

# ESTUDO TOXICOLÓGICO EM ROEDORES DA LINHAGEM WISTAR TRATADOS COM *Himatanthus lancifolius*

## TOXICOLOGICAL STUDY IN WISTAR LINE RODENTS TREATED WITH *Himatanthus lancifolius*

ANA ELIZA ALVES TRAVENZOLI<sup>1</sup>, AMANDA ROSSI PONCIO VITA<sup>1</sup>, EMERSON GERHARDT FERNANDES<sup>1</sup>, MARCOS HENRIQUE DUTRA SANTIAGO<sup>1</sup>, LEONARDO RAMOS PAES DE LIMA<sup>2</sup>, JERUSA MARIA DE OLIVEIRA<sup>3</sup>, GRAZIELA DOMINGUES DE ALMEIDA LIMA<sup>3</sup>, TAMIRIS MARQUES LAGE<sup>4</sup>, JAQUELINE MELO SOARES<sup>5\*</sup>

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço – Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES); 2. Professor Doutor da disciplina de Fitoterapia do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (IMES); 3. Doutora em Biologia Celular e Estrutural e Pesquisadora Colaboradora da Universidade Federal de Viçosa; 4. Professora Doutora da disciplina de Farmacologia do curso de Odontologia da Faculdade Pitágoras Ipatinga; 5. Professora Doutora da disciplina de Embriologia e Genética do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (IMES).

\* Rua José Gomide Filho, 90, Belvedere, Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. CEP 35170-358. [jaqueline.soares@univaco.edu.br](mailto:jaqueline.soares@univaco.edu.br)

Recebido em 20/08/2019. Aceito para publicação 12/09/2019

### RESUMO

O uso de plantas medicinais é uma prática milenar presente na atualidade, seja naturalmente ou como fitoterápicos, mas a utilização indiscriminada pode causar prejuízos à saúde, como lesões hepáticas. A *Himatanthus lancifolius*, conhecida como “agoniada”, tem seu uso popular principalmente no tratamento de sintomas uterinos. O objetivo foi identificar possíveis efeitos tóxicos em roedores expostos a diferentes concentrações do extrato da *Himatanthus lancifolius* após análises fitoquímicas. No ensaio biológico utilizou-se 24 animais da linhagem Wistar, divididos em quatro grupos experimentais (grupo controle e grupos tratados com diferentes concentrações do extrato), durante 45 dias. Controlou-se o intervalo do tempo, água, alimentação e peso de cada animal. Após 120 dias de exposição os animais foram eutanasiados e coletou-se sangue para análises bioquímicas e o fígado para avaliação histológica. Histologicamente, foram constatadas alterações celulares compatíveis com degeneração gordurosa hepática nos três grupos expostos, sendo a histologia sugestiva de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica para os grupos com maior dosagem do extrato. Concluiu-se uma alteração no perfil lipídico, que tem associação com o aumento do risco cardiovascular. Os marcadores bioquímicos foram insuficientes para comprovar lesão hepática, provavelmente devido à curta duração do experimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Histopatologia, medicamentos fitoterápicos, Esteatose Hepática.

### ABSTRACT

The use of medicinal plants is a millennial practice present today, either naturally or as herbal medicines, but indiscriminate use can cause damage to health, such as liver damage. *Himatanthus lancifolius*, known as “agonizing”, has its popular use mainly in the treatment of uterine symptoms. The objective was to identify possible toxic effects in rodents

exposed to different concentrations of *Himatanthus lancifolius* extract after phytochemical analyzes. In the biological assay, 24 Wistar animals were used, divided into four experimental groups (control group and treated with different concentrations of the extract) for 45 days. The time interval, water, feeding and weight of each animal were controlled. After 120 days of exposure the animals were euthanized and blood was collected for biochemical analysis and liver for histological evaluation. Histologically, cellular alterations compatible with hepatic fatty degeneration were observed in the three exposed groups, and the histology suggestive of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the groups with higher dosage of the extract. A change in lipid profile was found, which is associated with increased cardiovascular risk. Biochemical markers were insufficient to prove liver injury, probably due to the short duration of the experiment.

**KEYWORDS:** Histopathology, Phytotherapeutic Medications, Hepatic Steatosis.

### 1. INTRODUÇÃO

Desde a origem da humanidade, há indícios de que o homem busca na natureza tratamentos para suas enfermidades<sup>1</sup>. Em 2006, foi aprovada no Brasil, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, que regulamenta o uso de plantas medicinais e fitoterapia. Atualmente, cerca de 82% da população brasileira faz uso de plantas medicinais<sup>2,3</sup>.

A *Himatanthus lancifolius* é uma planta pertencente à família Apocynaceae, nativa do Brasil, encontrada, exclusivamente, na América do Sul na forma de arbustos e subarbustos, abundante nas regiões Nordeste e Sudeste<sup>4</sup>. Sua casca apresenta taninos, açúcares, e principalmente alcaloides, predominando a classe dos alcaloides indólicos<sup>5,6</sup>. “Agoniada”, como é conhecida

popularmente, é utilizada no tratamento de irregularidades menstruais, dores e espasmos uterinos, dores gástricas, flatulência, vertigem, cefaleia, fadiga e lombalgia<sup>4</sup>.

Apesar da longevidade das práticas fitoterápicas, o empirismo ainda é predominante, podendo haver prejuízos para a saúde. O corpo humano utiliza de vias metabólicas conhecidas para a degradação e eliminação de substratos provenientes de tais práticas, mas o entendimento dos possíveis agravos é limitado<sup>7</sup>.

Alguns substratos podem atingir o fígado, que é um órgão essencial no metabolismo e excreção, podendo ser tóxicos e levar a lesões neste órgão, que variam de brandas a gravíssimas. O uso empírico de chás, por exemplo, pode levar desde a uma hepatite assintomática, coexistindo apenas alterações de enzimas hepáticas, a uma hepatite aguda, de evolução favorável, ou de forma grave, com prognóstico reservado<sup>8</sup>. Dentre as alterações hepáticas mais significativas, destaca-se a esteatose, que ocorre quando a quantidade de lipídios nos hepatócitos ultrapassa 5% do peso desse órgão, sendo essa a causa mais comum de doença hepática<sup>9</sup>.

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica chega a representar quase metade (46%) de todas as patologias do fígado nos países ocidentais, com uma incidência de 20 a 86 casos para cada mil habitantes e uma prevalência entre 20 a 30% da população mundial<sup>10</sup>. Assintomática nas fases iniciais, o diagnóstico pode ser feito através de vários métodos, desde um exame de imagem, biópsia e marcadores bioquímicos, sendo eles: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamyltransferase (GGT), além do perfil lipídico<sup>11</sup>.

Sabendo-se que as plantas medicinais podem ter potencial efeito tóxico e ainda que não haja estudos publicados até o momento sobre a toxicidade da *Himatanthus lancifolius*, este trabalho teve como objetivo estudar possíveis efeitos hepatotóxicos do extrato desta planta em diferentes concentrações, em roedores Wistar expostos experimentalmente.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória, realizada no biotério do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), sob protocolo n° 02.003.14.

Para a identificação botânica, foi realizada confecção da exsicata. As amostras de *Himatanthus lancifolius* foram recolhidas em período de floração, e os ramos com flores coletados, foram estendidos e colocados em papel absorvente e, em seguida, pressionados entre placas de papel. Posteriormente, foram amarrados, e informações sobre coleta e a localização da planta foram descritas em um rótulo seguido juntamente com a amostra. O material foi enviado ao doutor Adriano Brilhante Kury, especialista em plantas do bioma brasileiro.

Para o estudo dos compostos fitoquímicos, foi utilizado o Manual para Análises Fitoquímicas e

Cromatográficas dos Extratos Vegetais do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará<sup>12</sup>.

Para realização do ensaio biológico, foram utilizados 24 roedores, fêmeas, da linhagem Wistar, com aproximadamente 120 dias de vida. Durante 45 dias de experimento, os animais foram alojados, aclimatados e mantidos em quatro grupos experimentais, sendo um grupo controle (GC) exposto à água filtrada e os outros três a diferentes concentrações de extrato: grupo 1 - G1 (0,05 g/mL), grupo 2 - G2 (0,1 g/mL) e grupo 3 - G3 (0,2 g/mL).

A técnica de produção do extrato foi realizada com base em cálculos anteriormente estabelecidos, considerando informações prévias sobre a quantidade normalmente utilizada da planta em relação a um ser humano de 60 kg. Após teste piloto de uma semana procedeu-se ao experimento. Foi realizado controle da alimentação e do consumo de água diariamente, mediante anotações e tabulações em Excel e controle de peso semanal.

Em relação aos dados estatísticos foram utilizados os testes de Analysis of Variance (ANOVA), Tukey e Desvio Standard (DS). O teste de ANOVA é utilizado na comparação entre os grupos<sup>13</sup>, e na determinação dos grupos estatisticamente diferentes, e em seguida, os resultados foram submetidos ao teste de Tukey, utilizado na comparação de contrastes entre duas médias nos respectivos tratamentos e baseado na amplitude total estudentizada (studentized range)<sup>14</sup>. O DS é uma medida de dispersão, significando a variabilidade das observações em relação à média encontrada<sup>15</sup>.

Para anestesia e posterior eutanásia dos animais, aplicou-se intraperitoneal 0,1 mL de Quetamina e 0,3 mL de Xilazina por animal. Para a análise bioquímica, após sedação dos animais, coletou-se sangue, no momento da contenção, por punção cardíaca, armazenando-os em tubos de teste com heparina para prevenir a coagulação e hemólise. O soro sanguíneo foi levado ao Laboratório de Análise Clínica da Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, para quantificação de aspartatoaminotransferase (AST), alaninaaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG). O equipamento utilizado foi o Labmax Pleno, analisador aleatório automático.

Após a extração de sangue e a eutanásia, os fígados foram removidos, pesados e examinados macroscopicamente. As amostras histológicas foram processadas por técnica de inclusão em parafina, cortadas, coradas e examinadas sob microscópio de luz (Olympus BX-60®, Tokio, Japão). A documentação fotográfica foi realizada utilizando-se de um fotomicroscópio (Olympus AX70 TRF) e um banco de imagens foi produzido para posterior análise e registro.

## 3. RESULTADOS

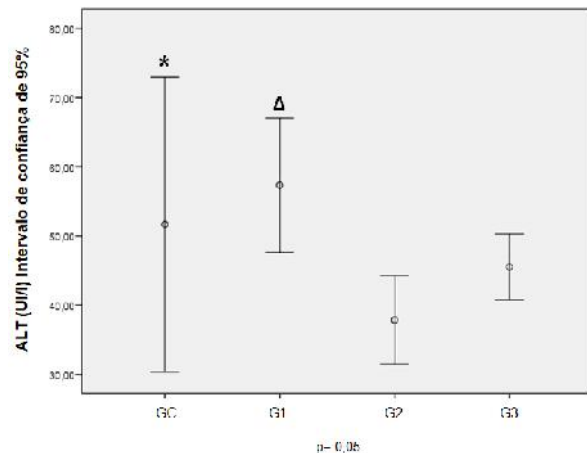
O perfil fitoquímico do extrato aquoso de *Himatanthus lancifolius* foi positivo para os testes de identificação de açúcares redutores, glicosídeos

cianogênicos, fenóis, taninos, flavonóis e alcaloides.

Em relação às considerações gerais sobre os animais, os que integraram G2 (0,1 g/mL) apresentaram alterações na pelagem, assim como a maioria dos animais do G3, a pelagem tornou-se eriçada e espessa. Tanto os animais do GC, quanto os animais do G1, G2 e G3, apresentaram movimento circular e passo contínuo, com exceção de dois animais do GC e um do G2. Os roedores do G1, G2 e G3 mostraram manifestações de dor abdominal e contorções, principalmente nos primeiros sete dias do tratamento. No G2 e G3, todos os animais apresentaram diminuição na consistência das fezes, principalmente na segunda e terceira semanas de tratamento. No GC e G1, 50% dos animais tiveram esta mesma alteração, que se manteve por menos tempo.

Nos animais não expostos ao extrato, o peso médio no início do estudo foi de 242 g  $\pm$  0,02 enquanto que após o período de tratamento pesavam em média de 12 g a menos. Nos animais do G1 (0,05 g/mL), o peso médio no início do estudo foi de 235 g  $\pm$  0,01, mantendo-se a mesma média após o tratamento. Nos do G2 (0,1 g/mL), o peso médio no início do estudo foi de 255 g  $\pm$  0,01, e ao final do tratamento pesavam em média 15 g a menos. Nos do G3 (0,2 g/mL), o peso médio no início do estudo foi de 250 g  $\pm$  0,01, e ao final pesavam em média 50 g a menos. Foi encontrada uma diminuição ( $p=0,006$ ) entre o peso ao final do experimento nos grupos GC, G2 (0,1 g/mL) e G3 (0,2 g/mL).

Não foi encontrada diferença significativa no consumo de água entre os grupos ( $p=0,666$ ). Porém houve redução no consumo de ração em todos os grupos experimentais ( $p=0,039$ ), havendo uma maior redução no consumo do G2 (0,2 g/mL).



**Figura 1.** Comparação dos valores de ALT nos grupos experimentais. GC – Grupo controle; G1 – 0,05 g/mL; G2 – 0,1 g/mL; G3 – 0,2 g/mL. \*: Diferença estatisticamente significativa do GC para os tratados. Δ: Diferença estatisticamente significativa do G1 para o G2.

Observou-se uma diminuição nos níveis séricos de ALT entre os animais expostos e o controle ( $p=0,043$ ) (Figura 1). Quando o teste de Tukey foi aplicado, encontrou-se uma diminuição dos níveis séricos de ALT no G2 (0,1 g/mL) comparado ao G1 (0,05 g/mL) ( $p=$

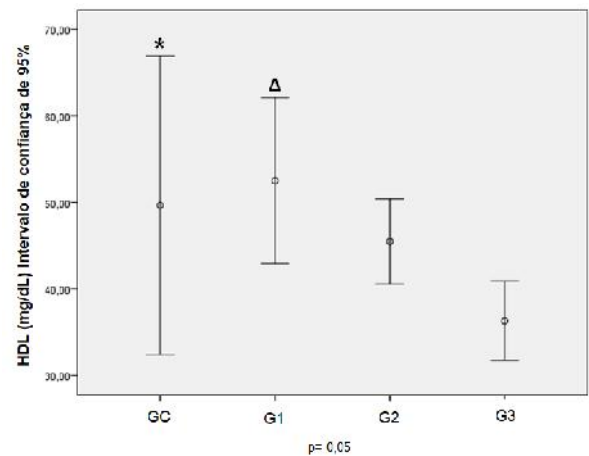
0,043).

Não houve diferenças em relação aos valores séricos de AST entre os grupos expostos e não expostos ao extrato ( $p=0,701$ ).

Observou-se uma diminuição dos valores de FA, com o aumento da dose do extrato, mas esta diferença não foi significativa entre os grupos ( $p=0,122$ ).

Na avaliação dos lípides, com relação ao CT, não houve diferença ( $p=0,260$ ).

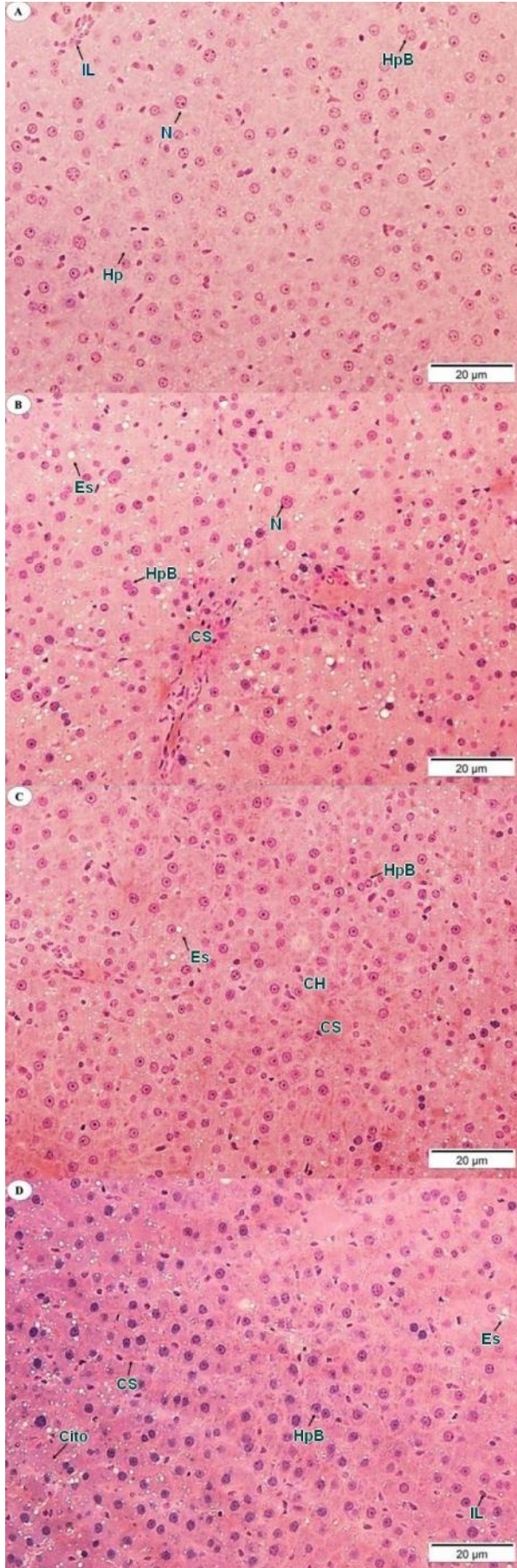
O valor sérico médio de HDL nos roedores do GC foi de 49,6 UI/mL  $\pm$  16,4; no G1 foi de 52,5 UI/mL  $\pm$  9,1; no G2 foi de 45,5 UI/mL  $\pm$  4,7 e no G3 foi de 36,3 UI/mL  $\pm$  4,4. Foi encontrada uma redução nos níveis séricos de HDL dos animais expostos ( $p=0,05$ ). Quando realizado o teste confirmatório de Tukey, verificou-se que essa diferença significativa se fazia no grupo G1 (0,05 g/mL) em relação ao G3 (0,02 g/mL) ( $p=0,05$ ) (Figura 2).



**Figura 2.** Comparação dos valores de HDL nos grupos experimentais. GC – Grupo controle; G1 – 0,05 g/mL; G2 – 0,1 g/mL; G3 – 0,2 g/mL. \*: Diferença estatisticamente significativa do GC para G1, G2, G3. Δ: Diferença estatisticamente significativa do G1 para o G3.

O estudo histológico das amostras de fígado dos animais expostos e não expostos evidenciou infiltrado inflamatório. Nos animais tratados com extrato evidenciaram-se características de esteatose (Figura 3).

Houve diminuição no diâmetro dos núcleos dos hepatócitos no G1 em comparação com o GC ( $p=0,001$ ); na média de hepatócitos mononucleares ( $p=0,0007$ ) e no diâmetro do núcleo ( $p=0,0001$ ) no G2 em comparação com o GC; no diâmetro nuclear ( $p=0,004$ ) e na média de hepatócitos binucleares ( $p=0,01$ ) no G3 em comparação com o GC; na média das células hepáticas mononucleares ( $p=0,05$ ) e diâmetro nuclear ( $p=0,02$ ) no G2 em comparação com o G1; na média dos hepatócitos binucleares ( $p=0,007$ ) e diâmetro nuclear ( $p=0,001$ ) no G3 em comparação com o G1; na média dos hepatócitos mononucleares ( $p=0,017$ ) e no diâmetro nuclear ( $p=0,09$ ) no G2 em comparação com o G3 (Tabela 1).



**Figura 3.** Fotomicrografias da organização estrutural de amostras do fígado de roedores Wistar submetidas ou não à exposição ao extrato de *Himatanthus lancifolius* em diferentes concentrações. Técnica de coloração Hematoxilina-eosina. **A** – GC: Observaram-se infiltrados leucocitários (IL); núcleos de hepatócitos morfologicamente normais (N); hepatócitos binucleares (HpB). **B** – G1: Observaram-se núcleos de hepatócitos morfologicamente normais (N); hepatócitos binucleares (HpB); vacúolos sugestivos de esteatose (Es) e capilares sanguíneos (Cs). **C** – G2: Observaram-se hepatócitos binucleares (HpB); vacúolos sugestivos de esteatose (Es); capilares sanguíneos (Cs); cordão de hepatócitos (CH). **D** – G3: Observaram-se hepatócitos binucleares (HpB); vacúolos sugestivos de esteatose (Es); capilares sanguíneos (Cs); citoplasma (Cito).

**Tabela 1.** Média dos hepatócitos mononucleares e binucleares e diâmetro nuclear do tecido hepático dos animais no GC e nos grupos tratados com *Himatanthus lancifolius*. HpM: Hepatócitos Mononucleares; HpB: Hepatócitos Binucleares; DN: Diâmetro Nuclear; G1: 0,05 g/mL; G2: 0,1 g/mL; G3: 0,2 g/mL.

| Grupos | HpM   | HpB  | DN    |
|--------|-------|------|-------|
| GC     | 38,35 | 5,67 | 51,72 |
| G1     | 38,83 | 5,80 | 49,60 |
| G2     | 27,18 | 3,98 | 35,27 |
| G3     | 34,85 | 3,20 | 41,22 |

#### 4. DISCUSSÃO

A farmacocinética é responsável por estudar o percurso e as inter-relações de uma droga com a estrutura alvo, estabelecendo sua janela terapêutica, ou seja, a dose necessária para que um tratamento seja eficaz. Fármacos prescritos em subdoses podem não exercer seu real efeito terapêutico, enquanto que em sobredoses, há grandes chances de provocarem toxicidade<sup>16</sup>. Segundo o estudo “Segurança do paciente e o valor da intervenção farmacêutica em um hospital oncológico”, 35% das prescrições são subdoses e 29% são sobredoses<sup>17</sup>.

Neste estudo, dentre os componentes químicos identificados no extrato da *Himatanthus lancifolius*, destacam-se os glicosídeos cianogênicos, compostos fenólicos e alcaloides.

Com relação à massa corporal, os roedores do GC, G2 e G3 apresentaram redução estatisticamente significativa de peso. Somado a isso, foi observado no G2 e G3, redução na consistência das fezes de forma mais evidente que nos demais grupos, possivelmente resultado da maior concentração do extrato administrado. Tais alterações podem ser justificadas pela presença de compostos fenólicos no extrato, que de acordo com Dorman & Deans (2000)<sup>18</sup> apresentam propriedades bactericidas sobre bactérias Gram negativas e modificam a microbiota intestinal. A presença de alcaloides, por sua vez, pode ter corroborado com estas alterações ponderais, dado que segundo Baratto *et al.* (2010)<sup>19</sup> os alcaloides possuem, dentre outras funções, atividade antimicrobiana e efeito laxativo.

Além disso, segundo Mccall *et al.* (2009)<sup>20</sup>, os fenóis podem afetar a barreira epitelial do intestino e aumentar sua permeabilidade. Estas duas hipóteses poderiam

justificar a ocorrência de diarreia, na qual há aumento do trânsito enteral e, conseqüentemente, redução da absorção de nutrientes, sendo esta uma possível explicação para a perda de peso observada no experimento.

Os glicosídeos cianogênicos, após hidrólise, liberam ácido cianídrico<sup>21</sup> que inibe o metabolismo oxidativo do Ciclo de Krebs e resulta em interrupção da respiração celular. Diante deste quadro de hipóxia, espera-se um aumento da síntese de ácidos graxos, devido ao excesso de Acetil-CoA<sup>22</sup>, o que pode ser responsável pelo processo de esteatose<sup>23</sup>. Em concordância com Melo *et al.* (2008)<sup>23</sup>, verificou-se nos três grupos tratados com extrato da “agoniada”, quadro sugestivo de acúmulo de gordura nas células hepáticas.

Em processos esteatóticos, devido ao seu fator irritativo e padrão progressivo, primeiramente ocorre o depósito de gordura nos hepatócitos e conseqüente inflamação, com posterior evolução para lesão, fibrose, cirrose ou até carcinoma hepatocelular. Logo, as alterações morfológicas precedem a elevação das enzimas AST e ALT<sup>24</sup>. De acordo com esta cronologia de eventos, a ocorrência de esteatose na ausência de elevação das enzimas hepáticas, neste estudo, pode sugerir que as baixas doses do extrato foram insuficientes para demonstrar tais alterações enzimáticas.

Entretanto, encontrou-se uma redução da ALT no G1 em comparação com o G2, o que pode sugerir que, em baixas concentrações, o extrato desta planta não cause toxicidade.

Em um estudo realizado por Acharezzi, Tangerino e Sperandio em 2015<sup>25</sup>, com a administração do chá de *Ayahuasca* em roedores, observaram-se alterações nos parâmetros morfométricos dos hepatócitos, como redução do volume celular e de seu núcleo, apesar de não haver evidências bioquímicas de lesão hepática. No entanto, neste experimento, as alterações morfométricas não foram diretamente proporcionais ao aumento da concentração do extrato administrado aos animais.

Em relação às concentrações de lipídios, observou-se redução do HDL e o CT manteve-se inalterado. Sugere-se que houve aumento da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), de acordo com a fórmula clássica de Friedewald: LDL é igual a CT menos HDL menos TG dividido por cinco<sup>26</sup>. Diante disso, infere-se que o uso da *Himatanthus lancifolius*, pode aumentar eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em seus usuários, já que o aumento do LDL tem relação direta com a formação e progressão da placa aterosclerótica<sup>26</sup>. A observação de tal resultado é de grande importância, já que as Doenças Cardiovasculares são as principais responsáveis pela mortalidade dos portadores de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica<sup>27</sup>.

Além disso, nas mulheres, que são o principal público consumidor da “agoniada”, há diminuição fisiológica do estrogênio com o passar dos anos, o que acaba acarretando uma redução do HDL no final da vida reprodutiva. Somando-se a um possível uso crônico do extrato desta planta para tratamento de cólicas

menstruais, por exemplo, poderia ocasionar redução considerável do HDL, que tem efeito protetor contra a aterogênese<sup>26</sup>, o que teoricamente contribuiria para o incremento do risco de morbimortalidade por eventos cardiovasculares<sup>26</sup>.

A respeito da perda de peso no GC, uma possível justificativa poderia estar ligada ao estresse, que também pode ter contribuído para tal alteração no G2 e G3. Assim como a piloereção, passo contínuo e movimento circular observados nos animais, que podem ter a mesma causa<sup>28</sup>.

## 4. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do estudo, não foram encontrados marcadores bioquímicos suficientes para comprovar lesão hepática, entretanto a avaliação histológica foi sugestiva de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica nos grupos expostos ao extrato. Estes fatos combinados devem-se, provavelmente, ao curto período de exposição dos animais ao extrato.

Observou-se redução do HDL no G1 e G2, o que infere aumento do LDL, sendo esta fração do colesterol responsável pela formação de placas ateromatosas, relacionadas diretamente com ocorrência de eventos cardiovasculares, com elevada taxa de morbimortalidade. Além disso, a redução de peso possivelmente ocorreu por alterações da microbiota intestinal, que pode afetar o processo de absorção entérica e levar a um quadro de diarreia.

## AGRADECIMENTOS

À Instituição UNILESTE-MG, pela disponibilidade de espaço e recursos para o desenvolvimento inicial deste trabalho. Ao Laboratório de Biologia Estrutural da Universidade Federal de Viçosa por nos proporcionar recursos para realização das análises histológicas. Ao IMES, especialmente ao Laboratório IV e seu competente grupo técnico, pelo trabalho que realizamos em equipe.

## REFERÊNCIAS

- [1] Melo Filho JS, Verás MLM, Melo UA, *et al.* O etnoconhecimento das plantas medicinais no município de Catolé do Rocha – PB. *Revista Terceiro Incluído* 2016; 6(1):129-137.
- [2] Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. 1ª ed. Brasília: 2012. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. [acesso 19 mar. 2018] Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas\\_integrativas\\_complementares\\_plantas\\_medicinais\\_cab31.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf)
- [3] Caccia-Bava MCGG, Bertoni BW, Pereira AMS, *et al.* Disponibilidade de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais nas unidades de atenção básica do Estado de São Paulo: resultados do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica. *Ciência e Saúde Coletiva* 2017; 22(5):1651-1659.

- [4] Barros PMSS, Couto NMG, Silva ASB, *et al.* Development and Validation of a Method for the Quantification of an Alkaloid Fraction of *Himatanthus lancifolius* (Muell. Arg.) Woodson by Ultraviolet Spectroscopy. *Journal of Chemistry* 2013; 2013:1-5.
- [5] França OO, Brown RT, Santos CAM. Uleine and demethoxyaspidospermine from the bark of *Plumeria lancifolia*. *Fitoterapia* 2000; 71(2):208-210.
- [6] Lopes JF. Ioimbina e uleína isolados de *Himatanthus lancifolius* (Muell.-Arg.) Woodson, Apocynaceae. [dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2008.
- [7] Cortez LC, Jeukens MMF. Fitoterápicos na atenção primária à saúde: revisão da literatura. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* 2017; 3(62):150-155.
- [8] Souza AFM. Hepatotoxicidade por Chás. *Revista Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva Alta da Sociedade Brasileira de Hepatologia* 2011; 30(Supl.1):22-24.
- [9] Pinto CGS, Marega M, Carmona FG, *et al.* Esteatose Hepática e Estilo de Vida Ativo: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento* 2012; 20(3):125-134.
- [10] Matos LC. Fígado gordo não alcoólico: Revisão da Literatura. *Gazeta Médica* 2017; 4(1):43-49.
- [11] Gobato AO, Vasques ACJ, Yamada RM, *et al.* Indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal como preditores da esteatose hepática em adolescentes obesos. 2014; 32(2):230-236.
- [12] Barbosa WLR. Manual para análise Fitoquímica e Cromatográfica de extratos vegetais. *Revista Científica da UFPA* 2011.
- [13] Paese C, Caten C, Ribeiro JLD. Aplicação da análise de variância na implantação do CEP. *Revista Produção* 2001; 11(1):17-26.
- [14] Pimentel-Gomes F. Curso de estatística experimental. 14ª ed. Piracicaba: Editora da Universidade de São Paulo; 2000.
- [15] Lunet N, Severo M, Barros H. Desvio padrão ou erro padrão. *Arquivos de Medicina* 2006; 20(1-2):55-59.
- [16] Neves EAO, Silva NCH, Costa Junior CEO. Idosos, automedicação e o risco da interação medicamentosa: uma breve discussão a partir da literatura. *Ciências Biológicas e de Saúde* 2018; 3(3)71-82.
- [17] Aguiar KS, Santos JM, Cambussi MC, *et al.* Segurança do paciente e o valor da intervenção farmacêutica em um hospital oncológico. *Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein* 2018; 16(1):1-7.
- [18] Dorman HJD, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology* 2000; 88(2):308-316.
- [19] Baratto LC, Hohlemwenger SVA, Guedes MLS, *et al.* *Himatanthus lancifolius* (Müll. Arg.) Woodson, Apocynaceae: estudo farmacobotânico de uma planta medicinal da Farmacopeia brasileira 1ª edição. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2010; 20(5):651-658.
- [20] Mccall IC, Betanzos A, Weber DA, *et al.* Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009; 241(1):61-70.
- [21] Amorim SL, Medeiros RMT, Riet-Correa F. Intoxicações por plantas cianogênicas no Brasil. *Ciência Animal* 2006; 16(1):17-26.
- [22] Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
- [23] Melo DS, Corrêa AD, Marcos FCA, *et al.* Efeitos da farinha de folhas de mandioca sobre a atividade das enzimas AST, ALT, FA e lipídios hepáticos de ratos Wistar. *Ciência e Tecnologia de Alimentos* 2008; 28 (Supl.):32-37.
- [24] Silva RRP. Efeito protetor do açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) na doença hepática gordurosa não alcoólica mediado pelo aumento dos níveis de paraoxonase-1 e redução da oxidação de LDL em ratos. [tese] Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2017.
- [25] Acharezzi B, Tangerino GC, Sperandio LG. Avaliação hepática em ratos Wistar expostos ao chá de *Ayahuasca*. *Saúde e Pesquisa* 2015; 8(3):423-430.
- [26] Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2017; 109(2Supl.1):1-76.
- [27] Gomes GDS, Araújo ATV. Avaliação do risco cardiovascular global de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica em um hospital universitário. 2017. [monografia] – João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2017.
- [28] Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. *Animais de Laboratório: criação e experimentação*. 2ª ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2002.