

Congresso  
Internacional da  
Agroindústria  
10 e 11 de junho



Inovação,  
Gestão e  
Sustentabilidade  
na Agroindústria

## ACÇÃO HEPATOPROTETORA DE PLANTAS NATIVAS DO BRASIL

Jéssica Amanda Andrade Garcia Manieri<sup>1</sup>; Vanesa Gesser Correa<sup>2</sup>; Adelar Bracht<sup>3</sup>; Rosane Marina Peralta<sup>4</sup>

DOI :<https://doi.org/10.31692/IICIAGRO.0126>

### RESUMO

O fígado é responsável por várias funções fisiológicas incluindo a detoxificação de compostos químicos. Esta é uma função que aumenta a produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. O resultante estresse oxidativo pode causar severos danos às células. Tratamentos convencionais de doenças hepáticas são frequentemente inadequados por causa dos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados. Para resolver este problema, a busca por medicamentos no âmbito de produtos naturais tem crescido substancialmente. O principal objetivo desta revisão foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre o potencial hepatoprotetor de partes com baixo valor comercial de plantas nativas do Brasil, com ênfase nos principais compostos bioativos responsáveis por este efeito em paralelo com suas formas de extração. Os seguintes locais de busca foram escrutinados: *Science direct*, *Pubmed*, e *Google academico*. Os critérios de inclusão foram (1) a investigação de plantas nativas do Brasil, (2) usando métodos de análise da atividade hepatoprotetora. Vários relatos de plantas com efeitos hepatoprotetores foram encontrados. As partes das plantas que podem ser usadas para obter produtos com atividade hepatoprotetora variam de cascas de frutas e sementes a cascas de caules e folhas de árvores. Vale mencionar que cascas e sementes, que são normalmente descartadas pelo modo tradicional de consumo, podem ser bastante importantes como redutores do dano hepático. O uso de folhas de árvores como coprodutos é uma forma de produção sustentável quando se considera a possibilidade de obtenção de diversos produtos de uma mesma planta. Os efeitos hepatoprotetores das diversas plantas é causado por constituintes bioativos tais como flavonóides, ácidos fenólicos, vitamina C, fitosteróis e carboidratos. Pode-se concluir que várias plantas nativas do Brasil podem proteger contra produtos que causam danos hepáticos. Isto reforça a antiga ideia de que plantas podem ser consideradas como uma alternativa para o tratamento de doenças do fígado. Os extratos discutidos aqui destacam-se por terem sido obtidos de partes de plantas com baixo valor comercial. Este fato contribui substancialmente para o desenvolvimento e produção sustentáveis. Adicionalmente, ele representa a possibilidade de adicionar valor a produtos naturais e, conseqüentemente, de gerar renda para a população envolvida.

**Palavras-chaves** lesão hepática, coprodutos, compostos bioativos, antioxidantes.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá, [jessicaamanda95@gmail.com](mailto:jessicaamanda95@gmail.com)

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, [vanesagesser@gmail.com](mailto:vanesagesser@gmail.com)

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Programa de Pós-graduação em Ciência de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, [abracht@uem.br](mailto:abracht@uem.br)

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Programa de Pós-graduação em Ciência de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, [rosanemperalta@gmail.com](mailto:rosanemperalta@gmail.com), [rmperalta@uem.br](mailto:rmperalta@uem.br)

### ABSTRACT

The liver is responsible for several physiological functions including detoxification of chemical compounds. This is a function that enhances the production of free radicals and reactive oxygen species. The resulting oxidative stress may cause severe cell damage. Conventional treatments for liver disease are often inadequate due to side effects caused by the therapeutic agents. To solve this problem, the search for medicines among natural products has increased. The main objective of this review was to carry out a bibliographic survey on the hepatoprotective potential of parts with low commercial value of plants native to Brazil, with emphasis on the main bioactive compounds responsible for this effect along with their forms of extraction. The following search sites were screened: *Science direct*, *Pubmed*, and *Google academic*. The inclusion criteria were (1) investigation of native plants from Brazil (2) using methods for analyzing hepatoprotective activity. Several reports on plants with hepatoprotective effects were found. The parts of the plants that can be used to obtain products with hepatoprotective activity vary from fruit peels and seeds to stem bark and tree leaves. It is worth to mention that peels and seeds, that are normally neglected by the traditional fruit consumption uses, are important for reducing liver damage. The use of tree leaves as co-products is a form of sustainable production considering the possibility of obtaining different products from the same plant. The hepatoprotective effects of the various plants are elicited by bioactive constituents such as flavonoids, phenolic acids, vitamin C, phytosterols and carbohydrates. It can be concluded that several plants native to Brazil can protect against products that cause liver damage. This reinforces the old idea that plants can be an alternative for the treatment of liver diseases. The extracts discussed here are distinguished for having been obtained from parts with low commercial potential. This fact contributes substantially to sustainable development and production. In addition, it represents a possibility of adding value to natural products and, consequently, of generating income to the involved population.

**Keywords:** liver damage, co-products, bioactive compounds, antioxidants.

### INTRODUÇÃO

O fígado é um dos órgãos mais importantes do corpo, pois desempenha diversas funções fisiológicas, incluindo metabolismo, síntese, secreção, armazenamento e desintoxicação de compostos químicos. Por se localizar entre a circulação sistêmica e portal, o fígado é exposto a produtos químicos, toxinas e drogas, que podem danificar os hepatócitos. Sendo o principal local de desintoxicação e biotransformação, os distúrbios de origem hepática se tornam a principal ameaça à saúde pública (ULLAH et al., 2020).

Cerca de 10% da população mundial é afetada por algum tipo de doença hepática. Entre essas estão hepatite B e C, doença hepática alcoólica (ALD), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), cirrose hepática, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (KHAN; ULLAH; NABAVI, 2019; LI et al., 2018).

Mesmo com os avanços da medicina, ainda não existem medicamentos que protejam de modo eficiente o fígado contra danos ou que ajudam a regenerar células hepáticas. Além disso, os medicamentos hepatoprotetores atuais estão associados a inúmeras reações adversas. Desta forma, tem crescido a busca por medicamentos naturais, à base de plantas (ADEWUSI & AFOLAYAN, 2010).

A terapia à base de plantas se justifica pela presença de compostos bioativos tais como fenóis, flavonóides e polissacarídeos com propriedades hepatoprotetoras amplamente descritas

(MADRIGAL-SANTILLÁN et al., 2014). Outra vantagem é a de que o tratamento com plantas medicinais apresenta uma série de benefícios tais como baixa toxicidade e boa adesão pelo paciente (PEREIRA; BARROS; FERREIRA, 2016).

## OBJETIVO

Realizar um levantamento bibliográfico sobre o potencial de partes com baixo valor comercial de plantas nativas do Brasil com efeito hepatoprotetor, evidenciando os principais compostos bioativos responsáveis por esse efeito e sua forma de extração.

## METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada buscando trabalhos que avaliaram os efeitos do tratamento de modelos de lesão hepática e outras metodologias que evidenciem o efeito protetor de partes com baixo valor comercial de plantas brasileiras. Para isso, a busca de trabalho se deu nos seguintes sites de busca: *Science direct*, *Pubmed* e *Google acadêmico*, aplicando como palavras-chave, os seguintes termos: "plantas nativas do Brasil", "atividade hepatoprotetora" e "lesão hepática" nos idiomas inglês e português. O critério de inclusão foi a abordagem de plantas nativas do Brasil e validação do método para análise da atividade hepatoprotetora. A busca de artigos se deu no primeiro trimestre de 2021 e não houve limite de data de publicação.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### • Hepatotoxicidade e os principais agentes hepatotóxicos utilizados nos estudos

Hepatotoxicidade é definida como uma lesão no fígado associada a uma função hepática comprometida, causada pela exposição a um medicamento ou outro agente não infeccioso. Estudos demonstram o envolvimento de radicais livres na patogênese da lesão hepática. Em condições normais, os radicais livres são neutralizados pelas defesas celulares antioxidantes, porém, um desequilíbrio causado pela alta ingestão de drogas resulta em um aumento desses, causando danos celulares (SOARES et al., 2013).

Os agentes hepatotóxicos podem reagir com os componentes celulares básicos e conseqüentemente, induzir quase todos os tipos de lesões hepáticas. O paracetamol e o tetracloreto de carbono são alguns dos diversos agentes utilizados em estudo de hepatotoxicidade (PEREIRA; BARROS; FERREIRA, 2016).

## ACÇÃO HEPATOPROTETORA DE PLANTAS NATIVAS DO BRASIL

O paracetamol ou acetaminofeno é um analgésico de venda livre. Entretanto, a sobredosagem desse analgésico causa hepatotoxicidade grave que leva à insuficiência hepática. Em doses terapêuticas, paracetamol é rapidamente metabolizado no fígado principalmente através de reações de glicuronidação e sulfatação e apenas uma pequena porção é oxidada pelo citocromo p450 em intermediários de N-acetil-p-benzo-quinona imina (NPAQI), altamente reativo e citotóxico. Porém, uma sobredosagem de paracetamol causa diversas consequências como a depleção da glutathiona celular hepática (GSH) e geração excessiva de NAPQI. Após depleção de GSH, o NAPQI não neutralizado, reage livremente com macromoléculas (proteínas e lipídios), desencadeando uma série de eventos celulares que resulta em morte hepatocelular (SOARES et al., 2013; GHANEM et al., 2016).

O tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) é um xenobiótico que produz hepatotoxicidade em seres humanos e animais. Ele é encontrado no ambiente, especialmente em águas residuais de indústrias do setor manufatureiro de clorofluorcarbonos, em fluidos para limpeza e extintores. Esse composto é metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo p450 do retículo endoplasmático, gerando um radical triclorometil altamente reativo ( $\cdot\text{OOCCL}_3$ ), que reage rapidamente com o oxigênio para formar o radical triclorometilperoxil altamente reativo ( $\cdot\text{OO}^{\cdot}$ ), esse por sua vez reage rapidamente com lipídios para formar produtos de peroxidação lipídica. Isto resulta em alterações estruturais no retículo endoplasmático e perdas nas ativações de enzimas metabólicas, consequente comprometimento das funções hepáticas (DASSARMA et al., 2018; PEREIRA; BARROS; FERREIRA, 2016).

Como dito, os químicos hepatóxicos são capazes de causar danos inflamatórios e oxidativos que lesionam o parênquima hepático ocasionando efeitos deletérios sobre as funções físico-químicas do fígado. Estas lesões são detectáveis por alterações nos níveis de substâncias e que, portanto, servem como marcadores da injúria. Nesse sentido, a dosagem de diferentes enzimas antioxidantes pode ser realizada. Devido à alta necessidade de neutralização das espécies reativas produzidas nos modelos experimentais de lesão hepática, há uma notável diminuição tecidual da capacidade antioxidante enzimática, principalmente da superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx) e a catalase (CAT) e dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) e da razão GSH: glutathiona oxidada (JEYADEVI et al., 2013; ESMAEILI, ALILOU, 2014). Ainda, devido ao estresse oxidativo produzido e a depleção das defesas antioxidantes é possível observar a formação de produtos de oxidação secundária, incluindo o malondialdeído. Dessa maneira, o ensaio de TBARS é utilizado como medida de avaliação da peroxidação lipídica no tecido hepático (JEYADEVI et al., 2013).

Outro marcador sensível aos danos hepáticos é a atividade da enzima  $\gamma$ -

glutamyltransferase (GGT), relacionada a doença hepática gordurosa tanto de origem alcoólica quanto na induzida por drogas (PEREIRA; BARROS; FERREIRA, 2016). Além desse, o prejuízo causado na capacidade hepática em absorver, conjugar e excretar a bilirrubina faz com que o aumento desta seja outro marcador bioquímico que também evidencia lesões no fígado (ULLAH et al., 2020).

De acordo com Ullah et al., (2020) há também testes de função hepática (TFH) que incluem a identificação da atividade de enzimas hepáticas que incluem a lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina (ALP), alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST). Em danos hepáticos os níveis sanguíneos dessas enzimas são aumentados. Tanto a ALP quanto a ALT e AST estão presentes no tecido hepático em altas concentrações, contudo, em lesões teciduais a necrose e o aumento da permeabilidade da membrana promove a liberação dessas enzimas para o sangue (PEREIRA; BARROS; FERREIRA, 2016; JEYADEVI et al., 2013).

Além disso, nas injúrias hepáticas há uma notável alteração em marcadores sanguíneos como os níveis de colesterol total e frações, triglicerídeos, creatinina e nitrogênio ureico no sangue (JEYADEVI et al., 2013). É relatado também que os níveis proteicos sanguíneos são alterados nos modelos de lesão hepática. Nota-se que há redução da proteína total e da fração albumina (PEREIRA; BARROS; FERREIRA, 2016)

As observações histológicas são utilizadas na observação dos danos em microscopia. Um corte do fígado mostra que há dilatação em vasos sanguíneos, cariólise, alterações lipídicas, células inflamatórias infiltradas e pontos necróticos (SOBEH et al., 2020; ULLAH et al., 2020).

De forma menos comum é possível realizar a determinação da alteração nos níveis de mediadores inflamatórios e na expressão gênica relacionada. Em processos inflamatórios ocorre a ativação de vias de sinalização que induzem a liberação de quimiocinas e citocinas no sítio da lesão. Em modelos de lesão hepática parece haver o aumento da expressão da interleucina-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), interleucina-8 (IL-8), óxido nítrico sintase induzível, ciclo-oxigenase 2 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em comparação com os grupos de controle. Além disso, as proteínas de fase aguda alfa-1 Glicoproteína e a alfa2-macroglobulina tem alta e baixa expressão em quadros de lesão hepática (SOLIMAN; NASSAN; ISMAL, 2014).

- **Plantas brasileiras com potencial hepatoprotetor – extrações e potencial de produção sustentável**

A flora brasileira é considerada uma das mais ricas do planeta e a grande biodiversidade



## ACÇÃO HEPATOPROTETORA DE PLANTAS NATIVAS DO BRASIL

de plantas no Brasil se deve a vários fatores, eles incluem a grande extensão territorial, a diversidade de clima e a presença de diferentes biomas. No Brasil, estima-se que entre mais de 50.000 espécies de plantas com flores, entre nativas e não nativas, cerca de 5.000 delas são comestíveis. No entanto, apenas algumas dezenas constituem a base da dieta brasileira. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente pelas espécies nativas brasileiras (FRANKELIN et al., 2018).

Há relatos na literatura de diversas plantas nativas do Brasil com atividade hepatoprotetora. Portanto, essas podem ser utilizadas no tratamento de doenças hepáticas. A Tabela 1 mostra uma lista de plantas nativas do Brasil com atividade hepatoprotetora significativa. A Tabela está em ordem alfabética de nome científico/popular, além disso são apresentadas as evidências científicas descobertas bem como a caracterização do extrato utilizado para o tratamento dos modelos de indução de lesão. De acordo com a Tabela 1, entende-se que diferentes partes de plantas podem ser utilizadas na obtenção de produtos com atividade hepatoprotetora. Como exemplo, vemos que a casca de frutos bem como a casca do caule de árvores, foram utilizadas para compor extratos com potencial bioativo. Um tratamento com a casca da *Amburana cearenses*, por exemplo, foi capaz de promover melhora nos padrões de lesão tecidual, percebida por análises histológicas que demonstraram menor necrose e infiltração de células inflamatória e, além disso, demais parâmetros como enzimas hepáticas e marcadores oxidativos também foram preservados (LEAL, 2008). Da mesma maneira, a casca e as sementes de *Annona crassiflora*, normalmente desprezadas no consumo tradicional da fruta, foram igualmente importantes para a redução da lesão hepática (ROESLER, 2011).

O uso de folhas de árvores frutíferas como coprodutos se destaca como uma forma de produção sustentável considerando a possibilidade de realizar a obtenção de diferentes produtos da mesma planta. Nesse sentido, a folha de cajueiro (*Anacardium occidentale*), pitangueira (*Eugenia uniflora*) e jurubeba (*Solanum fastigiatum Willd*) são bons exemplos da possibilidade de se agregar valor às demais partes das plantas cultivadas como potenciais bioativos. Da mesma maneira, outras espécies não frutíferas, mas comuns em nossa flora brasileira podem ter seu potencial bioativo explorado como a embaúba-vermelha (*Cecropia glaziovii Snethl*).

**Tabela 1** . Principais evidências de proteção pelo tratamento com extratos de plantas brasileiras contra lesões hepáticas induzidas.

(continua)

Nome Científico / Popular	Parte usada	Tipo de extração	Dose	Ensaio; indutor de lesão	Principais resultados na lesão hepática	Referência
<i>Amburana cearenses</i> / Umburana de Cheiro	Casca	Soxhlet	25 mg/kg e 50 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O tratamento inibiu o aumento da AST e da ALT e promoveu menor necrose e infiltração de células inflamatórias no fígado. Houve melhora nos padrões de estresse oxidativo com diminuição do TBARS, restauração da atividade da catalase e reversão do decréscimo de glutathiona.	(LEAL, 2008)
<i>Anacardium occidentale</i> / Cajueiro	Folhas	Agitação	500 mg/kg e 1000 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O tratamento preservou a histoarquitura do fígado e reduziu significativamente a AST, ALT e ALP.	(AGBON; IKYEMBE; PWAVODI, 2014)
<i>Annona crassiflora</i> / Araticum	Casca e sementes	Maceração	50 mg eq. de ácido gálico/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O tratamento preveniu a peroxidação lipídica, o aumento de equivalente de GSH e o decréscimo na atividade de CAT, mas não teve efeito significativo sobre as mudanças induzidas pelo CCl <sub>4</sub> no CP450, b5 e SOD.	(ROESLER, 2011)
<i>Baccharis trimera</i> / Carqueja	Partes aéreas	Agitação	600 mg/kg	<i>In vivo</i> ; Acetaminofeno	O tratamento atenuou o aumento de ALT e AST provocada pelo paracetamol. Além disso, diminuiu a atividade da enzima SOD e aumentou a atividade da catalase e a concentração de glutathiona total. A análise histopatológica confirmou a redução das lesões causadas.	(PÁDUA et al., 2014)

## ACÇÃO HEPATOPROTETORA DE PLANTAS NATIVAS DO BRASIL

**Tabela 1.** Principais evidências de proteção pelo tratamento com extratos de plantas brasileiras contra lesões hepáticas induzidas.

(continua)

Nome Científico / Popular	Parte usada	Tipo de extração	Dose	Ensaio; indutor de lesão	Principais resultados na lesão hepática	Referência
<i>Bidens pilosa</i> Linne / Picão-preto	Partes aéreas	Maceração	15 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O tratamento protegeu o tecido hepático bloqueando a peroxidação lipídica, a carbonilação de proteínas e a fragmentação de DNA. Além disso, a capacidade antioxidante do plasma foi preservada e houve redução na elevação das transaminases séricas e da lactato desidrogenase.	(KVIECINSKI et al., 2011)
<i>Campomanesia adamantium</i> / Gabiroba	Polpa e sementes	Agitação	800 e 1000 ug/mL	<i>In vitro</i> (células HEPG2); CCl <sub>4</sub>	Houve proteção contra a citotoxicidade induzida por CCl <sub>4</sub> e manutenção da morfologia (geral e nuclear) das células. No tratamento ainda houve redução da AST comparado ao controle.	(DE OLIVEIRA FERNANDES et al., 2015)
<i>Caryocar brasiliense</i> Camb. / Pequi	Sementes	Prensa hidráulica	3 e 6 ml/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	Ratos tratados mostraram níveis diminuídos de ALT, AST e de lesões hepáticas, além de elevação de HDL em comparação ao controle. Houve, ainda a melhora da capacidade antioxidante com o tratamento pelo GSH e GPx e redução das concentrações de leptina e mediadores inflamatórios.	(LUCILLIA et al., 2016)
<i>Cecropia glaziovii</i> Snethl. / Embaúba-vermelha	Folhas	Refluxo de calor	20 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O extrato inibiu a peroxidação lipídica, diminuiu os níveis séricos de ALT e AST e aumentou a atividade das enzimas hepáticas (SOD / CAT).	(PETRONILHO et al., 2012)

**Tabela 1** . Principais evidências de proteção pelo tratamento com extratos de plantas brasileiras contra lesões hepáticas induzidas.

(continua)

Nome Científico / Popular	Parte usada	Tipo de extração	Dose	Ensaio; indutor de lesão	Principais resultados na lesão hepática	Referência
<i>Eugenia uniflora</i> / Pitangueira	Folhas	Destilação	200 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O tratamento inibiu a elevação de ALT, AST, bilirrubina total, colesterol total e triglicerídeos, no soro sanguíneo e evitou a peroxidação lipídica. Além disso, restaurou a atividade da superóxido dismutase e do conteúdo de glutathione nos tecidos do fígado.	(SOBEH et al., 2020)
<i>Mikania glomerata</i> Spreng / Guaco	Partes aéreas	Infusão	1 mg/kg (fração sobrenadante) e 10 mg/kg (fração precipitada)	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	A fração de polissacarídeos atenuou as alterações nos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, catalase, peroxidação lipídica e glutathione causadas pela administração de CCl <sub>4</sub> .	(CHAVES et al., 2020)
<i>Paullinia cupana</i> Mart./ Guaraná	Sementes	Agitação	100, 300 e 600 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O guaraná foi eficaz na redução das atividades de ALT e AST e em diminuir o índice de dano ao DNA.	(KOBBER et al., 2016)
<i>Rourea induta</i> Planch / Chapeudinha	Folhas	Soxhlet	500 mg/kg	<i>In vivo</i> ; CCl <sub>4</sub>	O tratamento reduziu as elevações dos níveis de marcadores plasmáticos de dano hepático (ALT, AST, bilirrubina) e melhorou os parâmetros de CAT, SOD, GPx, GSH e TBARS. Também resgatou alterações histopatológicas observadas no fígado e níveis de marcadores de estresse oxidativo.	(KALEGARI et al., 2014)

## ACÇÃO HEPATOPROTETORA DE PLANTAS NATIVAS DO BRASIL

**Tabela 1** . Principais evidências de proteção pelo tratamento com extratos de plantas brasileiras contra lesões hepáticas induzidas.

(conclusão)

Nome Científico / Popular	Parte usada	Tipo de extração	Dose	Ensaio; indutor de lesão	Principais resultados na lesão hepática	Referência
<i>Solanum fastigiatum</i> Willd./ Jurubeba	Folhas	Infusão	100 e 200 mg/kg	<i>In vivo</i> ; Paracetamol	O tratamento foi capaz de trazer prevenir as alterações nos níveis de TBARS e tiol não proteico.	(SABIR; ROCHA, 2008)

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; ALP: Fosfatase alcalina; GSH: glutathione reduzida; CAT: catalase; SOD: superóxido dismutase; HDL: High Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de alta densidade; GPx: Glutathione peroxidase;

A exploração sustentável de plantas nativas dos biomas brasileiros é também interessante pela facilidade de plantio e cultivo. Além disso, esta exploração é também importante a fim de proteger as espécies da degradação e extinção. Algumas espécies já conhecidas na medicina popular, mas com menor atrativo comercial foram também tidas como capazes de prevenir ou amenizar as lesões hepáticas, é o caso da carqueja (*Baccharis trimera*), picão-preto (*Bidens pilosa* Linne), guaco (*Mikania glomerata* Spreng) e chapeudinha (*Rourea induta* Planch).

Foi possível identificar também que frutas com grande identificação com o nosso território foram eficazes na amenização dos efeitos provocados pela lesão hepática, é o caso do guaraná (*Paullinia cupana* Mart) e do pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.). O guaraná teve o potencial do extrato aquoso de suas sementes testadas enquanto que no pequi foi avaliado o óleo da semente, produto não tão comum no mercado brasileiro.

A extração de compostos bioativos de matrizes vegetais é um pré-requisito para a obtenção de extratos com bom potencial bioativo. Conforme apresentado na Tabela 1, os compostos bioativos podem ser extraídos de plantas frescas, congeladas ou secas e além disso, diferentes partes das plantas podem ser utilizados para esta obtenção. Sendo assim, é cada vez mais comum e incentivado a pesquisa de bioativos em partes não comuns ao consumo humano. Esta busca se dá principalmente com o objetivo de conhecer novas propriedades e compostos e também pelo apelo ao uso integral dos produtos, atendendo a sustentabilidade.

Se tratando das tecnologias empregadas as amostras podem ser secas por dois métodos, secagem ao ar ou liofilização, este último mais oneroso para a indústria, contudo mais vantajoso por manter níveis mais altos de fenólicos (ABASCAL; GANORA; YARNELL, 2005; MUMPER; DAI, 2010).

Há também um vasto grupo de solventes que podem ser utilizados. A grande maioria dos extratos são preparados utilizando solventes orgânicos, devido à sua facilidade de uso, eficiência e ampla aplicabilidade. Solventes como metanol, etanol, acetona, acetato de etila e suas combinações são utilizados para a extração de compostos fenólicos de materiais vegetais, geralmente com diferentes proporções de água. A escolha do solvente afeta a quantidade e taxa de polifenóis extraídos, nesse sentido, em particular, o metanol é considerado mais eficiente na extração de polifenóis de menor peso molecular enquanto os flavanóis de maior peso molecular são melhor extraídos com acetona aquosa.

Contudo, de acordo com os princípios de segurança e sustentabilidade, o etanol se destaca por ser seguro para consumo humano. Além deste, a água também tem sido utilizada

como solvente de extração na busca de uma redução do uso de solventes orgânicos, potenciais poluentes ao meio ambiente, bem como do custo da extração (SHI et al., 2005; MUMPER; DAI, 2010).

A extração é influenciada por diversos parâmetros, tais como: granulometria da amostra, tipo de solvente utilizado, a temperatura e o tempo. Um aumento na temperatura de extração pode promover maior solubilidade do analito por aumentar a solubilidade e a taxa de transferência de massa. Além disso, a viscosidade e a tensão superficial dos solventes diminuem a uma temperatura mais alta, o que ajuda a alcançarem a matriz da amostra, melhorando a taxa de extração. Contudo, longos tempos de extração e alta temperatura aumentam a chance de oxidação de fenólicos que diminuem o seu rendimento nos extratos. Portanto, é de extrema importância selecionar o melhor método de extração para cada amostra (CHATTERJEE; RAKSHIT; SINGH, 2013; MUMPER; DAI, 2010).

Existem métodos que são considerados tradicionais para a extração, por serem amplamente utilizados, tais como: Soxhlet, refluxo de calor, agitação, fervura, lixiviação e destilação (HUANG et al., 2013). Contudo, essas técnicas são baseadas no uso de temperaturas altas (50-90°C), frequentemente usam solventes orgânicos e necessitam de agitação para aumentar a solubilidade (MOREIRA et al., 2019). Logo, as técnicas convencionais, em geral, se caracterizam por longos tempos de extração, altos custos, baixa eficiência de extração, com consequentes baixos rendimentos de extração (MOREIRA et al., 2019).

Devido a essas desvantagens, tem-se sugerido o uso de métodos não convencionais, como descargas elétricas de alta tensão, campos elétricos pulsados, microondas, expansão instantânea controlada e ultrassons. Essas novas técnicas permitem a redução do tempo de extração e da temperatura. Além disso, é também relatado um menor consumo de solvente, maior eficiência e menor consumo de energia em comparação com os métodos convencionais (BARBA, GRIMI, VOROBIEV, 2015).

Por fim, a técnica de extração ideal é caracterizada por ser versátil, simples, segura, não tão cara, quantitativa, não destrutiva e econômica (MOREIRA et al., 2019).

- **Espécies moleculares responsáveis pelo efeito hepatoprotetor das plantas**

A respeito do potencial contra lesões hepáticas, é possível observar que houve forte relação com o conteúdo de bioativos de tais produtos. Como dito anteriormente, os agentes hepatotóxicos são precursores de moléculas altamente reativas e com potencial danoso a estruturas orgânicas, principalmente lipídicas. Além disso, a inflamação oriunda da lesão é

capaz de provocar uma grande ampliação no estresse oxidativo do organismo afetado. Por isso, o uso de bioativos, principalmente aqueles com capacidade antioxidante, tem sido destaque em tais estudos e o emprego de plantas se destaca por sua constituição bioativa.

O uso de plantas e o consumo de frutas têm desempenhado papéis fundamentais nos cuidados da saúde humana. Aproximadamente 80% da população do mundo emprega medicina tradicional para cuidados de saúde, que se baseia predominantemente em materiais vegetais. Diversas investigações científicas de plantas medicinais indicaram que as propriedades responsáveis por seus efeitos benéficos são derivadas da presença de compostos químicos ou substâncias biologicamente ativas, chamados fitoquímicos (MADRIGAL-SANTILLÁN et al., 2014). Os principais fitoquímicos encontrados em plantas são os ácidos fenólicos, flavonoides e polissacarídeos (MADRIGAL-SANTILLÁN et al., 2014).

A Tabela 2 mostra a tentativa de caracterização dos extratos hepaprotetores discutidos nesta revisão, bem como são descritos os seus usos medicinais pela população nativa. A constituição de bioativos foi desenvolvida dando preferência a análise do próprio extrato testado na lesão hepática e, na ausência desses dados, buscou-se outros trabalhos que pudessem descrevê-la.

É percebido que grande parte das plantas nativas brasileiras com potencial hepatoprotetor apresentam como constituintes bioativos os flavonoides e ácidos fenólicos, além de vitamina C, fitoesteróis e carboidratos (Tabela 2).

Os flavonoides são uma classe compostos bioativos encontrados em plantas que desempenham diversas funções. A quercetina e a rutina, são flavonoides do tipo flavonóis, e estão presentes em diversos alimentos exibindo uma ampla gama de efeitos benéficos, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetora. Estudos realizados demonstraram que esses flavonoides exercem efeitos benéficos contra doenças hepáticas de diferentes ordens. Além disso, protegem o fígado dos danos causados por hepatotoxinas (LEE et al., 2013; DOMITROVIĆ et al., 2012; DE DAVID et al., 2011). De acordo com Sobeh et al., (2020) a quercetina, miricetina, apigenina e kaempferol atuam como potentes antioxidantes em sistema biológicos e, além de agir especificamente como anti-inflamatórios, minimizam a injúria lipídica promovida pelo estresse oxidativo da lesão.

Outro composto natural que possui atividade antioxidante e hepatoprotetora é o flavonoide naringenina. Um tratamento realizado com este composto purificado demonstrou que é capaz de restaurar os níveis de enzimas marcadoras de danos hepáticos e de melhorar a atividade de enzimas antioxidantes que evitam a peroxidação lipídica e, por sua vez, evitando



## AÇÃO HEPATOPROTETORA DE PLANTAS NATIVAS DO BRASIL

a necrose, esteatose e fibrose dos hepatócitos (ALILOU, 2020).

O ácido elágico (AE) é um ácido fenólico encontrado em diferentes plantas, principalmente em variedades de nozes e frutas (SOONG E BARLOW 2004). Este composto já foi descrito como tendo ações antioxidantes, antimutagênicos, antibacteriano, antiviral, antialérgico, antiinflamatório, antidiabético, neuroprotetor e cardioprotetor. Sobre o efeito hepatoprotetor, é relatado que o tratamento com ácido elágico reduz dos níveis de enzimas marcadoras de danos hepáticos e aumenta a atividade de enzimas antioxidantes (AFIFI; IBRAHIM; GALAL, 2018).

**Tabela 2.** Caracterização das plantas brasileiras com atividade hepatoprotetora.

(continua)

<b>Nome Científico / Popular</b>	<b>Composição de bioativos</b>	<b>Uso na medicina popular</b>	<b>Bioma</b>	<b>Referência</b>
<i>Amburana cearenses</i> / Umburana de Cheiro	Amburosideo A.	Usado no tratamento de doenças respiratórias.	Caatinga	(LEAL, 2008)
<i>Anacardium occidentale</i> / Cajueiro	Derivados de quercitina, mirecetina, proantocianidinas e amentoflavona.	Tratar diabetes, febre e bronquite	Caatinga	(KONAN,BACCHI, 2007)
<i>Annona crassiflora</i> / Araticum	Ácido málico, ácido ascórbico, ácido cafeico, ácido quínico, ácido ferúlico, quercetina, rutina.	Tratar reumatismo e sífilis.	Cerrado	(ROESLER et al., 2007)*
<i>Baccharis trimera</i> / Carqueja	Derivados de quercetina e flavona.	Tratar doenças gastrointestinais e hepáticas	Mata Atlântica	(PÁDUA et al., 2014)
<i>Bidens pilosa</i> Linne / Picão-preto	Derivados de quercetina.	Tratar doenças hepáticas, malária e tumores	Pampa	(KVIECINSKI et al., 2011)
<i>Campomanesia adamantium</i> / Gabiroba	Derivados de flavanona, chalconas, quercetina e mirecetina.	Usado como antimicrobiano	Cerrado	(LESCANO et al., 2018)
<i>Caryocar brasiliense</i> Camb. / Pequi	Compostos fenólicos, carotenóides, tocoferóis, campesterol, stigmaterol e $\beta$ -sitosterol.	Usado como anti-inflamatório, para o tratamento de dores reumáticas e musculares	Cerrado	(LUCILLIA et al.,2016)
<i>Cecropia glaziovii</i> Snethl. / Embaúba-vermelha	Derivado de flavona e ácido clorogênico.	Tratar tosse, asma, pressão arterial alta, inflamação e diurético	Mata Atlântica	(PETRONILHO et al., 2012)

Tabela 2. Caracterização das plantas brasileiras com atividade hepatoprotetora.

(conclusão)

Nome Científico / Popular	Composição de bioativos	Uso na medicina popular	Bioma	Referência
<i>Eugenia uniflora</i> / Pitangueira	Derivados de quercetina e mirecetina.	Usado com antipirético, hipoglicêmico, anti-inflamatório diurético.	Mata Atlântica	(SOBEH et al., 2020)
<i>Mikania glomerata</i> Spreng / Guaco	Frutose, arabinose, frutano e frutoligossacarídeos.	Utilizado como antipirético, anti-influenza, estimulante do apetite, anti-inflamatório, analgésico, antialérgico e expectorante	Mata Atlântica	(CHAVES et al., 2020)
<i>Paullinia cupana</i> Mart. / Guaraná	Vitamina C, metilxantinas e derivados de catequina, epicatequina e proantocianidinas.	Usado como suplemento alimentar para perda de peso, aumento de energia, melhoria do condicionamento físico e desempenho sexual	Amazônia	(YONEKURA et al., 2016)
<i>Rourea induta</i> Planch. / Chapeudinha	Derivados de quercetina e hiperina.	Tratamento da doença de Chagas e como anti-reumático.	Cerrado	(KALEGARI et al., 2014)
<i>Solanum fastigiatum</i> Willd. / Jurubeba	Derivados de quercetina e rutina.	Usada para tratar anemia, doenças hepáticas, gastrite crônica, inchaço e flatulência	Pampa	(LEAL, 2008)

Outro composto presente nas plantas que exibe efeito hepatoprotetor são os polissacarídeos. As atividades dos polissacarídeos vegetais estão intimamente relacionadas às suas estruturas, principalmente sua composição. A bioatividade dos polissacarídeos vegetal está associada ao conteúdo de ácido urônico. Como um dos componentes básicos dos polissacarídeos, o teor de ácido urônico está diretamente relacionado à capacidade de eliminação de radicais livres e atividade antioxidante. (SUN et al., 2018; QU et al., 2020).

## CONCLUSÃO

Os dados coletados demonstraram que diversas plantas nativas do Brasil utilizadas na medicina popular apresentam propriedades hepatoprotetoras contra produtos químicos tóxicos que causam lesão hepática. Essas propriedades são atribuídas a fenólicos, flavonoides e polissacarídeos, reforçando a ideia de que as plantas, fontes de compostos bioativos, podem ser uma alternativa para o tratamento de doenças hepáticas.

O estudo de plantas nativas com potencial hepatoprotetor é fundamental para a descoberta de novos produtos que poderão ser adjuvantes nessas patologias. Contudo, destaque-se que poucos trabalhos avaliaram esta ação na vegetação brasileira ou ainda há a necessidade de maiores evidências. Conclui-se, desta forma, que mais trabalhos que abordem mediadores inflamatórios e a expressão gênica relacionada são necessários.

Os extratos aqui discutidos se destacam por serem obtidos de partes com baixo potencial comercial, como cascas, sementes e folhas de árvores frutíferas. Este fato contribui substancialmente para o desenvolvimento e produção sustentável pois proporciona maior potencial produtivo com a mesma força de produção. Além disso, é uma possibilidade de geração de renda e agregação de valor aos produtos. Incentiva-se, ainda, que haja o uso de extrações com solventes menos nocivos à saúde humana e ao meio ambiente e que, portanto, possam ser aplicáveis ao consumo humano.

## REFERÊNCIAS

ABASCAL, K.; GANORA, L.; YARNELL, E. The effect of freeze-drying and its implications for botanical medicine: A review. **Phytotherapy Research**, v. 19, n. 8, p. 655–660, 2005.

ADEWUSI, E. A.; AFOLAYAN, ANTHONY J. A review of natural products with hepatoprotective activity. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 4, n. 13, p. 1318-1334, 2010.

AFIFI, NEHAL A.; IBRAHIM, MARWA A.; GALAL, M. K. Hepatoprotective influence of



quercetin and ellagic acid on thioacetamide-induced hepatotoxicity in rats. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 96, n. 6, p. 624–629, 2018.

AGBON, A.; IKYEMBE, D.; PWAVODI, C. Hepatoprotective effect of methanolic leaf extract of *Anacardium occidentale* (cashew) on carbon-tetrachloride-induced liver toxicity in wistar rats. **Sub-Saharan African Journal of Medicine**, v. 1, n. 3, p. 124, 2014.

ALILOU, M. Naringenin attenuates CC 14 - induced hepatic inflammation by the activation of an Nrf2 - mediated pathway in rats. v. 41, n. 6, p. 1–24, 2020.

BARBA, Francisco J.; GRIMI, Nabil; VOROBIEV, Eugène. Evaluating the potential of cell disruption technologies for green selective extraction of antioxidant compounds from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves. **Journal of Food Engineering**, v. 149, p. 222-228, 2015.

BHAWNA, S.; KUMAR, S. U. Hepatoprotective activity of some indigenous plants. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 1, p. 568–572, 2010.

CHATTERJEE, A.; RAKSHIT, A.; SINGH, N. N. **Interfacing external peripherals with a mobile robot**. [s.l: s.n.]. v. 455

CHAVES, P. F. P. et al. Carbohydrates from *Mikania glomerata* Spreng tea: Chemical characterization and hepatoprotective effects. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 24, n. March, 2020.

DASSARMA, B. et al. Hepatoprotective effect of food preservatives (butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat. **Toxicology Reports**, v. 5, n. July 2017, p. 31–37, 2018.

DE DAVID, C. et al. Role of quercetin in preventing thioacetamide-induced liver injury in rats. **Toxicologic Pathology**, v. 39, n. 6, p. 949–957, 2011.

DE OLIVEIRA FERNANDES, T. et al. *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae) fruits protect HEPG2 cells against carbon tetrachloride-induced toxicity. **Toxicology Reports**, v. 2, p. 184–193, 2015.

DOMITROVIĆ, R. et al. Differential hepatoprotective mechanisms of rutin and quercetin in CCl<sub>4</sub>-intoxicated BALB/cN mice. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 33, n. 10, p. 1260–1270, 2012.

ESMAEILI, Mohammad Ali; ALILOU, Mostafa. Naringenin attenuates CC 14-induced hepatic inflammation by the activation of an Nrf2-mediated pathway in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 41, n. 6, p. 416-422, 2014.

FRANKELIN, M. F. et al. Phytochemical, nutritional and pharmacological properties of unconventional native fruits and vegetables from Brazil. **Phytochemicals in Vegetables: A Valuable Source of Bioactive Compounds**, p. 444–472, 2018.

GHANEM, C. I. et al. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. **Pharmacological Research**, v. 109, p. 119–131, 2016.

HUANG, H. W. et al. Advances in the extraction of natural ingredients by high pressure extraction technology. **Trends in Food Science and Technology**, v. 33, n. 1, p. 54–62, 2013.

JEYADEVI, R. et al. Phenolic profiling by UPLC–MS/MS and hepatoprotective activity of *Cardiospermum halicacabum* against CCl<sub>4</sub> induced liver injury in Wistar rats. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 1, 289–298, 2013.

KALEGARI, M. et al. Chemical composition, antioxidant activity and hepatoprotective potential of *Rourea induta* Planch. (Connaraceae) against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in female rats. **Nutrition**, v. 30, n. 6, p. 713–718, 2014.

KHAN, H.; ULLAH, H.; NABAVI, S. M. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. **Food and Chemical Toxicology**, 2019.

KOBER, H. et al. Genoprotective and hepatoprotective effects of Guarana (*Paullinia cupana* Mart. var. *sorbilis*) on CCl<sub>4</sub>-induced liver damage in rats. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 1, p. 48–52, 2016.

KONAN, N. A.; BACCHI, E. M Antiulcerogenic effect and acute toxicity of a hydroethanolic extract from the cashew (*Anacardium occidentale* L.) leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, n. 2, p. 237-242, 2007.

KVIECINSKI, M. R. et al. Brazilian *Bidens pilosa* linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects. **Libyan Journal of Medicine**, v. 6, n. 1, p. 1–8, 2011.

LEAL, L. et al. Protective effects of amburoside A, a phenol glucoside from *Amburana cearensis*, against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats. **Embrapa Semiárido-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2008.

LEE, C. C. et al. Rutin and quercetin, bioactive compounds from tartary buckwheat, prevent liver inflammatory injury. **Food and Function**, v. 4, n. 5, p. 794–802, 2013.

LESCANO, C. H. et al. Effect of polyphenols from *Campomanesia adamantium* on platelet aggregation and inhibition of cyclooxygenases: molecular docking and *in vitro* analysis. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 617, 2018.

LI, S. et al. Hepatoprotective effects of a functional formula of three Chinese medicinal herbs: Experimental evidence and network pharmacology-based identification of mechanism of action and potential bioactive components. **Molecules**, v. 23, n. 2, 2018.

LUCILLIA, R. O. et al. Pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.) almond oil attenuates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in rats: Antioxidant and anti-inflammatory effects. **Food and chemical toxicology**, v. 97, p. 205–216, 2016.

MADRIGAL-SANTILLÁN, E. et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 40, p. 14787–14804, 2014.

MOREIRA, S. A. et al. Effect of emergent non-thermal extraction technologies on bioactive

individual compounds profile from different plant materials. **Food Research International**, v. 115, n. August 2018, p. 177–190, 2019.

MUMPER, R. J.; DAI, J. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. **Molecules**, v. 15, p. 7313–7352, 2010.

PÁDUA, B. D. C. et al. Protective effect of *Baccharis trimera* extract on acute hepatic injury in a model of inflammation induced by acetaminophen. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

PEREIRA, C.; BARROS, L.; FERREIRA, I. C. Extraction, identification, fractionation and isolation of phenolic compounds in plants with hepatoprotective effects. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96, n. 4, p. 1068–1084, 2016.

PETRONILHO, F. et al. Hepatoprotective effects and HSV-1 activity of the hydroethanolic extract of *Cecropia glaziovii* (embaúba-vermelha) against acyclovir-resistant strain. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 7, p. 911–918, 2012.

QU, J. et al. Hepatoprotective effect of plant polysaccharides from natural resources: A review of the mechanisms and structure-activity relationship. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 161, n. 9, p. 24–34, 2020.

ROESLER, R. Effect of extracts from araticum (*Annona crassiflora*) on CCl<sub>4</sub>-induced liver damage in rats. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 31, n. 1, p. 93–100, 2011.

ROESLER, Roberta et al. Antioxidant activity of *Annona crassiflora*: Characterization of major components by electrospray ionization mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 104, n. 3, p. 1048-1054, 2007.

SABIR, S. M.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant and hepatoprotective activity of aqueous extract of *Solanum fastigiatum* (false “Jurubeba”) against paracetamol-induced liver damage in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, n. 2, p. 226–232, 2008.

SHI, J. et al. Extraction of polyphenolics from plant material for functional foods - Engineering and technology. **Food Reviews International**, v. 21, n. 1, p. 139–166, 2005.

SOARES, A. A. et al. Hepatoprotective effects of mushrooms. **Molecules**, v. 18, n. 7, p. 7609–7630, 2013.

SOBEH, M. et al. A polyphenol-rich fraction from *Eugenia uniflora* exhibits antioxidant and hepatoprotective activities *in vivo*. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 5, 2020.

SOLIMAN, M. M. et al. Immunohistochemical and molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity induced by paracetamol in Wistar rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2014.

SUN, J. et al. Characterization, antioxidant activity and hepatoprotective effect of purple sweetpotato polysaccharides. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 115, p. 69–76, 2018.

PRINCIPAL, et al.

ULLAH, H. et al. Lophenol and lathosterol from resin of *Commiphora kua* possess hepatoprotective effects *in vivo*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 252, n. January, p. 112558, 2020.

XU, B. J.; CHANG, S. K. C. A comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvents. **Journal of Food Science**, v. 72, n. 2, 2007.

YONEKURA, Lina et al. Bioavailability of catechins from guarana (*Paullinia cupana*) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects. **Food & Function**, v. 7, n. 7, p. 2970-2978, 2016.

