

**Efeito hepatoprotetor do caruru (*amaranthus viridis*) no desenvolvimento da cirrose hepática alcoólica experimental induzida por tioacetamida****Hepatoprotective effect of caruru (*amaranthus viridis*) on the development of experimental hepatic cirrhosis induced by thioacetamide**

DOI:10.34117/bjdv6n8-025

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação: 05/08/2020

**Danilo Malmonge Barbosa Luciano**

Graduando de Nutrição pelo Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: malmonge97@gmail.com

**Bárbara Nívea Fedato**

Graduando de Nutrição pelo Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: barbarafedato@gmail.com

**Nayane Maria Vieira**

Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: nayanemvieira@gmail.com

**Vinícius Vigliuzzi Peghinelli**

Graduado em Nutrição pelo Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: v\_vigliuzzi@hotmail.com

**Anderson Seiji Soares Fujimori**

Mestre pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp  
Doutorando em Fisiopatologia em Clínica Médica pela UNESP – Botucatu  
Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, Botucatu/SP - CEP 18618687  
E-mail: seijifuji8788@gmail.co

**Milene Peron Rodrigues Losilla**

Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica pela UNESP - Botucatu  
Docente no Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: milene.losilla@hotmail.com

**Maria Grossi Machado**

Mestra pela Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás  
Docente no Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: mariagrossimachado@gmail.com

**Natália Baraldi Cunha**

Doutora pela Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp  
Docente no Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: nataliabcunha@gmail.com

**Maria Angélica Martins Lourenço**

Mestra pela Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp  
Docente no Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO  
Endereço: Rua Irmã Arminda 10-50, Bairro Jardim Brasil - Bauru, SP, CEP: 17011-160  
E-mail: angelyca.lourenco@gmail.com

**RESUMO**

O estresse oxidativo é o principal mediador da cirrose alcoólica, tornando-se relevante o estudo sobre a suplementação de alimentos com propriedades antioxidantes, como o Caruru. Deste modo, o objetivo foi avaliar o efeito hepatoprotetor do Caruru no desenvolvimento da cirrose hepática alcoólica experimental. Foram avaliados 40 ratos machos Wistar divididos em 4 grupos: CO (controle); CC (controle + ração padrão acrescida de Caruru 300mg/kg); HE (hepatotóxico); HC (hepatotóxico + ração padrão acrescida de Caruru 300mg/kg). Os hepatotóxicos receberam a tioacetamida 3 vezes por semana, durante 8 semanas à 200mg/kg. O grupo HE apresentou menor peso corporal, consumo de ração e aproveitamento nutricional comparado aos grupos CO e CC. O grupo HC apresentou maior consumo de ração e aproveitamento nutricional comparado aos demais grupos. Nas dosagens de ALT, os grupos HE e HC apresentaram maiores valores comparados com CO e CC. Em relação a AST, apenas o grupo HE apresentou valores superiores comparado ao CO. Em relação à análise histológica, os grupos HE e HC apresentaram alterações estruturais comparados com os CO e CC, porém, o HC apresentou menores alterações comparado ao HE. Em conclusão, o Caruru apresenta efeito hepatoprotetor no desenvolvimento da cirrose hepática experimental.

**Palavras-chave:** estresse oxidativo. plantas alimentícias não convencionais. cirrose hepática. caruru. *amaranthus viridis*.

**ABSTRACT**

Oxidative stress is the main mediator of alcoholic cirrhosis, making it relevant or studying supplementation of foods with antioxidant properties, such as Caruru. Thus, the aim of this study was to evaluate the hepatoprotective effect of Caruru in the development of experimental alcoholic liver cirrhosis. Forty male Wistar rats were divided into 4 groups: CO (control); CC (control + standard ration plus Caruru 300mg / kg); HE (hepatotoxic); HC (hepatotoxic + standard ration plus Caruru 300mg / kg). Hepatotoxics received a thioacetamide 3 times a week, for 8 weeks at 200mg / kg. The HE group had the lowest body weight, feed intake and nutritional use compared to the CO and CC groups. The HC group showed higher feed consumption and nutritional use compared to other groups. In ALT measurements, the HE and HC groups have higher values compared to CO and CC. In relation to AST, only the ELE group has higher values compared to the CO. Regarding the historical analysis, the HE and HC groups altered the changes compared to the CO and CC, however, the HC heard less changes in the HE. In conclusion, Caruru has a hepatoprotective effect on the development of experimental liver cirrhosis.

**Keywords:** oxidative stress. unconventional food plants. hepatic cirrhosis. caruru. amaranthus viridis.

## 1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é caracterizada pela cicatrização em áreas significativas do fígado, que é causada por agressões contínuas ao órgão, como o etilismo, obesidade, tabagismo e hepatites B e C (MAHESHWARI e THULUVATH, 2006). Sendo o etilismo crônico umas das principais causas de cirrose hepática.

O fígado é responsável por cerca de 98% do metabolismo do álcool, que por sua vez, tem como dano hepático a alteração de membranas, aumento da deposição de gordura (esteatose hepática) e do estresse oxidativo (MINICIS e MINICIS, 2011).

Estes danos são responsáveis pela formação de tecido cicatricial, semelhantes às cicatrizes de pele, que no fígado são rígidas e com o tempo substituem as células normais reduzindo sua capacidade de regeneração, o que leva ao estado cirrótico (SHERLOCK e DOOLEY, 1997 apud FERREIRA *et al.*, 2002).

Dentre os mecanismos envolvidos, o aumento do estresse oxidativo é um dos mais importantes (HAGYMÁSI *et al.*, 2001).

A formação de espécies reativas a oxigênio (EROs) ocorre no hepatócito através da ativação de células de Kupffer e células inflamatórias (NAKAHIRA *et al.*, 2003 apud ROSA *et al.*, 2019). As EROs compõem o metabolismo humano e são observadas em diferentes condições fisiológicas, apresentando extrema importância ao organismo, principalmente no processo de fagocitose, fenômeno responsável pela eliminação de agentes agressores. No entanto, sua produção exacerbada é considerada como principal mecanismo do dano hepático alcoólico (VASCONCELOS *et al.*, 2007).

Nos indivíduos saudáveis, o estresse é recuperado a partir de um sistema antioxidante endógeno e exógeno, já em cirróticos, tal fenômeno não ocorre, permitindo que, níveis de antioxidantes no plasma ou nos eritrócitos sejam parâmetros acessíveis para obter informações sobre o reparo do dano hepático oxidativo (GEETHA *et al.*, 2007).

Em virtude do grave problema de saúde que a cirrose hepática representa para a população mundial, faz-se necessário a realização de pesquisas envolvendo a doença, com o propósito de testar substâncias que possam auxiliar como tratamento, em busca da cura ou pelo menos melhorar a sobrevida do paciente, sem que haja agravamentos mais severos (LIMA, 2008).

Dentre os modelos de indução de cirrose hepática experimental, a tioacetamida (TAA) é atualmente a droga mais utilizada para este fim, possibilitando o estudo do desenvolvimento do

processo patológico e pesquisa que buscam alternativas para o seu tratamento. A TAA reduz a atividade antioxidante e acentua a peroxidação lipídica no fígado estabelecendo uma condição de estresse oxidativo que leva à necrose celular, quadro semelhante ao que ocorre durante o uso crônico de álcool, e, por isso, é amplamente utilizada como modelo experimental de indução à cirrose alcoólica (TÚNEZ *et al.*, 2005; HATAKEYAMA *et al.*, 2002 apud GUERRA, 2006).

Sabe-se que o etilismo cursa com alimentação inadequada tanto do ponto de vista calórico, proteico e de vitaminas e minerais (REIS e COPLE, 1998). A presença de alimentos ricos em vitaminas ou propriedades antioxidantes tem extrema importância, podendo contribuir com a diminuição do estresse oxidativo (CARVALHO *et al.*, 2006).

Portanto, o tratamento de causas subjacentes deve ser empregado, pois podem prevenir complicações e desacelerar o progresso da doença. Por isso, uma dieta balanceada e com grande variedade de alimentos fontes de compostos bioativos, como polifenóis e carotenoides, vitaminas, como o ácido ascórbico, que estão diretamente associados à prevenção de doenças podem trazer benefícios, já que os antioxidantes atuam no combate dos radicais livres que são produzidos durante a queima do oxigênio, utilizado para converter os nutrientes dos alimentos absorvidos em energia, processo que resulta em lesão às células sadias do corpo, causando malefícios ao organismo (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2009).

Diversos estudos demonstram que o consumo de substâncias antioxidantes na dieta pode produzir ação protetora efetiva contra os processos oxidativos que naturalmente ocorrem no organismo (TURRA *et al.*, 2007).

Os antioxidantes estão em abundância na natureza, nos alimentos comuns do cotidiano como o azeite de oliva, aveia, frutas cítricas e na forma de PANC (plantas alimentícias não convencionais) que, em geral encontram-se em grande quantidade em diversas áreas do país, pela grande diversidade e fácil adaptação ao solo e clima (GUERRERO, MARTINEZ, ISASA, 1998).

No entanto, sua participação no cardápio da população é um desafio. Devido à mudança de comportamento alimentar, a presença destas foi reduzida causando perdas econômicas, sociais e culturais, além de que a maioria das pessoas não as conhecem como alimento, mas sim como mato ou ervas daninhas por crescerem junto a outras plantas que cultivamos (VIANA, 2013).

A presença de PANC na rotina alimentar tem como importância a preservação da biodiversidade brasileira e seu consumo pode ter como benefícios: diversidade do prato, aumento de fontes naturais de macro e micronutrientes auxiliando na diminuição do uso de formas laboratoriais para suprir necessidades de vitaminas e minerais. Além disso, são fontes de

antioxidantes naturais para a indústria alimentícia, podendo contribuir com a redução de lesões oxidativas, o qual pode resultar em diversas doenças, como a cirrose (CATANEO *et al.*, 2008).

O *Amaranthus viridis* popularmente conhecido como Caruru, é considerado uma daninha que multiplica-se apenas por sementes, ainda é pouco consumido no Brasil, diferente de outras regiões do mundo que é inserido na rotina alimentar por apresentar a maior concentração de nutrientes em relação às outras PANCS, como nitrogênio, cálcio, magnésio, enxofre, e ferro, rico em proteínas, fibras e altas concentrações de carotenoides, flavonoides e vitaminas E, B1, B2 e C, que são classificados como antioxidantes não enzimáticos. (VIANA *et al.*, 2015)

Além de antioxidantes, esses compostos podem colaborar em mecanismos fisiológicos que atuam como ativadores de enzimas antioxidantes ou sinalizadores celulares que ativam ou inibem a atividades de enzimas relacionadas com o processo cancerígeno (SHAHIDI; ALASALVAR; LIYANA-PATHIRANA, 2007).

Diversas pesquisas têm evidenciado os benefícios do Caruru, dentre eles sua forte capacidade antioxidante favorecendo o regresso de algumas doenças relacionadas com o estresse oxidativo, além de sua composição de flavonoides contribuir com a atividade antimicrobiana (VIANA, 2013; NATALLI, 2011).

Sendo assim, este estudo justifica-se pela necessidade de um melhor conhecimento do efeito hepatoprotetor do Caruru durante o desenvolvimento da cirrose hepática alcoólica, visando propiciar um recurso terapêutico para estes pacientes no futuro e, visando aumentar e popularizar o consumo desta PANC.

Desta forma, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito hepatoprotetor do Caruru (*Amaranthus viridis*) no processo de desenvolvimento de cirrose hepática experimental induzida pela tioacetamida (TAA).

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 ANIMAIS**

Foram avaliados 40 ratos machos da raça Wistar, proeminentes do Biotério do Centro Universitário do Sagrado Coração, pesando entre 180 a 200g. Os animais foram mantidos em condições ambientais controladas, com a temperatura mantida em torno de 22 a 23°C e a luz em ciclos de 12h, alternando entre claro e escuro. Além disso, eles foram mantidos em gaiolas coletivas, com acesso ad libitum à água e controlado à ração, conforme a distribuição pelos grupos.

O procedimento experimental foi realizado após a aprovação do comitê de ética em experimentação animal do Centro Universitário do Sagrado Coração (CEUA nº 2019290118 –

Anexo A). Todos os cuidados com manutenção dos animais, procedimento anestésico, cirurgia e eutanásia foram executados segundo recomendações contidas no guia do Canadian Council of Animal Care (CCAC, 1984) e no Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NATIONAL RESEARCH COUNCIL – USA, 1996).

## 2.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram distribuídos em 4 grupos, com 10 animais por grupo, conforme Figura 1.

A TAA foi diluída em solução aquosa a 4% e administrada por via intraperitoneal, 3 vezes por semana, à proporção de 200 mg/kg de peso, durante 8 semanas, procedimento adotado por Amin *et al*, 2012.

Figura 1 – Grupos experimentais

- 
- **Grupo CO (Controle)** – animais alimentados com ração padrão, sem intervenção.

- 
- **Grupo CC (Controle + Caruru)** – animais alimentados com ração padrão acrescida de Caruru a 300 mg/kg de peso do animal.

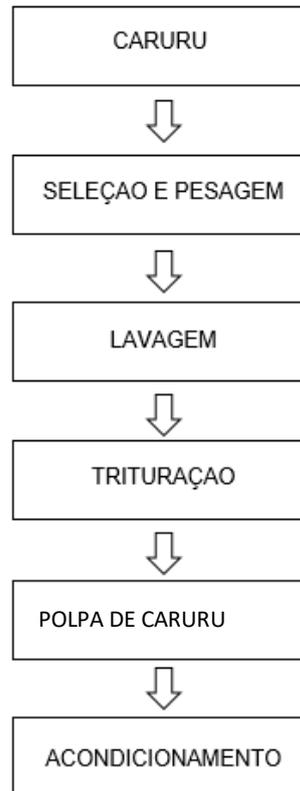
- 
- **Grupo HE (Hepatotóxico)** – animais alimentados com ração padrão e induzidos à cirrose por meio da administração de 200 mg/kg de peso de Tioacetamida (TAA) diluída em solução aquosa a 4%, aplicada intraperitonealmente, 3 vezes por semana, durante 8 semanas.

- 
- **Grupo HC (Hepatotóxico + Caruru)** – animais alimentados com ração padrão acrescida de Caruru a 300 mg/kg de peso do animal e induzidos à cirrose por meio da administração de 200 mg/kg de peso de Tioacetamida (TAA) diluída em solução aquosa a 4%, aplicada intraperitonealmente, 3 vezes por semana, durante 8 semanas.
- 

### 2.1.1 Administração do Caruru

O caruru foi administrado acrescido à ração padrão, da seguinte maneira: o caruru foi adquirido nas subscências da comunidade do Jardim Europa em Bauru/SP e posteriormente foi levado ao Laboratório de Nutrição da USC para higienização e processamentos para obtenção de uma polpa, segundo metodologia apresentada por Rocha *et al.* (2009), adaptada. A Figura 2 apresenta o fluxograma de obtenção do suco de Caruru.

Figura 2: Fluxograma para obtenção da polpa de Caruru



Fonte: Elaborado pelos autores

Após a obtenção da polpa de Caruru, 500g deste foi adicionado à 500g ração padrão em pó e água (suficiente para dar liga), tais ingredientes foram misturados até formar uma massa.

Após a formação da massa homogênea, esta foi modulada em formas de péletes e levada a estufa com 65°C por aproximadamente 3 horas.

## 2.3 OBSERVAÇÕES E MEDIDAS REALIZADAS DURANTE O EXPERIMENTO

### 2.3.1 Ganho de Peso

Os animais foram pesados no primeiro dia do experimento (PI) e no último dia (PF) em balança semi-analítica Mettler Toledo (modelo PB 3002, peso máximo = 3.100 g, peso mínimo = 0,5 g, sensibilidade de 0,1 g) e o ganho de peso foi obtido pela diferença entre o peso PI e o PF.

### 4.3.2 Ração Ingerida

A quantidade de ração ingerida, em gramas, foi determinada diariamente pela diferença entre o peso da ração oferecida (g) e o peso da ração rejeitada, do PI ao PF. A ração será pesada em balança semi-analítica Mettler Toledo (modelo PB 3002, peso máximo = 3.100 g, peso mínimo = 0,5 g, sensibilidade de 0,1 g).

### 2.3.2 Aproveitamento Nutricional

O aproveitamento nutricional foi obtido através da divisão do ganho de peso do PI ao PF, pela quantidade de ração ingerida em gramas do PI ao PF.

<i>Aproveitamento</i>	Ganho de peso (g)
<i>Nutricional</i>	Ração ingerida (g)

## 3 EUTANÁSIA

Os animais foram submetidos à eutanásia após anestesia com quetamina (100 mg/kg) e xilasina (10mg/kg) seguida de exsanguinação, após 8 semanas de experimento. O sangue foi colhido neste momento para a realização dos exames bioquímicos séricos.

### 3.1 MEDIDAS REALIZADAS APÓS A EUTANÁSIA

#### 3.1.1 Exames Bioquímicos

A coleta de sangue foi feita no momento da eutanásia, com separação do soro, que foi enviado para o laboratório de análises clínicas da Fundação Véritas – Bauru/SP, para a realização das análises.

#### 3.1.2 Dosagem sérica de ALT e AST

As atividades séricas de AST e ALT foram determinadas por método de absorção de raios Ultravioletas (UV) otimizado, no aparelho Technicon®, modelo RAXT, e os valores foram expressos em unidades internacionais por litro (UI/L).

#### 3.1.3 Análise Histológica

Um fragmento longitudinal de 0,3 a 0,5cm de espessura do lobo direito do fígado de cada animal foi fixado em solução de formol em salina a 10% v/v por 48 horas, a seguir imerso em álcool a 70% por 24 horas. As lâminas histológicas foram preparadas pelos métodos de rotina do Laboratório de Biologia/Histologia do Departamento de Ciências da Saúde do Centro Universitário do Sagrado Coração – USC. As secções de 0,4 a 0,5µm de espessura foram coradas com hematoxilina e eosina (HE).

As lâminas de todos os grupos foram analisadas individualmente, de maneira aleatória sem o conhecimento dos grupos à que pertencia o material observado. Toda a extensão da secção do fígado de cada animal foi analisada e a intensidade das alterações foram mensuradas por um método

semi-quantitativo, estabelecido pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (Figura 3), que analisa por meio de frequência a presença de alterações estruturais, de infiltrado inflamatório portal/septal e a atividade peri-porta/septal e parenquimatosa. Além disso, foram intensificadas as áreas de apoptose (GAYOTTO, 2000).

Figura 3 – Critérios para semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas.

<p><b>Alterações estruturais</b></p> <p>0- Arquitetura lobular normal;</p> <p>1- Expansão fibrosa de espaços-porta;</p> <p>2- Expansão fibrosa portal com septos porta-porta;</p> <p>3- Preservação apenas parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos;</p> <p>4- Cirrose plenamente identificada à biopsia ou predomínio de áreas nodulares em relação aos lóbulos remanescentes.</p>
<p><b>Infiltrado Inflamatório Portal/Septal (Semiquantificação de 0 a 4, independentemente da formação de folículos linfóides)</b></p> <p>0- Raros linfócitos portais;</p> <p>1- Aumento discreto do número de linfócitos portais;</p> <p>2- Aumento moderado do número de linfócitos portais;</p> <p>3- Aumento acentuado do número de linfócitos portais;</p> <p>4- Aumento muito acentuado do número de linfócitos portais.</p>
<p><b>Atividade Peri-portal/Septal</b></p> <p>0- Ausência de lesões da interface espaço porta/parênquima;</p> <p>1- Extravasamento de linfócitos para a interface (spill-over), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados;</p> <p>2- Necrose de saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços-porta);</p> <p>3- Necrose de saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços-porta ou pequenos focos em muitos espaços-porta)</p> <p>4- Necrose de saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta.</p>
<p><b>Atividade Parenquimatosa</b></p> <p>0- Hepatócitos normais, isomorfos;</p> <p>1- Alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado linfo-histiocitário, e raros focos de necrose;</p> <p>2- Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios;</p> <p>3- Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associadas a áreas limitadas de necrose confluenta;</p> <p>4- Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, associada a necrose confluenta extensa/múltipla.</p>

Fonte: Gayoto, 2000.

#### 4.5.3 Análise Estatística

Para as variáveis paramétricas, foi realizado o teste de análise de variância de 1 via (ANOVA) com pós-teste de Tukey e os valores obtidos foram apresentados em média  $\pm$  desvio padrão. Para as variáveis não paramétricas, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn e os valores obtidos foram apresentados em mediana e intervalo interquartil).

O nível de significância adotado foi de 5%. Para análise dos dados e construção dos gráficos foi utilizado o pacote estatístico GraphPad Prism versão 5.01 (GraphPad Software Inc

## 5 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados referentes ao peso corporal, consumo de ração e aproveitamento dos animais.

Tabela 1: Dados referentes ao peso corporal, consumo de ração e aproveitamento nutricional

Variáveis	Grupo CO (n=10)	Grupo CC (n=10)	Grupo HE (n=10)	Grupo HC (n=8)	Valo p
<b>Peso Inicial (g)</b>	149,9 (131,5-	143,1 (136,4-	131,0(119,0-	167,2 (156,7-	0,136
<b>Peso Final (g)</b>	169,3)	154,2)	179,5)	180,1)	<0,001
<b>Consumo de ração (g)</b>	374,4 ± 25,85 <sup>a</sup>	347,8 ± 32,03 <sup>a</sup>	279,6 ± 22,29 <sup>b</sup>	243,2 ± 39,13 <sup>b</sup>	<0,001
	34,61 ± 2,222 <sup>a</sup>	33,95 ± 1,057 <sup>a</sup>	19,69 ± 1,041 <sup>b</sup>	39,42 ± 2,971 <sup>c</sup>	
<b>Aproveitamento Nutricional (g)</b>	6,490 ± 0,470 <sup>a</sup>	6,009 ± 1,095 <sup>a</sup>	-1,173 ± 1,021 <sup>b</sup>	2,327 ± 0,718 <sup>c</sup>	<0,001

Fonte: Elaborada pelo autor. Nota: Grupo CO: animais que receberam ração padrão; Grupo CC: animais que receberam ração padrão acrescida de caruru a 300mg/kg/dia; Grupo HE: animais hepatotóxicos que receberam ração padrão; Grupo HC: animais hepatotóxicos que receberam ração acrescida de caruru a 300mg/kg/dia. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica). Proporções da mesma letra minúscula em uma categoria não diferem na comparação de grupos ( $p>0,05$ ).

No início do experimento, não foi observada diferença estatística entre os grupos ( $p=0,136$ ) em relação ao peso dos animais. Já ao final do experimento, observa-se que os animais dos grupos CO e CC apresentaram peso superior em relação aos grupos HE e HC ( $p<0,001$ ).

Em relação ao consumo de ração, os animais do grupo CO apresentaram consumo semelhante ao grupo CC, entretanto, os animais do grupo HE apresentaram consumo de ração inferior em relação aos grupos CO, CC e HC. Além disso, observa-se que os animais do grupo HC apresentaram consumo de ração superior em relação aos grupos CO e CC ( $p<0,001$ ). O mesmo foi observado em relação ao aproveitamento nutricional dos animais ( $p<0,001$ ).

A Tabela 2 apresenta os resultados referentes aos exames bioquímicos de lesão hepática, ALT e AST.

Tabela 2: Dados referentes aos exames bioquímicos

Variáveis	Grupo CO (n=10)	Grupo CC (n=10)	Grupo HE (n=10)	Grupo HC (n=8)	Valo p
<b>ALT (U/l)</b>	58,81 ± 7,971 <sup>a</sup>	82,10 ± 13,40 <sup>a</sup>	124,6 ± 33,53 <sup>b</sup>	144,8 ± 26,49 <sup>b</sup>	<0,001
<b>AST (U/l)</b>	97,0 (79,0-123,8) <sup>a</sup>	104,0 (84,0-155,0) <sup>ab</sup>	168,0 (126,0-265,3) <sup>b</sup>	161,0 (89,0-204,0) <sup>ab</sup>	<0,001

Fonte: Elaborada pelo autor. Nota: Grupo CO: animais que receberam ração padrão; Grupo CC: animais que receberam ração padrão acrescida de caruru a 300mg/kg/dia; Grupo HE: animais hepatotóxicos que receberam ração padrão; Grupo HC: animais hepatotóxicos que receberam ração acrescida de caruru a 300mg/kg/dia. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica). Proporções da mesma letra minúscula em uma categoria não diferem na comparação de grupos ( $p>0,05$ ).

Os animais do grupo HE e HC apresentaram valores de ALT superiores em relação aos grupos CO e CC, não havendo diferença estatística entre os grupos HE e HC e entre os grupos CO e CC ( $p < 0,001$ ).

Já em relação aos valores de AST, observa-se que apenas os animais do grupo HE apresentaram valores superiores em relação ao grupo CO, não havendo diferença estatística em relação as demais comparações entre os grupos.

A Tabela 3 apresenta os resultados referentes à análise histológica.

Tabela 3 – Análise Histológica Hepática

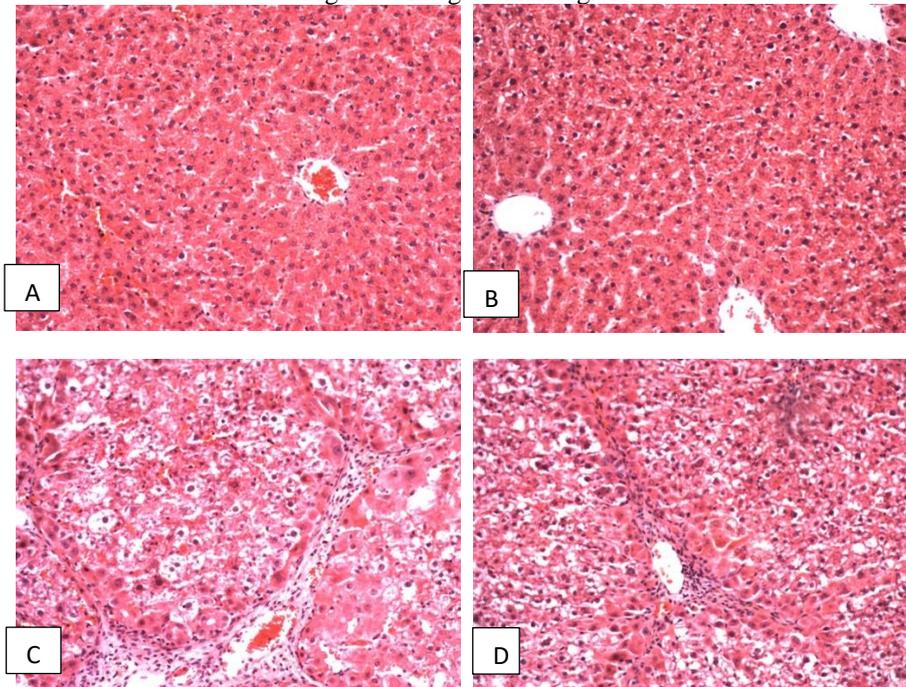
	Grupo CO (n=10)	Grupo CC (n=10)	Grupo HE (n=10)	Grupo HC (n=9)	Valor de p
<b>Alterações estruturais</b>					
0					
1	10 (100%) <sup>a</sup>	10 (100%) <sup>a</sup>	0 (0%) <sup>b</sup>	0 (0%) <sup>c</sup>	< 0,0001
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	4 (44,5%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	4 (44,5%)	
	0 (0%)	0 (0%)	5 (50%)	1 (11%)	
<b>Infiltrado Inflamatório Portal/Septal</b>					
0					
1	8 (80%) <sup>a</sup>	7 (70%) <sup>a</sup>	0 (0%) <sup>b</sup>	0 (0%) <sup>b</sup>	<0,0001
2	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	2 (22,2%)	
3	0 (0%)	1 (10%)	3 (30%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	5 (55,6%)	
	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (22,2%)	
<b>Atividade Peri-portal/Septal</b>					
0	7 (70%) <sup>a</sup>	5 (50%) <sup>a</sup>	1 (10%) <sup>b</sup>	2 (22,2%) <sup>b</sup>	0,0008
1	2 (20%)	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	
2	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	3 (33,3%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	5 (50%)	4 (44,5%)	
<b>Atividade Parenquimatosa</b>					
0	10 (100%) <sup>a</sup>	9 (90%) <sup>a</sup>	0 (0%) <sup>b</sup>	0 (0%) <sup>b</sup>	0,003
1	0 (0%)	1 (10%)	2 (20%)	0 (0%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	3 (33,3%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	5 (50%)	5 (55,6%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	1 (11,1%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

Observa-se que os animais do grupo HE apresentaram alterações estruturais do tipo cirrose plenamente identificada à biopsia ou predomínio de áreas nodulares em relação aos lóbulos remanescentes, sendo superiores em relação ao grupo HC, o qual, apenas um animal apresentou esse tipo de alteração, sendo que quatro animais, apresentaram a preservação parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos e nos quatro animais restantes, verificou-se expansão fibrosa portal com septos porta-porta. Em relação ao

infiltrado inflamatório, atividade peri-portal/septal e atividade parenquimatosa, os animais dos grupos HE e HC apresentaram valores superiores, havendo diferença estatística em relação aos grupos CO e CC. Entretanto, não foram observadas diferenças entre os grupos HE e HC.

Figura 4. Imagens histológicas



Nota: A = grupo CO, apresentando arquitetura hepática normal; B = grupo CC apresentando arquitetura hepática normal; C= grupo HE, apresentando alterações estruturais, com septos nodulares evidentes; D= grupo HC, apresentando alterações estruturais, com septos nodulares menos evidentes.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito hepatoprotetor do Caruru no desenvolvimento da cirrose hepática experimental induzida pela TAA.

A administração de TAA para indução de cirrose hepática é amplamente utilizada para o estudo e compreensão do desenvolvimento e do processo patológico para possíveis alternativas de tratamento. A lesão causada pela TAA é a mais próxima, histologicamente, da cirrose alcoólica humana, além disso, apresenta uma taxa de mortalidade inferior em relação a outras substâncias, por exemplo, o tetracloreto de carbono (LI, BENJAMIN, ALEXANDER, 2002).

Um dos principais mecanismos da cirrose hepática é o desequilíbrio no sistema pró e antioxidante, chamado de estresse oxidativo, o que promove a morte celular hepática e perda de sua respectiva função, afetando diretamente o estado nutricional (KHAN; KHAN; SAHREEN, 2012).

De acordo com Túnez *et al.*, 2005, a TAA é utilizada com o intuito de promover esse mecanismo, favorecendo a peroxidação lipídica no tecido hepático, resultando no estado de necrose

celular e consequente cirrose hepática alcoólica. O que promove aumento dos níveis de ALT e AST séricos na ausência de tratamento.

Dessa forma, observa-se que, neste estudo a administração de TAA foi efetiva no desenvolvimento da cirrose hepática, visto pelo aumento dos níveis séricos de ALT e AST, presença de alterações estruturais na arquitetura hepática e alterações do estado nutricional.

De fato, foi observado que os animais cirróticos apresentaram menor peso corporal, consumo de ração e aproveitamento nutricional em relação aos animais saudáveis. Sabe-se que, o fígado é o principal órgão responsável no processo de metabolismo corporal, o que envolve diversos processos, como a regulação do metabolismo energético proteico. Nesse sentido, a doença hepática gera grande impacto negativo sobre o estado nutricional, onde há diminuição do aproveitamento nutricional (NOMPLEGGI; BONKOVSKY, 1994 apud MAIO; DICHI; BURINI, 2000).

A baixa ingestão alimentar ou a falta dela, pode danificar ainda mais a função hepática, o que afeta a evolução clínica dos cirróticos. Desta forma, a desnutrição energética proteica é uma condição frequente encontrada na cirrose, podendo se originar da saciedade precoce, ingestão e aproveitamento nutricional deficientes e estado catabólico aumentado (BELTRÃO *et al.*, 2015).

Desta forma, observa-se que a administração de TAA teve influência negativa no estado nutricional dos animais, assim como ocorre na cirrose hepática alcoólica, dado este que corrobora com estudos anteriores, visto que segundo Moreira *et al.* (1995) e Al Bader *et al.* (2000) que foi citado por Lima (2008), a aplicação crônica dessa hepatotóxica, resulta em perda de peso, necrose celular, fibrose gradativa levando a cirrose.

Já os animais cirróticos que receberam a suplementação com caruru, apresentaram melhora do estado nutricional, visto pelo maior consumo de ração e aproveitamento nutricional em comparação com os animais cirróticos sem tratamento, mesmo não havendo diferença no peso corporal final. Tais resultados podem ser explicados pela melhora da lesão hepática, que consequentemente gera melhora do estado nutricional.

De fato, os animais cirróticos que receberam caruru apresentaram melhora da arquitetura hepática, visto pela diminuição das alterações estruturais em comparação com o grupo não tratado, mesmo não apresentando melhora significativa nos níveis de ALT e AST.

De acordo com Cuppari (2014), estima-se que o consumo excessivo e contínuo de bebidas alcoólicas durante dez anos aumenta o risco de desenvolvimento de doenças hepáticas, dentre elas a cirrose, cujo principal mecanismo de desenvolvimento é o estresse oxidativo.

Segundo Viana (2015), o caruru é uma planta alimentícia não convencional, que apresenta grande concentração de carotenoides, além de cálcio, magnésio, ferro e flavonoides, podendo contribuir com a diminuição de radicais livres no organismo.

De acordo com Nsimba; Kikuzaki; Konish (2008) o caruru apresenta excelentes concentrações de nitrogênio, cálcio, magnésio, enxofre, ferro e carotenoides, além de, vitamina C, potássio e compostos fenólicos, o que permite potente atividade antioxidante. Outro componente importante do caruru é o amaranto, que permite um sabor diferenciado na ração, resultando no maior consumo alimentar, o que contribuiu para a melhora significativa do estado nutricional, estudos indicam que essa melhora é um fator preditivo para o progresso do quadro clínico da cirrose.

Além disso, a deficiência de micronutrientes pode contribuir para o prognóstico do cirrótico, paralelamente, disfunções metabólicas de macronutrientes, podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da desnutrição energético-proteico na doença hepática crônica, neste sentido a suplementação com caruru parece apresentar efeito positivo neste quadro (DUTRA; BASSO, 2016).

Para determinação da lesão hepática, foi utilizado a dosagem de enzimas alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST) que são frequentemente descritos pela literatura. A AST, além do fígado, encontra-se em outros tecidos, como os músculos esquelético e cardíaco. Já a ALT é um marcador hepático específico, sendo mais fidedigno na determinação de danos hepáticos. (GOORDEN *et al.*, 2013). Sendo possível verificar a efetividade da TAA, notou-se valores superiores de ALT em animais que receberam TAA, apresentando diferença estatística daqueles que não receberam.

Em relação aos níveis de AST foi possível verificar que os animais que receberam caruru (CC e HC) apresentaram elevação discreta deste marcador, apresentando-se semelhantes tanto ao grupo cirrótico quanto ao grupo controle, o que poderia indicar uma leve hepatotoxicidade causada pelo consumo de caruru.

Tal hipótese não foi confirmada pela análise histológica, visto que os animais do grupo controle que receberam caruru (CC) não apresentaram alterações estruturais e apresentaram baixa atividade inflamatória, peri-portal e parenquimatosa em comparação com os demais grupos, sendo este semelhante ao grupo controle. E, os animais cirróticos tratados com caruru apresentaram diminuição das alterações estruturais e achados semelhantes em relação atividade inflamatória, peri-portal e parenquimatosa em comparação com o grupo cirrótico.

Desta forma, observa-se que além da melhora do estado nutricional, a suplementação com caruru apresenta efeito hepatoprotetor, visto pela diminuição significativa das alterações estruturais

na arquitetura hepática, favorecendo a preservação de sua arquitetura lobular e impedindo a progressão agressiva da doença, diferentemente do grupo HE que apresentou cirrose plenamente identificada à biopsia, assim como Rosa (2010) demonstrou em seu estudo, o qual utilizou a melatonina como hepatoprotetor notando-se efeitos histológicos semelhantes ao tratamento do presente estudo.

Dessa forma, em concordância com outros estudos de modelos patológicos diferentes, Saravanan *et al.* (2013) também constatou resultados positivos em relação a atividade antioxidante e cardioprotetora do caruru, à vista disso, este torna-se um alimento promissor em níveis de prevenção e recuperação de doenças contribuindo para medidas necessárias para seus respectivos tratamentos.

## **7 CONCLUSÃO**

O Caruru (*Amaranthus viridis*) apresenta efeito hepatoprotetor no desenvolvimento da cirrose hepática experimental induzida por Tioacetamida (TAA), visto pela melhora das alterações estruturais hepáticas. Além disso, a suplementação com Caruru atenuou as alterações do estado nutricional causadas pela TAA, visto pelo aumento do consumo de ração e melhora do aproveitamento nutricional.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente à Deus, pela saúde, força e capacidade de superar as adversidades presentes no projeto e na vida.

À coautora e amiga Bárbara Nívea Fedato por ter contribuído e sido fundamental do início ao fim, em todas as fases do projeto.

Aos meus pais, que apoiaram e contribuíram para resolução de todas as dificuldades presentes no projeto.

À minha orientadora professora M.a Maria Angélica Martins Lourenço, por todo o incentivo, por dispor seu tempo para que esse projeto fosse concluído e proporcionar experiências e oportunidades incríveis através da pesquisa.

Ao Anderson Seiji Soares Fujimori pelo apoio e por ter me despertado a paixão pela pesquisa, além de toda a contribuição em todas as fases do projeto.

Por fim, agradeço a todas as professoras do curso de Nutrição, especialmente a Natália, Maria, Milene e Roseli, pessoas que tenho grande admiração.

**REFERÊNCIAS**

AMIN, A. Z. *et al.* Protective Role of Phyllanthus niruri extract against Thioacetamide induced liver cirrhosis in rat model. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, Oxford, v. 2012, n. 3, p. 241-248, feb. 2012. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/241583/>. Acesso em: 17 ago. 2018.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, jan./fev. 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422006000100021](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000100021). Acesso em: 17 jul. 2018.

BELTRÃO, L. S. *et al.* Estado nutricional de portadores de hepatopatia crônica e sua relação com a gravidade da doença. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 30, n. 2, p. 126-30, abr. 2015. Disponível em: <https://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/11/07-Estado-NutricionalX.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2019.

CARVALHO, P. G. B. *et al.* Hortaliças como alimentos funcionais. v. 24, n.4. **Horticultura Brasileira**, v. 24, n. 4, p. 397-404, out./dez. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/hb/v24n4/01.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2018.

CATANEO, C. B. *et al.* Atividade antioxidante e conteúdo fenólico do resíduo agroindustrial da produção de vinho. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 29, n. 1, p. 93-101, jan./mar. 2008. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744087009.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2018.

CUPPARI, L. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar (UNIFESP/Escola Paulista de Medicina) – Nutrição Clínica no Adulto**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.

DUTRA, C. N. N.; BASSO, C. Alterações nutricionais em portadores de hepatite C. **Disciplinarum Scientia**, v. 7, n. 1, p. 109-120, 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/908>. Acesso em: 26 fev. 2019.

FERREIRA, C. S. *et al.* Efeito da N-Acetilcisteína (NAC) sobre o estresse oxidativo no modelo experimental de cirrose. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Luterana do Brasil**, n. 1, p. 155-166, 2002. Disponível em: <http://www.periodicos.ulbra.br/index.php/ic/article/view/1945>. Acesso em: 16 jul. 2018.

GAYOTTO, L. C. C. Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre classificação das hepatites crônicas. **Gastroenterologia Endoscópica Digestiva**, São Paulo, v.19, p.137-140, abr. 2000.

GEETHA A. *et al.* Level of oxidative stress in the red blood cells of patients with liver cirrhosis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 126, n. 3, p. 204-210, sep. 2007. Disponível em: <http://medind.nic.in/iby/t07/i9/ibyt07i9p204.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

GOORDEN, S. M. *et al.* Liver disorders in adults: ALT and AST. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, Amsterdam, v. 157, n. 43, jan. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152362>. Acesso em: 10 mar 2019.

GUERRA, R. R. **Efeito do tratamento com fatores hepatotróficos em ratas (Wistar) induzidas experimentalmente à cirrose por Tioacetamida.** 2006. Tese (Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

GUERRERO, J. L. G.; MARTINEZ, J. J. G.; ISASA, M. E. T. Mineral nutrient composition of edible wild plants. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 11, n. 4, p. 322-328, dec. 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157598905944>. Acesso em: 18 ago. 2018.

HAGYMÁSI, K. *et al.* Oxidative damage in alcoholic liver disease. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, ed. 1, p. 49-53, jan. 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204809>. Acesso em: 16 jul. 2018.

KHAN, R. A; KHAN, M. R.; SAHREEN, S. CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity: protective effect of rutin on p53, CYP2E1 and the antioxidative status in rat. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, n. 1, p. 178, oct. 2012. Disponível em: <https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-12-178>. Acesso em: 24 fev. 2019.

LIMA, T. C. **Cirrose hepática induzida por tioacetamida: estudo do modelo por injeção intraperitoneal a longo prazo em ratas Wistar.** 2008. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10132/tde-09012009-091225/en.php>. Acesso em: 11 mar. 2019.

LI, X.; BENJAMIN, I. S., ALEXANDER, B. Reproducible production of thioacetamide-induced macronodular cirrhosis in the rat with no mortality. **Journal of Hepatology**, v. 36, n. 4, p. 488-493, dec. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943419>. Acesso em: 22 fev. 2019.

MAHESHWARI, A.; THULUVATH, P. J. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? **The American journal of gastroenterology**, v. 101, n. 3, p. 664, fev. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464222>. Acesso em: 17 jul. 2018.

MAIO, R.; DICHI, J. B.; BURINI, R. C. Consequências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. **Arq. Gastroenterol.**, v. 37, n. 1, p. 52-57, jan./mar. 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032000000100011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032000000100011). Acesso em: 26 fev. 2019.

MINCIS, M.; MINCIS R. Álcool e o Fígado. **Revista Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 30, n. 4, p. 152-162, out./dez. 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2011/v30n4/a3598.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

MOREIRA, E. *et al.* Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Influence the Recovery of Thioacetamide-Induced Liver Cirrhosis in Rats. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.

19, n. 6, p. 461-469, nov. /dec.1995. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0148607195019006461>. Acesso em: 22 fev. 2019.

NATALI, V. *et al.* Investigação fitoquímica e atividade antimicrobiana de *Amaranthus viridis* L. (AMARANTHACEAE). **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, v. 7, n. 12, p. 1-9, mai. 2011. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2011a/biologicas/investigacao.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2018.

NSIMBA, R. Y.; KIKUZAKI, H.; KONISHI, Y. Antioxidant activity of various extracts and fractions of *Chenopodium quinoa* and *Amaranthus* spp. seeds. **Food Chemistry**, v. 106, n. 2, p. 760-766, jan. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814607005584>. Acesso em: 10 mar. 2019.

REIS, N. T.; COPLE, C. S. dos. Acompanhamento nutricional de cirróticos com história progressiva de alcoolismo. **Revista de Nutrição**, v. 11, n. 2, p. 139-148, dez. 1998. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52731998000200005&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52731998000200005&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em: 6 ago. 2018

ROCHA *et al.* Macarrão adicionado de ora-pro-nobis (*Pereskia aculeata* Miller) desidratado. **Alimentos e Nutrição**, v. 19, n. 4, p. 459-465, out./dez. 2009. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/viewArticle/656>. Acesso em: 25 ago. 2018

ROSA, D. P. da *et al.* Melatonin protects the liver and erythrocytes against oxidative stress in cirrhotic rats. **Arq. Gastroenterol**, v. 47, n. 1, p. 72-78, jan. /mar. 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032010000100013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000100013). Acesso em: 11 mar. 2019.

SARAVANAN G. *et al.* Cardioprotective activity of *Amaranthus viridis* Linn: effect on serum marker enzymes, cardiac troponin and antioxidant system in experimental myocardial infarcted rats. **International Journal of Cardiology**, v. 165, n. 3, p. 494-498, May 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962802>. Acesso em: 22 mar. 2019.

SHAHIDI, F.; ALASALVAR, C.; LIYANA-PATHIRANA, C. M. Antioxidant phytochemicals in hazelnut kernel (*Corylus avellana* L.) and hazelnut byproducts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 1212-1220, jan. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17249682>. Acesso em: 26 ago. 2018.

TÚNEZ *et al.* Hepato-and neurotoxicity induced by thioacetamide: protective effects of melatonin and dimethylsulfoxide. **Pharmaceutical Research**, v. 52, n.3, p. 223-228, mar. 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661805000812>. Acesso em: 6 ago. 2018.

TURRA, A. *et al.* Avaliação das propriedades antioxidantes e susceptibilidade antimicrobiana de *Pereskia grandifolia* Haworth (cactaceae). **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, v. 11, n. 1, p. 9-14, jan./abr. 2007.

VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, jan. 2007. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000500046](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000500046). Acesso em: 22 jul. 2018.

VIANA M. M. S., *et al.* Composição fitoquímica e potencial antioxidante de hortaliças não convencionais. **Horticultura Brasileira**, v. 33, n. 4, out./dez. 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-05362015000400504&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-05362015000400504&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em: 26 fev. 2019.

VIANA, M. M. S. **Potencial nutricional, antioxidante e atividade biológica de hortaliças não convencionais**. 2013. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Agrárias) – Universidade Federal de São João del Rei, Sete Lagoas, Minas Gerais, 2013. Disponível em: [https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/ppgca/Dissertacao%20Mayara%20Marcia%20Sarsur%20Viana%20UFSJ\(1\).pdf](https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/ppgca/Dissertacao%20Mayara%20Marcia%20Sarsur%20Viana%20UFSJ(1).pdf). Acesso em: 11 fev. 2019.