
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HEPÁTICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DA CASCA *Stryphnodendron rotundifolium* Mart.

EVALUATION OF THE HEPATIC ACTIVITY OF THE HYDROALCOLIC EXTRACT OF BARK *Stryphnodendron rotundifolium* Mart.

AQUINO, Maria Dayane Alves de; TELES, Antônia Aline Brito; HOLANDA, Vanderlan Nogueira; MENEZES, Irwin Rose Alencar de; VANDESMET, Vivianne Cortez Sombra.
Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO

Recebido: 20/12/2017; Aceito: 07/02/2018; Publicado: 09/07/2018

RESUMO

A utilização de produtos naturais na medicina popular tem trazido inúmeros benefícios e despertado o interesse científico em investigar o potencial biológico de compostos, sobretudo quanto às possibilidades da ocorrência de toxicidade e efeitos colaterais devido ao consumo destes produtos. A planta *Stryphnodendron rotundifolium*, conhecida como Barbatimão, encontrou condições ambientais favoráveis de sobrevivência na região do Cariri, estado do Ceará. O presente estudo teve como objetivo verificar a atividade hepática (*in vivo*) do extrato hidroalcoólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. (EHCSR). O material vegetal de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart foi coletado no município de Crato-Ceará-Brasil, em março de 2017. O extrato hidroalcoólico foi preparado por extração a frio. Foram utilizados 36 animais, divididos em 3 grupos, foi administrados 200mg/Kg e 400mg/Kg do EHCSR. A partir da análise dos resultados pode-se observar que o extrato hidroalcoólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart pode prejudicar a função hepática, mostrando um quadro lesivo nesse órgão frente aos parâmetros analisados. As dosagens bioquímicas AST, ALT, Fosfatase Alcalina e Gama-GT, mostraram-se elevadas quando foram submetidas a doses do EHCSR (200 e 400 mg/Kg), demonstrando início de uma lesão hepática, sendo que não foi obtido resultados de lesão grave, pois as dosagens de Albumina e Proteínas Totais, não mostraram-se diminuídas, ressaltando que o período de tratamento foi agudo.

Palavras-Chave: Hepática; *Stryphnodendron*; Toxicidade.

ABSTRACT

The use of natural products in folk medicine has brought numerous benefits and aroused the scientific interest in investigating the biological potential of compounds, especially regarding the possibility of occurrence of toxic and products collected in consumption. The *Stryphnodendron rotundifolium* plant found environmental survival conditions in the region of Cariri, Ceará state, in folk medicine as known as Barbatimão. The present study aimed to evaluate the hepatic (*in vivo*) activity of the hydroalcoholic extract of the bark of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. (EHCSR). The plant material of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. was collected in the municipality of Crato-Ceará-Brazil in March 2017. The hydroalcoholic extract was prepared with a cold extraction with water and 99.99% ethanol in a ratio of 1: 1, and the ethanolic solvent was removed through rotary evaporator and freeze-dried. Thirty-six animals, divided into three groups, were used: groups 2 and 3, without which 200mg / kg and 400mg / kg of the EHCSR were administered. From the analysis of the results, it is possible to observe the hydroalcoholic extract of the bark of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart can impair liver function, showing a harmful picture before it. As biochemical dosages AST, ALT, Alkaline Phosphatase and Gamma-GT, were elevated when they were submitted to doses of EHCSR (200 and 400 mg / kg), demonstrating the onset of a hepatic lesion, and no results of severe injury, as well as the dosages of Total Albums and Proteins, were not varied, emphasizing the period of treatment for acute.

Keywords: Hepatic; *Stryphnodendron*; Toxicity

INTRODUÇÃO

O fígado é um dos principais órgãos no sistema fisiológico humano e animal por coordenar a maioria das reações metabólicas essenciais ao desenvolvimento biológico. A fisiologia hepática possui um acervo de funções vitais, através da circulação porta-hepática recebe do parênquima parte do débito cardíaco, é considerado centro metabólico e regulador de nutrientes, bilirrubina, amônia, drogas, hormônios, produtor de proteínas e participa da coagulação, regulando a homeostasia (BERNER, 2004; MACHADO JÚNIOR et al., 2005; SCHINONI, 2006).

Os marcadores bioquímicos de função hepática não são específicos, mas sugerem agressão hepatocelular ou colestática quando estão fora dos valores de referência, sendo importante relacionar os resultados com a história clínica do paciente. São eles: Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Fosfatase alcalina (ALP), Gama glutamiltranspeptidase (Gama-GT) e bilirrubina (GOMES, 2014).

Alguns compostos são chamados de agressores hepáticos por causarem toxicidade aos hepatócitos. O acetaminofeno quando usado em doses acima de 3g/ dia ou na presença de álcool, age formando metabólitos tóxicos e formação de radicais livres. O tetracloreto de carbono (CCl₄) sofre metabolizações enzimáticas oxidativas no fígado e forma radicais que se ligam a lipídeos da membrana celular dos hepatócitos, provocando peroxidação e lise celular (VIEIRA, 2014; PARANÁ, 2011).

A planta *Stryphnodendron rotundifolium* encontrou condições ambientais favoráveis de sobrevivência na região do Cariri, estado do Ceará, sendo facilmente encontrada na Floresta Nacional do Araripe. Pertencente à família da Fabaceae, possui uma ampla variedade de espécies, aproximadamente trinta, onde a maior concentração de distribuição pertence ao território brasileiro. Na medicina popular é conhecida pelo nome de Barbatimão (RODRIGUES, 2008).

Na análise fitoquímica do extrato etanólico da casca desta planta, foram isolados alguns metabólitos secundários, sendo esses: taninos, flavonoides e alcaloides (OLIVEIRA, 2010). Várias espécies desse gênero de planta têm sido utilizadas na medicina popular com intuito de trazer benefícios, como: tratamento de feridas, leucorreia, problemas ginecológicos, bactericida, anti-hipertensivos, anti-ulcerogênicos e anti-inflamatório. A via de maior utilização é tópica (OLIVEIRA et al., 2011).

As pesquisas científicas acerca de agentes naturais hepatoprotetores são relevantes e promissoras, pois existem poucos medicamentos eficazes e capazes de reverter patologias relacionadas ao fígado. Silimarina (*Silybum marianum*) é um exemplo comprovado de planta com função hepatoprotetora, quanto ao mecanismo de ação entende-se que esteja relacionada ao seu potencial antioxidante e inibição da peroxidação lipídica. Acredita-se também que esta planta tenha efeito na estabilização da estrutura da membrana dos hepatócitos, fazendo com que não haja entrada de toxinas (MAYER et al., 2005; NEGI; KUMAR, 2008).

Devido a utilização da planta na forma de chá despertou-se a necessidade de verificar a atividade hepática (in vivo) do extrato hidroalcolólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart, afim de demonstrar a capacidade do extrato em causar lesões ao fígado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Material botânico

O material vegetal de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart foi coletado no município de Crato-Ceará-Brasil, em março de 2017. A exsicata da espécie encontra-se depositada no Herbário Caririense Dárdano de Andrade-Lima – Universidade Regional do Cariri (URCA), sob número 4661.

Preparação do extrato hidroalcolólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart.(EHCSR)

O material vegetal (cascas secas de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart.) foi submetido à extração a frio com água e etanol a 99,99% na proporção de 1:1, sendo que o solvente etanólico foi removido através do evaporador rotatório, obtendo-se um extrato bruto a partir da utilização do liofilizador (Figura 1). Extrato fornecido por Oliveira (2010), onde o mesmo realizou a prospecção fitoquímica (Tabela 1) e identificação botânica.

Figura 1: Extração da casca de *Stryphnodendron rotundifolium*, para obtenção do extrato hidroalcolólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. (EHCSR)

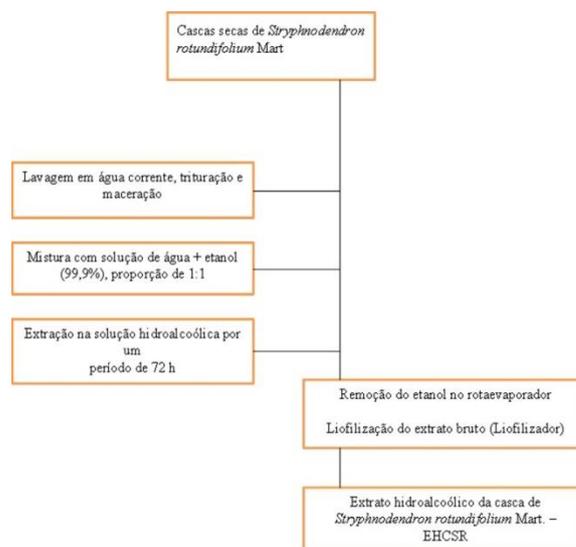


Tabela 1: Prospecção Fitoquímica qualitativa do Extrato Hidroalcoólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. – EHCSR. (OLIVEIRA, et al. 2011)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
EH CSR	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+

1 – Fenóis; 2 – Taninos Pirogálicos; 3 – Taninos Flobatênicos; 4 – Antocianinas; 5 – Antocianidinas; 6 – Flavonas; 7 – Flavonóis; 8 – Xantonas; 9 – Chauconas; 10 – Auronas; 11 – Flavononóis; 12 – Leucoantocianidinas; 13 – Catequinas; 14 – Flavononas; 15 – Alcalóides; 16 – Terpenos; 17 – Esteróides; (+) presença; (-) ausência.

Preparo da solução do EHCSR

Foram preparadas duas soluções diferentes do EHCSR, uma dose de 200mg/Kg e outra de 400mg/Kg, onde foram diluídas com água destilada até atingirem essa concentração. Posteriormente foram administradas via oral nos animais dos grupos respectivos.

Animais

Os animais utilizados nos testes foram fêmeas de ratos da raça wister pesando - 200g \pm 50g cada animal, acondicionados no biotério da URCA, em ciclos de claro e escuro a cada 12hrs, com água e comida liberadas. Foram utilizados 36 animais, divididos em 3 grupos, como mostra a tabela 2. Quatro horas antes da administração do EHCSR eram retiradas as rações, e 12 horas antes do sacrifício.

Administração do EHCSR

Foram realizadas as administrações da seguinte forma, durante 14 dias alternados, O extrato de *S. rotundifolium* Mart foi administrado via oral nas doses de 200mg/Kg e 400mg/Kg nos grupos 2 e 3, respectivamente. Ao final dos 14 dias os animais foram eutanasiados para a retirada do sangue, através de uma punção na artéria aorta para posterior análise dos parâmetros bioquímicos. Foi utilizado Quetamina e xilasina, para anestesiá-los antes da abertura frontal, através de um corte torácico, onde foi puncionada a artéria aorta e coletado o sangue para análise.

Tabela 2: Divisão dos grupos quanto a solução administrada.

Grupos	Administração por via oral
Grupo 1	Controle Negativo
Grupo 2	Extrato 200mg/Kg
Grupo 3	Extrato 400mg/Kg

Preparo da amostra sanguínea

Após a punção o sangue foi colocado em tubo de ensaio contendo gel separador para obtenção do soro. As amostras foram levadas a centrifugação de 3500 rpm por 15 min, para obtenção da amostra necessária para realização dos testes bioquímicos. Posteriormente as amostras foram acondicionadas em caixas térmicas, e levadas ao Laboratório Escola de Análises Clínicas do Centro universitário Leão Sampaio para realização dos testes bioquímicos.

Testes Bioquímicos

Foram realizados os seguintes testes bioquímicos: Aspartato Aminotransferase (AST/TGO), Alanina Aminotransferase (ALT/TGP), Albumina, Proteínas Totais, Gama- glutamiltransferase (Gama – GT), e Fosfatase alcalina. Estes foram realizados segundo a descrição do fabricante dos testes, seguindo rigorosamente cada instrução dada, após o preparo das amostras estes foram lidos no Bioplus 200, a fim de obter os resultados. Todos os reagentes utilizados foram do fornecedor LabTest. Todos os demais ensaios foram realizados em triplicata.

Análise estatística

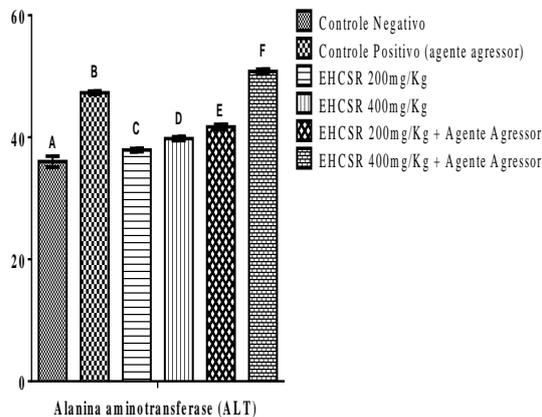
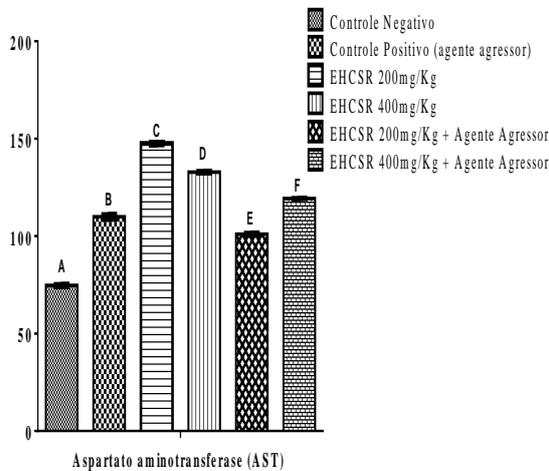
Os resultados dos testes foram feitos em triplicata e expressos como média geométrica. A diferença entre os grupos foi avaliada pela análise de variância de uma via (ANOVA). Os resultados foram analisados pelo programa *GraphPad Prism* versão 6.0, submetido a ANOVA de uma via e posteriormente a *tukey* de múltipla comparação entre os testes. Com significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 2 estão representadas as enzimas hepáticas AST e ALT, respectivamente, obteve-se como valor de referência o grupo controle negativo, onde foi administrado apenas solução salina, para comparativo entre os outros grupos. Os valores dosados para AST foram: Controle negativo (Salina), 74,50 (\pm 1,24), EHCSR 200mg/Kg, 147,70 (\pm 1,41), EHCSR 400mg/Kg, 132,60 (\pm 1,11). Já para ALT foram: Controle negativo (Salina), 35,85 (\pm 1,24), EHCSR 200mg/Kg, 38,00 (\pm 0,40), EHCSR 400mg/Kg, 39,82 (\pm 0,44).

Nos grupos com administração somente do EHCSR é visto que as dosagens de AST está aumentada nas duas doses, 200 e 400mg/Kg, já as dosagens de ALT, a concentração de EHCSR 200mg/Kg não obteve um aumento significativo, veja a Figura 2.

Figura 2: A) Resultado da dosagem Aspartato Aminotransferase (TGO/AST) e B) Alanina Aminotransferase (ALT/TGP). Amostra de soro de ratos, onde foi administrado EHCSR em duas dosagens, onde a significância entre os grupos é vista com $p < 0.05$. A coluna A encontra-se significativa frente a todas as colunas. Demonstrando que entre os grupos existiu uma significância mutua em relação a todos eles.



Os testes bioquímicos de função hepática são úteis para avaliar a gravidade da doença, acompanhar o tratamento, detectar anormalidades e diferenciação do diagnóstico. Na rotina laboratorial são feitos os seguintes testes bioquímicos séricos: Albumina; Alanina-aminotransferase (ALT/TGP); Aspartato-aminotransferase (AST/TGO), Bilirrubinas total, conjugada e não conjugada; Fosfatase alcalina; Gama-glutamyltranspeptidase (Gama-GT) e tempo de protrombina (MOTTA, 2009).

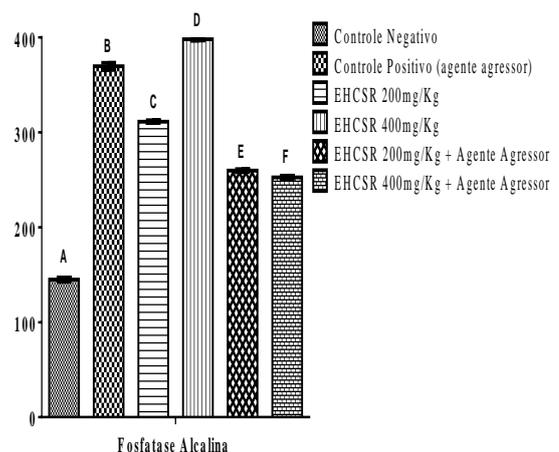
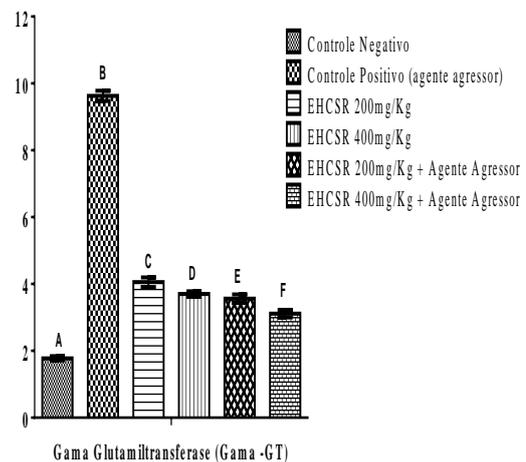
O perfil comumente encontrado em lesões agudas por substâncias tóxicas dos hepatócitos é o aumento da atividade das aminotransferases, apresentam valores tipicamente > 100 vezes o valor superior de referência, a AST e ALT atingem picos dentre as 24 e 48 horas após a lesão e depois declinam e retornam ao normal rapidamente. A AST que é a enzima encontrada na mitocôndria hepatocelular eleva-se de 24 a 36 horas mais tarde que a ALT que está presente no citosol (HENRY, 2008).

A lesão induzida apresentou característica de fase aguda e demonstra uma presença maior de AST em todos os grupos. A ALT também encontra-se aumentada mas em menores proporções, o que pode-se demonstrar um início de lesão hepática, pois a ALT é mais específica e não encontrasse tão elevada. Este aumento das transaminases pode indicar uma hepatotoxicidade de

EHCSR, pois o mesmo causou aumento destas quando utilizados sozinho, sem o agente agressor, o que pode ser um indicio de uma lesão hepática.

Na Figura 3 mostra a variação dos níveis de Gama-GT e Fosfatase Alcalina, respectivamente, nos grupos administrados com EHCSR, onde vê-se um aumento significativo, em relação ao grupo controle negativo, usado como valor de referência, em relação aos outros grupos. Valores dosados de Gama-GT: Controle negativo (Salina), 1,78 ($\pm 0,09$), EHCSR 200mg/Kg, 4,09 ($\pm 0,20$), EHCSR 400mg/Kg, 3,70 ($\pm 0,12$). Valores dosados de Fosfatase alcalina: Controle negativo (Salina), 144,80 ($\pm 3,03$), EHCSR 200mg/Kg, 311,00 ($\pm 2,07$), EHCSR 400mg/Kg, 396,90 ($\pm 2,22$).

Figura 3: A) Resultado da dosagem Gama glutamiltransferase (Gama - GT), em amostra de soro de ratos, onde foi administrado EHCSR em duas dosagens, onde a significância entre os grupos é vista com $p < 0.05$. As colunas A foi significativa em relação a todas as outras analisadas. Nas análises entre grupos, as colunas C em relação a D. B) Resultado da dosagem Fosfatase alcalina, em amostra de soro de ratos, onde foi administrado EHCSR em duas dosagens, onde a significância entre os grupos é vista com $p < 0.05$.

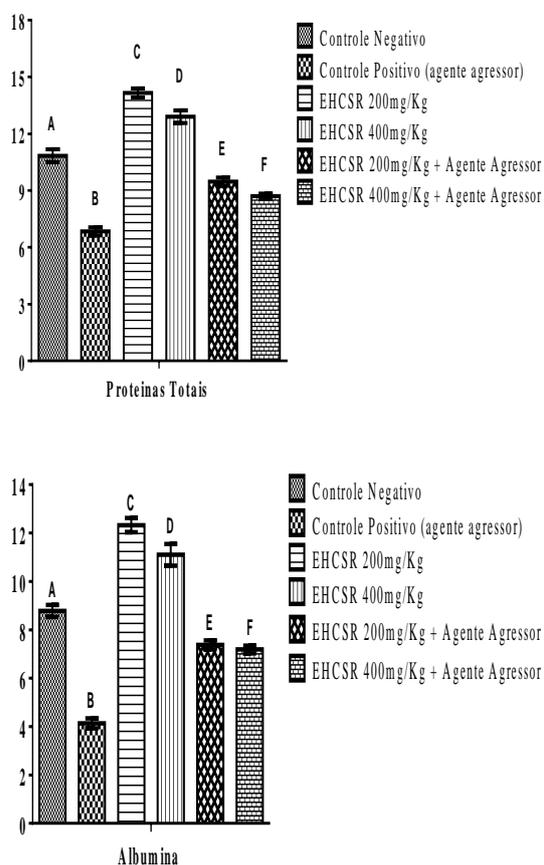


Nos ductos hepatobiliares estão presentes Gama-GT e Fosfatase alcalina (GREEN; FLAMM, 2002; DAVIS et al., 2003). Após ingestão de agressores hepáticos é notável o aumento de Gama-GT (CONIGRAVE et al., 2002, LUCEY et al., 2008). Em processo que acompanham a indução enzimática, como a ingestão de substância tóxicas, estudos revelam a alteração da Gama-GT (SILVA, 2003). Diante disto os

resultados mostram que os grupos administrados somente com o EHCSR possuem aumentos destes.

Na Figura 4 mostra as dosagens de Proteínas Totais e Albumina, nos grupos administrados o EHCSR, sendo que as dosagens foram significativas em todos os grupos, quando levado em consideração o grupo controle negativo como valor de referência, quando dosado Proteínas Totais. Valores dosados de Proteínas totais: Controle negativo (Salina), 10,81 ($\pm 0,46$), controle positivo EHCSR 200mg/Kg, 14,14 ($\pm 0,33$), EHCSR 400mg/Kg, 12,90 ($\pm 0,45$). Valores dosados de Albumina: Controle negativo (Salina), 8,71 ($\pm 0,35$), controle positivo EHCSR 200mg/Kg, 12,29 ($\pm 0,40$), EHCSR 400mg/Kg, 11,15 ($\pm 0,62$).

Figura 4: A) Resultado da dosagem Proteínas Totais, em amostra de soro de ratos, onde foram administrados EHCSR em duas dosagens, onde a significância entre os grupos é vista com $p < 0.05$. Todas as relações entre colunas foram significantes. B) Resultado da dosagem Albumina, em amostra de soro de ratos, onde foi administrado EHCSR em duas dosagens, onde a significância entre os grupos é vista com $p < 0.05$. Todas as relações entre colunas foram significantes com exceção de C em relação a D onde não houve significado.



Quando o EHCSR foi administrado houve aumento das dosagens de Proteínas totais e Albumina. Os níveis de albumina e Proteínas Totais encontram-se geralmente diminuídos em cirrose crônica (FERREIRA et. al, 2002), porém com a administração do EHCSR não foi visto essa diminuição e sim aumento.

Estes achados são de suma importância, pois demonstra que o EHCSR pode causar dano hepático, já que AST está aumentada só com a utilização do EHCSR, principalmente na dose de 400mg/Kg e sem acréscimo de nenhum agressor. Segundo Luo e colaboradores (2004), um dano hepático só será relevante com o aumento de

AST e ALT, e diminuição de albumina, mas o aumento da AST pode demonstrar início de uma lesão hepática ou em outros órgãos, já que esta não é específica do fígado. Visto que não ocorreu uma diminuição da albumina em conjunto com o aumento das transaminases, leva-se a crê que um início de lesão hepática está ocorrendo, pois de todas as dosagens realizadas apenas a Albumina e Proteínas Totais que não corroboraram com esta possível lesão.

Efeitos tóxicos foram vistos também em outros estudos sobre o gênero *Stryphnodendron*, como utilizado nesse estudo em diversas partes da planta, como folhas, favas e cascas. Vilar et al.(2010) verificou que o extrato da casca de *Stryphnodendron adstringens* apresentou efeito citotóxico, Almeida et al.(2009) verificou que ao administrar o extrato das folhas desta mesma espécie, via peritoneal, causou-se efeito tóxico em camundongos.

Segundo Mendonça et al.(2010), as favas de *Stryphnodendron fissuratum*, do mesmo gênero da espécie estudada neste trabalho, foi tóxica em caprinos, onde apresentou diversas desordens como problemas digestivos, neurais, musculares e morte. As alterações hepáticas quanto as dosagens bioquímicas foram discretas. Segundo Brito et al.(2001), as favas de *Stryphnodendron obovatum*, apresentaram toxicidades em bovinos, estas desordens foram semelhantes a vista por Mendonça et al.(2010), demonstrando mais uma vez a toxicidade desta parte das plantas desse gênero. Tokarnia et al.(1998) demonstrou que estas favas causaram abortos em bovinos nas diversas fazes gestacionais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Partindo desse estudo é evidente que o extrato hidroalcolólico da casca de *Stryphnodendron rotundifolium* Mart pode prejudicar a função hepática quando administrada por via-oral, mostrando um quadro lesivo nesse órgão frente aos parâmetros analisados. As dosagens bioquímicas AST, ALT, Fosfatase Alcalina e Gama-GT, mostraram-se elevadas quando foram submetidas a doses do EHCSR (200 e 400 mg/Kg), demonstrando início de uma lesão hepática, sendo que não foi obtido resultados de lesão grave, pois as dosagens de Albumina e Proteínas Totais, não mostraram-se diminuídas, ressaltando que o período de tratamento foi agudo. Diante de todos esses resultados mostra-se a relevância deste estudo, pois a ampla utilização oral desta planta por parte de moradores da região do Cariri com intuito de tratar algumas doenças pode estar agravando o quadro clínico ou desenvolvendo outra patologia. A pesquisa é uma alerta para utilização de plantas medicinais sem estudos comprovados a seu respeito.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. C.; SOBRINHO, E.M.; PINHO, L.; SOUZA, P. N. S.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R. SANTOS, H. O.; BRANDI, I. V.; CANGUSSU, A. S.; COSTA, J. P. R. Toxicidade aguda dos extratos hidroalcolólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal **Cienc. Rural** [online], v.40, n.1, p.200-203, 2010.
- BERNER, R. M. **Fisiologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- BERSANI-AMADO, C. A.; NAKAMURA, C. V.; NAKAMURA, T. U.; MARTINEZ, M.;

- MELLO, J. C. P. Avaliação das atividades antiinflamatória e antibacteriana do extrato bruto do *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão). In: **SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL**, 14, F006, 1996, Florianópolis. Resumos. Florianópolis: Univer. Fed. de Santa Catarina, 1996.
- BRITO, M. F.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; SILVA, H. K.; NOGUEIRA, M. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. Caracterização do quadro clínico. **Pesq. Vet. Bras.** v.21, n.1, p. 9-17, 2001.
- CONIGRAVE, K. M.; DEGENHARDT, L. J.; WHITFIELD, J. B.; SAUNDERS, J. B.; HELANDER, A.; TABAKOFF, B. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. **Alcohol Clin Exp Res.** v.26, n.3, p.332-339, 2002.
- COSTA, J. G. M.; LEITE, G. O.; DUBOIS, A. F.; SEEGER, R. L.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; CAMPOS, A. R.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant Effect of *Stryphnodendron rotundifolium* Martius Extracts from Cariri-Ceará State (Brazil): Potential Involvement in Its Therapeutic Use. **Molecules**, v.17, n.1, p.934-950, 2012.
- DAVIS, G.L.; ALBRIGHT, J.E.; COOK, S.F.; ROSENBERG, D.M. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. **Liver Transpl.** v.9, n.4, p.331-8, 2003.
- FERREIRA, C. S.; PICCOLI, V. C.; PEREIRA FILHO, G. A.; MARRONI, N. P.; ZETTLER, C. G. Efeito da n-acetilcisteína (nac) sobre o estresse oxidativo no modelo experimental de cirrose. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**. n.1. p. 156-166. 2002.
- GOMES, D. L. F. **Biomarcadores para avaliação da lesão hepática induzida por fármacos**. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve e Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química, Bioquímica e Farmácia. 2014.
- GREEN, R. M.; FLAMM, S. A. G. A. technical review on the evaluation of liver chemistry tests. **Gastroentero.**, v.123, n.4, p.1367-1384, 2002.
- LEITE, M. A. **Isolamento e identificação estrutural de polifenóis em *Stryphnodendron adstringens* (BARBATIMÃO)**. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Maringá. 2014.
- HERRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais: Avaliação da função e da lesão Hepática**. 20 ed. Barueri, SP. Manoele, 2008.
- LIMA, J. C. S.; MARTINS, D. T. O.; DE SOUZA, P. T. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory activity. **Phyto. Resear.**, v. 12, n. 3, p. 218-220, 1998.
- LOPES, G.C.; SANCHES, A.C.C.; NAKAMURA, C.V.; DIAS FILHO, B.P.; HERNANDES, L.; MELLO, J.C.P. Influence of extracts of *Stryphnodendron polyphyllum* Mart. And *Stryphnodendron obovatum* Benth. on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. **J. of Ethnopharmacol.**, v.99,n.2, p.264-272, 2005.
- LUCEY, M. R.; CONNOR, J. T.; BOYER, T. D.; HENDERSON, J. M.; RIKKERS, L. F. Divert study group. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. **Am J Gastroenterol.** v.103, n.7, p.1698-1706, 2008.
- LUO, Y.J.; YU, J.P.; SHI, Z.H. Ginkgo biloba extract reverses CCl4- induced liver fibrosis in rats. **World J Gastroenterol.**, v.10, n.7, p.1037-1042, 2004.
- MACHADO JÚNIOR, A.A.N.; SOUSA, A.L.; CARVALHO, M.A.M.; SANTOS, F.C.F.; ALVES, F.R. Anatomia do fígado e vias bilíferas do muçã (*Kinosternon scorpioides*). **Rev. Archives of Veterinary Science.** v.10, n.2, p.125-133, 2005.
- MAYER, K.E.; MYERS, R.P.; LEE, S.S. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systemic review. **J. Viral Hepat.** V. 12, n. 6, p. 559-567, 2005.
- MENDONÇA, F. S.; EVENCIO-NETO, J.; ESTEVÃO, L.R.M.; MELO, L. E.H.; FREITAS, S.H.; ARRUDA, L. P.; BOABAID, F. M.; COLEDEL, E. M. Aspectos clínicos da intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron fissuratum* (Leg. Mimosoideae) em caprinos. **Pesq. Vet. Bras.** v.30, n.3, p.203-210, 2010.
- MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório, princípios e interpretações: Doenças hepáticas**. 5. Ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2009
- MUKAZAYIRE, M.-J.; TOMANI, J.C.; STÉVIGNY, C.; CHALCHAT, J.C.; CONFORTI, F.; MENICHINI, F.; DUEZ, P. Essential oils of four Rwandese hepatoprotective herbs: Gas chromatography–mass spectrometry analysis and antioxidant activities. **Food chemi.** v.129, n.3, p.753-760, 2011.
- NEGI, Arvind S. et al. Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. **Medicinal research reviews**, v. 28, n. 5, p. 746-772, 2008.
- OLIVEIRA, D. R. Antibacterial and modulatory effect of *Stryphnodendron rotundifolium*. **Pharmaceutical biology**, v. 49, n. 12, p. 1265-1270, 2011.
- OLIVEIRA, D. R. **Contribuição ao estudo da bioprospecção farmacológica de plantas medicinais do nordeste brasileiro: barbatimão** (*Stryphnodendron rotundifolium* Mart.). Dissertação de mestrado, 2010.
- OLIVEIRA, D. R.; BRITO-JUNIOR, F.E.; BENTO, E. B.; MATIAS, E.F.F.; SOUSA, C. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A. Antibacterial and modulatory effect of *Stryphnodendron rotundifolium*. **Pharm. Biol.**, v. 49, n.12, p.1265-1260, 2011.
- PARANÁ, R. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. **Rev. GED gastroenterol endosc dig.** V. 30, p. 6-47, 2011. Suplemento 1.
- PRADHAN, S.; GIRISH, C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. **Indian J Med Res.** v.124, n.5, p.491-504, 2013.
- RODRIGUES, F. F. G. Research Article Antiulcer and antimicrobial activities of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. **Phcog Mag.** v. 4, n. 15, p. 193, 2008.

RODRIGUES, F.F.G.; CABRAL, B.S.; COUTINHO, H.D.M.; CARDOSO, A.L.H.; CAMPOS, A. R.; COSTA, J. G. M. Antiulcer and antimicrobial activities of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. **Phcog Mag.** v.4, n.15, p.193-196, 2008.

SANCHES, A. C. C.; LOPES, G. C.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.; MELLO, J. C. P. Antioxidant and antifungal activities of extracts and condensed tannins from *Stryphnodendron obovatum* Benth. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.4, n.1, p.101-107, 2005.

SCHINONI, M. I. **Fisiologia hepática.** *Rev. Gaz. med. Bahia.* v. 76, p. 5-9, 2006. Suplemento 1.

SHUKLA, A.; BIGONIYA, P. Hepatoprotective Effect of *Lepidium Sativum* Linn (Cruciferae) Total Alkaloid Fraction against CCl₄ Induced Hepatotoxicity on Rats. **Research J Pharmacology Phytoc.** v.5, n.2, p.94-99, 2013.

SRISVASTAVA, A.; SHIVANANDAPPA, T. Hepatoprotective effect of the aqueous extract of the roots of *Decalepis hamiltonii* against ethanol-induced oxidative stress in rats. **Hepatol Res.**, v.35, n.4, p.267-275, 2006.

TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; DRIEMEIER, D.; COSTA, J. B. D; CAMARGO A. J. B. Aborto em vacas na intoxicação experimental por pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** v.18, n.1, p.35-38, 1998.

VIEIRA, B. M. **Padronização de dose de tetracloreto de carbono em modelo de lesão hepática aguda por estresse oxidativo em ratos wistar.** Universidade federal de goiás faculdade de nutrição programa de pós-graduação em nutrição e saúde. Goiânia, 2014.

VILAR, J. B.; D'OLIVEIRA, M. I. P.; SANTOS, S.C.; CHEN, L.C. Cytotoxic and genotoxic investigation on barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, 1910] extract. **Brazilian J Pharmac Sci.**, v.46, n.4, p.687-694, 2010.

ZAKHARI, S.; LI, T. K. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. **Hepatology.** v. 46, n.6, p.2032-2037 2007.