância hipertensora concomitantemente com o extrato (500 mg/Kg/dia)⁽⁶²⁾.

No modelo 2K-1C a hipertensão é induzida cirurgicamente pelo *clamp* parcial da artéria renal esquerda. Os resultados foram avaliados pela medição da pressão sanguínea sistémica semanal durante quatro semanas do grupo de controlo, grupo operado que não recebe tratamento e grupo operado que recebe tratamento com o extrato (500 mg/Kg/dia)⁽⁶²⁾.

Os autores referem uma ação curativa e preventiva da hipertensão pelo extrato pois, com a administração conjunta de uma substância hipertensora (L-NAME) a pressão arterial sistémica aumentou em menor escala e, houve melhoria da hipertensão induzida após tratamento de quatro semanas. É mencionado que os compostos presentes no extrato responsáveis pela ação podem ser quercetina, o canferol, a miricetina e outros flavonóides⁽⁶²⁾.

Atividade imunomoduladora

Bousta D. *et al.*⁽²⁷⁾ analisaram a atividade imunomoduladora de extratos aquosos de *C. ladanifer* em ratos Wistar. Os extratos utilizados foram obtidos por decoção de 50 g/2L com rendimento de extração de 21%. Foram administradas por via intraperitoneal doses crescentes de extrato (150, 175 e 200 mg/kg massa corporal), tendo sido efetuadas

análises sanguíneas^[27]. Os resultados mostram que o extrato aquoso de *Cistus ladanifer* induz significativamente o número de linfócitos. O efeito imunossupressor obtido com 200 mg/kg massa corporal é mais pronunciado que o efeito induzido pelo imunossupressor de referência a prednisona com redução de 58,3% do número de linfócitos. Os autores referem que a ação pode estar relacionada com os compostos polifenólicos como flavonóides sendo necessário maior esclarecimento^[27].

Conclusão

A recolha de informação sobre a tradição dos usos e costumes na utilização de esteva aponta novas direções para o aprofundamento de mecanismos de ação dos compostos bioativos provenientes deste produto natural.

Cistus ladanifer L. (Cistaceae) é uma espécie de arbusto nativo na região mediterrânica, nomeadamente na Península ibérica, e com usos etnofarmacológicos registados desde Marrocos e Argélia até Espanha. Os arbustos são de especial importância ecológica na restauração dos habitats, para pastagem do gado, proteção de bacias de água e biodiversidade. No entanto, o valor da esteva passa também pela importância comercial que pode ser desenvolvida.

As propriedades farmacológicas comprovadas nos estudos *in vivo* e *in vitro* sustentam a continuidade dos estudos no sentido de aumentar o conhecimento relativamente a esta planta. *Cistus ladanifer* tem potencial para auxiliar no *design* e formulação de produtos nutricionais com benefício para a saúde, tem interesse na perfumaria como fixador de essências e, como material de partida para a produção de extratos polifenólicos.

A complexidade da composição dos produtos à base de *C. ladanifer* dificulta a determinação de um constituinte responsável por cada ação farmacológica. Tal como em muitas outras substâncias e preparações naturais estudadas, é possível que a ação sinérgica da mistura de compostos supere as ações dos mesmos quando utilizados isoladamente.

A esteva pode ser uma planta do futuro. Nesse sentido, é imperativo mais conhecimento acerca dos constituintes e sua relação com as ações farmacológicas, investigação dos mecanismos de ação, das interações, dos efeitos secundários, das doses, das formas farmacêuticas e da toxicidade para utilização clínica efetiva da esteva.



FIGURA 6. Esteva, detalhe da flor. Foto: Foto: B. Vanaclocha.

Os dados empíricos da esteva que passaram de uma geração a outra de forma oral estão escassamente manuscritos. É nas populações rurais da região mediterrânea que a medicina tradicional continua a atribuir em pleno século XXI o uso da esteva para cuidados primários de saúde. Este conhecimento ainda é relevante na procura de métodos alternativos para tratar perturbações fisiológicas e da saúde, pelo que, com este trabalho de revisão bibliográfica se espera contribuir para chamar a atenção dos investigadores para o potencial ainda desconhecido do *C. ladanifer* L.

Referências bibliográficas

1. Flora Ibérica, ref 330 LXVI CISTACEAE, CISTUS, 9. C. ladanifer L., 1753; 523.
2. Gonzalez-Tejero M R, Casares-Porcel M, Sanchez-Rojas C P, Ramiro-Gutierrez J M, Molero-Mesa J, et al. (Falta título do artigo). Journal of Ethnopharmacology, 2008; 116: 341–357.
3. Ruiz-Peinado R, Moreno G, Juarez E, Montero G. The contribution of two common shrub species to aboveground and belowground carbon stock in Iberian dehesas. Journal of Arid Environments, 2013; 91: 22–30.
4. Porcuna, J. Ficha Técnica - Plantas. Jara - Cistus ladanifer. s.l. Revista AE, 2011; 4: 64. Disponível em: http://www.agroecologia.net/recursos/Revista_Ae/Ae_a_la_Practica/fichas/N4/ficha-revista-AE-4-plantas.pdf. Consultada em: 20/08/2013.
5. Barrajón-Catalán E, Fernández-Arroyo S, Saura D, Guillén E, Segura-Carretero A, et al. Cistaceae aqueous extracts containing ellagitannins show antioxidant and antimicrobial capacity, and

cytotoxic activity against human cancer cells. Food and Chemical Toxicology, 2010; 48: 2273-2282.

6. Dunglison R. Medical lexicon: a dictionary of medical science. Philadelphia : Blanchard and Lea, 1853. p. 209.

7. Cunha A, Ribeiro J, Roque O. Plantas Aromáticas em Portugal. Caracterização e Utilizações. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2007.

8. Robles C, Bousquet-Mélou A, Garzino S, Bonin G. Comparison of essential oil composition of two varieties of *Cistus ladanifer*. Biochemical Systematics and Ecology, 2003; 31: 339-343.

9. Flora Vascular. Toda la información detallada sobre la Flora Vascular - *Cistus*. Disponível em: <http://www.floravascular.com/index.php?sp=Cistus%20ladanifer>. Consultada em 25/07/2013.

10. Núñez-Oliveira E, Martínez-Abaigar J, Escudero J, García-Novo F. A comparative study of *Cistus ladanifer* shrublands in Extremadura (CW Spain) on the basis of woody species composition and cover. Vegetatio, 1995; 117: 123-132.

11. Fernández-Arroyo S, Barrajón-Catalán E, Micol V, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. High-performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection Coupled to Electrospray Time-of-flight and Ion-trap Tandem Mass Spectrometry to Identify Phenolic Compounds from a *Cistus ladanifer* Aqueous Extract. Phytochemical Analysis, 2010; 21: 307-313.

12. Verdeguer M, Blázquez M, Boira H. Chemical composition and herbicidal activity of the essential oil from a *Cistus ladanifer* L. population from Spain. Natural Product Research, 2012; 26: 1602-1609.

13. Abreu M, Santos E, Fernandes E, Batista M, Ferreira M. Acumulação e Translocação de Elementos Vestigiais em *Cistus ladanifer* L. de Áreas Mineiras da FPI Portuguesa. Revista de Ciências Agrárias, 2011; 34: 44-56.

14. Santos E, Abreu M, Saraiva J, Nabais C. Atividades Enzimáticas Antioxidativas em *Cistus ladanifer* L. Provenientes de Áreas Não Contaminadas em Elementos Vestigiais. Revista de Ciências Agrárias, 2011; 34: 32-43.

15. Santos E, Ferreira M, Abreu M. Contribuição de *Cistus ladanifer* L. e *Cistus salvifolius* L. na Recuperação de Áreas Mineiras da Faixa Piritosa Ibérica. Revista das Ciências Agrárias, 2011; 34: 21-31.

16. Quintela-Sabaris C, Ribeiro M, Costa R, Fraga M. XVII Semana de Geoquímica. Procurando Loci Associados a Variáveis do Solo Através de um Varrimento Molecular Exploratório do Genoma no Pseudometalófito *Cistus ladanifer* L. VIII Congresso Ibérico de Geoquímica.

17. Quintela-Sabaris C, Vendramin G, Castro-Fernández D, Fraga M. Chloroplast microsatellites reveal that metalicolous populations of the Mediterranean shrub *Cistus ladanifer* L. have multiple origins. Plant Soil, 2010; 334: 161-174.

18. Santos E, Abreu M, Nabais C, Saraiva J. Trace elements and activity of antioxidative enzymes in *Cistus ladanifer* L. growing on an abandoned mine area. Ecotoxicology, 2009; 18: 860-868.

19. Quintela-Sabaris C. Evolutionary origin and ecophysiology of metalicolous populations of *Cistus ladanifer* L. Departamento de Botânica: Faculdade de Biologia: Universidade de Santiago de Compostela, 2011. ISBN 978-84-9887-752-6.

20. Alías J, Sosa T, Escudero J, Chaves N. Autotoxicity against germination and seedling emergence in *Cistus ladanifer* L. Plant and Soil, 2006; 282: 327-332.

21. Barrajón-Catalán E, Arroyo S, Roldán C, Guillén E, Saura D, Segura-Carretero, et al. A Systematic Study of the Polyphenolic Composition of Aqueous Extracts Deriving from Several *Cistus* Genus Species: Evolutionary Relationship. Phytochemical Analysis, 2011; 22: 303-312.

22. Bastida F, Talavera S. Temporal and Spatial Patterns of Seed Dispersal in Two *Cistus* Species (Cistaceae). Annals of Botany, 2002; 89: 427-434.

23. Chaves N, Escudero J. Allelopathic effect of *Cistus ladanifer* on seed germination. Functional Ecology, 1997; 11: 432-440.

24. Chaves N, Sosa T, Alías J, Escudero J. Identification and Effects of Interaction Phytotoxic Compounds from Exudate of *Cistus ladanifer* Leaves. Journal of Chemical Ecology, 2001; 27: 611-621.

25. UTAD, Jardim Botânico. Ficha da Espécie *Cistus ladanifer*. Disponível em: <http://jb.utad.pt>. Consultado em 13/08/2013

26. NATURDATA. NATURDATA: Biodiversidade online. Disponível em: <http://naturdata.com/Cistus-ladanifer-18367.htm>. Consultado em 25/06/2013

27. Bousta D, Farah A, Hamsas E, Mansouri L, Soidrou S, Benjilali J. Phytochemical Screening, Antidepressant and Immunomodulatory Effects of Aqueous Extract of *Cistus ladanifer* L. From Morocco. International Journal of Phytopharmacology, 2013; 4: 12-17.

28. Talavera S, Gibbs P, Herrera J. Reproductive biology of *Cistus ladanifer* (Cistaceae). Plant Systematics and Evolution, 1993; 186: 123-134.

29. Guimarães R, Barros L, Carvalho A, Sousa M, Morais J, Ferreira I. Aromatic plants as a source of important phytochemicals: Vitamins, sugars and fatty acids in *Cistus ladanifer*, *Cupressus lusitanica* and *Eucalyptus gunnii* leaves. Industrial Crops and Products, 2009; 30: 427-430.

30. Amensour M, Sendra E, Pérez-Alvarez J, Skali-Senhaji N, Abriani J, Fernández-López. Antioxidant Activity and Chemical Content of Methanol and Ethanol Extracts from Leaves of Rockrose (*Cistus ladanifer*). Plant Foods Hum Nutr, 2010; 65: 170-178.

31. Aziz M, Tab N, Karim A, Mekhfi H, Bnouham M, Ziyat, et al. Relaxant effect of aqueous extract of *Cistus ladanifer* on rodent intestinal contractions. Fitoterapia, 2006; 77: 425-428.

32. Aziz M, Karim A, Tab N, Mekhfi H, Bnouham M, Ziyat A, et al. Antidiarrhoeal activity of *Cistus ladanifer* aqueous extract. Spatula DD, 2011; 1: 175-179.

33. Tomás-Menor L, Morales-Soto A, Barrajón-Catalán E, Roldán-Segura C, Segura-Carretero A, Micol V. Correlation between the antibacterial activity and the composition of extracts derived from

various Spanish *Cistus* species. Food and Chemical Toxicology, 2013; 55: 313-322.

34. Mekhfi H, Haouari M, Legssy A, Bnouham M, Aziz M, Atmani F, et al. Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology, 2004; 94: 317-322.

35. Sánchez-Vioque R, Polissiou M, Astraka K, Mozos-Pascual M, Tarantilis P, Herraiz-Peñalver D, et al. Polyphenol composition and antioxidant and metal chelating activities of the solid residues from the essential oil industry. Industrial Crops and Products, 2013; 49: 150-159.

36. Guimarães R, Sousa M, Ferreira I. Contribution of essential oils and phenolics to the antioxidant properties of aromatic plants. Industrial Crops and Products, 2010; 32: 152-156.

37. Barros L, Dueñas M, Alves C, Silva S, Henriques M, Santos-Buelga C, et al. Antifungal activity and detailed chemical characterization of *Cistus ladanifer* phenolic extracts. Industrial Crops and Products, 2013; 41: 41-45.

38. Andrade D, Gil C, Breitenfeld L, Domingues F, Duarte A. Bioactive extracts from *Cistus ladanifer* and *Arbutus unedo* L. Industrial Crops and Products, 2009; 30: 165-167.

39. Duke J, Duke P, deCellier J. Duke's Handbook of Medicinal Plants of the Bible. N.W.:CRC Press, 2008. p 113.

40. Chaves N, Escudero J, Gutierrez-Merino C. Role of Ecological Variables in the Seasonal Variation of Flavonoid Content of *Cistus ladanifer* Exudate. Journal of Chemical Ecology, 1997; 23: 579-603.

41. Sosa T, Alías J, Escudero J, Chaves N. Interpopulational variation in the flavonoid composition of *Cistus ladanifer* L. exudate. Biochemical Systematics and Ecology, 2005; 33: 353-364.

42. BIOLANDES. Biolandes: Producteur d'huiles essentielles & d'extraits naturels. Disponível em: <http://www.biolandes.com/production-plantes-aromatiques.php?id=6&lg=fr>. Consultado em 14/09/2013

43. Deforce K. The historical use of *ladanum*. Palynological evidence from 15th and 16th century cesspits in northern Belgium. Veget Hist Archaeobot, 2006; 15: 145-148.

44. Alías J, Sosa T, Valadares C, Escudero J, Chaves N. Seasonal Variation of *Cistus ladanifer* L. Diterpenes. Plants, 2012; 1: 6-15.

45. Gomes P, Mata V, Rodrigues A. Characterization of the Portuguese-grow *Cistus ladanifer* Essential Oil. Journal of Essential Oil Research, 2005; 17: 1-6.

46. Wood G, Bache F. The dispensatory of the United States of America. 12. Philadelphia : Philadelphia: Lippincott, 1865. pp. 1543-1544.

47. Hooper R, Warner B. Quincy's Lexicon-medicum. Philadelphia : Benjamin Warner and Son, 1817.

48. Barros L, Dueñas M, Alves C, Silva S, Henriques M, Santos-Buelga C, et al. *Cistus ladanifer* as a Source of Phenolic Compounds with Antifungal Activity. Planta Medica, 2012; 78: 1126-1126.

49. Chaves N, Rios J, Gutierrez C, Escudero J, Olías J. Analysis of secreted flavonoides of *Cistus ladanifer* L. by high-performance liquid chromatography-particle beam mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1998; 799: 111-115.

50. Chaves N, Escudero J, Gutiérrez-Merino C. Quantitative Variation of Flavonoids among Individuals of a *Cistus ladanifer* Population. Biochemical Systematics and Ecology, 1997; 25: 429-435.

51. Sosa T, Chaves N, Alías J, Escudero J, Henao F, Gutiérrez-Merino C. Inhibition of Mouth Skeletal Muscle Relaxation by Flavonoids of *Cistus ladanifer* L.: A Plant defense Mechanism Against Herbivores. Journal of Chemical Ecology, 2004; 30: 1087-1101.

52. Tomás-Lorente F, Garcia-Grau M, Nieto J, Tomás-Barberán F. Flavonoids from *Cistus ladanifer* bee pollen. Phytochemistry, 1992; 31: 2027-2029.

53. Zohra M, Atik F. Antibacterial activity of essential oils from *Cistus ladanifer* L. and *Lavandula stoechas* L. International Journal of PharmTech Research, 2011; 3: 484-487.

54. Krollmann P, Gulz P. Composition of Seed Lipids from Species of the Genus *Cistus* L. (Cistaceae). Z. Pflanzenphysiol. Bd, 1983; 110: 469-474.

55. Telhada A, Monteiro M, Lopes A, Campos J. As plantas medicinais e o seu contributo na tradição oral no Baixo Alentejo- Concelho de Moura. Estação Florestal Nacional.

56. González J, Barriuso M, Amich F. Ethnobotanical study of medicinal plants traditionally used in Arribes del Duero, western Spain. Journal of Ethnopharmacology, 2010; 131: 343-355.

57. Merzouki A, Ed-derfoufi F, Mesa J. Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). Fitoterapia, 2000; 71: 278-307.

58. Nedelcheva A. Medicinal plants from an old Bulgarian medical book. s.l. : Journal of Medicinal Plants Research, 2012; 6: 2324-2339.

59. Falcão S, Vale N, Cos P, Gomes P, Freire C, Maes L. In Vitro Evaluation of yPortuguese Propolis and Floral Sources for Antiprotzoal, Antibacterial and Antifungal Activit. Phytotherapy Research, 2013; p. n/a. 10.1002/ptr.5013.

60. Ferreira S, Santos J, Duarte A, Queiroz J, Domingues F. Screening of antimicrobial activity of *Cistus ladanifer* and *Arbutus unedo* extracts. Natural Product Research, 2012; 26: 1558-1560.

61. Palmeira-de-Oliveira A, Silva M, Machado R, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Salgueiro C. Potencial terapêutico de extractos de plantas em infeções genitais. Revista de Fitoterapia, 2012; 12: 135-144.

62. Belmokhtar M, Bouanani N, Ziyat A, Mekhfi H, Bnouham M, Aziz M, et al. Antihypertensive and endothelium-dependent vasodilator effects of aqueous extract of *Cistus ladanifer*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009; 389:145-149.