



ALCACHOFRA (*CYNARA SCOLYMUS* L., ASTERACEAE): UMA FONTE PROMISSORA DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Thyago Moreira De Queiroz (IESP)

thyagoqueiroz@gmail.com

Camila Figueiredo Gomes (IESP)

Maria Angélica Sátyro Gomes Alves (UFCG)

RESUMO

Em todo o mundo as plantas medicinais são utilizadas desde a antiguidade no tratamento de doenças humanas, sendo objeto de estudo na tentativa de descobrir novas fontes de obtenção de princípios ativos. O isolamento de substâncias de origem vegetal foi, e continua sendo uma importante fonte de obtenção de fármacos. Estima-se que cerca de vinte e cinco mil espécies de plantas são usadas em todo o mundo para produção de medicamentos. A alcachofra (*Cynara scolymus*) é uma planta que tem sido utilizada por como adjuvante no processo de digestão. Atualmente, vários trabalhos demonstram que a alcachofra tem sido usada principalmente com as ações anti-oxidantes, hipocolesterolêmicas e no tratamento de doenças do fígado. Esses efeitos biológicos podem ser derivados de componentes químicos presentes na alcachofra, tais como cinarina, ácido cafeico e luteolina. O extrato das folhas de alcachofra demonstra relativa segurança devido ao baixo grau de toxicidade, assim como poucos efeitos colaterais apresentados.

Palavras-chave: plantas medicinais, alcachofra, *Cynara scolymus*, fígado, atividades biológicas.

ABSTRACT

Medicinal plants have been used since several years ago in the treatment of diseases in the world, it has been object of study in an attempt to discover new sources to obtaining active ingredients. The isolation of substances of vegetable origin was and remains an important source to develop new drugs. It is estimated that approximately twenty five thousand species of plants are used worldwide for the production of medicines. The artichoke (*Cynara scolymus*) is a plant used by ancient people that was used as adjuvant in digestion. Currently, several research groups have shown that artichoke has been used mainly with hypocholesterolemic and antioxidant actions and in the treatment of liver diseases. These biological effects can be derived from chemical components in the artichoke such as cinarina, caffeic acid and luteolin. The artichoke leaf extract has relative security as shown a low degree of toxicity as well as very few side effects.

Key-words: medicinal plants, artichoke, *Cynara scolymus*, liver, biological activities.



INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas desde a antiguidade no tratamento de doenças humanas, principalmente como preparações caseiras, em todo mundo. Adicionalmente aos extratos, compostos isolados também são utilizados em preparações industriais. Além disso, a terapêutica moderna, composta por medicamentos com ações específicas sobre receptores, enzimas, canais iônicos, não teria atingido o grau de desenvolvimento atual se não fosse o auxílio dos produtos naturais, notadamente aqueles derivados das plantas superiores (DI STASI, 1996).

Devido as propriedades terapêuticas das plantas, estas adquiriram fundamental importância na medicina popular. A flora brasileira é riquíssima em exemplares que são utilizados pela população para fins medicinais. Toda planta que é administrada de alguma forma e, por qualquer via ao homem ou animal exercendo sobre eles uma ação farmacológica qualquer, é denominada de planta medicinal (CRAVO, 1999). Além do mais, as plantas medicinais sempre foram objeto de estudo na tentativa de descobrir novas fontes de obtenção de princípios ativos.

O isolamento de substâncias de origem vegetal foi, e continua sendo uma importante fonte de obtenção de fármacos. Estima-se que cerca de vinte e cinco mil espécies de plantas são usadas em todo o mundo para produção de medicamentos (LANDINI, 1997). Este interesse pelos vegetais tem justificativa econômica e mercadológica, pois as plantas, entre outros fatores, anulam a fase de síntese, já que elas próprias sintetizam os compostos que produzem, reduzindo assim os custos das pesquisas em novas drogas (GALVÃO, 1987).

Várias espécies vegetais já foram amplamente estudadas e muitas substâncias foram isoladas, identificadas e, posteriormente, utilizadas no tratamento de várias doenças. A aspirina é um bom exemplo. Amplamente prescrita por suas ações analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, é um simples derivado do composto de origem natural ácido salicílico, obtido originalmente da árvore Salgueiro (*Salix spp*) (VANE, 1994). Baseado nisto, a busca por novas substâncias químicas presentes em espécies vegetais, que possam ser utilizadas na terapêutica, são de extrema importância para preservação da vida.

Uma base mais racional para o uso de espécies vegetais como medicamentos foi lançada quando estas espécies começaram a ser estudadas de forma sistemática, com o objetivo de extrair, isolar e identificar as substâncias cujas propriedades farmacológicas são, em última análise, responsáveis pelas propriedades curativas atribuídas à planta como um todo. Esta metodologia serviu para fornecer o substrato científico para o uso das plantas

medicinais na terapêutica, mas, além disso, serviu para enriquecer consideravelmente o arsenal terapêutico disponível, o qual ainda hoje se compõe de muitos produtos de origem natural, grande número deles desenvolvidos por método de síntese orgânica tendo como protótipo uma substância de ocorrência natural (ELIZABETSKY, 1986).

A utilização de plantas medicinais tornou-se um recurso terapêutico alternativo de grande aceitação pela população e vem crescendo junto à comunidade médica, desde que sejam utilizadas plantas cujas atividades biológicas tenham sido investigadas cientificamente, comprovando sua eficácia e segurança. A importância das plantas medicinais deve-se também por sua contribuição como fonte natural de fármacos e por proporcionar grandes chances de obter-se uma molécula protótipo devido à diversidade de constituintes presentes nestas. No entanto, inúmeras plantas que são usadas em preparações fitoterápicas carecem de um maior controle de qualidade, uma vez que a literatura científica indica que muitas destas podem apresentar substâncias tóxicas ou composição química variável (NOLDIN et al., 2003).

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A hipercolesterolemia é resultante de um acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como a LDL, no compartimento plasmático. Em relação aos países desenvolvidos, durante os últimos trinta anos tem havido uma elevação relativamente rápida da mortalidade por causas cardiovasculares nos países em desenvolvimento e, segundo a Organização Mundial de Saúde, esta tendência deve persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade elevadas nesses países. (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007). A hipercolesterolemia está diretamente associada com um risco aumentado de doença coronariana e outras sequelas de aterosclerose (PI-SUNYER 1993, VERSCHUREN 1995, MULDOON 1990, HOLME 1990). O tratamento efetivo e não-farmacológico consiste basicamente em intervenções dietéticas e aumento da atividade física e é considerado o tratamento de escolha para a prevenção primária e secundária das doenças coronarianas (TANG 1998, PYÖRÄLÄ, 1994). A terapia padrão farmacológica inclui sequestradores dos ácidos biliares, ácido nicotínico e fibratos, inibidores da HMG - CoA redutase (estatinas) (EXPERT PANEL 1993). Nenhuma dessas opções farmacológicas está livre de eventos adversos (EXPERT PANEL 1993) e alguns têm sido associados com potencial carcinogênico (NEWMAN, 1996). Opções de tratamento mais eficazes e com poucos efeitos colaterais trariam um ganho significativo para os pacientes com hipercolesterolemia.

Extrato de folha de alcachofra (ALE) tem sido sugerido como uma opção deste tipo. Tradicionalmente, tem sido utilizado para a icterícia e insuficiência hepática. Dentre os componentes químicos presentes nesta planta encontram-se a cinarina, ácido cafêico, ácido clorogênico e luteolina, responsáveis por inibir o estresse oxidativo em humanos (SHIMODA et al., 2003). Em experiências com animais tratados com o ALE, houve uma diminuição acentuada do colesterol sérico, após indução de hipercolesterolemia (SAMOCHOWIEC, 1962A, 1962B, SAMOCHOWIEC 1959, LIETTI, 1977) e vários relatos de casos e estudos clínicos confirmaram esses achados (HAMMERL, 1959; DORNE, 1995; SIEDEK, 1963; VORBERG, 1980; WOJCICKI, 1975, 1981). Além disso, o mecanismo de ação de ALE indica que ele pode ter efeitos benéficos. Em estudos *in vitro* em cultura de hepatócitos, por exemplo, sugeriram que ALE inibe a incorporação do ¹⁴C- acetato para a fração lipídica não saponificável e, assim, reduz a biossíntese do colesterol (GEBHARDT, 1995, GEBHARDT, 1996). Outros estudos sugerem efeitos indiretos de inibição à nível da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coA (HMG-CoA) redutase, uma enzima chave na biossíntese do colesterol (FINTELMANN 1996A, GEBHARDT, 1996B, GEBHARDT, 1997). Esse efeito foi observado tanto em cultura primária de hepatócitos de ratos, bem como em células HepG2.

Medidas quantitativas mostraram que o extrato de alcachofra inibe a biossíntese do colesterol de maneira dependente da concentração (ARTNER-DWORZAK, 2000; GEBHARDT, 1996a). Cinarina (ácido 1,5-dicafeilquínico) tem sido apontada como o principal componente ativo da alcachofra (PANIZZZI, 1954). Resultados indicaram um papel para o flavonóide luteolina dos seus efeitos inibitórios sobre a síntese de colesterol (Gebhardt, 1997).

Os efeitos relatados nos ensaios analisados por Pittler e colaboradores (2006) são semelhantes à redução relativa de colesterol atribuída ao alho, que varia entre 4% e 6% (STEVINSON, 2000). A porcentagem de redução do colesterol total atribuído após o aconselhamento dietético depois de, pelo menos, seis meses de intervenção, foi de 5,3% (TANG, 1998).

Em um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, realizado em mais de 140 pacientes hiperlipoproteinemiantes, o extrato de alcachofra demonstrou uma redução significativa cerca de 20% dos valores de colesterol (ENGLISCH, 2000).

Alcachofra (*Cynara scolymus* L.) é uma das plantas medicinais usadas há mais tempo no mundo. Ficou conhecida pelos antigos egípcios, gregos e romanos, que a utilizaram como um adjuvante na digestão. Os ensaios clínicos têm demonstrado um efeito antidispéptico (FINTELMANN, 1996B; MARAKIS et al., 2002; HOLTSMANN et al., 2003) como também

na diminuição da concentração de lipídios (FINTELMANN, 1996B; ENGLISCH et al., 2000), pelo extrato das folhas de alcachofra (ALE). A administração oral de ALE aumentou o fluxo biliar em ratos (SAENZ-RODRIGUEZ et al., 2002). Uma ação colerética também tem sido documentada em seres humanos (KIRCHHOFF et al., 1994).

ALE também possui propriedades antioxidantes. Observou-se que esse extrato protegeu culturas de hepatócitos de rato contra hidróperóxido produzido pelo estresse oxidativo (GEBHARDT, 1997). ALE também inibiu a oxidação do LDL (BROWN, RICE-EVANS, 1998) e reduziu a produção intracelular de espécies reativas de oxigênio (EROs) pelo LDL oxidado em culturas de células endoteliais e monócitos (ZAPOLSKA-DOWNAR et al., 2002).

A planta possui atividade antioxidante, comparável à atividade da vitamina C e da vitamina E, e ainda é eficaz na inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade *in vitro* (JIMENES-ESCRIG et al., 2003). É considerada antioxidante natural sendo inclusive utilizada como ingrediente funcional de alimentos (SCHUTZ et al., 2004).

Diminuições significativas das atividades plasmáticas de ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase), malondialdeído hepático (MDA) e dieno conjugado (DC), foram observados após tratamento com CCl₄ (tetracloreto de carbono) em ratos pré-tratados com extrato de alcachofra, em comparação com ratos tratados somente com CCl₄. Além disso, o pré-tratamento com alcachofra nesse modelo causou aumento dos níveis de GSH e aumento da atividade da GSH-Px, entretanto, os níveis de vitamina E e da vitamina C e as atividades de SOD e GST não se alteraram no fígado, em comparação com ratos tratados com CCl₄. (MEHMETÇIK et al., 2008).

O fígado mostrou as seguintes alterações: no controle e nos ratos tratados com extrato de alcachofra, observou-se arquitetura hepática normal com veia central e irradiando cordões hepáticos. Nos ratos tratados com CCl₄, secções mostram degeneração e necrose de hepatócitos e infiltração de neutrófilos e contendo células mononucleares. Em ratos pré-tratados com alcachofra uma suave necrose nos hepatócitos e uma leve a moderada infiltração de células inflamatórias na área central foram detectada após o tratamento CCl₄ (MEHMETÇIK et al., 2008).

Devido às suas aplicações para a redução de lipídios plasmáticos o ALE tem sido também indicado para redução de massa corporal, como coadjuvante em regimes de emagrecimento (SANTOS; PEREIRA; ELIFIO-ESPOSITO, 2007).

Santos e colaboradores (2007), em seu estudo, tiveram como objetivo investigar os efeitos da ingestão da infusão das folhas secas de alcachofra (ALE) sobre os níveis de lipídeos

plasmático e subcutâneo em ratos, quando administrada como única forma de tratamento ou em associação com atividade física intensa.

No trabalho supracitado, os autores obtiveram os seguintes resultados: quando ALE foi administrado na dose recomendada pela medicina popular (250 mg kg⁻¹) (SHENEIDER, 2005; ACCORSI, STIPP, 1983; BOTSARI, 1998) em grupos de ratos que praticavam exercício físico ou que ingeriam a infusão de forma isolada, não se constataram alterações na massa corporal destes animais em comparação ao grupo controle. A alcachofra isolada e sua associação com a prática de exercício físico demonstraram ser importantes na redução de tecido adiposo subcutâneo, assim como a prática de exercício físico de forma isolada, quando comparados ao grupo controle, sendo esse efeito mais expressivo nos animais que ingeriram ALE como único tratamento. Além da redução da camada adiposa, observou-se uma infiltração de tecido conjuntivo na camada adiposa dos grupos que praticaram atividade física e ingeriram infusão de alcachofra. Ao analisarmos o epitélio de revestimento do intestino delgado e suas células caliciformes, nenhuma alteração nas estruturas celulares decorrente da prática de exercício ou da ingestão de ALE foi observada. A ingestão de ALE não foi eficaz em provocar aumento significativo nos níveis sanguíneos de colesterol HDL ou decréscimo dos níveis de triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol total.

A *C. scolymus* também atua como hepatoprotetora (GEBHARDT, 2002), o que pode contribuir, em parte, pela ação captadora de radicais livres a partir de derivados fenólicos, como flavonóides e ácidos fenólicos como clorogênico (GEBHARDT, 1999; SPERONI, 2003) e citoprotetora (ADZET et al., 1987).

C. scolymus possui ainda relatos de atividades antifúngicas (ZHU et al., 2005) e antimicrobianas, com destaque para a atividade da fração n-butanólica e de compostos tais como cinarina, ácido clorogênico e cinarosídeo (ZHU et al., 2004).

O uso tradicional de um remédio à base de plantas implica em relativa segurança, mas não garante que esses recursos estão livres eventos adversos (ERNST, 1998). Os dois estudos revisados indicam a ausência de eventos adversos graves em pacientes tratados com 1,8-1,9 g diárias de ALE. Em um estudo de vigilância pós-comercialização em que foram avaliados 417 pacientes, foi relatada boa e excelente tolerabilidade do extrato de alcachofra em 95% dos pacientes (HELD, 1992). Outro estudo pós-comercialização em 203 pacientes, durante um período de 23 semanas, corrobora a ausência de eventos adversos (FINTELMANN 1997, FINTELMANN 1999). A partir da evidência dos ensaios analisados e estudos pós-comercialização de vigilância há uma demonstração de que ALE é relativamente bem tolerado. Estes resultados são confirmados pelas Monografias da Comissão e do Instituto

Federal Alemão da Droga e da Medicina e da American Botanical Council (BLUMENTHAL, 2000).

Foram localizados poucos ensaios clínicos que investigaram os efeitos hipocolesterolêmicos de medicamentos fitoterápicos elaborados com a alcachofra.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho foi realizado um levantamento na literatura em busca de resultados que demonstrassem a eficácia clínica e efeitos adversos quanto ao uso tradicional de *C. scolymus* (alcachofra).

3 CONCLUSÃO

Para avaliar a eficácia clínica da alcachofra, foi realizada uma revisão sistemática (PITTLER, ERNST, 1998), mas, devido às limitações dos estudos, foi considerado apenas um ensaio clínico com qualidade metodológica aceitável, cujos resultados foram promissores e confirmados por um ensaio clínico conduzido posteriormente (ENGLISCH, et al., 2000).

As preparações de folhas de alcachofra mostraram boa tolerabilidade e um baixo grau de efeitos colaterais, o que confirma a segurança desta droga. Contudo, por vezes, reações alérgicas foram relatadas após administração oral (rinite alérgica, asma brônquica, urticária), assim, o uso com cautela é recomendado em caso de alergia (QUIRCE, et al., 1996; ROMANO, 2000; MIRALLES et al., 2003). As preparações da planta estão contra-indicadas em obstrução do ducto biliar. Em caso de cálculos biliares, é aconselhável consultar um especialista antes de usar. É também contra-indicado o uso na gravidez e lactação (os princípios amargos podem ser excretados no leite).

REFERÊNCIAS

- Accorsi WR, Stipp SR. 1983. Chás Medicinais. Ed. Grupo de Comunicações Três, Rio de Janeiro, Brasil, pp114.
- Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. 1987. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. Journal of Natural products, 50(4): 612-617.



- Artner-Dworzak E, Mayr O, Mueller B, Maly K, Grunicke H. 2000. Influence of the artichoke extract on lipid metabolism. *Phytomedicine*; S2:46 SL-91.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J (eds). 2000. *Herbal Medicine*. Ed. I Newton: Integrative Medicine Communications.
- Botsari AS. 1998. *As fórmulas mágicas das plantas*. Ed. II Nova Era. Rio de Janeiro, Brasil, pp 619.
- Cravo AB. 1999. *Frutas e ervas que curam*. Ed. Húmus, São Paulo, Brasil.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007.
- Di-Stasi LC. 1996. *Plantas medicinais: Arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar*. Ed. Univ. Estadual Paulista, São Paulo, Brasil, pp 230.
- Dorn M. Improvement in raised lipid levels with artichoke juice (*Cynara scolymus* L.). 1995/1996. *British Journal of Phytotherapy*. 4:21-26.
- Elizabetsky E. 1986. New directions in ethnopharmacology. *J Etnobiol*. 6:121.
- Englisch WC, Beckers M, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V. 2000. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*. Res. 50 (3): 260-5.
- Ernst E, De-Smet PA, Shaw D, Murray V. 1998. Traditional remedies and the test of time. *Eur J Clin Pharmacol*. 54:99-100.
- Fintelmann V. 1996a. Antidyspeptic and lipid-lowering effect of artichoke leaf extract. *Z Allg Med*. 72(2):3–19.
- Fintelmann V. 1996b. Therapeutic profile and mechanism of action of artichoke leaf extract: hypolipemic, antioxidant, hepatoprotective and choleric properties. *Phytomed*. (1):50.
- Fintelmann V, Wegener T. 1997. Langzeitanwendung von Artischock enblaetter extrakt (Hepar SL forte) bei dyspeptischem Symptomkomplex (Phytotherapie kongress Wuerzburg. November p.27-28).
- Fintelmann V. 1999. Artischockenextrakt bei dyspeptischem Symptomenkomplex. Methodik und Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Zeitschrift fuer Phytotherapie*. 20:93-95.
- Galvão S. 1987. *Plantas Mediciniais*. Revista do INCOR. 2:25.
- Gebhardt R, Rexhepaj R, Fausel M. 1999. Antioxidative and hepatoprotective effect of flavonoids from artichoke leaf extracts. *Z Phytother*. 20(2):97-8.
- Gebhardt R. 1996a. Neue Erkenntnisse zur Wirkung von Artischockenblaetterextrakt. *Z AllgMed*. 72:20-23.



- Gebhardt R. 1996b. Hepatocellular actions of artichoke extracts: stimulation of biliary secretion, inhibition of cholesterol biosynthesis and antioxidant properties. *Phytomed.* (1):51.
- Gebhardt R. 1997. Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by artichoke leaf extracts is mainly due to luteolin. *Cell Bio Toxicol.* 13:58.
- Gebhardt R. 2002. Prevention of taurolythate-induced hepatic bile canalicular distortions by HPLC-characterized extracts of artichoke (*Cynara scolymus*) leaves *Planta Med.* 68: 776-779.
- Gebhardt, R. 1995. Artischockenextrakt - in vitro Nachweis einer Hemmwirkung auf die Cholesterinbiosynthese. *Med Welt.* 46:348-350.
- Held C. 1992. Von der deutsch-ungarischen Phytopharmakakonferenz. Budapest 20. November 1991. *Z Klin Med;*47:92.
- Holme I. 1990. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation.* 82:1916-24.
- Jimenez-Escrig A, Dragsted LO, Daneshvar B, Pulido R, Saura-Calixto F. 2003. In vitro antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats. *J Agric Food Chem.* 51: 5540–5.
- Kau, S. T.; Keddie, J. R.; Andrews, D. A. 1984. A method for screening diuretic agents in the rat *J. Pharmacol. Meth.* 11(1): 67-75.
- Kirchhoff R, Beckers CH, Kirchhoff GM, Trinczek-Gartner H, Petrowitz OH Jr. 1994. Increase in choleresis by means of artichoke extract: results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine.* 1:107–115.
- Landini D. 1997. Princípios Ativos Naturais: O Potencial do Brasil. *Revista do INCOR.* 35:20-28.
- Lietti A. 1977. Choleric and cholesterol lowering properties of two artichoke extracts. *Fitoterapia.* 48:153-158.
- Mehmetçik G, Ozdemirler G, Koçak-Toker N, Cevikbaş U, Uysal M.. 2008. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Exp. And Toxicologic Pathology.* 60:475-480.
- Miralles JC, Garcia-Selles J, Bartolome B, Negro JM. 2003. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 91(1):92-5.
- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. 1990. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J.* 301:309-14.
- Newman TB, Hulley SB. 1996. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA.* 275:55-60.



- Panizzi L, Scarpati ML. 1954. Constitution of cynarine, the active principle of the artichoke. *Nature*. 174:1062.
- Pi-Sunyer FX. 1993. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med*. 119:655-60.
- Pittler MH, Ernst, E. 1998. Artichoke leaf extract for serum cholesterol reduction. *Perfusion*. 11:338-340.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. 1994. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 15:1300-31.
- Quirce S, Tabar AI, OLAGUIBEL JM, CUEVAS M. Occupational contact urticaria syndrome caused by globe artichoke (*Cynara scolymus*). 1996. *J Allergy Clin Immunol*. 97(2):710-1.
- Romano C, Ferrara A, Falagiani P. 2000. A case of allergy to globe artichoke and other clinical cases of rare food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 10(2):102-4.
- Saenz-Rodriguez T, Garcia-Gimenez D, De La Puerta RV. 2002. Choleric activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine*. 9:687-693.
- Samochowicz L. 1959. Investigations on experimental atherosclerosis. Part XV. The effect of *Cynara scolymus* L. and *Cynara cardunculus* L. on the development of experimental atherosclerosis in white rats. *Dissertationes Pharmaceutica*. 11:99-113.
- Samochowicz L. 1962a. The action of herbs and roots of artichokes (*Cynara scolymus*) and cardoons (*Cynara cardunculus*) on the development of experimental atherosclerosis in white rats. *Dissertationes Pharmaceutica*. 14:115-122.
- Samochowicz L. 1962b. The effect of artichoke (*Cynara scolymus*) and cardoons (*Cynara cardunculus*) on developed atherosclerotic changes in white rats. *Folia Biologica*. 10:75-83.
- Santos TM, Pereira LF, Elifio-Esposito SL. 2007. Investigação do efeito hipolipemiante do extrato aquoso de folhas de alcachofra (*Cynara scolymus* L.) em associação à atividade física intensa. *Rev. Bras. Pl. Med*. 9(3):76-81.
- Schutz K, Kammerer D, Carle R, Schieber A. 2004. Identification and Quantification of Caffeoylquinic Acids and Flavonoids from Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Heads, Juice, and Pomace by HPJC-DAD-ESI/MS. *J. Agric. Food Chem*. 52:4090-4096.
- Shneider, E. 2005. A cura e a saúde pelos alimentos. Ed. II Casa Publicadora Brasileira. São Paulo, Brasil, p507.



- Shimoda H, Ninomiya K, Nishida N, Yoshino T, Morikawa T, Matsuda H, Yoshikawa M, 2003. Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13:223-228.
- Siedek H, Hammerl H, Pichler O. 1963. Cholereise und Cholesterinstoffwechsel. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 23:460-463.
- Speroni E, Cervellati R, Govoni P, Guizzardi S, Renzulli C, Guerra MC. 2003. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J Ethnopharmacol.*
- Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. 2000. Garlic for treating hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 133:420-29.
- Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, Silagy CA, Fowler GH, Neil HAW. 1998. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood cholesterol in free-living subjects. *Br Med J.* 316:1213-20.
- Vane J. 1994. Towards a better aspirin. *Nature.* 367(6460): 215-216.
- Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljković S, Nissinen A, Toshima H. 1995. Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures: twenty five year follow up of the seven countries study. *JAMA.*
- Vorberg G. 1980. Cynarix. *Z Allg Med.* 56:1598-1602.
- Wojcicki J, Samochowiec L, Kosmider K. 1981. Influence of an extract from artichoke (*Cynara scolymus* L.) on the level of lipids in serum of aged men. *Herba Polonica.*
- Wojcicki J, Winter S. 1975. Effect of preparation cynarex on the blood serum lipids level of the workers exposed to the chronic action of carbon disulphide. *Medycyna Pracy.* 26:213-217.
- Zhu X, Zhang H, Lo R. 2005. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts. *Fitoterapia.*
- Zhu X, Zhang H, Lo R. 2004. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *J Agric Food Chem.* 52:7272-8.