

Revisión de tema

Use of homeopathy in dairy cattle as a modulator of liver function: a review*Uso da homeopatia no gado de leite como modulador da função hepática: uma revisão**Uso de la homeopatía en ganado lechero como modulador de la función hepática: una revisión*

Jessyca Karen Pinheiro ^{1*}, Zoot, PhD ✉; Lara Toledo Henriques ², Zoot, PhD; Severino Gonzaga Neto ¹, Zoot, PhD;
 Ricardo Dias Signoretti ³, Eng. Agr., PhD; Juliana Silva Oliveira ¹, Zoot, PhD; Jovanna Karine Pinheiro ⁴, MV; Tonhá
 Alves Júnior ⁵, Zoot, PhD

Fecha correspondencia:

Recibido: 10 de octubre de 2020.

Aceptado: 8 de marzo de 2021.

Forma de citar:

Pinheiro JK, Toledo Henriques L, Gonzaga Neto S, Dias Signoretti R, Silva Oliveira J, Pinheiro Jovanna K, Tonhá Alves Júnior R. Uso da homeopatia no gado de leite como modulador da função hepática: uma revisão. CES Med. Zootec, 2021; Vol 16 (1): 29-46.

Open access© CopyrightCreative commonsEthics of publicationsPeer reviewOpen Journal SystemDOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmvz.16.1.2)

cesmvz.16.1.2

ISSN 1900-9607

Comparte

**Abstract**

Homeopathy can be used in dairy farming as a safe alternative to antibiotics, capable of reducing the expansion of microbial resistance, while maintaining the health of herds. However, homeopathic compounds can also be used as liver protectors, and can act in the modulation of liver function. Herbal homeopathic medicines can be used as hepatoprotective agents, since they have the ability to prevent and repair liver disorders that commonly affect lactating cows. Thus, knowledge of the therapeutic properties of plants allows the preparation of homeopathic preparations, capable of preserving the health of farm animals. Based on this, the aim of this review was to discuss plant compounds used in homeopathy as hepatoprotectors and their effects on liver metabolism and on the productive response of lactating ruminant animals.

Keywords: *hepatoprotective, liver, milk production.***Resumo**

A homeopatia pode ser utilizada na pecuária leiteira como uma alternativa segura aos antibióticos, capaz de reduzir a expansão da resistência microbiana, ao passo que mantém a saúde dos rebanhos. No entanto, os compostos homeopáticos podem também ser usados como protetores do fígado, podendo atuar na modulação da função hepática. Os medicamentos homeopáticos a base de plantas podem ser utilizados como agentes hepatoprotetores, uma vez que possuem a capacidade de prevenir e reparar desordens hepáticas que comumente acometem vacas em lactação. Assim, o conhecimento das propriedades terapêuticas de plantas permite a elaboração de preparos homeopáticos, capazes de preservar a saúde dos animais de produção. Baseado nisso, objetivou-se com esta revisão discorrer sobre compostos vegetais utilizados na homeopatia como hepatoprotetores e seus efeitos no metabolismo hepático e na resposta produtiva de animais ruminantes em lactação.

Filiación:

* Autor correspondente:
Jessyca Karen Pinheiro.
jessyca.pinheiro@yahoo.
com.br.

1. Universidade Federal
da Paraíba, Areia, Paraíba,
Brasil.

2. Universidade Federal de
Juiz de Fora, Juiz de Fora,
Minas Gerais, Brasil.

3. Agência Paulista
de Tecnologia dos
Agronegócios, Colina, São
Paulo, Brasil.

4. Universidade Federal de
Campina Grande, Patos,
Paraíba, Brasil.

5. Universidade do Estado
do Mato Grosso, Pontes
e Lacerda, Mato Grosso,
Brasil.

Palavras-chave: *fígado, hepatoprotetor, produção de leite.*

Resumen

La homeopatía se puede utilizar en la producción lechera como una alternativa segura a los antibióticos, capaz de reducir la expansión de la resistencia microbiana, manteniendo la salud de los rebaños. Sin embargo, los compuestos homeopáticos también pueden usarse como protectores del hígado y pueden actuar en la modulación de la función hepática. Los medicamentos homeopáticos a base de hierbas se pueden utilizar como agentes hepatoprotectores, ya que tienen la capacidad de prevenir y reparar los trastornos hepáticos que comúnmente afectan a las vacas lactantes. Así, el conocimiento de las propiedades terapéuticas de las plantas permite la elaboración de preparados homeopáticos, capaces de preservar la salud de los animales de granja. En base a esto, el objetivo de esta revisión es discutir los compuestos vegetales utilizados en homeopatía como hepatoprotectores y sus efectos sobre el metabolismo hepático y la respuesta productiva de los rumiantes lactantes.

Palabras clave: *hepatoprotector, hígado, producción de leche.*

Introdução

O uso contínuo e indiscriminado de antibióticos na pecuária leiteira para tratar mastites, afecções de cascos e/ou como promotor de crescimento tem favorecido uma pressão seletiva sobre os microrganismos, gerando mutações mediadoras de resistência. Logo, a utilização de alternativas aos antimicrobianos atuais podem ser implementadas, com o intuito de reduzir a expansão de bactérias e seus fatores de resistência ⁵⁶.

A homeopatia tem sido utilizada no gado de leite como uma alternativa segura aos antibióticos, capaz de manter a saúde dos rebanhos ¹⁷. No entanto, além de atuar como antimicrobiano, a homeopatia pode ser utilizada também como protetor do fígado, modulando da função hepática.

O fígado de vacas lactantes apresenta elevada atividade metabólica em virtude da produção de leite. Certamente, a incapacidade de lidar com mudanças na oferta e demanda de nutrientes para suportar a lactação pode provocar problemas hepáticos, que implicam tanto no desempenho produtivo, como nos custos dos sistemas de produção ⁷⁵. Por esse motivo, torna-se oportuno a adoção de estratégias de manejo, como o uso de compostos homeopáticos que sejam capazes de auxiliar na proteção da função hepática.

Várias plantas com diferentes princípios ativos podem ser utilizadas em preparos homeopáticos como potenciais agentes hepatoprotetores (e. g. silimarina, sanguinarina, quinino, miricitrina, fililina e oleuropeína). Esses compostos são caracterizados pela sua capacidade de modular as funções do fígado por meio de uma diversidade de mecanismos, incluindo ação antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, coléretico e antifibrótica ^{28,55}, que podem ser reproduzidos em medicamentos de origem homeopática.

Assim, a dinamização de substratos de origem vegetal podem ser utilizados nos animais de produção para otimizar a função do fígado, ainda com a vantagem de apresentar baixo custo, facilidade na administração, ausência de resíduos nos produtos de origem animal e no ambiente ²⁶. Baseado nisso, o conhecimento das propriedades

terapêuticas de plantas para a produção de medicamentos homeopáticos permite instituir seu uso nos rebanhos, como também desperta o interesse por mais pesquisas com o intuito de constatar seus efeitos terapêuticos nos animais de produção.

Portanto, objetiva-se com esta revisão discorrer sobre algumas plantas utilizadas pela homeopatia com ação hepatoprotetora e seus efeitos no metabolismo hepático de ruminantes em lactação.

Princípios básicos da homeopatia

A homeopatia (do grego *homoios* + *pathos* = “semelhante” + “doença”) consiste em um método terapêutico que visa o estímulo de uma reação orgânica, por meio da utilização de doses mínimas e dinamizadas de compostos com propriedades bioativas. Esse método foi desenvolvido por Samuel Hahnemann, que sistematizou todo o conhecimento relativo a utilização da homeopatia clássica como uma prática terapêutica ²².

Os compostos homeopáticos possuem ação baseada na premissa de que semelhante cura semelhante, atendendo ao princípio da similaridade ⁵. De modo que, a reação a doença ocorre através do estímulo a sintomas semelhantes ao distúrbio. Logo, a homeopatia exerce a cura da doença de forma indireta, uma vez que estimula o próprio indivíduo a combater a enfermidade ³⁶.

Além disso, as diluições infinitesimais seguidas de agitações rítmicas são processos necessários para preparação de compostos homeopáticos, que caracterizam-se na dinamização, segundo princípio da homeopatia. A dinamização é fundamental para evitar a intoxicação ou agravamento dos sintomas da doença, uma vez que ambos os processos implicam na potencialização das propriedades latentes da substância, sem provocar toxicidade capaz limitar o tratamento ⁵.

A diluição da substância é apenas um processo usado para reduzir a dose a ser administrada. Enquanto, as agitações são aplicadas para que as propriedades aquosas armazenem informações relacionadas as substâncias com as quais esteve em contato. Esse suposto conceito denominado “memória da água” comporta-se de maneira seletiva, mantendo informações na forma de energia eletromagnética, que são retidas em uma forma física e não química nas soluções ¹⁶.

Supõe-se que, a detecção da energia contida nos medicamentos homeopáticos ocorra através de terminações do sistema nervoso, o qual é responsável pela percepção de todos os estímulos, sejam eles químicos, térmicos, luminosos ou sonoros. Em virtude da existência de terminações nervosas no trato digestivo, é possível que as substâncias homeopáticas tenham a capacidade de desencadear estímulos ao sistema imunológico, que provocam ações corretivas no equilíbrio orgânico do indivíduo ⁵³.

Para tal, são utilizados uma diversidade de matérias-primas de origem vegetal, mineral ou animal que possuem propriedades terapêuticas. Cada elemento utilizado para compor os compostos homeopáticos possuem propriedades específicas, das quais são extraídas quantidades variáveis do agente ativo. O grau de diluições da substância inicial depende da concentração molecular do agente ativo que se espera no medicamento, o qual deve ser adequado para sensibilizar de forma suave e efetiva o sistema imunológico ³⁶.

Na homeopatia, os elementos que originam os medicamentos podem ser utilizados de maneira isolada, ou em associação, que caracteriza as combinações homeopáticas. As combinações homeopáticas são amplamente utilizadas com o intuito de tratar um distúrbio, por meio da administração de várias substâncias com princípios terapêuticos semelhantes ⁵⁷. Essa prática é amplamente difundida na criação de animais, em virtude da possibilidade de tratamento dos distúrbios através da ação de diversos agentes. Visto que, as causas dos problemas de saúde dos rebanhos são multifatoriais.

Além disso, a utilização da homeopatia de forma generalizada na produção animal, principalmente nos sistemas orgânicos, deve-se a facilidade na administração das substâncias, ao baixo custo, ausência de resíduos nos produtos de origem animal e no ambiente ²⁶. Dado as atribuições da homeopatia, torna-se relevante a utilização de compostos homeopáticos como uma alternativa aos antibióticos atuais, uma vez que o uso indiscriminado de antimicrobianos na produção animal tem ocasionado expansão de bactérias e seus fatores de resistência ⁵⁶.

Homeopatia na produção animal

A intensificação dos sistemas de produção para atender a demanda mundial por produtos de origem animal perturba o equilíbrio orgânico do rebanho, deixando-os propensos ao surgimento de distúrbios. Neste contexto, os antibióticos têm sido amplamente utilizados na produção animal como agentes profiláticos ⁷¹.

No entanto, a expansão na utilização de antimicrobianos para manter a saúde dos rebanhos, tem levado ao surgimento da resistência microbiana. Isso tem ocorrido em razão do uso indevido de antibióticos, que tem favorecido uma pressão seletiva sobre os microrganismos, gerando mutações mediadoras de resistência ⁵⁶.

A disseminação de cepas resistentes de bactérias tem sido uma preocupação crescente da comunidade científica, em virtude dos riscos eminentes a saúde dos humanos e dos animais. Devido a isso, o setor pecuário tem utilizado a homeopatia como uma alternativa segura aos antimicrobianos, com o intuito de reduzir a expansão de bactérias e seus fatores de resistência ^{17,21}.

Os medicamentos homeopáticos são utilizados no tratamento de diversos distúrbios que acometem os animais de produção. Nas aves e suínos, a homeopatia tem sido principalmente utilizada para tratar infecções respiratórias, diarreias e como agente promotor de crescimento. Enquanto, o tratamento de mastites e distúrbios de fertilidade em vacas leiteiras, diarreia e pneumonia em bezerros, tem sido os principais problemas em bovinos tratados por medicamentos homeopáticos ¹⁷.

Uso de medicamentos de origem homeopática na pecuária de leite

No gado de leite, a utilização da homeopatia como método terapêutico tem merecido destaque, devido os problemas corriqueiros que acometem a saúde dos animais. Problemas de mastite, falhas reprodutivas e afecções de cascos são os principais distúrbios de vacas leiteiras, os quais são responsáveis por perdas econômicas consideráveis.

Assim, o uso de medicamentos de origem homeopática no setor leiteiro mostra-se como uma alternativa viável aos antibióticos atuais, uma vez que auxilia na redução da expansão da resistência microbiana ⁷³. Além disso, impossibilita a ocorrência

de resíduos nos produtos lácteos, dispensando o período de carência e o descarte do leite. No entanto, além de atuar como antimicrobiano, a homeopatia pode ser utilizada também em bovinos leiteiros desempenhando funções relacionadas a modulação da atividade hepática.

Vacas em lactação sofrem uma sobrecarga metabólica ocasionada pela demanda da glândula mamária para produção de leite. A lactação representa uma mudança no particionamento dos nutrientes, que tem como intuito suportar a demanda metabólica para apoiar a síntese láctea ⁶. Esse período caracterizado por profundas mudanças na oferta de nutrientes favorece o surgimento de distúrbios, que estão intimamente relacionados com a capacidade do fígado de coordenar os processos metabólicos ⁸⁰.

Logo, a elevada atividade metabólica do tecido hepático, principalmente durante o período de transição, pode comprometer a capacidade do fígado de coordenar mudanças relacionadas a oferta de nutrientes, ao perfil hormonal e a demanda metabólica ¹⁹. Certamente, a incapacidade do fígado em lidar com tais mudanças pode implicar em problemas hepáticos ⁷⁵, que na maioria das vezes, ocorre de forma assintomática.

O estresse oxidativo, comum em vacas no início de lactação e/ou em condição de hipercetonemia, tem sido apontado como causa de distúrbios hepáticos. Dado que, o desbalanço entre a oferta e a demanda de energia ocasiona o acúmulo de lipídios hepáticos, que favorece a produção de espécies reativas, ou radicais livres ^{2,20}. A superprodução de radicais livres induz a peroxidação lipídica, o dano ao DNA, a disfunção mitocondrial e, por consequência, a apoptose celular e a lesão tecidual ⁵⁸. Du et al. ²⁰ constataram que, o estresse oxidativo provocado pela condição de cetose em vacas, induz a apoptose de células hepáticas.

Assim, baseado na importância e nas peculiaridades que envolvem o fígado de vacas em lactação, torna-se oportuno a adoção de técnicas de manejo que auxiliem na regulação da função hepática para manter a saúde da vaca. Visto que, a exaustão do tecido hepático ocasionado pela vida produtiva da vaca pode, a longo prazo, afetar o desempenho produtivo.

Nesse sentido, o conhecimento das propriedades terapêuticas de plantas tem permitido o seu uso em medicamentos homeopáticos para o tratamento de disfunções do fígado. Isso tem despertado interesse do setor leiteiro, já que vacas lactantes são amplamente acometidas por desordens hepáticas ¹⁹. Logo, a dinamização de extratos de plantas e diluição em decimais de Hannhemman podem ser utilizados para minimizar os danos hepáticos, tanto com a vantagem de apresentar custo reduzido, administração via alimentação, não agravar o quadro do distúrbio, como também inibir a resistência microbiana e a ocorrência de resíduos no leite.

Hepatoprotetores

Os hepatoprotetores são compostos capazes de restaurar as funções do fígado por meio de uma diversidade de mecanismos, incluindo ação antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, colerético e antifibrótica ²⁸. Contudo, a propriedade antioxidante das substâncias hepatoprotetoras tem merecido destaque, devido sua capacidade de lidar com a sobrecarga metabólica ⁵⁵, reflexo do metabolismo energético de vacas em lactação. Além disso, a superprodução de espécies reativas tem sido apontada como o mecanismo básico envolvido na etiologia de diversas doenças.

Os radicais livres são encontrados nos tecidos do corpo a um certo nível, como resultado dos processos metabólicos das células. Essas moléculas caracterizam-se por possuir elétrons não emparelhados na órbita externa, os quais são capazes de alterar a integridade da membrana plasmática das células através da transferência de elétrons ⁶¹. No entanto, quando a geração de radicais livres excede a capacidade de síntese de antioxidantes endógenos, o estresse oxidativo se instaura ⁸.

Os antioxidantes são moléculas capazes de reparar ou inibir a produção de espécies reativas. Assim, o uso de compostos naturais com ação antioxidante possibilita a neutralização de espécies reativas por meio da doação e/ou do sequestro elétrons ²⁴. Isso auxilia na redução dos radicais livres e na manutenção da integridade da membrana plasmática das células, que previne a peroxidação lipídica e a apoptose celular, contribuindo para proteção contra os danos teciduais causados pelo estresse oxidativo.

Assim, compostos vegetais com diferentes princípios ativos tem sido explorados como potenciais agentes hepatoprotetores tanto na saúde humana, como animal. Nesta revisão, iremos nos concentrar em alguns extratos comumente utilizados e seus efeitos hepatoprotetores sobre o metabolismo e a resposta produtiva de animais de produção (Tabela 1).

Plantas e seus princípios bioativos com função hepatoprotetora

Silimarina da *Cardus marianus*

O extrato vegetal da *Cardus marianus* tem sido amplamente utilizado ao longo dos anos para tratar doenças do fígado. Essa planta possui a silimarina como o principal componente químico, a qual é composta por uma mistura de compostos secundários da classe dos polifenóis (flavonoides e lignanos), que quando combinados formam substâncias denominadas flavonolignanos ¹.

A silimarina consiste na combinação de sete flavonolignanos, dentre os quais a silibina é o principal princípio bioativo do extrato da *Cardus marianus* ⁷². Esse composto bioativo possui inúmeras atividades biológicas, como efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores, que estão relacionados às suas propriedades hepatoprotetoras ¹⁰.

No gado de leite, a silimarina tem sido utilizada em estudos com animais no período periparturiente, devido seu potencial de prevenir desordens metabólicas relacionadas ao fígado. Contudo, apesar de diversos estudos constatarem a eficácia da silimarina no metabolismo hepático, poucas publicações verificaram os seus efeitos na resposta produtiva e no metabolismo de vacas em lactação.

Os principais resultados obtidos com o uso da silimarina em vacas leiteiras estão relacionados a maior produção de leite ^{67,70,74}, ao aumento na proliferação de células mamárias ⁶³ e a mudança no status metabólico ⁷⁰. Embora parte dos resultados mostrem-se de maneira inconclusiva, é possível que os efeitos possam ser atribuídos, principalmente, as propriedades antioxidantes e de regeneração celular dos compostos ativos da silimarina.

As ações antioxidantes da silimarina foram revisadas recentemente por Surai (2015), que compilou diversos estudos que indicam os mecanismos antioxidantes da planta. Dentre os mecanismos de ação antioxidante, Surai (2015) destacou: (1) prevenção da formação de radicais livres via remoção de precursores ou inibição

de enzimas produtoras de espécies reativas (e.g. xantina oxidase, NADPH oxidase); (2) eliminação dos radicais livres através da doação de elétrons para estabilizar as espécies reativas; e (3) ativação de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase.

Tabela 1. Principais efeitos dos extratos de plantas com função hepatoprotetora no metabolismo e resposta produtiva de ruminantes.

Composto bioativo	Principais efeitos dos extratos de plantas
<i>Silimarina</i>	- Vacas cetóticas apresentaram melhoria no status metabólico, maior produção, sem alterar a composição do leite; e redução das cetonas no sangue, leite e urina ⁷⁴. - Maior produção (incremento de 4 kg leite/dia), sem afetar a composição do leite e os parâmetros sanguíneos ⁶⁶. - Não houve efeito nos parâmetros sanguíneos e nos exames histopatológicos de vacas periparturientes ⁶⁷. - Aumento da proliferação de células mamárias de bovinos ⁶³. - Incremento na produção de leite (acréscimo de 3,2 kg/dia) e menor perda de escore; maiores concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total e proteínas no pós-parto ⁷⁰.
<i>Sanguinarina e queleritrina</i>	- Melhoria na eficiência microbiana ruminal, maior energia digestível da dieta e escape de nitrogênio para o duodeno em novilhos ⁴. - Aumento da eficiência microbiana ruminal e proteica, que resultou em incremento no fluxo duodenal de alimento ⁵⁴. - Maior digestibilidade do alimento e rendimento de carcaça; Melhor conversão alimentar de bovinos de corte ⁴³. - Aumento da eficiência alimentar e do rendimento de carcaça em bovinos confinados ⁴¹. - Ingestão de alimento, produção e a composição do leite de vacas não foram afetados pelo extrato rico em sanguinarina e queleritrina ⁷⁹.
<i>Quinino</i>	A incidência de mastite, a produção de leite, a concentração sérica de cálcio, fósforo e magnésio não sofreram efeito do extrato dinamizado da China officinalis ⁶².
<i>Fililina e oleuropeína</i>	- Uso tópico da filinina para tratar a mastite de vacas não apresentou resíduos das substâncias no sangue e no leite das vacas ⁷⁸. - Aumento da atividade de genes antioxidantes em vacas lactantes recebendo dietas ricas em lignanas ¹³. - Incremento no teor de gordura, e nos ácidos graxos C18:0 e C18:3ω6 no leite; Redução de substâncias reativas com ácido tiobarbitúrico (TBARS) na gordura do leite de búfalas recebendo dietas ricas em lignanas e secoridoides ⁶⁹. - Modificação da composição de ácidos graxos e melhoria da estabilidade oxidativa do leite e do queijo mussarela de búfalas com dietas com altas concentrações de lignanas e secoridoides ⁹. - Aumento da gordura e nos ácidos graxos insaturados; Redução dos ácidos graxos saturados, e nos índices aterogênicos e trombogênicos do queijo mussarela de búfalas em função dietas ricas em lignanas e secoridoides ⁶⁵.
<i>Miricitrina</i>	Maior digestibilidade da matéria seca e matéria orgânica; e redução da produção de metano (CH₄) em função do uso do extrato vegetal rico em miricitrina na dieta de vacas leiteiras ⁴⁹.

Todos os mecanismos de inibição de espécies reativas supracitados, auxiliam na proteção da integridade das organelas celulares, uma vez que a superprodução de radicais livres induz a peroxidação lipídica, principal mecanismo responsável pela degeneração das membranas celulares. Logo, a silimarina evita o surgimento de doenças hepáticas através de mecanismos que inibem o processo de peroxidação lipídica ³².

Além disso, a fração polifenólica da silimarina pode afetar a atividade lipoperoxidativa através da modificação do metabolismo lipídico e do perfil de lipoproteínas no plasma. A redução na síntese de triglicerídeos, o aumento nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e proteção contra a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ^{59,60}, são efeitos que contrariam o acúmulo de lipídios no fígado e, por consequência, o surgimento de desordens hepáticas ²⁵.

Além disso, os compostos bioativos da *Cardus marianus* possuem a capacidade de estimular a síntese de proteínas nos hepatócitos, contribuindo na regeneração do tecido hepático ⁸¹. A regeneração dos hepatócitos consiste em uma importante atividade da silimarina para auxiliar no reparo dos danos e das funções do fígado. Acredita-se que, o estímulo a biossíntese de RNA polimerase nos ribossomos seja o principal responsável pela aumento na formação de proteínas nos hepatócitos ^{50,72}.

A silimarina também apresenta ação anti-inflamatória, que exerce um papel relevante em seus efeitos hepatoprotetores. De modo que, a diminuição da resposta inflamatória ocasionada pela planta resulta, principalmente, na inibição da liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral α (TNF - α). Essa resposta é capaz de impedir a apoptose celular, bem como o dano tecidual ¹.

Assim, dado a diversidade dos mecanismos de ação sobre o metabolismo dos hepatócitos, a silimarina da *Cardus marianus* torna-se um importante composto bioativo amplamente utilizado com função hepatoprotetora, que possui capacidade de prevenir e reparar desordens hepáticas que acometem animais lactantes.

Sanguinarina da *Chelidonium majus*

A *Chelidonium majus* também conhecida como quelidônia maior, é uma erva medicinal com uma pluralidade de metabólicos secundários e atividades biológicas. Essa planta contém mais de 20 alcaloides diferentes da classe dos benzilisoquinolina, que são divididos quanto a estrutura molecular em: alcaloides de benzofenantridinas (sanguinarina, queleritrina, quelidonina), protoberberina (berberina, coptisina) e protopina ²⁷.

O extrato alcaloide da quelidônia apresenta ação antioxidante ^{42,68}, anti-inflamatória, antimicrobiana e colerética ¹², que quando combinadas podem exercer um efeito hepatoprotetor. Embora os alcaloides presentes no extrato desempenhem múltiplas atividades biológicas, é possível através do uso de partes da planta (raízes, folhas e/ou caule) alcançar uma especificidade de compostos bioativos.

Sanguinarina e queleritrina são os principais compostos bioativos obtidos das raízes da *Chelidonium majus* ³³. Esses alcaloides isolados, podem atuar como agentes hepatoprotetores devido sua ação antimicrobiana e anti-inflamatória ³⁵. Além disso, tem sido amplamente utilizados nas dietas dos animais como aditivo alimentar para promover o crescimento, devido sua capacidade de regular o metabolismo dos aminoácidos ¹⁸.

Devido a isso, vários estudos têm incorporado a sanguinarina e queleritrina na dieta de aves, suínos e peixes com intuito de maximizar o desempenho ^{35,37,52}. Nos bovinos, as pesquisas tem se concentrado, principalmente, na utilização dos alcaloides em dietas para o gado de corte, ao passo que, os estudos com bovinos leiteiros são escassos.

De forma isolada, Wang *et al.* ⁷⁹ avaliaram um extrato vegetal rico em alcaloides de sanguinarina e queleritrina na dieta de vacas leiteiras, e não constataram variações na ingestão de alimento, na produção e na composição do leite. Além disso, os autores não detectaram resíduos de alcaloides de benzofenantridinas no leite das vacas.

Enquanto que, algumas pesquisas recentes com bovinos de corte tem verificado o potencial de uso desses alcaloides na dieta, com o intuito de maximizar o desempenho produtivo. Respostas positivas sobre a eficiência microbiana ^{4,54}, o aproveitamento dos nutrientes da dieta ⁴³, o ganho de peso e o rendimento de carcaça ⁴¹, tem sido os principais resultados obtidos com gado de corte, apesar das informações obtidas serem bastante limitadas.

Embora as pesquisas com bovinos baseiem-se apenas em respostas produtivas, é provável que os resultados obtidos nos estudos com animais de produção estejam relacionados a capacidade dos alcaloides de sanguinarina de regular o metabolismo dos aminoácidos.

A sanguinarina incorporada às dietas de animais de produção tem apresentado respostas positivas sobre a ingestão de alimento e o desempenho animal. Acredita-se que, o aumento na absorção de nutrientes, bem como a maior retenção de nitrogênio, são reflexo da redução da degradação dos aminoácidos ⁴. Isso ocorre devido a capacidade da sanguinarina de inibir a descarboxilação, que acontece através da redução da atividade da enzima aminoácido aromático descarboxilase ¹⁵. Assim, a menor degradação aminoacídica pode favorecer o aumento das concentrações séricas de aminoácidos essenciais e não essenciais para os processos metabólicos ³⁸, que contribui para a maximização da resposta produtiva.

Além disso, o extrato da *Chelidonium majus* pode ainda, de modo geral, desempenhar funções como: ação antioxidante, atuando no estímulo da atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido desmutase ³⁹; ação anti-inflamatória, inibindo o mecanismo de ação do fator nuclear kappa B ¹¹; e ação antimicrobiana, desencadeando mecanismos de seleção de microrganismos ^{14,44}. De modo que, todas essas propriedades terapêuticas associadas podem auxiliar na otimização da função hepática.

Quinino da *China officinalis*

O extrato da *China officinalis* também conhecida como *Cinchona officinalis*, é comumente constituído pela casca da árvore, a qual é a principal parte da planta utilizada para fins terapêuticos. A casca da quinquina, como popularmente é denominada, contém mais de 20 alcaloides distintos, incluindo o quinino e outros alcaloides, como a quinidina, cinchonidina e cinchonina ³.

O quinino é o principal alcaloide de cinchona utilizado com fins terapêuticos, o qual é amplamente utilizado como antiparasitário para tratar a doença malária. Ainda assim, estudos tem relevado as potencialidades do uso do extrato da *China officinalis* como agente antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano ³¹, que associados podem contribuir no funcionamento do fígado.

A atividade antioxidante tem sido relacionada a capacidade dos alcaloides da cinchona de eliminar radicais livres superóxido e o óxido nítrico, bem como inibir a peroxidação lipídica ⁵¹. Enquanto que, a propriedade anti-inflamatória atua inibindo a função dos lisossomos, a liberação de citocinas e a ativação das células T ²³. E, a ação antimicrobiana decorre através da inibição o crescimento de bactérias ³⁴.

Além disso, acredita-se que o quinino derivado da *China officinalis* possa ainda, amenizar o quadro de hipocalcemia e hipomagnesemia desencadeado pela parasitemia intensa e pelas complicações no prolongamento do Q-Tc na malária severa ⁴⁶. Embora ainda não se saiba com exatidão, como o quinino regula os níveis séricos do cálcio e magnésio em animais acometidos por esses distúrbios metabólicos.

Nesse sentido, Staats⁷⁹ desenvolveu um estudo isolado com vacas com o intuito de avaliar o extrato dinamizado da *China officinalis* sobre os parâmetros relacionados a condição de hipocalcemia. No entanto, o autor não constatou efeitos do extrato sobre a incidência de mastite, a produção de leite, a concentração de cálcio, fósforo e magnésio no sangue. Sendo necessário novos estudos com a finalidade de constatar a ação terapêutica dos alcaloides de cinchona em dietas para animais de produção.

Fililina e oleuropeína da *Chionanthus virginica*

A *Chionanthus virginica* conhecida popularmente por Jasmim-da-virgínia, é uma pequena árvore ou arbusto do leste da América comumente utilizada em preparações homeopáticas. A casca da raiz é a principal estrutura vegetal usada no extrato da planta com fins terapêuticos, o qual pode atuar como agente antioxidante, anti-inflamatório e hepatoprotetor ⁴⁷.

A casca da raiz da *Chionanthus virginica* contém dois grupos de compostos fenólicos, as lignanas e as secoiridoides, que apresentam nessa ordem, a fililina e a oleuropeína como as principais substâncias ativas relatadas em estudos por suas funções fitoterápicas ⁷. No entanto, a principal atividade biológica apresentada tanto pela fililina, quanto pela oleuropeína, é a ação antioxidante.

O potencial antioxidante do extrato da Jasmim-da-virgínia baseia-se na capacidade dos seus compostos fenólicos de neutralizar a atividade dos radicais livres, bem como inibir as reações de peroxidação lipídica. Esse controle da superprodução de espécies reativas se dá através da eliminação de radicais, como os aniônicos superóxido, estímulo da atividade redutora pela transformação dos íons Fe³⁺ em Fe²⁺, supressão do peróxido de hidrogênio e de quelantes de metais ferrosos ^{29,30}.

Todas as propriedades antioxidantes supracitadas apresentam benefícios à saúde, uma vez que a superprodução de espécies reativas favorece o aparecimento de distúrbios metabólicos, como desordens hepáticas. Logo, considerando que animais em lactação estão constantemente em estresse oxidativo, estudos recentes tem buscado avaliar o uso de compostos naturais ricos secoiridoides e lignanas como agentes antioxidantes para otimizar a resposta produtiva e a qualidade dos produtos lácteos. Embora estudos com animais de produção utilizando esses compostos fenólicos oriundos da *Chionanthus virginica* sejam escassos.

Os principais resultados obtidos com o uso de dietas ricas em secoiridoides e/ou lignanas em dietas de animais lactantes baseiam-se no aumento da atividade de genes antioxidantes ¹³, incremento no teor de gordura no leite ⁶⁹, maior concentração

de ácidos graxos poliinsaturados ⁴⁸, baixos índices de aterogênicidade e trombogênicidade ⁶⁵ e melhoria da estabilidade oxidativa do leite e do queijo mussarela ⁹.

Além disso, Wang, Rui & Zhang (2009) avaliaram o uso tópico de fililina em vacas com mastite sobre a ocorrência de resíduos nos fluídos corporais. Porém, os autores não constatarem retenção dessa substância no sangue e no leite das vacas lactantes acometidas com mastite.

Miricitrina da *Myrica cerifera*

A *Myrica cerifera* comumente conhecida como bayberry ou murta de cera, é uma pequena árvore ou arbusto que cresce em regiões da América Central e do Norte utilizada como fitoterápico para o tratamento de diversas doenças. Essa planta possui três principais classes de metabólitos secundários: os diarilheptanóides, sendo os mais importantes o miricanol e o miricanona; os flavonoides, destacando-se a miricitrina; e os triterpenos, com os principais isolados o taraxerol, o taraxerona e a taraxane ⁷⁶.

O extrato vegetal da *Myrica cerifera* possui o potencial antioxidante como principal atividade biológica dos seus metabólitos secundários. Esse efeito antioxidante é exibido, principalmente, pela miricitrina, um composto polifenólico da classe dos flavonoides presente na casca da raiz da murta de cera. Assim, o potencial da miricitrina em reduzir o estresse oxidativo de sistemas biológicos está relacionada a sua capacidade de inibir a produção e eliminar os radicais livres ¹⁵.

Dessa forma, a ação antioxidante da miricitrina tem sido atribuída a sua capacidade de reduzir os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), reduzir alterações histopatológicas no fígado, aumentar o nível de glutathione (GSH) e de citocromo CPY450 ¹⁸, inibir a produção de óxido nítrico e bloquear a ativação das vias da proteína cinase C (PKC) ⁴⁰. Esses mecanismos de ação previnem a peroxidação lipídica hepática, o que confere ao extrato da *Myrica cerifera* uma atividade hepatoprotetora.

No entanto, além de reduzir o estresse oxidativo, a miricitrina pode também desempenhar atividade antiinflamatória, suprimindo a inflamação por meio da diminuição da expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no fígado. Ainda, o extrato vegetal da murta de cera é capaz de inibir a expressão de proteínas (TGF- β 1, α -SMA) que provocam a fibrose hepática e aumenta a regeneração do tecido hepático pela estímulo a expressão de antígenos nucleares de célula proliferante (PCNA) ¹⁵.

Baseado nos mecanismos terapêuticos supracitados, a miricitrina pode ser amplamente utilizada para redução do estresse oxidativo, da inflamação e da fibrogênese hepática. No entanto, apesar de comprovada sua eficácia como agente hepatoprotetor, estudos utilizando a *Myrica cerifera* na alimentação de animais de produção são escassos.

Os principais resultados obtidos com a utilização do extrato vegetal rico em flavonoides de miricitrina estão relacionados a modulação do metabolismo ruminal através da mudança na composição microbiana do rúmen ⁷⁷, diminuição da produção de metano (CH₄) ⁴⁵ e aumento da digestibilidade da matéria seca e matéria orgânica da dieta de vacas lactantes ⁴⁹.

Considerações finais

A homeopatia pode ser utilizada como uma alternativa segura para prevenção a disseminação de cepas resistentes de bactérias. Além disso, os compostos homeopáticos podem ser ainda utilizados na produção animal, podendo prevenir e reparar desordens hepáticas que comumente acometem animais em lactação.

Várias plantas com diferentes princípios ativos podem ser utilizados pela homeopatia como agentes hepatoprotetores. No entanto, a dificuldade de identificação e padronização dos compostos bioativos limitam a utilização de plantas com propriedades terapêuticas na produção animal. Visto que, existem poucas informações na literatura relacionadas a caracterização química, ao detalhamento dos mecanismos de ação e a toxicidade dos princípios bioativos. Além do mais, os efeitos das avaliações *in vivo* de extratos vegetais dinamizados dependem de fatores como dosagem, duração, via de administração, espécie e condição fisiológica do indivíduo.

Por esse motivo, espera-se com esta revisão despertar o interesse por novos estudos com a finalidade de elucidar os efeitos de compostos vegetais no metabolismo e na resposta produtiva de animais de produção. Dado que, os resultados obtidos em estudos com animais de produção são bastante inconclusivos.

Referências

1. Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A *et al.* Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy Research* 2018; 32 (11): 2202-2213.
2. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2015; 99 (6): 1003-1016.
3. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK *et al.* Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria Journal* 2011; 10 (144): 1-12.
4. Aguilar-Hernández JA, Urías-Estrada JD, López-Soto MA, Barreras A, Plascencia A *et al.* Evaluation of isoquinoline alkaloid supplementation levels on ruminal fermentation, characteristics of digestion, and microbial protein synthesis in steers fed a high-energy diet. *Journal of Animal Science* 2016; 94 (1): 267-274.
5. Aversa R, Petrescu RV, Apicella A, Petrescu FI. About homeopathy or <Similia similibus curentur>. *American Journal of Engineering and Applied Sciences* 2016; 9 (4): 1-9.
6. Baumgard LH, Collier RJ, Bauman DE. A 100-Year Review: Regulation of nutrient partitioning to support lactation. *Journal of Dairy Science* 2017; 100: 10353-10366.
7. Boyer L, Baghdikian B, Bun SS, Taoubi K, Diaz-Lanza A *et al.* *Chionanthus Virginicus* L.: Phytochemical Analysis and Quality Control of Herbal Drug and Herbal Preparations. *Natural product communications* 2011; 6 (6): 753-758.

8. Castillo C, Hernandez J, Bravo A, Lopez-Alonso M, Pereira V *et al.* Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. *The Veterinary Journal* 2005; 169: 286-292.
9. Caporali S 2013, 'Valorization of pomaces from the mechanical extraction of virgin olive oils in dairy animal feeding'. Bologna, pp. 136. Thesis (Dottorato di Scienze e biotecnologie degli alimenti), Alma Mater Studiorum - Università di Bologna.
10. Chambers CS, Holečková V, Petrásková L, Biedermann D, Valentová K *et al.* The silymarin composition... and why does it matter? *Food research international* 2017; 100: 339-353.
11. Chaturvedi MM, Kumar A, Darnay BG, Chainy GB, Agarwal S *et al.* Sanguinarine (pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B α phosphorylation, and degradation. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 30129-30134.
12. Colombo ML, Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (papaveraceae). *Pharmacological research* 1996, 33: 127-134.
13. Côrtes C, Palin MF, Gagnon N, Benchaar C, Lacasse P *et al.* Mammary gene expression and activity of antioxidant enzymes and concentration of the mammalian lignan enterolactone in milk and plasma of dairy cows fed flax lignans and infused with flax oil in the abomasum. *British Journal of Nutrition* 2012; 108: 1390-1398.
14. Cushnie TT, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; 5: 377-386.
15. Cvijanović O, Vladimir-Knežević S, Škoda M, Višnić A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Chemico-Biological Interactions* 2015; 230: 21-29.
16. Demangeat JL. Towards a rational insight into the paradox of homeopathy. *Advances in Complementary & Alternative medicine* 2018; 2: 1-13.
17. Doeiring C, Sundrum A. Efficacy of homeopathy in livestock according to peer-reviewed publications from 1981 to 2014. *The Veterinary Record* 2016; 179: 628.
18. Drsata J, Ulrichová J, Walterová D. Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase. *Journal of enzyme inhibition* 1996; 10: 231-237.
19. Donkin SS 2012, 'The role of liver metabolism during transition on postpartum health and performance'. In: 2012 Florida Ruminant Nutrition Symposium Proceedings. 23rd Meeting. 2012. p. 97-106.
20. Du X, Chen L, Huang D, Peng Z, Zhao C *et al.* Elevated apoptosis in the liver of dairy cows with ketosis. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017; 43: 568-578.
21. Fixsen A. Homeopathy in the age of antimicrobial resistance: Is it a viable treatment for upper respiratory tract infections? *Homeopathy* 2018; 107: 099-114.

22. Fisher P. What is Homeopathy? An Introduction. *Frontiers in Bioscience* 2012; 4: 1669-1682.
23. Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus* 1993; 2: 9-12.
24. Ganesan K, Jayachandran M, Xu B. A critical review on hepatoprotective effects of bioactive food components. *Critical reviews in food science and nutrition* 2018, 58: 1165-1229.
25. Gazak, R, Walterova D, Kren V. Silybin and silymarin-new and emerging applications in medicine. *Current medicinal chemistry* 2007; 14: 315-338.
26. Gemelli JL, Pereira ASC. Principles and uses of homeopathy in beef cattle. A review. *Brazilian Journal of Hygiene and Animal Sanity* 2018; 12: 327-341.
27. Gilca M, Gaman L, Panait E, Stoian I, Atanasiu V. *Chelidonium majus*—an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. *Complementary Medicine Research* 2010; 17: 241-248.
28. Girish C, Pradhan SC 2017, 'Herbal drugs on the liver'. In: *Liver Pathophysiology*. Academic Press, pp. 605-620.
29. Gülçin Ý, Elias R, Gepdiremen A, Boyer L, Köksal, E. A comparative study on the antioxidant activity of fringe tree (*Chionanthus virginicus* L.) extracts. *African Journal of Biotechnology* 2007; 6: 410-418.
30. Gülçin I, Elias R, Gepdiremen A, Taoubi K, Köksal, E. Antioxidant secoiridoids from fringe tree (*Chionanthus virginicus* L.). *Wood science and technology* 2009; 43: 195-200.
31. Gurung P, De P. Spectrum of biological properties of Cinchona alkaloids: A brief review. *J Pharmacogn Phytochem* 2017; 6: 162-166.
32. Hellerbrand C, Schattenberg JM, Peterburs P, Lechner A, Brignoli R. The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders. *Clinical Phytoscience* 2017; 2: 7-15.
33. Jyoti BS. *Chelidonium majus* L. - a review on pharmacological activities and clinical effects. *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine* 2013; 2: 238-.
34. Kushwah P, Das P, Badore NS, Salvekar V, Deshmukh N. Evaluation of antimicrobial activity of *Cinchona calisaya* bark on *Staphylococcus* by agar well diffusion method. *Pharmaceutical and Biological Evaluations* 2016; 3: 272-274.
35. Kosina P, Walterova D, Ulrichová J, Lichnovský V, Stiborová M et al. Sanguinarine and chelerythrine: assessment of safety on pigs in ninety days feeding experiment. *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42: 85-91.
36. Lees P, Pelligand L, Whiting M, Chambers D, Toutain PL et al. Comparison of veterinary drugs and veterinary homeopathy: part 1. *The Veterinary record* 2017; 181: 170-.

37. Lee KW, Kim JS, Oh ST, Kang CW, An BK. Effects of dietary sanguinarine on growth performance, relative organ weight, cecal microflora, serum cholesterol level and meat quality in broiler chickens. *The Journal of Poultry Science* 2014; :0140073.
38. Liu G, Aguilar YM, Zhang L, Ren W, Chen, S *et al.* Dietary supplementation with sanguinarine enhances serum metabolites and antibodies in growing pigs. *Journal of Animal Science* 2016; 94: 75-78.
39. Mazzanti G, Di Sotto A, Franchitto A, Mammola CL, Mariani P *et al.* *Chelidonium majus* is not hepatotoxic in Wistar rats, in a 4 weeks feeding experiment. *Journal of ethnopharmacology* 2009; 126: 518-524.
40. Meotti FC, Luiz AP, Pizzolatti MG, Kassuya CA, Calixto JB. Analysis of the antinociceptive effect of the flavonoid myricitrin: evidence for a role of the L-arginine-nitric oxide and protein kinase C pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006; 316: 789-796.
41. Michels A, Neumann M, Leão GFM, Reck AM, Bertagnon HG *et al.* Isoquinoline alkaloids supplementation on performance and carcass traits of feedlot bulls. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 2018; 31: 1474.
42. Nadova S, Miadokova E, Alfoldiova L, Kopaskova M, Hasplova K *et al.* Potential antioxidant activity, cytotoxic and apoptosis-inducing effects of *Chelidonium majus* L. extract on leukemia cells. *Neuroendocrinology Letters* 2008; 29: 649 -659.
43. Neumann M, Michels A, Reck AM, Beyer B, Bertagnon HG *et al.* 658 Effect of feeding isoquinoline alkaloids on performance and carcass characteristics of finishing bulls fed a high-energy diet. *Journal of Animal Science* 2017; 95: 322-323.
44. Newton SM, Lau C, Gurcha SS, Besra GS, Wright CW. The evaluation of forty-three plant species for in vitro antimycobacterial activities; isolation of active constituents from *Psoralea corylifolia* and *Sanguinaria canadensis*. *Journal of ethnopharmacology* 2002; 79: 57-67.
45. Oskoueian E, Abdullah N, Oskoueian A. Effects of flavonoids on rumen fermentation activity, methane production, and microbial population. *BioMed research international* 2013; 1-8.
46. Prabha MA, Pereira P, Chowta N, Hegde BM. Clinical implications of hypocalcemia in malaria. *Indian Journal of Medical Research* 1998; 108: 62.
47. Penman KG, Bone KM, Lehmann RP. Fringe tree (*Chionanthus virginicus* L.) stem bark offers a sustainable alternative to root bark. *Australian Journal of Medical Herbalism* 2008; 20: 107-115.
48. Petit HV, Gagnon N. Production performance and milk composition of dairy cows fed different concentrations of flax hulls. *Animal feed science and technology* 2011; 169: 46-52.

49. Prayitno CH, Suwarno S, Sarwanto D, Hidayatun D. Supplementation of Red Betel Leaf (*Piper crocatum*) in Dairy Cattle Feed on Fermentation Characteristics by in Vitro. *Animal Production Science* 2016; 18: 66-74.
50. Radko L, Cybulski W. Application of silymarin in human and animal medicine'. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2007; 1 (1): 22-26.
51. Ravishankara MN, Padh H. Antioxidant activity of *Cinchona officinalis* stem bark extracts. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 2003; 3: 205-211.
52. Rawling MD, Merrifield DL, Davies SJ. Preliminary assessment of dietary supplementation of Sangrovit® on red tilapia (*Oreochromis niloticus*) growth performance and health. *Aquaculture* 2009; 294: 118-122.
53. Real CM. Homeopatia populacional. Fundamento. Ruptura de um Paradigma. *Hora Veterinária* 2008; 165: 30-37.
54. Rogge HI, Aguilar-Hernández JA, Morin-Luogo S, Urías-Estrada JD, Soto ML *et al.* Effects of supplementation of isoquinoline alkaloids and monensin on microbial protein synthesis, ruminal fermentation and nutrient digestibility in steers fed a finishing diet. *Journal of Animal Science* 2016; 94: 678-679.
55. Saleem TM, Chetty CM, Ramkanth SVST, Rajan VST, Kumar KM *et al.* Hepato-protective herbs – a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 2010; 1: 1-5.
56. Sharma C, Rokana N, Chandra M, Singh BP, Gulhane RD *et al.* Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. *Frontiers in veterinary science* 2018; 4: 237-.
57. Silva JRM, Bitencourt LL, Oliveira BML, Dias Júnior GS, Lopes F *et al.* Supplementation of dairy cows with homeopathy: milk somatic cells, cortisol and immunity. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2011; 4: 805-813.
58. Schieber M, Chandel, N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current biology* 2014; 24 (10): R453-R462.
59. Škottová N, Krečman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol Res* 1998; 47: 1-7.
60. Škottová N, Krečman V, Šimánek V. Activities of silymarin and its flavonolignans upon low density lipoprotein oxidizability in vitro. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 1999; 13: 535-537.
61. Sordillo LM, Aitken SL. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary immunology and immunopathology* 2009; 128: 104-109.

62. Staats, J. `A comparative study on the effect of *China officinalis* 12CH and *China officinalis* 12CH-parathyroid 4CH complex on blood calcium levels of multiparous dairy cows. 2004. Cidade, 88p. Dissertation (Master of Technology: Homeopathy), University of Johannesburg.
63. Starvaggi Cucuzza L, Motta M, Miretti S, Macchi E, Martignani E *et al.* Positive effect of silymarin on cell growth and differentiation in bovine and murine mammary cells. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 2010; 94: 111-117.
64. Surai P. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants* 2015; 4: 204-247.
65. Taticchi A, Bartocci S, Servili M, Di Giovanni S, Pauselli M *et al.* Effect on quanti-quality milk and mozzarella cheese characteristics with further increasing the level of dried stoned olive pomace in diet for lactating buffalo. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 2017; 30: 1605.
66. Tedesco D, Tava A, Galletti S, Tamani M, Varisco G *et al.* Effects of silymarin, a natural hepatoprotector, in periparturient dairy cows. *Journal of dairy science* 2004a, 87: 2239-2247.
67. Tedesco D, Domeneghini C, Sciannimanico D, Tamani M, Steidler S *et al.* Silymarin, a possible hepatoprotector in dairy cows: biochemical and histological observations. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2004b; 51: 85-89.
68. Then M Examination on antioxidant activity in the greater celandine (*Chelidonium majus* L.) extracts by FRAP method. *Acta Biologica Szegediensis* 2003; 47: 115-117.
69. Terramoccia S, Bartocci S, Taticchi A, Di Giovanni S, Pauselli M *et al.* Use of dried stoned olive pomace in the feeding of lactating buffaloes: effect on the quantity and quality of the milk produced. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 2013; 26: 971.
70. Ulger I, Onmaz AC, Ayaşan T. Effects of silymarin (*Silybum marianum*) supplementation on milk and blood parameters of dairy cattle. *South African Journal of Animal Science* 2017; 6: 758-765.
71. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA *et al.* Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015; 112: 5649-5654.
72. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González Á, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C *et al.* Hepatoprotective effect of silymarin. *World journal of hepatology* 2014; 6: 144-
73. Viksveen P. Antibiotics and the development of resistant microorganisms. Can homeopathy be an alternative? *Homeopathy* 2003; 92: 99-107.
74. Vojtisek B, Hronová B, Hamrik J, Janková, B. Milk thistle (*Silybum marianum*, L., Gaertn.) in the feed of ketotic cows. *Veterinarni medicina* 1991; 36: 321-330.

75. Xu, T. *et al.* Grain challenge affects systemic and hepatic molecular biomarkers of inflammation, stress, and metabolic responses to a greater extent in Holstein than Jersey cows. *Journal of dairy science* 2017; 100: 9153-9162
76. Zhang J, Yamada S, Ogihara E, Kurita M, Banno N *et al.* Biological activities of triterpenoids and phenolic compounds from *Myrica cerifera* bark. *Chemistry & biodiversity* 2016; 13: 1601-1609.
77. Zhan J, Liu M, Wu C, Su X, Zhan K *et al.* Effects of alfalfa flavonoids extract on the microbial flora of dairy cow rumen. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 2017; 30: 1261.
78. Wang GX, Rui LI, Zhang, XY. Pharmacokinetics of two ingredients of the compound Chinese herbal medicine transdermal preparation in cows. *Agricultural Sciences in China* 2009; 8: 1138-1142.
79. Wang W, Dolan LC, von Alvensleben S, Morlacchini M, Fusconi, G. Safety of standardized *Macleaya cordata* extract in an eighty-four-day dietary study in dairy cows. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 2018; 102: e61-e68.
80. Wankhade PR, Manimaran A, Kumaresan A, Jeyakumar S, Ramesha KP *et al.* Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary world* 2017; 10: 1367-1377.
81. Yormaz S, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Ciralik H, Yuzbasioglu MF. The comparison of the effects of hepatic regeneration after partial hepatectomy, *silybum marinaum*, propofol, N-acetylcysteine and vitamin E on liver. *Bratislavske lekarske listy* 2012, 113:145-151.