

Estudo sobre efeitos hepatotóxicos a saúde humana relacionado ao consumo indiscriminado de medicamentos fitoterápicos e chás emagrecedores.

Beatriz Gomes de Araújo¹

Gabriel Coelho Oliveira²

Paloma Barbosa Pereira da Silva³

Prof^a.Silvana Rocha⁴

Resumo

A hepatotoxicidade refere-se à capacidade de substâncias causarem danos ao fígado. Alguns chás e ervas naturais podem apresentar propriedades hepatotóxicas, o que significa que seu consumo em excesso ou em certas condições pode resultar em lesões hepáticas. Esse trabalho se propõe a análise de chás que podem estar associados a hepatotoxicidade utilizando bulas e casos clínicos.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade, Chás, Medicamento Fitoterápicos, Fígado, Ervas.

Abstract

Hepatotoxicity refers to the ability of substances to cause damage to the liver. Some teas and natural herbs may have hepatotoxic properties, which means that consuming them in excess or under certain conditions can result in liver damage. This work aims to analyze teas that may be associated with hepatotoxicity using leaflets and clinical cases.

Keywords: Hepatotoxicity, Teas, Herbal Medicine, Liver, Herbs.

¹ Graduando em Biomedicina por USJT (Unimonte São Judas) 2023.

² Graduando em Biomedicina por USJT (Unimonte São Judas) 2023.

³ Graduando em Biomedicina por USJT (Unimonte São Judas) 2023.

⁴ Biomédica mestre em saúde coletiva

Introdução

Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo no interesse global por práticas de medicina alternativa e complementar, destacando-se o consumo de chás de ervas como uma escolha popular entre aqueles que buscam benefícios para a saúde e estética de maneira natural. Embora a tradição do uso de chás de ervas perpetue a séculos e seja frequentemente associada a propriedades terapêuticas, a crescente popularidade dessas infusões levanta questões cruciais sobre os potenciais riscos à saúde, especialmente no que diz respeito à hepatotoxicidade.

O fígado, sendo um órgão vital para o metabolismo e detoxificação, está sujeito a influências diversas, incluindo a exposição a compostos químicos presentes em plantas medicinais. Este trabalho se propõe a explorar e analisar criticamente a relação entre o consumo desses medicamentos fitoterápicos e a ocorrência de hepatotoxicidade, buscando compreender os mecanismos envolvidos e avaliar a extensão desse impacto na saúde pública.

O intuito deste estudo reside não apenas na necessidade de informar a população sobre os potenciais riscos associados ao consumo dessas substâncias, mas também em proporcionar subsídios para profissionais de saúde, promovendo uma abordagem consciente e segura no uso desses produtos. Ao longo deste trabalho, serão examinadas evidências científicas, estudos clínicos e relatos de casos, a fim de elucidar sobre essa questão complexa e, assim, contribuir para uma tomada de decisão no âmbito da saúde pública.

Por meio desta pesquisa, espera-se contribuir para a compreensão mais aprofundada dos potenciais efeitos adversos hepáticos associados ao consumo de chás de ervas, promovendo uma discussão crítica sobre o equilíbrio entre os benefícios terapêuticos esperados e os riscos inerentes a essas práticas tradicionais.

1 O Fígado

O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano, pesa cerca de 1.500 gramas e representa aproximadamente 2,5% do peso corporal num indivíduo adulto. Está situado principalmente no quadrante superior direito do abdômen, onde é protegido pela caixa torácica e pelo diafragma por conta disto movimenta-se com as excursões respiratórias, ocupa a maior parte do hipocôndrio direito e do epigástrico superior e estende-se até o hipocôndrio esquerdo. O fígado é dividido em dois lobos anatômicos (lobo direito e esquerdo), também o fígado pode ser subdividido em quatro divisões (lobo direito, esquerdo, quadrado e caudado) e depois oito segmentos, como é mostrado na imagem a seguir:

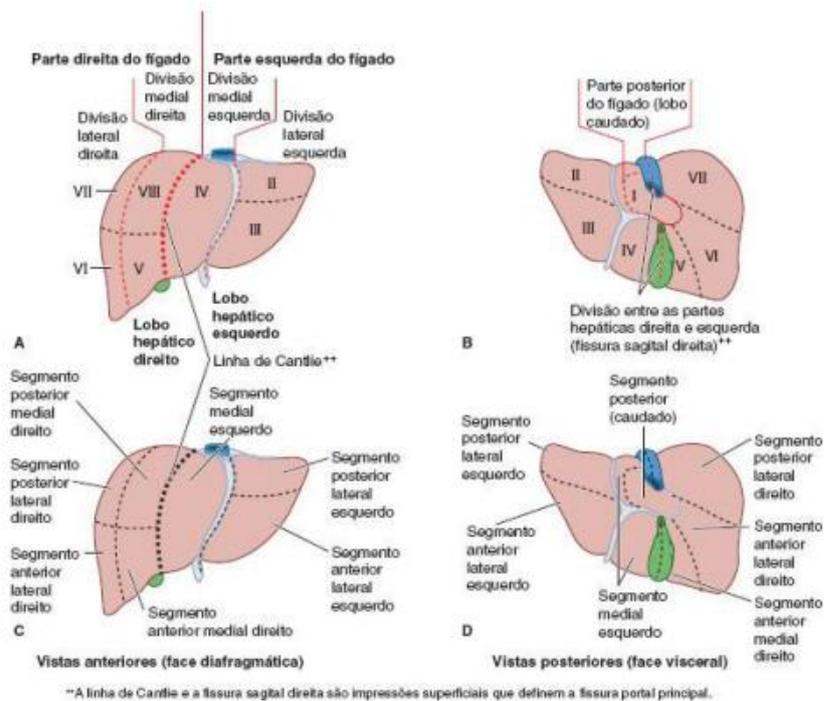


Figura 1: Partes, divisões e segmentos do fígado. Cada parte, divisão e segmento tem um nome, os segmentos também são indentificados por algarismos romanos. (fonte: Moore, Anatomia Orientada Para Clínica 8ª edição, pagina 486)

O fígado, assim como os pulmões têm irrigação dupla (vasos aferentes) uma venosa dominante e uma arterial menor A veia porta traz 75 a 80% do sangue para o fígado. O sangue porta, que contém aproximadamente 40% mais oxigênio do que o sangue que retorna ao coração pelo circuito sistêmico sustenta o parênquima hepático, a veia porta também conduz praticamente todos os nutrientes absorvidos pelo sistema

digestório para os sinusoides hepáticos. Os sinusoides contêm células fagocíticas (células de Kupffer), que destroem as hemácias danificadas e os antígenos estranhos. Além de funcionar como um reservatório de sangue, pois seu nível de volume sanguíneo normal incluindo o das veias e o dos sinusoides hepáticos, é de cerca de 450 mililitros, ou seja, quase 10% do volume sanguíneo corporal total, o fígado também funciona no metabolismo dos carboidratos, no metabolismo lipídico, no metabolismo proteico, armazena vitaminas, armazena a ferritina, forma substâncias sanguíneas utilizadas na coagulação e por último excreta fármacos. A imagem abaixo refere-se a anatomia geral do fígado

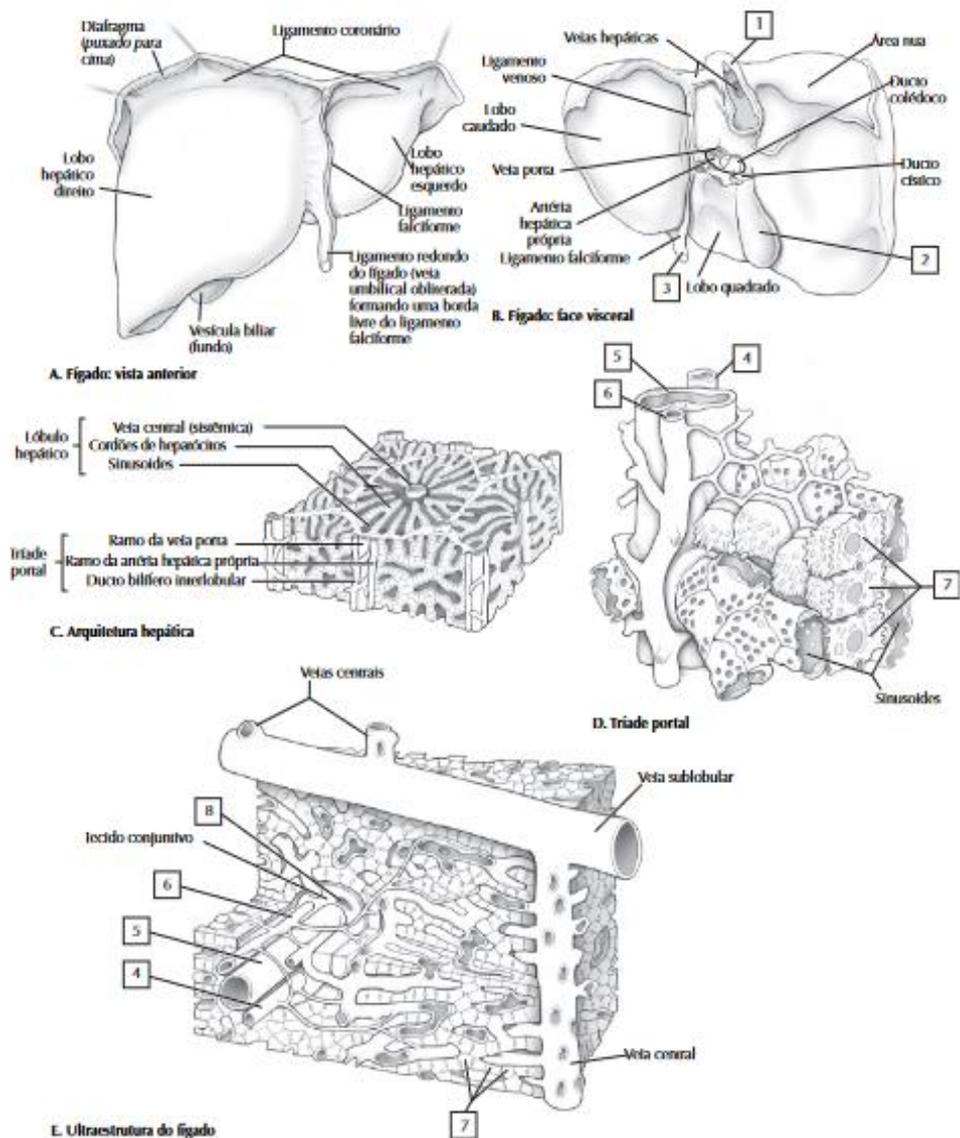


Figura 2: Anatomia geral do fígado (Fonte: Netter Anatomia para Colorir disponível em https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7626308/mod_resource/content/1/John%20T.%20Hansen%20-%20Netter%20Anatomia%20para%20Colorir.pdf)

2 Metabolismo dos Carboidratos

No metabolismo dos carboidratos o fígado desempenha as seguintes funções: Armazenamento de grandes quantidades de glicogênio, conversão da galactose e da frutose em glicose, gliconeogênese, Formação de muitos compostos químicos, a partir de produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos. O fígado é importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea. O armazenamento do glicogênio permite que o fígado remova o excesso de glicose do sangue, armazená-la e então, devolvê-la ao sangue, quando a concentração da glicose sanguínea começar a ficar muito baixa é conhecido como função de tampão da glicose do fígado. Um indivíduo com função hepática precária a concentração da glicose sanguínea, após refeição rica em carboidratos, pode aumentar por duas a três vezes a mais do que em um indivíduo com a função hepática normal. A gliconeogênese hepática é igualmente importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea porque a gliconeogênese só ocorre, de modo considerável, quando a concentração de glicose cai abaixo da normal. Nesse caso, grande quantidade de aminoácidos e de glicerol dos triglicerídeos é convertida em glicose, auxiliando desse modo, a manter a concentração glicêmica relativamente normal.

3 Metabolismo Lipídico

No metabolismo lipídico o fígado desempenha as seguintes funções: Oxidação dos ácidos graxos para suprir energia para outras funções corporais, síntese de grandes quantidades de colesterol, fosfolipídios e da maior parte das lipoproteínas, Síntese de gordura, a partir das proteínas e carboidratos. Para obter energia dos lipídios neutros a gordura primeiramente é dividida em glicerol e ácidos graxos, os ácidos graxos são divididos por β -oxidação, em radicais acetil de dois carbonos que formam a acetil coenzimaA (acetil-CoA), podendo entrar no ciclo do ácido cítrico e ser oxidada, assim libera uma alta quantidade de energia. A β -oxidação pode ocorrer em todas as células do corpo, mas acontece de forma mais rápida nas células hepáticas, o próprio fígado não pode utilizar toda a acetil-CoA que é formada, em vez disso ela é convertida pela condensação de duas moléculas de acetil-CoA, em ácido acetoacético, um ácido muito solúvel que passa das células hepáticas para o líquido extracelular, sendo transportado para o corpo para ser absorvido por outros tecidos, então esses tecidos

reconvertem o ácido acetoacético a acetil-CoA e então a oxidam do modo usual, desse modo o fígado é responsável pela maior parte do metabolismo lipídico. Cerca de 80% do colesterol sintetizado no fígado é convertido em sais biliares que são secretados na bile e o restante é transportado nas lipoproteínas e carregado pelo sangue para as células dos tecidos por todo corpo. Os fosfolipídios também são sintetizados no fígado e transportados na maior parte nas lipoproteínas. Tanto o colesterol quanto os fosfolipídios são utilizados pelas células para formar membranas, estruturas intracelulares e múltiplas substâncias químicas que são importantes para a função celular. Depois que a gordura é sintetizada no fígado, ela é transportada nas lipoproteínas para o tecido adiposo para ser armazenada.

4 Metabolismo Proteico

No metabolismo proteico o fígado desempenha as seguintes funções: Desaminação dos aminoácidos, formação de ureia para remoção da amônia dos líquidos corporais, formação das proteínas plasmáticas, Inter conversões entre os diversos aminoácidos e síntese de outros compostos a partir deles. A desaminação dos aminoácidos é necessária antes que possam ser usados como energia ou convertidos em carboidratos ou lipídios. A formação hepática de ureia remove a amônia dos líquidos corporais, grande quantidade de amônia é formada pelo processo de desaminação e quantidades adicionais são continuamente formadas nos intestinos por bactérias, sendo então absorvidas para o sangue. Se o fígado não formar a ureia a concentração plasmática da amônia se elevará rapidamente resultando em coma hepático e morte e mesmo com grande diminuição do fluxo sanguíneo pelo fígado, como ocorre ocasionalmente quando uma derivação (shunt) se desenvolve entre as veias porta e cava, pode provocar excesso de amônia no sangue sendo uma condição extremamente tóxica. Essencialmente, todas as proteínas plasmáticas com exceção de parte das gamaglobulinas são formadas por células hepáticas. Isso representa cerca de 90% de todas as proteínas plasmáticas, as gamaglobulinas restantes são anticorpos formados principalmente pelos plasmócitos no tecido linfático do corpo. O fígado pode formar proteínas plasmáticas na intensidade máxima de 15 a 50 g/dia, portanto, mesmo que cerca da metade das proteínas plasmáticas seja perdida pelo organismo elas podem ser repostas em 1 ou 2 semanas. Dentre as funções mais importantes do fígado, encontra-se a capacidade de sintetizar certos aminoácidos

assim como outros compostos químicos importantes a partir dos aminoácidos, um exemplo disto é que aminoácidos não essenciais podem ser sintetizados pelo fígado. Para fazê-lo, um cetoácido com a mesma composição química (exceto pelo oxigênio ceto) do aminoácido a ser formado é sintetizado, então, o radical amina é transferido por meio de diversos estágios de transaminação, de aminoácido disponível ao cetoácido, para tomar o lugar do oxigênio ceto.

5 Armazenamento de Vitaminas

O fígado tem propensão particular para armazenar vitaminas, a vitamina armazenada no fígado em maior quantidade é a vitamina A, mas grande quantidade das vitaminas D e B também são armazenadas, podem ser estocadas quantidades de vitamina A suficientes para impedir a sua deficiência por período de até 10 meses, a vitamina D pode ser armazenada em quantidade suficiente para prevenir sua deficiência por 3 a 4 meses, e a vitamina B pode ser acumulada para durar pelo menos 1 ano e possivelmente vários anos.

6 Armazenamento de Ferro

As substâncias usadas no processo de coagulação formadas no fígado são fibrinogênio, protrombina, globulina aceleradora, Fator VII. A vitamina K é exigida pelo processo metabólico hepático para a formação de algumas dessas substâncias, especialmente a protrombina e os Fatores VII, IX e X, na ausência da vitamina K suas concentrações ficam muito reduzidas quase impedindo a coagulação sanguínea.

7 Metabolização e excreção de Fármacos

O fígado possui um papel muito importante no metabolismo e excreção dos fármacos. No processo do metabolismo dos fármacos existem duas fases, correspondentes a “Fase 1” e “Fase 2”. O metabolismo présistêmico no fígado ou na parede intestinal reduz a biodisponibilidade de diversos fármacos quando são administrados por via oral.

7.1 Fase 1

As reações de fase 1 envolvem oxidação, redução e hidrólise. Muitas enzimas hepáticas que metabolizam fármacos, incluindo as enzimas CYP, estão inseridas no retículo endoplasmático liso, elas são chamadas de enzimas “microsômicas” porque, na homogeneização e centrifugação diferencial o retículo endoplasmático é quebrado em fragmentos muito pequenos que somente se sedimentam na fração microsômica depois de centrifugação prolongada em alta velocidade, para que os fármacos cheguem a essas enzimas eles precisam atravessar a membrana plasmática, as moléculas polares fazem esse processo mais lentamente que as moléculas lipossolúveis, exceto onde existem mecanismos específicos de transporte e, por isso, o metabolismo intracelular é importante para fármacos lipossolúveis, enquanto fármacos polares são pelo menos parcialmente eliminados na forma inalterada na urina. Na fase 1 geralmente formam-se produtos quimicamente mais reativos, que podem ser farmacologicamente ativos, tóxicos ou carcinogênicos, também nesta fase envolve um sistema de monoamino-oxigenases, no qual o citocromo P450 desempenha um papel fundamental.

7.2 As enzimas P450

As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas que abrangem uma grande família de enzimas relacionadas, mas distintas (cada uma chamada de CYP, seguida por um conjunto de números e uma letra), elas se diferenciam entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e agentes indutores e na especificidade das reações que catalisam, os diferentes membros da família apresentam especificidades de substratos distintas, mas que frequentemente se sobrepõem. Foram descritas 74 famílias de genes CYP, das quais as três principais CYP1, CYP2 e CYP3 estão envolvidas no metabolismo de fármacos no fígado humano.

7.3 Fase 2

As reações de fase 2 envolvem a conjugação (Exemplo: glicuronidação) de um grupo reativo geralmente inserido durante a reação de fase 1 e normalmente levam à formação de produtos inativos e polares que são eliminados facilmente na urina. As reações da fase 2 são sintéticas (“anabólicas”) e incluem conjugação que normalmente resulta em produtos inativos, embora existam exceções, as reações da fase 2 ocorrem principalmente no fígado. Se a molécula de um fármaco ou um produto da fase 1 tiver uma “alavanca” adequada torna-se suscetível à conjugação. A glutatona conjuga fármacos ou os seus metabólitos da fase 1 através do seu grupo sulfídrico, a glicuronidação envolve a formação de um composto de fosfato de alta energia o ácido uridinadifosfato glicurônico (UDPGA), a partir do qual o ácido glicurônico é transferido para um átomo rico em elétrons (N, O ou S) no substrato, formando uma ligação amina, éster ou tiol. A UDP, que catalisa essas reações, tem especificidade para um amplo conjunto de substratos o que abarca muitos fármacos e outras moléculas estranhas. Várias substâncias endógenas incluindo a bilirrubina e os corticosteroides suprarrenais são conjugadas pela mesma via de sinalização. Alguns produtos conjugados são eliminados pela bile, reativados no intestino e depois reabsorvidos esse processo é chamado de “circulação ênterohepática”.

7.4 Indução das enzimas P450

A indução das enzimas P450 pode acelerar acentuadamente o metabolismo hepático de fármacos, como consequência disto, pode haver aumento da toxicidade de fármacos que possuem metabólitos tóxicos, e é uma causa importante da interação fármaco-fármaco como na inibição enzimática.

7.5 Excreção dos fármacos através da eliminação biliar e circulação êntero-hepática

As células hepáticas transferem diversas substâncias inclusive fármacos do plasma para a bile por meio de sistemas de transporte semelhantes aos do túbulo renal incluindo transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs) e glicoproteínas P (P-gp). Alguns compostos de fármacos hidrofílicos ficam concentrados na bile e são enviados para o intestino, assim os fármacos hidrofílicos podem ser hidrolisados, regenerando o fármaco ativo, o fármaco pode então ser reabsorvido e ciclo repete-se, em um processo denominado circulação ênterohepática, o resultado disto é um “reservatório” de fármaco recirculante que pode representar até cerca de 20% do total de fármaco presente no organismo, prolongando sua ação. Diversos fármacos são eliminados pela bile em quantidades consideráveis, o vecurônio (um relaxante muscular não despolarizante) é um exemplo de fármaco que é eliminado inalterado na bile, já a rifampicina é absorvida no intestino e desacetilada lentamente, retendo sua atividade biológica. As duas formas são secretadas na bile, mas a forma desacetilada não é reabsorvida e, assim, com o passar do tempo a maior parte do fármaco abandona o organismo nessa forma por meio das fezes.

8 Ervas relacionadas a hepatotoxicidade

8.1 Chá verde (*Camellia sinensis* L.)

O chá verde é uma das bebidas mais consumidas pelo mundo, a planta também é utilizada para fins medicinais. Na literatura, 34 casos de hepatotoxicidade relacionada à ingestão deste chá foram descritos entre 1999 e 2008. As mulheres são mais acometidas havendo, em geral, período de latência de 5 dias a 20 semanas. A lesão hepática geralmente é do tipo hepatocelular, de evolução benigna, mas hepatite fulminante é descrita. Os metabólitos reativos são as catequinas, sua forma de extração e forma de preparo favorecem a hepatotoxicidade, por conta disto a variabilidade dos efeitos tóxicos relacionados a *Camellia sinensis* está relacionada com a metodologia usadas na fabricação dos medicamentos. Quando o chá é preparado de forma tradicional, com água fervente a catequina é praticamente

inexistente, diferente quando é utilizado em produtos industrializados. A catequina é um composto hidrossolúvel, incolor, que contribuem para o amargor e a adstringência do chá verde. As quatro principais catequinas presentes no chá verde são (-) epicatequina (EG), (-)-3-gelato de epicatequina (GEC), (-)-epigalocatequina (EGC) e 3-gelato de epigalocatequina (GEGC).

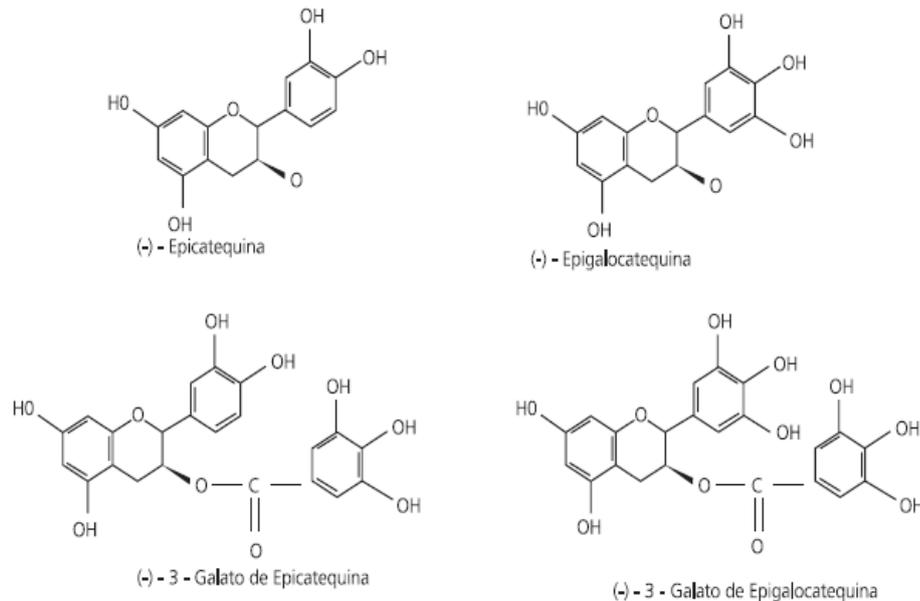


Figura 3: Catequinas presentes no chá verde (Fonte: Aspectos funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal, disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/B3MVM7CN5B8ShF9dVWNLPkb/>)

8.2 Erva Cavalinha (*Equisetum arvense* L.)

Utilizado para o tratamento de dores abdominais e para o tratamento da obesidade. Provoca alterações hepáticas que aparecem entre 3 e 18 semanas após o início de seu uso, geralmente quando é utilizada em doses superiores a 600mg/dia, o uso prolongado pode causar hepatite crônica e cirrose hepática. Na análise histológica pode demonstrar necrose de zona 3. Os metabólitos tóxicos são os diterpenoides, que são metabolizados pelo CYP3A. A depleção do glutathione, que é agravada pela desnutrição e pela indução enzimática produzida pelo uso concomitante com outros fármacos que competem na mesma via metabólica, constitui fator de risco para hepatotoxicidade.

8.3 Garcinia (*Garcinia cambogia* Desr.)

É uma planta nativa do sudeste asiático, na região das florestas do Camboja, da Índia, atualmente é bastante utilizada para o tratamento da obesidade, porém seu consumo de forma exagerada pode causar efeitos tóxicos na saúde humana. O ácido hidroxicítrico (HCA) é o principal componente presente na casca de fruto, que pode ser responsável pela perda de peso, a *Garcinia cambogia* contém aproximadamente 10% a 30% de ácido hidroxicítrico que reduz o ganho de peso inibindo a adenosina trifosfato (ATP) a enzima responsável pelas reações catalíticas durante a síntese de ácidos graxos.

8.4 Porangaba (*Cordia salicifolia* Cham.)

Conhecida como chá de mato, tem como constituinte a alantoína. Em um estudo feito pela “Sociedade Brasileira de Hepatologia” um paciente adquiriu hepatite aguda tipo hepatocelular, com elevações discretas das aminotransferases.

8.5 Boldo do Chile (*Peumus boldus* Molina)

O chá de boldo uma infusão preparada a partir das folhas da planta boldo, que é nativa da região central do Chile, mas também é cultivada em outras partes do mundo devido às suas propriedades medicinais. Este chá é amplamente conhecido por seus benefícios à saúde, principalmente relacionados ao sistema digestivo. O boldo é tradicionalmente usado para aliviar problemas digestivos, como indigestão, inchaço, gases e desconforto estomacal. Acredita-se que ele ajuda a estimular a produção de bile pelo fígado, o que auxilia na digestão de gorduras e na redução de sintomas de má digestão, além disso contém compostos ativos, como a boldina, que possuem propriedades hepato-protetoras, ou seja, ajudam a proteger o fígado de danos causados por toxinas e substâncias prejudiciais. O chá de boldo do Chile pode ter um efeito diurético leve, o que pode ajudar a aumentar a eliminação de toxinas do corpo e reduzir a retenção de líquidos. Alguns relatos sugerem que o chá de boldo pode aliviar dores de cabeça, especialmente aquelas relacionadas a distúrbios digestivos. Em resumo, o chá de boldo do Chile é uma infusão que tem sido usada tradicionalmente para aliviar problemas digestivos e fornece suporte ao fígado.

8.6 Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)

Rica em propriedades calmantes e sedativas a Valeriana é muito utilizada para tratar problemas de insônia, ansiedade e estresse. Cohen descreveu que uma jovem desenvolveu icterícia colestática aguda após consumir capsulas de extrato de raiz de valeriana 300 mg duas vezes por dia durante 3 meses. Vassiliadis descreveu que uma mulher aos 50 anos de idade desenvolveu hepatite aguda após consumir por 3 semanas chás com extrato de Valeriana. A biopsia hepática mostrou fibrose portal leve, inflamação linfocítica e esinofílica dos tratos portais, alterações inflamatórias do pequeno ducto biliar com reação ductular e necrose na zona perivenular.

8.7 Sene (*Cassia angustifolia* Vahl)

Originário da África o chá de sene é conhecido por ter propriedades laxativas e é frequentemente utilizado para aliviar a constipação. No entanto, é importante lembrar que o uso excessivo ou prolongado do chá de sene pode causar dependência e danos ao intestino ocasionando má absorção intestinal, hipocalcemia e redução do nível de hemoglobina, seu uso com outras ervas pode causar males ao fígado se utilizado em longos períodos.

Além disso, o chá de sene não deve ser consumido por mulheres grávidas, lactantes, crianças pequenas e pessoas com certas condições de saúde, como doença inflamatória intestinal ou obstrução intestinal. Sene pó é incompatível com sais ácidos, álcalis e carbonatos alcalinos. Não se deve associar várias vezes seguidas a Sene com drogas espasmolíticas como camomila e anis, e nem com drogas eméticas. Pode ser associada ao gengibre e cardamomos. (PURIFARMA)

8.8 Cascara sagrada (*Rhamnus purshiana* D.C)

O chá de cascara sagrada é uma infusão preparada a partir da casca do arbusto *Rhamnus purshiana*, que é nativo da América do Norte. Esta planta é conhecida por suas propriedades laxativas e tem sido utilizada tradicionalmente por povos indígenas na América do Norte para aliviar a constipação e promover a regularidade intestinal. A casca da cascara sagrada contém compostos chamados antropoides, que têm a capacidade de estimular os movimentos peristálticos no intestino, ajudando a aliviar a constipação. É considerado um laxativo natural suave.

Algumas pessoas relatam que o consumo do chá de cascara sagrada pode aliviar o inchaço, desconforto abdominal e outros problemas relacionados à digestão lenta.

O uso inadequado ou excessivo pode levar a efeitos colaterais, como diarreia intensa, cólicas abdominais e desequilíbrios eletrolíticos. Portanto, é fundamental seguir as instruções de dosagem e não abusar desse chá.

O chá de cascara sagrada não deve ser usado por longos períodos de tempo, pois o intestino pode desenvolver tolerância aos seus efeitos laxativos. Isso significa que, com o uso contínuo, pode ser necessário aumentar a dose para obter o mesmo efeito.

8.9 Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch)

É uma planta nativa da América do Sul, amplamente utilizada na medicina popular, especialmente no Brasil, devido às suas propriedades medicinais. Este chá é conhecido por suas potenciais propriedades benéficas, mas também pode apresentar alguns malefícios, dependendo do uso inadequado ou excessivo.

A espinheira-santa é frequentemente usada como um remédio natural para problemas de digestão, incluindo gastrite, úlceras gástricas e azia. Acredita-se que ela ajude a proteger a mucosa do estômago e a reduzir a produção excessiva de ácido gástrico. Pessoas que sofrem de desconforto estomacal, como cólicas ou dores abdominais, relatam alívio ao consumir chá de espinheira-santa. A planta contém compostos com propriedades anti-inflamatórias que podem ajudar na redução da inflamação, contribuindo para o alívio de condições como gastrite.

8.10 Centelha Asiatica (*Centella asiatica* L.)

Nativa da Ásia e disseminada no Brasil, é comumente usada para fins estéticos por possuir efeitos emagrecedores, normalizar a circulação venosa de retorno, ser um vasodilatador periférico, anticelulítico e ser um ótimo preventivo de rugas. Além dos efeitos estéticos também possui efeito calmante e sedativo. A *Centella asiatica* possui uma fração triterpênica que tem múltiplos benefícios para a pele e o tecido adiposo. Esses componentes normalizam a produção de colágeno, melhorando a estrutura da pele e ajudando na liberação da gordura localizada. Além disso, a *Centella asiatica* melhora a circulação sanguínea, fortalece os vasos sanguíneos e controla a fixação de aminoácidos essenciais na formação do colágeno, auxiliando assim no tratamento de celulite e gordura localizada.

Objetivo

Estudo dos componentes químicos de chás utilizados na beleza e emagrecimento e sua associação com a hepatotoxicidade.

Metodologia:

Para realização deste projeto fizemos feito um levantamento bibliográfico utilizando diversos artigos disponíveis em sites da internet como ScieLo, PubMed Central, National Library of Medicine, também utilizamos livros acadêmicos como o livro de Farmacologia Rang & Dale, Anatomia Orientada para Clínica do Moore, Fisiologia Médica de Guyton & Hall. Na procura dos medicamentos fitoterápicos e chás utilizamos plataformas online de compra e venda como o Mercado Livre e Shopee.

Resultados e Discussão

Este projeto publicado pelo veículo de notícias G1, escrito Vieira et al (2022) por se baseia no caso da enfermeira Mara Abreu que faleceu no dia 3 de fevereiro de 2022 após complicações de um transplante de fígado. A enfermeira foi submetida ao transplante após ter uma hepatite fulminante, a principal suspeita apontada pelos médicos da causa da hepatite fulminante foi o consumo de um chá em capsula que mistura 50 ervas diferentes. De acordo com a família, Mara Abreu não tinha problemas de saúde prévios, não fazia o uso de outros medicamentos e praticava exercícios físicos regularmente. Acredita-se que o consumo do produto ocorria há menos de quatro meses, isto porque o rotulo tinha data de fabricação de outubro de 2021. A enfermeira foi internada por conta de dores abdominais no dia 18 de março no Hospital Santa Joana, onde trabalhava. Ela foi diagnosticada com problemas no fígado e seu quadro se agravou rapidamente, no dia 21 de março Mara foi transferida para o Hospital das Clínicas e passou a participar da fila de espera por um transplante de fígado. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) afirma que os produtos da marca Pro-Ervas estão proibidos desde 2020 por não estarem regularizados como medicamentos, a imagem abaixo mostra o medicamento utilizado por Mara Abreu.



Figura 4: Composição do 50 ervas da marca Pro-Ervas, o mesmo utilizado por Mara Abreu (Fonte: Portal de Notícias G1, disponível em: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2022/02/05/fabricante-de-cha-emagrecedor-em-capsula-que-pode-ter-causado-morte-de-enfermeira-esta-com-cnpj-suspenso-desde-2015.ghtml>)

A partir deste caso, o grupo realizou uma análise de todos os componentes presentes no 50 ervas e logo de início foi possível identificar que no medicamento haviam ervas que possuíam efeitos prejudiciais ao fígado, mesmo com a venda do medicamento sendo proibida é possível encontrar medicamentos fitoterápicos e chás sendo comercializados em lojas online com composição semelhante ao medicamento da marca Pro-Ervas. O primeiro passo deste projeto foi encontrar chás e medicamentos fitoterápicos com composição semelhante ao medicamento utilizado por Mara Abreu, para isto selecionamos dez produtos diferentes, mas com a mesma proposta, como mostra na tabela abaixo:

Produtos	Composição
Produto 1	Abacateiro, chá verde, chapéu de couro, jambolão, erva cavalinha, salsa parrilha, ervas de bugre, carobinha sene, graviola, fúcus, dente de leão, funcho, cidreira, sete sangrias, hibisco, graviola, cascara sagrada, maracujá, espinheira santa, quebra pedra, boldo do chile, jurubeba, angélica, pau ferro, cajueiro, centelha asiática, alcachofra, malva branca, Porangaba, valeme, ipê roxo, jatobá, colágeno, esperlina, glucamon, chá vermelho, valeriana, bugroon, chá branco, garcinia, castanha da índia, capim santo, vinagre de maçã, ágar ágar, berinjela.
Produto 2	Abacateiro, chá verde, carqueja, chapéu de couro, jambolão, cavalinha, melissa, douradinha, salsaparrilha, erva de bugre, carobinha, sene, dente de leão, funcho, erva cidreira, sete sangria, hibisco, graviola, fucus, cáscara sagrada, maracujá, espinheira santa, quebra-pedra, boldo do chile, jurubeba, angélica, pau ferro, cajueiro, centella asiática, alcachofra, malva branca, porangaba, velame, juá, sucupira, ipê roxo, jatobá e colágeno.
Produto 3	Cavalinha, Camomila, Sene, Centelha asiática e Porangaba.
Produto 4	Cavalinha, Carqueja, Centelha asiática, Melissa, Porangaba, Espinheira Santa, Sene, Dente de leão, Hibisco, Chá Verde.
Produto 5	Chá branco, Chá vermelho, Chá verde, Erva Cidreira, Porangaba, Carqueja Doce, Sene, Centella Asiática, Graviola, Funchos, Estévia, Camomila, Abacateiro, Cavalinha, Hortelã, Nozes da Índia, Hibisco.
Produto 6	Abacateiro, Chá verde, Carqueja, Chapéu de couro, Jambolão, Cavalinha, Melissa, Douradinha, Salsaparrilha, Erva de Bugre, Carobinha, Sene, Dente de Leão, Funcho, Pau magro, Sete

	sangria, Hibisco, Graviola, Fucus, Cáscara sagrada, Maracujá, Espinheira santa, Quebra-pedra, Boldo do chile, Jurubeba, Angélica, Pau ferro, Cajueiro, Centella asiática, Alcachofra.
Produto 7	Extrato seco de Abacateiro, Chá Verde, Chapéu de Couro, Jambolão, Cavalinha, Melissa, Douradinha, Salsaparrilha, Erva de Bugre, Carobinha, Sene, Dente de Leão, Funcho, Cidreira, Sete Sangrias, Hibisco, Graviola, Fucus, Cáscara Sagrada, Maracujá, Espinheira Santa, Quebra Pedra, Boldo do Chile, Jurubeba, Angélica, Pau Ferro, Cajueiro, Centella Asiática, Alcachofra, Malva Branca, Porangaba, Valame, Juá, Sucupira, Ipê Roxo, Jatobá e Colágeno, Spirulina, Glucomonon, Chá Vermelho, Valeriana, Bugroon, Chá Branco, Clorella, Berinjela, Agar Agar, Garcínia, Castanha da Índia, Capim Santo, Vinagre de Maçã, Chia e Colágeno.
Produto 8	Chá branco, Chá vermelho, Chá verde, Erva cidreira, Porangaba, Carqueja doce, Centelha asiática, Graviola, Funcho, Estévia, Camomila, Cavalinha, Sene, Hortelã, Gogi Berry, Hibisco.
Produto 9	Sene, Fucus, Porangaba, Alcachofra, Carqueja, Espinheira Santa, Colagem.
Produto 10	Chá branco, Chá vermelho, Chá verde, Erva Cidreira, Porangaba, Carqueja Doce, Sene, Centella Asiática, Graviola, Funchos, Estévia, Camomila, Abacateiro, Cavalinha, Hortelã.

Tabela 1: Produtos selecionados e suas composições (Fonte: O grupo)

Com base nas informações apresentadas se fez uma lista e um gráfico das ervas mais presentes nas composições mostradas acima:

Tipos de ervas e a quantidade de vezes que aparecem em medicamentos/chás fitoterápicos diferentes	
Ervas	Nº de vezes que aparecem em medicamentos/chás fitoterápicos diferentes
Cavalinha (<i>Equisetum hiemele</i> L.)	8
Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i> L.)	8
Sene (<i>Cassia angustifolia</i> Vahl)	10
Porangaba (<i>Cordia salicifolia</i> Cham.)	9
Valeriana (<i>Valeriana officialis</i> L.)	3
Centelha Asiática (<i>Centella asiatica</i> L.)	8
Boldo do Chile (<i>Peumus boldus</i> Molina)	4
Garcinia (<i>Garcinia cambogia</i> Desr.)	3
Espinheira Santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> (Schrad.) Planch.)	5
Cascara Sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> D.C)	3

Tabela 2: Tipos de ervas e a quantidade de vezes que aparecem em medicamentos/chás fitoterápicos diferentes (Fonte: O grupo)



Gráfico 1: Porcentagem de Ervas (Fonte: O grupo)

Além da redução de peso, os produtos utilizam-se de outras propostas para atrair clientes. Algumas dessas propostas envolvem o tratamento e prevenção de doenças como o câncer, hanseníase, doenças relacionadas ao sistema nervoso e controle de diabetes simulando medicamentos milagrosos, porém não existe nenhuma comprovação científica sobre tal fato.

Algumas ervas citadas ao longo do trabalho possuem casos clínicos publicados online, como é o caso da *Camellia sinensis L.*, *Equisetum arvense L.*, *Garcinia cambogia Desr.*, *Centella asiatica L.*,

No artigo de Ferreira et al (2016) é mostrado um caso clínico envolvendo o uso da *Camellia sinensis*. Neste caso clínico a paciente possui 32 anos, estava internada no Serviço de Medicina do Hospital Vila Franca de Xira por apresentar um quadro prurido generalizado, coloração icterícia da pele e escleróticas, colúria e hipocolia com cerca de 3 dias de evolução. Paciente nega dor abdominal, febre, náuseas, vômitos e alterações no trânsito intestinal, não consome bebidas alcoólicas nem faz o uso de drogas. Paciente também nega o consumo de medicamentos de caráter permanente, com exceção de contraceptivos hormonais (que usava há cerca de 5 anos.) Mas referiu-se o uso de produto natural para controle de peso durante 1 mês, sob a forma de comprimidos, produto foi adquirido pela paciente em regime de automedicação. Houve um estudo para verificar a composição do produto consumido, o qual era constituído por *Camellia sinensis* e extrato puro de gelato de epigalocatequina, vitamina B6 e tirosina.

Nas análises efetuadas destacam-se; Hb 13,4 g/dL; VGM 94fL; leucócitos 4.400/ μ L; 54% neutrófilos; 30% linfócitos; plaquetas 237.000/ μ L; INR 1,0; APTT 29,0 segundos. Creatina 0,8 mg/dL; ionograma sem alterações. AST 1251 UI/L; ALT 3903 UI/L; bilirrubina total 10,3 mg/dL; bilirrubina direta 8,0mg/dL; eletroforese das proteínas sem alteração.

As análises sorológicas para os vírus da Hepatite A,B e C, citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV) foram negativas. A dosagem sérica de ferro, ceruloplasmina e alfa-1 estavam com valores normais. Estudos imunológicos, incluindo autoanticorpos ASMA (anti-músculo liso), AMA (antimitocôndria), LKM (liver-kidney microsome), ANA (antinuclear) e anti-DNA foi negativado.

Biopsia hepática mostrava arquitetura global mantida, com uma infiltração inflamatória mista, com eosinófilos, portal e intralobular permeando o prato limitante, com hepatite de interface, necrose hepatocelular focal dispersa e balonização hepatocitária focal,

observaram ainda alterações regenerativas com esboço de rosetas e colestase parenquimatosas ligeira com disposição de pigmento ceróide.

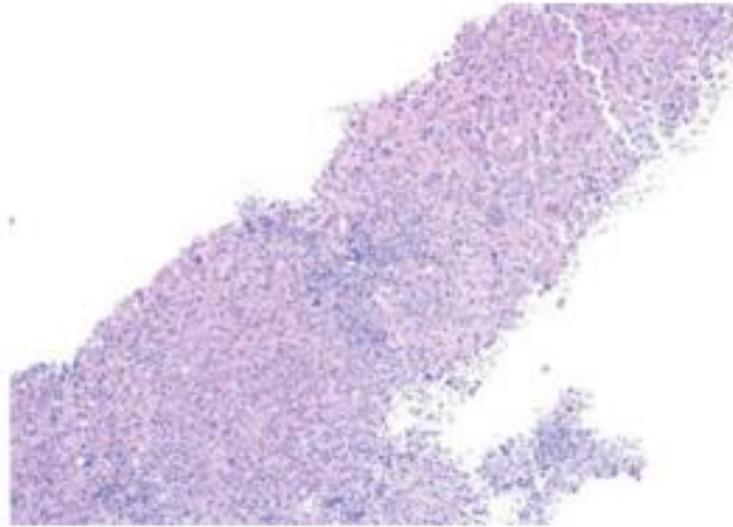


Figura 5: Infiltração inflamatória nos espaços porta e intralobular, com permeação do prato limitante (Fonte: Hepatite Tóxica Induzida por Produtos Fitoterapêuticos: Natural Não é Sinônimo de Seguro disponível em: <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/download/106/42/283>)

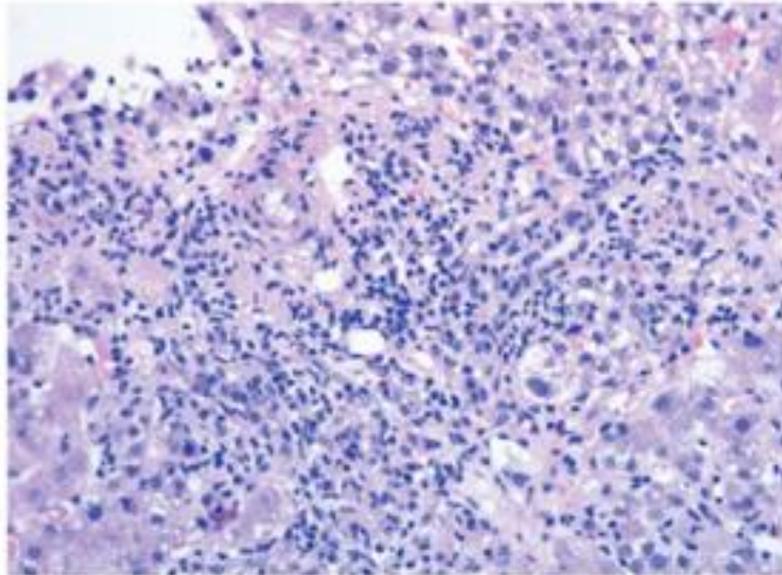


Figura 6: Espaço porta com infiltração inflamatória mista com eosinófilos, necrose hepatocitária e degenerescência hidrópica. (Fonte: Hepatite Tóxica Induzida por Produtos Fitoterapêuticos: Natural Não é Sinônimo de Seguro” disponível em: <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/download/106/42/283>)

A paciente teve uma evolução clínica completa a cerca de três meses após a suspensão do uso do medicamento.

Outro caso clínico envolvendo hepatotoxicidade está no artigo de Baptista et al (2017) nele é mostrado um caso clínico envolvendo o uso do *Equisetum arvense*. Neste caso

clínico o paciente possui 10 anos de idade, com antecedentes de rinite alérgica sazonal, não fazia o uso de medicamentos de caráter permanente. Foi levado ao hospital, cujo nome não foi notificado, com urgência pois apresentava um quadro de icterícia com seis dias de evolução, prurido moderado e colúria com agravamento progressivo. Paciente nega acolia, febre, exantema, artralgias, astenia, anorexia, perda de peso, diarreia, vômitos ou dor abdominal. Duas semanas antes deste episódio o paciente havia ido a casa de seus avós, que ficava numa região rural no centro de Portugal. Durante o período que estava na casa dos avós, o paciente consumiu diariamente cerca de 500ml de chás de *Cymbopogon citratus* (ervapríncipe) e *Equisetum arvense*, ambos colhidos do jardim dos avós do paciente. Os avós admitiram consumir os chás, porém em menor quantidade. Nos exames destacavam-se aumento da alanina aminotransferase (ALT) de 172 μ /L, aspartato aminotransferase (AST) de 224 μ /L, eosinófilos elevados, cerca de 2030 células/ μ L, fosfatase alcalina (FA) de 732 μ /L, bilirrubina total de 14,4 mg/dL e bilirrubina direta de 8,3mg/dL, GGT estava com valores normais, cerca de 33 μ /L. A função hepática estava preservada, tempo de protrombina (TP) estava cerca de 11,1 segundos, international normalized ratio (INR) 1,02 e a albumina 42,0 g/L. Os marcadores de hepatite autoimune apresentaram resultados negativos, incluindo gamaglobulina de 9,8 g/L, anticorpos antinucleares (ANA), anti-smooth muscle (ASMA), anti-liver kidney microsome 1 (anti-LKM-1) e anti-liver citosol (anti-LC-1). Na biopsia hepática evidenciou arquitetura sem alterações, necrose hepatocitária focal, espaços porta com ligeiro infiltrado inflamatório e raros eosinófilos, colestase intracanalicular e hepatocitária, mas sem lesões ductulares. coloração com rodamina negativa e doseamento do cobre hepático normal (46,5 μ g/g). Na microscopia eletrônica, identificou-se dilatação dos canalículos biliares com desaparecimento das microvilosidades, estando alguns canalículos preenchidos por material de média densidade.

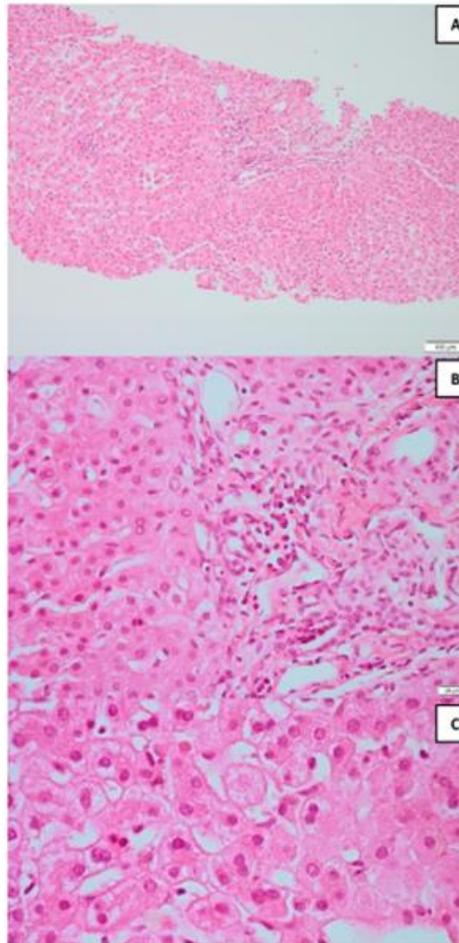


Figura 7: Histologia de tecido hepático obtido por biópsia percutânea; hematoxilina-eosina (A. 10x; B. 40x; C. 60x). Note-se A) preservação da arquitetura lobular, espaços porta de tamanho normal; B) ligeiro infiltrado inflamatório misto portal e lobular; C) presença de eosinófilos, colestase hepatocitária e canalicular, necrose focal. (Fonte: Hepatite e Colestase: O que Escondem as Plantas disponível em https://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/3076/1/Acta%20Pediatr%20Port%202017_48_67.pdf)

As análises sorológicas, para os vírus da Hepatite A,B e C, citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV) foram negativas. Exame de ultrassonografia abdominal não apresentava aspectos fora da normalidade. Paciente apresentou melhora após a suspensão do consumo dos chás, também foi tratado com ácido ursodesoxicólico, os exames laboratoriais apresentaram resultados normais após 4 meses.

No artigo de Yousaf et al (2019) é apresentado um caso clínico envolvendo o uso da *Garcinea cambogia*, neste caso a paciente tem 21 anos e apresenta obesidade mórbida, apresentou dores abdominais durante 1 semana, também relata náuseas, vômitos, anorexia e mialgias, nega icterícia, prurido, alteração nos hábitos intestinais, febre e inchaço nas extremidades. Paciente nega tabagismo, consumo de bebidas

alcoólicas, uso de drogas ilícitas, uso de anticoncepcionais hormonais. Não há histórico de doenças familiares. Nos exames laboratoriais revelou insuficiência hepática aguda, a paciente relata que estava usando um suplemento de ervas a base de *Garcinia cambogia* para perda de peso durante 4 semanas. Seus exames laboratoriais indicavam níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) 981 μL , aspartato aminotransferase (AST) 1062 μL , fosfatase alcalina 248 μL , INR 1,6, tempo de protrombina 19s e nível de amônia 44 $\mu\text{mol/L}$. Testes para hepatite A, B e C, vírus da imunodeficiência humana, vírus da herpes, citomegalovírus, vírus Epstein Barr, parvovírus tiveram resultados negativos. Na ultrassonografia abdominal evidencia-se hepatoesplenomegalia com aumento da ecogenicidade heterogênea (compatível com esteatose hepática), já na tomografia computadorizada do abdômen mostrou hepatoesplenomegalia, fígado heterogêneo. O diagnóstico final do caso aponta insuficiência hepática aguda associada a *Garcinea cambogia*. Após a suspensão do medicamento a paciente apresentou melhora nos exames laboratoriais após 42 dias. O último caso clínico apresentado é o de A Jorge et al (2005) sobre *Centella asiática*, neste caso a paciente possui , 61 anos, sem histórico médico. Consultou-se para dor no hipocôndrio direito, colúria, icterícia, astenia e artralgia generalizada. A paciente relatou estar ingerindo comprimidos de *Centella asiatica* por 30 dias para perder peso. Ao exame físico, ela mostrou icterícia e hepatomegalia dolorosa. Nos testes laboratoriais apresentou: AST, 1020 U/L; ALT, 1193 U/L; fosfatase alcalina, 503 U/L; bilirrubina total (TB), 4,23 mg/dl. ASMA, 1/160; AMA, 1/320. Na biópsia hepática constou hepatite aguda granulomatosa, com necrose celular marcada e apoptose (degeneração eosinofílica), principalmente na zona 3, acompanhada de infiltrado linfoplasmocínico.

Considerações Finais

Muitas destas ervas podem ser usadas como ótimos protetores hepáticos desde que não sejam usadas sem moderação, mais uma vez reforçando que natural não é sinônimo de seguro e o que difere um remédio de um veneno é apenas a sua dose. De modo geral, existem sim benefícios para o nosso organismo ao utilizarmos tais ervas, porém a falta de conscientização tanto das empresas que fazem promessas irreais e doses não condizentes com os aspectos físicos e fisiológicos de cada paciente assim como do público alvo que não busca fontes confiáveis ou até consultas médicas faz com que essas ervas se tornem um perigo para o fígado podendo levar a danos irreversíveis e até mesmo ao óbito.

Embora a marca do composto 50 ervas que levou a enfermeira Mara a óbito tenha sido proibida pela Anvisa, muitos outros semelhantes estão disponíveis e de fácil acesso a população, fazendo com que a proibição de apenas um composto não tenha sido a solução necessária para cessar o problema do uso irregular destes compostos.

Referências

FIGUEIREDO, Patrícia; VIEIRA, Bárbara Muniz. Mulher que tomou chá emagrecedor morre após rejeição de fígado transplantado. 2022. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2022/02/04/morre-mulher-que-tomou-cha-emagrecedor-apos-rejeicao-no-transplante-de-figado.ghtml>. Acesso em: 23 ago. 2023.

UFSC. Sene. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/sene/>. Acesso em: 22 fev. 2020

UFPB. Cáscara-Sagrada. 2023. Disponível em: <https://www.ufpb.br/petfarmacia/contents/documentos/conversando-planta-em-evidencia-2023/CscarasagradaVersoSimplificada.pdf>. Acesso em: 26 out. 2023.

ALMEIDA, Mara Zélia de. Plantas medicinais. 2011. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/xf7vy/pdf/almeida-9788523212162.pdf>. Acesso em: 12 set. 2023.

FIALHO, Eliane; LAMARÃO, Renata da Costa. Aspectos funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/B3MVM7CN5B8ShF9dVWNLPkb/#>. Acesso em: 23 set. 2023.

SERRANO, Bruno; NEIVA, Joana; NUNES, Gilda; BARATA, José. Hepatite Tóxica Induzida por Produtos Fitoterápicos: Natural Não é Sinônimo de Seguro. 2016. Disponível em <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/download/106/42/283>. Acesso em: 10 out. 2023.

PHILIPS, Cyriac Abby; AHAMED, Rizwan; RAJESH, Sasidharan; GEORGE, Tom; MOHANAN, Meera; AUGUSTINE, Philip. Comprehensive review of hepatotoxicity

associated with traditional Indian Ayurvedic herbs. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522561/>. Acesso em: 14 set. 2023.

YOUSAF, Muhammad Nadeem; CHAUDHARY, Fizah s; HODANAZARI, Seyed Mohammad; SITTAMBALAM, Charmian D. Comprehensive Hepatotoxicity associated with Garcinia cambogia: A case report. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6856022/>. Acesso em: 20 set. 2023

MOORE, Keith; DALLEY, Arthur; AGUR, Anne. Anatomia Orientada para a Clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 1128 p.

HALL, John E.; HALL, Michael E. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, 1121 p.

RANG, H.P; DALE, M.M. Farmacologia 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 784 p.

Hansen, J. T. Netter. Anatomia para colorir. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 392 p.

BAPTISTA, Rute Baeta; NÓBREGA, Sara; CAMPOS, António Pedro; CANDEIAS, Flora; BRITO, Maria João. Hepatite e Colestase: O que Escondem as Plantas. 2017. Disponível em: https://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/3076/1/Acta%20Pediatr%20Port%202017_48_67.pdf. Acesso em: 15 out. 2023.

A, Jorge O; A D, Jorge. Hepatotoxicity associated with the ingestion of Centella asiatica. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801887/>. Acesso em: 20 out. 2023.

SOUZA, Aécio Flávio Meirelles de. Hepatotoxicidade por Chás. 2011. Disponível em: <https://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/6.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2023.

PR VADEMECUM DE PRECRIPCIÓN DE PLANTAS MEDICINALES. 3ª edição. 1998.

COSTA, A. F. Farmacognosia. Volume 1. Fundação Gulbenkian Calouste. Lisboa. 1994.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª edição. 1996

SCHAWENBERG, P.; PARIS, F. Guia de las Plantas Medicinales. Omega. 1980.

COIMBRA, R. Manual de Fitoterapia. 2ª. edição. 1994.

WHO monographs on selected plants. 1st edition. Volume 1. 1999.

SOARES, A. D. Dicionário de Medicamentos Homeopáticos. 1ª edição. Santos Livraria Editora. 2000.

ALONSO, J. R. Tratado de Fitomedicina. 1ª edição. Isis Ediciones. Buenos Aires. 1998
Disponível em: https://florien.com.br/wp-content/uploads/2018/03/VALERIANA_2021-10.pdf

Acesso em: 5 de nov. 2023

ALONSO, J., Tratado de Fitofármacos y Nutracêuticos, Ed. Corpus, 2004

ÁVILA, L. C. Índice terapêutico fitoterápico – ITF. 2 ed. Petrópolis, RJ, 2013

COIMBRA, R. Manual de Fitoterapia, 2ª ed, Cejup, 1994.

LORENZE, H., Mattos, F.J.A., Plantas Medicinais no Brasil – nativas e exóticas. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2002 Disponível em: <https://florien.com.br/wp-content/uploads/2016/06/CH%C3%81-DE-BUGRE.pdf>

Acesso em: 5 de nov. 2023

ALONSO J. Tratado de Fitofármacos y Neutraceuticos, 1ºed, Argentina, 2004.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. 2 ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2008

TESKE, M.; TRENTINI, A. M.M. Herbarium compêndio de fitoterapia. 3 ed. Curitiba, 1997. Disponível em: https://florien.com.br/wp-content/uploads/2016/06/CENTELLA-ASIATICA_2021-10.pdf

Acesso em: 5 de nov. 2023