



CASO CLÍNICO

Cirrose hepática revisitada – a propósito de um caso clínico[☆]

Rita Faria^{a,*}, João Santos^a, Paulo Almeida^b e Maria Jesus Banza^c

^a Unidade de Medicina Interna, Serviço de Medicina II, Internato Complementar de Medicina Interna, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

^b Unidade de Radiologia, Serviço de Imagiologia, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

^c Unidade de Medicina Interna, Serviço de Medicina II, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

Recebido a 13 de agosto de 2010; aceite a 29 de outubro de 2010

Disponível na Internet a 1 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Cirrose criptogénica;
Esteato-hepatite não
alcoólica;
Obesidade;
Diabetes Mellitus

KEYWORDS

Cryptogenic Cirrhosis;
Nonalcoholic
esteatohepatitis;
Obesity;
Diabetes Mellitus

Resumo A cirrose hepática criptogénica é um diagnóstico de exclusão. A prevalência de obesidade e diabetes mellitus é superior nos doentes com cirrose criptogénica, sendo sobreponível em doentes com esteatohepatite não alcoólica. Actualmente, a esteatohepatite não alcoólica surge como possível etapa precedente à cirrose criptogénica.

Os autores descrevem o caso clínico de um doente obeso e diabético com pancitopenia de etiologia a esclarecer. Apurou-se o diagnóstico de cirrose hepática, cuja investigação etiológica se revelou um desafio. Os resultados obtidos sugerem uma possível evolução de esteatohepatite não alcoólica a cirrose hepática.

Perante a crescente prevalência do síndrome metabólico, esteatose hepática e esteatohepatite não alcoólica, o risco de evolução para cirrose hepática deve ser travado e deve ser promovida a educação da população.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Liver cirrhosis revisited

Abstract Cryptogenic Cirrhosis is a diagnosis of exclusion. The prevalence of Obesity and Diabetes Mellitus is higher in patients with cryptogenic cirrhosis, being similar in patients with nonalcoholic esteatohepatitis. Currently, nonalcoholic esteatohepatitis emerges as a possible step preceding the Cryptogenic Cirrhosis.

The authors describe the clinical case of a patient obese and diabetic with pancitopenia. It was diagnosed liver cirrhosis, which etiology proved to be a challenge. The results obtained suggest a possible evolution from underlying nonalcoholic esteatohepatitis to cirrhosis.

Considering the increasing prevalence of metabolic syndrome, hepatic steatosis and nonalcoholic esteatohepatitis, the risk of progression to cirrhosis must be reduced and education of the population must be promoted.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

[☆] Trabalho apresentado como comunicação oral no 3.º Congresso Português de Hepatologia, Évora, 2010.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: faria.rita.fr@gmail.com (R. Faria).

Introdução

A cirrose criptogénica é um tipo de cirrose hepática de etiologia desconhecida ou não identificada, sendo portanto um diagnóstico de exclusão¹. O espectro de apresentação clínica da cirrose criptogénica varia desde um achado diagnóstico até às complicações da cirrose como hipertensão portal e carcinoma hepatocelular.

A análise clinicopatológica destes doentes sugere que as causas subjacentes incluem esteatohepatite não alcoólica (EHNA) prévia não identificada, hepatite viral não-A, não-B, não-C, hábitos alcoólicos ocultos ou hepatite autoimune silenciosa². A hepatite autoimune seronegativa pode ser a etiologia de um terço dos doentes com o diagnóstico de cirrose criptogénica, de acordo com o *International Autoimmune Hepatitis Score*³. Num estudo realizado nos EUA, 50% dos doentes com o diagnóstico de cirrose criptogénica tinham história de transfusão de hemoderivados, suportando a hipótese de uma hepatite viral não-A, não-B, não-C⁴. A infeção oculta pelo vírus da hepatite B pode ser causa de cirrose nalguns doentes com o diagnóstico de cirrose criptogénica, sobretudo em regiões endémicas⁵.

O síndrome metabólico é um problema de saúde pública a nível global, de prevalência crescente. Nos Estados Unidos e na Europa, um quarto da população tem síndrome metabólico⁶. As manifestações clínicas incluem intolerância à glicose, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, e obesidade central. A EHNA está frequentemente associada ao síndrome metabólico, existindo uma correlação entre a elevação das enzimas hepáticas, a EHNA, o síndrome metabólico e o risco cardiovascular associado⁷.

Nos doentes com diabetes mellitus, as 3 principais causas de doença hepática crónica são a esteatohepatite não alcoólica, a cirrose associada a EHNA e a cirrose criptogénica. Nestes doentes, a presença de diabetes mellitus é um importante fator de risco para a progressão da doença hepática crónica, desde EHNA a cirrose. Por outro lado, nos doentes não diabéticos, as causas mais frequentes de doença hepática crónica são o alcoolismo e a hepatite viral crónica⁸. Em

vários doentes com doença hepática crónica, não é possível identificar a patogénese⁹.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 62 anos de idade, com história de diabetes mellitus tipo 2, não insulinotratado, hipertensão arterial, hiperuricémia e litíase renal, que recorreu ao serviço de urgência por um quadro clínico com cerca de um mês de evolução, caracterizado por cansaço fácil, edema dos membros inferiores de agravamento vespertino e hiperglicemia (250-350 mg/dL) acima do seu valor habitual. Estava medicado em ambulatório com metformina 1.000 mg, alopurinol 300 mg, enalapril 20 mg, furosemida 40 mg e aspirina 100 mg. Referia ainda a ingestão regular prolongada (há mais de 10 anos) de um medicamento fitoterápico com composição múltipla com o objetivo de minimizar a litíase renal. Entre os seus constituintes destaca-se a presença de *Peumus boldus*, uma planta medicinal com potencial hepatotóxico aquando de uma exposição prolongada^{16,17}. Negava hábitos tabágicos ou alcoólicos. Não apresentava história de hábitos toxicofílicos, transfusão de hemoderivados ou outros comportamentos de risco.

À observação inicial a destacar índice de massa corporal 30 kg/m², glicemia capilar 305 mg/dL, palidez mucosa, sopro sistólico grau II/VI, edema maleolar bilateral Godet. Abdómen mole, depressível e indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados ainda no serviço de urgência salienta-se pancitopénia com microcitose e hipocromia, prolongamento do tempo de protrombina e tromboplastina ativada, gama-GT e AST acima do limite superior da normalidade (tabela 1). O Rx-tórax e ECG não apresentavam alterações. Fez-se ainda ecografia abdominal que revelou fígado com ecoestrutura heterogénea, contornos irregulares, imagem nodular hiperecogénica de contornos mal definidos difícil de caracterizar através deste exame de imagem, derrame peri-hepático, baço de dimensões aumentadas (18,5 cm) e ecoestrutura homogénea.

Tabela 1 Análises laboratoriais da avaliação inicial

Análise	Resultado	Valor referência	Análise	Resultado	Valor referência
Leucócitos (10 ³ /uL)	3,2	4.8-10	Glicose (mg/dL)	261	74-106
Eritrócitos (10 ³ /uL)	4,34	4,5-6,5	Ureia (mmol/L)	5,9	2,1-7
Hemoglobina (g/dL)	9,1	13-17,7	Creatinina (umol/l)	7,9	80-115
VCM (fL)	67,2	80-100	Sódio (mmol/L)	136	136-145
HCM (pg)	20,9	> 27	Potássio (mmol/L)	4,3	3,5-5,1
CHCM (g/dL)	31,1	32-36	Bilirrubina Total (umol/L)	14,9	1,7-20,5
RDW (%)	20	11,5-14,5	Bilirrubina direta, indireta (umol/L)	4,2	< 5,1
				10,4	1,7-17,1
PLAQUETAS (10 ³ /uL)	54,6	150-500	Gama-GT (U/L)	104	< 64
TP seg	17,10	11,5-14,6	Fosfatase alcalina (U/L)	79	53-128
TTPA seg	24	25,1-34,7	AST (U/L)	72	15-41
PCR (mg/L)	9	< 10	ALT (U/L)	50	17-63
Albumina (g/L)	34	34-48	Colesterol Total (mg/dL)	185	< 201
Triglicéridos (mg/dL)	112	< 173	HDL (mg/dL)	36	40-60

Ficou internado para vigilância e investigação etiológica. Do estudo realizado destaca-se: esfregaço de sangue periférico com alterações dos eritrócitos e plaquetas sugestivos de sequestração esplénica (**tabela 2**), perfil cinético do ferro compatível com anemia ferropénica, proteinograma eletroforético com discreto padrão beta-gama (**tabela 3**). O ecocardiograma mostrou alargamento ligeiro da AE, hipertrofia concêntrica do VE, disfunção diastólica do VE. Para excluir causa de anemia ferropénica por perdas gastrointestinais, o doente realizou endoscopia digestiva alta que foi normal e colonoscopia onde se identificaram 3 pólipos de pequenas dimensões. A análise histológica dos pólipos foi compatível com adenoma (displasia de baixo grau) e fibroleiomioma da *muscularis-mucosae*. Perante as alterações hepatoesplénicas identificadas na ecografia abdominal, nomeadamente a imagem nodular não esclarecida, realizou tomografia computadorizada abdominal. Este exame não identificou a existência de qualquer nódulo hepático, confirmando contudo as restantes alterações presentes na ecografia abdominal, e ainda aumento do eixo esplenoportal e varizes junto ao cárdia. Perante estes dados a hipótese de cirrose hepática consolida-se, pelo que foi realizada investigação analítica para esclarecer a etiologia. Todos os resultados foram inconclusivos, nomeadamente ceruloplasmina sérica, cobre urinário nas 24h, doseamento de α 1-antitripsina normal, autoanticorpos (anticorpos antinucleares, antimitocondriais, antímúsculo liso, anti-LKM1, anticitosol hepático e anti-antigénio solúvel hepático), serologias para os vírus da hepatite B e C (**tabela 3**). Atendendo à presença de trombocitopenia e hipoprotrombinemia, fez-se biópsia hepática transjugular. O exame histológico evidenciou fibrose hepática com formação de nódulos, fibrose nos espaços porta com septos largos e esteatose macrovesicular, assim como infiltrado inflamatório portal e periportal difuso e ligeiro. Não se observaram depósitos de ferro nos hepatócitos e o doseamento do cobre hepático foi normal. Em conclusão, a biópsia hepática confirmou a existência de

Tabela 2 Esfregaço de sangue periférico

Esfregaço de sangue periférico

Leucócitos: sem alterações morfológicas**Eritrócitos:** poiquilocitose. Células crenadas, em alvo, raras em raqueta e em charuto. Ligeira anisocromia**Plaquetas:** sem agregados plaquetares. Anisocitose plaquetar. Algumas plaquetas gigantes

cirrose completa com atividade necroinflamatória muito ligeira (*Score* Isaak e Batista 3 em 18) (**figs. 1–3**).

Discussão

Após o diagnóstico de cirrose hepática, os autores questionaram-se acerca de possível etiologia. No sentido de esclarecer esta dúvida foi feita investigação das principais causas de cirrose hepática.

Álcool

O doente negou persistentemente o consumo de bebidas alcoólicas. Sendo esta a principal forma de diagnosticar a etiologia alcoólica, considera-se excluída, ou pelo menos pouco provável. Apesar da pouca especificidade, sobretudo na fase avançada da doença, existem alguns indicadores que podem sugerir outra causa que não a acima mencionada, nomeadamente: *ratio* AST: ALT < 2, ausência de corpos de Mallory na histologia hepática, ausência de macrocitose, doseamento de ácido fólico e vitamina B12 normais.

Tabela 3 Investigação etiológica

ANÁLISE	Resultado	Valor referência
Ferro sérico (umol/L)	3,8	11,6-31,3
Transferrina (mg/dL)	316,9	215-365
Saturação da transferrina (%)	5,3%	10,6-69,2
Ferritina (ng/mL)	14,60	23,9-336,20
Alfa-1 antitripsina (mg/dL)	173	88-174
Proteinograma eletroforético (%):		
Albumina	52,1	49,7-64,4
alfa1, alfa2	5,8, 10,4	4,1-10,1;8,5-15,1
beta	10,9	7,8-13,1
gama (%)	20,7	10,5-19,5
Ceruloplasmina sérica (mg/dL)	41	22-58
Cobre urinário 24h (mcg)	21	< 40
Ac. antinucleares, antímúsculo liso, anti-LKM1, anticitosol hepático e anti-antigénio solúvel hepático	negativos	
Ac. anti-VHC	negativo	
Ag HBs, Ag HBe, Ac. anti HBc, Ac. anti HBs,	negativos	

Ac: anticorpo; Ag: antigénio; HB: hepatite B; VHC: vírus hepatite C.

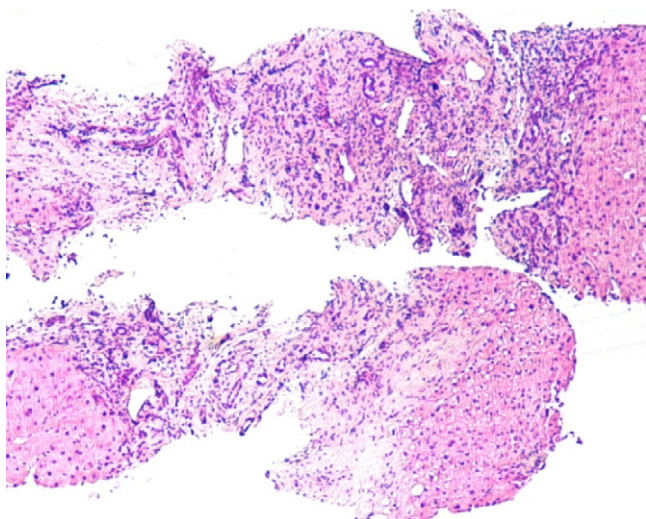


Figura 1 Exame anatomopatológico de biópsia hepática transjugular.

Fragmentos filiformes de tecido hepático corado com Hematoxilina-eosina (H&E), ampliação 40 vezes. Observa-se alteração da arquitetura lobular por fibrose com formação de nódulos de regeneração (Score 6).

Hepatite viral crônica

Todas as serologias para a pesquisa da hepatite B e C crônica foram negativas. Não existe também história de endemidade nem de comportamentos de risco que aumentem a probabilidade de infecção por estes vírus.

Hepatite auto-imune

A pesquisa de autoanticorpos foi negativa, o doseamento de IgG normal e a histologia hepática não revelou sinais

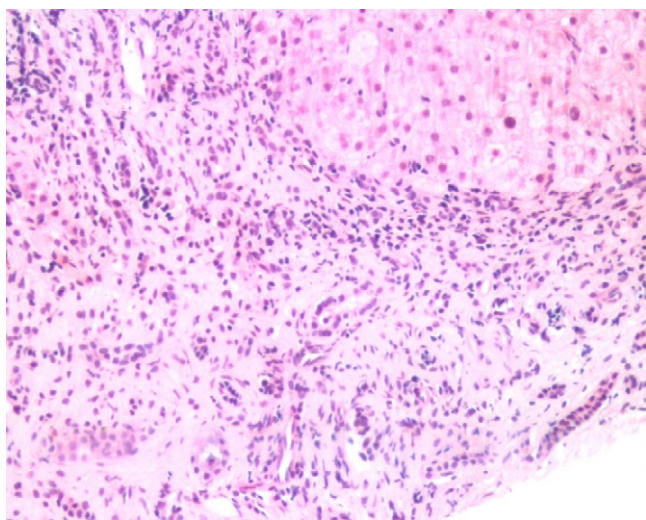


Figura 2 Fragmento hepático em maior ampliação. Tecido hepático corado com H&E, ampliação 100 vezes. Presença de infiltrado inflamatório de células mononucleadas, ligeiro mas difuso (Score 1). Esteatose macrovesicular muito ligeira.

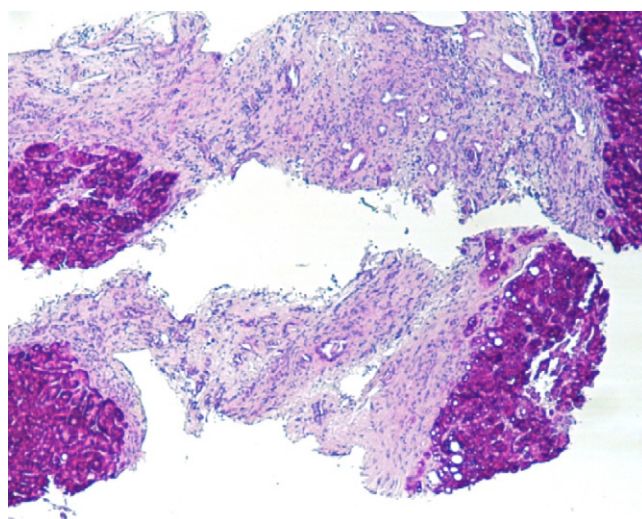


Figura 3 Fragmento hepático corado com *Periodic acid schiff* (PAS).

Nódulos de regeneração hepática característicos de cirrose, evidenciados pela coloração PAS.

sugestivos de hepatite autoimune. De acordo com o *International Autoimmune Score*, esta etiologia foi excluída (Score diagnóstico = 3).

Doenças metabólicas hereditárias: hemocromatose, doença de Wilson e déficit de α 1-antitripsina estão excluídas perante os resultados analíticos e da biópsia hepática supracitados.

Cirrose biliar primária

A cirrose biliar primária tem características patológicas próprias, contudo no estágio terminal de doença hepática crônica a etiologia pode ser difícil de distinguir. Alguns dos aspetos particulares são a colestase crônica, deposição de cobre, transformação xantomatosa dos hepatócitos, fibrose biliar e ductopenia. Para além das alterações histopatológicas, também a presença de autoanticorpos tem importância no diagnóstico. No caso clínico descrito destaca-se ausência de colestase histológica e analítica, assim como autoanticorpos ausentes.

Cirrose cardíaca

Doentes com insuficiência cardíaca direita prolongada podem desenvolver lesão hepática crônica e cirrose cardíaca por aumento da pressão venosa transmitida através da veia cava inferior. A prevalência deste tipo de cirrose é muito reduzida e com os progressos da terapêutica para a insuficiência cardíaca tornou-se mesmo uma causa rara. A ausência de insuficiência cardíaca congestiva neste doente exclui esta hipótese.

Doença hepática induzida por drogas

As drogas são uma importante causa de lesão hepática. As manifestações de hepatotoxicidade induzida por drogas abrangem um largo espectro, por esse motivo o

elevado índice de suspeição é fundamental para o diagnóstico. Esta hepatotoxicidade tem características agudas na maioria dos casos, contudo é possível a evolução crônica, sobretudo aquando da ingestão prolongada. Analisando este caso em particular, estamos perante um doente que refere ingestão prolongada de um medicamento fitoterápico potencialmente hepatotóxico. Apesar de existirem poucos dados na literatura, estão descritos alguns casos de hepatotoxicidade por *Peumus bolbus*^{16,17}.

Esteatohepatite não alcoólica

Conforme os dados apresentados na introdução deste artigo, a esteatohepatite não alcoólica tem um papel importante na evolução para cirrose hepática. Os principais fatores de risco associados a esta condição são obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia. O doente em questão apresentava os 2 primeiros fatores predisponentes, aumentando o risco da doença. Também a histologia favorece esta hipótese de diagnóstico com a presença de esteatose macrovesicular e infiltrado inflamatório difuso, ainda que ambos ligeiros. Esta é portanto uma etiologia possível, no entanto, quando o diagnóstico surge numa fase avançada com cirrose completa, não é possível com certeza afirmar esta causa.

Cirrose criptogénica

A cirrose criptogénica é um diagnóstico de exclusão. Após a investigação etiológica da cirrose neste doente ter sido negativa para todas as causas pesquisadas, podemos afirmar que estamos perante uma cirrose criptogénica. Contudo, apesar de ser difícil compreender o agente promotor da fibrose e cirrose quando esta está completamente instalada, devemos guiar a abordagem médica por aspetos clínicos, laboratoriais e histológicos presentes, alimentando assim a suspeição etiológica e estabelecer hipóteses de diagnóstico presuntivas.

A doença hepática crônica criptogénica pode ter alterações histológicas mínimas, compatíveis com hepatite de baixo grau, persistente e que pode progredir para cirrose apesar da eventual aparência inócua. Por este motivo, requer uma vigilância clínica a longo prazo¹⁰. Existem algumas características histológicas presentes na cirrose criptogénica sugestivas de associação com fases avançadas de esteatohepatite não alcoólica, favorecendo esta possível etiologia¹¹.

A prevalência de obesidade (55 vs 24%) e diabetes mellitus tipo 2 (47 vs 22%) é superior nos doentes com cirrose criptogénica comparativamente aos doentes com cirrose de outras etiologias¹².

Noutro estudo, 63% dos doentes com cirrose criptogénica apresentavam diabetes mellitus e obesidade, sendo a prevalência destas comorbilidades similar nos doentes com esteatohepatite não alcoólica apenas^{13,14}.

Em doentes submetidos a transplante hepático, constatou-se que a prevalência pós-transplante de esteatose hepática e esteatohepatite era superior no grupo de doentes com cirrose criptogénica pré-transplante (37,5 vs 16,7%). Metade destes doentes progrediu para fibrose e cirrose hepática 48 meses após transplante¹⁵.

Este caso clínico revela-se importante para relembrar a relação provável entre a cirrose criptogénica e a esteatohepatite não alcoólica. Relembra-se que o doente apresentava fatores de risco e algumas características histopatológicas no sentido da esteatohepatite não alcoólica como etapa prévia do espectro de evolução até à cirrose. Apesar de ser muitas vezes difícil compreender o agente promotor da fibrose e cirrose quando esta está completamente instalada, o raciocínio clínico deve ser amplo. Por este motivo, não se pode afirmar, mas pode levantar-se um elevado grau de suspeição sobre a etiologia desta cirrose hepática.

É importante perceber que é possível intervir mais precocemente e mais agressivamente nos doentes com fatores de risco para a esteatohepatite não alcoólica e consequentemente com risco de evolução para cirrose. Tendo em conta os fatores de risco para o surgimento da EHNA, as principais medidas preventivas passam por:

Dieta e exercício físico: dieta rica em fibras, pobre em gorduras saturadas e colesterol e com reduzida quantidade de açúcares simples, associada a uma atividade física moderada 30 a 40 minutos por dia. Estes 2 elos são de extrema importância para atingir todos os objetivos descritos de seguida.

Controlo de peso: com o objetivo de atingir um Índice de Massa Corporal ideal e perímetro abdominal < 94 cm nos homens e < 80 cm nas mulheres;

Controlo de colesterol e triglicéridos: objetivos – triglicéridos < 150 mg/dL, HDL > 40 mg/dL nos homens e > 50 mg/dL nas mulheres. Se a dieta for insuficiente, ponderar início de fármacos hipolipemiantes.

Controlo da tensão arterial: atingir valor alvo < 130/80 mmHg. A dieta e exercício físico contribuem de forma significativa para esta redução, contudo se insuficientes devem ser iniciados fármacos anti-hipertensores.

Controlo de glicemia: nos casos de intolerância à glicose ou diabetes mellitus diagnosticados, a glicemia deve ser rigorosamente controlada. Iniciar sempre mudança de estilo de vida e depois fármacos hipoglicemiantes se necessário.

Numa sociedade onde a prevalência do síndrome metabólico continua em fase de crescimento acelerado, urge compreender a variedade de complicações associadas a essa condição, educar a população acerca de todos esses problemas, identificá-los e atuar perante os mesmos, de forma a diminuir a mortalidade e morbilidade.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol*. 2006;101:664–8.
2. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing? *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:40–8.
3. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns MP, Tillmann HL. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol*. 2009;47:417–23.
4. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG. Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence

- for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1836–9.
5. Chan HL, Tsang SW, Leung NW, Tse CH, Hui Y, Tam JS, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1211–5.
 6. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:629–36.
 7. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Polychronopoulos E, Skoumas J, et al. Adherence to the mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study. *Nutr Metab*. 2009;30:6–30.
 8. Amarapurkar D, Das HS. Chronic liver disease in diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol*. 2002;23:3–5.
 9. Greeve M, Ferrel L, Kim M, Combs C, Roberts J, Ascher N, et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology*. 1993;17:593–8.
 10. Goldstein NS, Kodall VP, Gordon SC. Histologic spectrum of cryptogenic chronic liver disease in comparison with chronic autoimmune and chronic type C hepatitis. *Am J Clin pathol*. 1995;104:567–73.
 11. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AM, Argo CK, Northup PG, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol*. 2009;8:346–52.
 12. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt1):689–92.
 13. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29:664–9.
 14. Tellez-Avilla FL, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4475–771.
 15. Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E. Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by post transplant liver biopsy. *Transplant Proc*. 2004;36:2334–7.
 16. Mello JOB, Mello FB, Langeloh A. Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo aloe ferox, quassia amara, cynara scolymus, gentiana lutea, peumus boldus, rhamnus purshiana, solanum paniculatum e valeriana officinalis. *Lat Am J Pharm*. 2009;28:183–91.
 17. Ruiz ALTG, Taffarello D, Souza VHS, Carvalho JE. Farmacologia e toxicologia de peumus boldus e baccharis genistelloides. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008;18:295–300.