



Espécies de *Senecio* na Medicina Popular da América Latina e Toxicidade Relacionada a sua Utilização

Aline A. BOLZAN, Chana M. SILVA, Leandro N. FRANCESCATO, Anelise L. MURARI,
Glória N.S. SILVA, Clarissa G. HELDWEIN & Berta HEINZMANN *

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),
Faixa de Camobi, Km 9, Campus Universitário, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil

RESUMO. Este trabalho apresenta uma revisão sobre as espécies de *Senecio* utilizadas na medicina popular na América Latina. São citadas 46 plantas, com as indicações de uso e o respectivo país. Também são apresentados os aspectos envolvidos na toxicidade destas espécies, de responsabilidade dos alcalóides pirrolizidínicos. São relatados os casos de intoxicação em humanos, sendo discutidas estratégias para preveni-las.

SUMMARY. "Senecio Species used as Medicinal in Latin America and Toxicity Associated to their Utilization". This work shows a review of the *Senecio* species used in the folk medicine of Latin America. 46 plants are mentioned with their medicinal uses and their corresponding countries. The aspects involved in the toxicity of these plants caused by the presence of pyrrolizidine alkaloids, are also presented. Cases of human toxicity are reported, and strategies to avoid them are discussed.

O gênero *Senecio* (tribo *Senecioneae*, *Asteraceae*) é constituído por mais de 3000 espécies de ampla distribuição mundial ¹ presentes em regiões frias e tropicais, principalmente na Europa, África, Américas Central e do Sul, sendo a Argentina ² e o Chile ³ os países com o maior número de representantes, contando cada um com mais de 300 espécies catalogadas. São ervas anuais ou perenes, ocorrendo sob a forma de arbustos ou arvoretas de porte variado ⁴.

Tradicionalmente conhecido por causar intoxicações em animais de grande porte e acarretar perdas consideráveis na pecuária de países como a Argentina, Brasil, Uruguai e Paraguai, entre outros ⁵⁻⁷, devido à presença de alcalóides pirrolizidínicos, o gênero *Senecio* também é motivo de preocupação na área de saúde pública, uma vez que várias espécies do gênero são utilizadas como medicinais em diferentes países da América Latina (Tabela 1).

A utilização destas plantas na medicina popular permite supor que, além de substâncias potencialmente nocivas, estas espécies contenham

constituintes com propriedades terapêuticas. De fato, segundo a literatura, alguns metabólitos secundários com diferentes atividades biológicas potenciais foram isolados de espécies de *Senecio* ⁸⁻¹⁰, sendo que várias atividades biológicas e farmacológicas foram descritas para extratos brutos obtidos a partir de plantas do gênero ¹¹⁻¹⁴.

Os alcalóides pirrolizidínicos formam uma classe de metabólitos bastante presente em espécies de *Senecio* ¹⁵ e, segundo Trigo *et al.* ¹⁶, podem ser utilizados como marcadores químicos-sistemáticos para a tribo *Senecioneae*. Em recente revisão sobre os alcalóides pirrolizidínicos em espécies de *Senecio* é relatada a presença de 62 diferentes estruturas desta classe de constituintes no gênero ¹⁵. No entanto, embora sejam considerados metabólitos secundários característicos do gênero *Senecio*, os alcalóides pirrolizidínicos não estão presentes em todas as espécies e também têm sido relatados em outros gêneros, como *Symphytum*, *Crotalaria* e *Heliotropium* ¹⁷⁻¹⁹. Além disso, a presença destes consti-

PALAVRAS CHAVE: América Latina, Alcalóides pirrolizidínicos, *Senecio* sp., Seneciose, Toxicidade.

KEY WORDS: Latin America, Pyrrolizidine alkaloids, Seneciosis, *Senecio* sp., Toxicity.

* Autor para o qual a correspondência deverá ser enviada. E-mail: berta@smail.ufsm.br

País	Espécie	Utilização preconizada na medicina popular
Argentina	<i>S. bonariensis</i> Hook. et Arn.	Afecções cutâneas ⁴⁸ Doenças dermatológicas, respiratórias e osteoarticulares ⁴⁹
	<i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less.	Sudorífero, tranqüilizante e tonificante nervoso ⁵⁰
	<i>S. clivicola</i> Wedd.	Cãibras musculares ⁵¹
	<i>S. eriophyton</i> Remy	Digestivo, emenagogo, estimulante e afrodisíaco ¹³
	<i>S. graveolens</i> Wedd.	Nos casos de indisposição causada pela altitude, supressor da tosse, digestivo, emenagogo ²
	<i>S. nutans</i> Sch. Bip.	Doenças respiratórias ⁴⁹
	<i>S. pinnatus</i> Poir. var. <i>pinnatus</i> <i>S. uspallatensis</i> Hook. et Arn.	Como antiofídico e nos casos de dores de cabeça ⁵² Indisposição causada pela altitude, na forma de infusão substituindo o mate ⁴¹
Bolívia	<i>S. cf. canescens</i> (Bonpl.) Cuatrec.	Tosse ⁵³
	<i>S. culcitoides</i> Wedd.	Não especificado ⁵⁴
	<i>S. deferens</i> Griseb.	Dores reumáticas ⁵⁵
	<i>S. graveolens</i> Wedd.	Dor de estômago ⁵³
	<i>S. matthewsii</i> Wedd.	Doenças pulmonares ⁵⁴
	<i>S. rhizomatus</i> Rusby <i>S. smithioides</i> Cabrera	Não especificado ⁵⁴ Dores nas costas ⁵³
Brasil	<i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less.	Externamente como emoliente e “resolutiva”, e internamente, como vermífugo ⁵⁶ Ferimentos da pele (aplicação tópica) ⁵⁷ Propriedades revulsivas ⁴⁸ Processos inflamatórios, dores estomacais e como “regulador sanguíneo” ⁴²
	<i>S. sonchifolius</i> (L.) Moench	Febrífugo, diurético, antiasmático; contra gripe, faringite, amigdalite e afecções das vias urinárias; nos casos de ferimentos, eczemas e pruridos (aplicação tópica) ⁵⁸
Chile	<i>S. adenophyllus</i> Meyen et Walp.	Dor de estômago ⁵⁹
	<i>S. atacamensis</i> Phil.	Para aliviar a indisposição causada pela altitude ⁶⁰ No tratamento de dor de cabeça, dor de estômago e vômito, nos casos de indisposição causada pela altitude, como estimulante da digestão ⁵⁹
	<i>S. chionophilus</i> Phil.	Resfriados ⁹
	<i>S. eriophyton</i> Remy	Balsâmico, estimulante, estomáquico e nos casos de indisposição causada pela altitude ⁵⁹
	<i>S. fistulosus</i> Poepp. ex Less.	Emoliente, purgativo, cardiotônico, diurético, tratamento de tumores, feridas, úlceras e dores de ouvido ⁶¹
	<i>S. graveolens</i> Wedd.	Para aliviar a indisposição causada pela altitude ^{2,62} Emenagogo, digestivo e supressor da tosse ²
	<i>S. nutans</i> Sch. Bip.	Digestivo, emagrecedor, para tosse e resfriado; “para a pressão” e nos casos de dores estomacais ⁵⁹
	<i>S. otites</i> Kunza ex DC	Auxiliar da circulação ⁶¹
	<i>S. papii</i> Ricardo et Martic.	Dor no estômago ⁵⁹
	<i>S. puchii</i> Phil.	Dor de estômago e “para a pressão” ⁵⁹
Colombia	<i>S. formosus</i> Kunth	Não especificado ⁶³
Equador	<i>S. canescens</i> Humb.	Infecções e reumatismo ⁶⁴
	<i>S. reflexus</i> (Kunth) Cuatrec.	Inflamações de ovário, próstata e vaginite ⁶⁵
	<i>S. superandinus</i> Cuatrec.	Inflamações de ovário, próstata e vaginite ⁶⁵
Guatemala	<i>S. cobanensis</i> Coulter.	Reumatismo, contusões, tosse e cãibras ⁶⁶
Honduras	<i>S. chenopodioides</i> HBK.	Dores agudas e crônicas ⁶⁷
México	<i>Senecio</i> sp.	Contra piolhos e no tratamento do couro cabeludo ressecado ⁶⁸
	<i>S. albo-lutescens</i> Sch. Bip.	Hipoglicemiante ^{69,70}
	<i>S. angulifolius</i> DC.	Infecções vaginais ⁷¹
	<i>S. aschenbornianus</i> Schauer	Varizes ⁶⁸

	<i>S. bellidifolius</i> Kunth. (sin. <i>S. vulneraria</i> DC.)	Doenças renais, ulcerações e vaginites ⁷²
	<i>S. candidissimus</i> Greene	Doenças renais e como anti-séptico ⁷³
	<i>S. palmeri</i> A. Gray	Hipoglicemiante ^{69,70}
	<i>S. peltiferus</i> Hemsl.	Hipoglicemiante ^{69,70}
	<i>S. roseus</i> Sch-Bip.	Para "limpar os rins" e abrir o apetite ⁷⁴
	<i>S. salignus</i> DC.	Febres e reumatismo ⁷⁵
		Anti-inflamatório, na prevenção do reumatismo, enxaquecas, nos casos de doenças hepáticas e renais ⁷⁶
Paraguai	<i>S. grisebachii</i> Baker	Infecções fúngicas da pele ¹⁴
Peru	<i>S. calvus</i> Cuatr.	Tosse ⁷⁷
	<i>S. canescens</i> var. <i>canescens</i>	Tosse, bronquite, asma e febre ⁷⁸
	<i>S. culcitoides</i> Schultz-Bip	Tosse, asma, bronquite e doenças respiratórias ^{78,79}
	<i>S. elatus</i> Kunth	Em "rituais de purificação" ⁴⁴
	<i>S. ericaefolius</i> Benth	Tônico geral e cardiotônico ⁴⁴
	<i>S. rhizomatosus</i> Rusby	Depurativo da pele e colerético, no tratamento de feridas e pneumonia ⁷⁸
	<i>S. rudbeckiifolius</i> Meyen & Walp	"Febre intestinal", diarreia e disenteria, hematomas e dores musculares ⁸⁰
	<i>S. serratifolius</i> (Meyen et Walp.) Cuatrec.	Peitoral, no tratamento de asma e outras afecções ⁸¹
	<i>S. tephrosioides</i> Turcz	Tosse e bronquite ⁷⁸
		Afecções respiratórias ⁸²
	<i>S. violaefolius</i> Cabrera	Tosse, asma e doenças respiratórias ⁷⁹

Tabela 1. Principais espécies de *Senecio* utilizadas na medicina popular na América Latina e indicações de usos.

tuintes tóxicos em uma espécie pode variar de acordo com as condições sazonais ⁵, como também ser dependente das agressões por patógenos e/ou herbívoros que esta planta venha a sofrer, uma vez que sua produção e concentração pode aumentar nos tecidos da planta em resposta à agressões externas e estresse sofridos ²⁰.

Os alcalóides pirrolizidínicos foram isolados pela primeira vez em 1885 por Gradsal & Lalous ²¹ e a seneciose, doença ocasionada por estes compostos, foi descrita primeiramente na África do Sul ²². São ésteres de aminoálcoois com um núcleo pirrolizidínico (necina) e ácidos alifáticos (ácidos nécicos) que podem ocorrer na forma de mono, di e diésteres cíclicos ¹⁵.

A doença veno-oclusiva hepática é a manifestação mais freqüente resultante da intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos em humanos ¹⁸. A evidência de que os alcalóides pirrolizidínicos são os agentes tóxicos responsáveis pela doença, provém de numerosos estudos em animais, nos quais o consumo crônico de alcalóides pirrolizidínicos purificados causou as clássicas alterações patológicas associadas a ela ¹⁹.

As relações entre a estrutura e a toxicidade dos alcalóides pirrolizidínicos já foi elucidada, sendo a hepatotoxicidade maior no caso dos diésteres macrocíclicos ²³.

Segundo Prakash *et al.* ¹⁸, o potencial hepa-

totóxico dos alcalóides pirrolizidínicos é determinado por quatro características estruturais mínimas (Fig. 1): um anel 3-pirrolina (1), um ou dois grupamentos hidroxila ligados ao anel pirrolina (2), um ou dois grupamentos esterificados (3) e a presença de uma cadeia ramificada no resíduo ácido(4).

A ativação da toxicidade requer a desidrogenação dos alcalóides pirrolizidínicos, catalisada pelas monooxigenases do citocromo P450 ²⁴, originando de-hidropirrolizidinas, que são considerados os metabólitos tóxicos primários ¹⁸. Estas tem caráter eletrofílico e reagem com componentes teciduais nucleofílicos, como ácidos nucleicos e proteínas ^{15,25}, através de uma adição

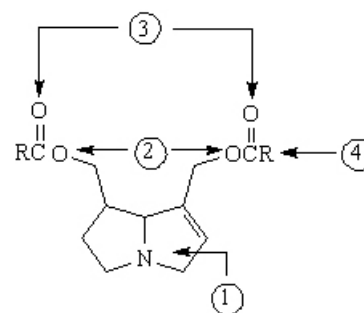


Figura 1. Características estruturais essenciais para a toxicidade dos alcalóides pirrolizidínicos ^{18,31}. Os números correspondem aos itens listados no texto.

de Michael. As de-hidropirrolizidinas também podem sofrer hidrólise, com a formação dos álcoois correspondentes, que são considerados os metabólitos tóxicos secundários e que apresentam uma meia-vida maior que os primeiros, conseqüência de sua menor reatividade (Fig. 2).

Uma vez que o fígado é o órgão responsável pelo metabolismo de xenobióticos, entre eles os alcalóides pirrolizidínicos, ele é o primeiro alvo da patologia relacionada a estes compostos.

Os metabólitos tóxicos primários de muitos alcalóides pirrolizidínicos são suficientemente estáveis e migram do hepatócito para o lumen sinusoidal ²⁶, onde atacam as células endoteliais de revestimento e também podem se ligar às hemácias da circulação sanguínea. Os efeitos relativos imediatos dos metabólitos tóxicos primários são considerados os responsáveis pela lesão dos hepatócitos e das células endoteliais associadas aos vasos sinusoidais e às paredes das veias hepáticas de pequeno calibre, levando à doença veno-oclusiva hepática. As manifestações clínicas em humanos incluem dor epigástrica, distensão abdominal devido à ascite, hepatomegalia e elevação dos níveis séricos da transaminase ^{27,28}.

Metabólitos de estrutura pirrólica com uma meia-vida especialmente longa também podem chegar aos pulmões e ao coração, onde causam lesões às macromoléculas destes órgãos. As mudanças iniciais aparecem na vascularização pulmonar, incluindo trombos em vasos, inflamação aguda e espessamento da parede, levando à oclusão. Estes efeitos, juntamente com a fibrose do septo intra-alveolar levam à hipertensão pulmonar. O resultado do fluxo sanguíneo pulmonar comprometido é o aumento do trabalho do ventrículo direito, causando a sua hipertrofia e,

eventualmente, levando à insuficiência cardíaca congestiva ¹⁸.

Um dos aspectos relevantes relacionados à intoxicação por alcalóides pirrolizidínicos, é o aumento da sua toxicidade, provocado por substâncias indutoras de enzimas do citocromo P450, como por exemplo o fenobarbital ²⁹. Também foi constatado que dietas pobres em proteínas aumentam os efeitos tóxicos dos alcalóides pirrolizidínicos ³⁰. Por outro lado, a formação de metabólitos tóxicos é atenuada pela administração concomitante de aminoácidos contendo enxofre, como metionina e cisteína ²³.

Quanto à carcinogenicidade dos alcalóides pirrolizidínicos para seres humanos, não há consenso na literatura. Para Prakash *et al.* ¹⁸ existem indícios de que os hepatócitos humanos sejam resistentes à ação potencialmente genotóxica dos alcalóides pirrolizidínicos nas doses em que estes podem causar lesões nos animais. No entanto, Hänsel *et al.* ³¹ citam a ocorrência endêmica de câncer hepático entre os bantos na África, em decorrência do consumo de plantas medicinais contendo esta classe de constituintes.

A literatura também traz evidências da ação teratogênica dos alcalóides pirrolizidínicos em seres humanos, uma vez que relata um caso de doença veno-oclusiva em recém-nascido cuja mãe consumia chá de uma planta contendo estes compostos ³².

Alguns casos de intoxicações fatais em seres humanos foram relatados na literatura devido ao consumo de espécies de *Senecio* contendo alcalóides pirrolizidínicos ^{33,34}. Também foram encontrados vários casos de doença veno-oclusiva hepática, relacionados ao consumo de espécies de *Senecio*, que não levaram ao óbito ³⁵⁻³⁸.

A doença veno-oclusiva hepática foi endêmi-

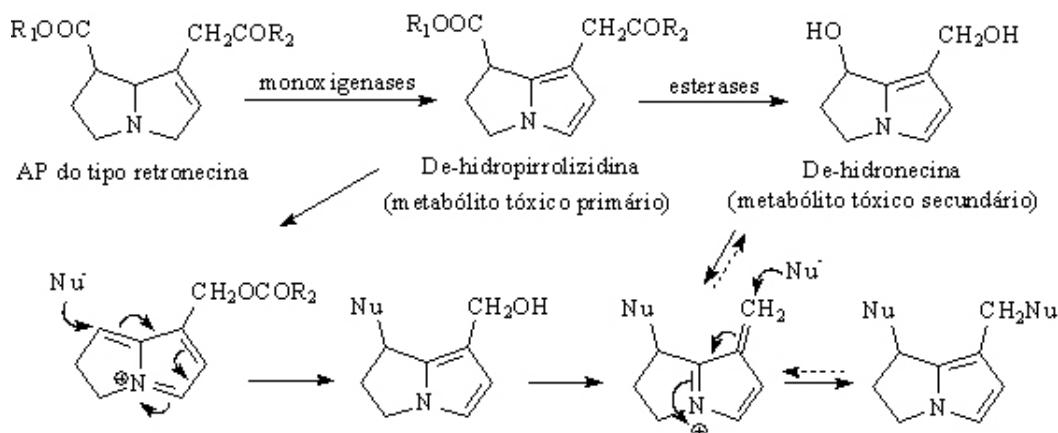


Figura 2. Rota metabólica responsável pela toxicidade dos alcalóides pirrolizidínicos ^{18,31}. (AP = alcalóide pirrolizidínico; Nu = compostos nucleofílicos).

ca em regiões da América do Sul durante parte do século passado ³⁹, mas os casos tem diminuído com a melhoria na educação e a identificação adequada das espécies vegetais. No entanto, casos esporádicos ainda são relatados ¹⁸.

Com a ocorrência de intoxicações agudas por alcalóides pirrolizidínicos em humanos, estima-se que cerca de 20% dos indivíduos cheguem ao óbito e que cerca de 50% recuperem-se completamente dentro de poucas semanas. Dos indivíduos restantes, cerca de 20% parecem estar clinicamente recuperados, mas podem desenvolver doença veno-oclusiva hepática crônica e cirrose após alguns anos. Outros desenvolvem doença veno-oclusiva sub-aguda, que pode regredir ou progredir, levando inclusive à cirrose ^{18,27}.

Para seis das quarenta e seis espécies de *Senecio* citadas na Tabela 1 já foi descrita a presença de alcalóides pirrolizidínicos: *Senecio bonariensis* ⁴⁰, *S. uspallatensis* ⁴¹, *S. brasiliensis* ⁴², *S. grisebacchi* ⁴³, *S. elatus* ⁴⁴ e *S. tephrosioides* ¹⁹. Para duas destas espécies, *S. brasiliensis* e *S. tephrosioides*, existem relatos de doença veno-oclusiva hepática em humanos. No caso de *Senecio brasiliensis* é relatado um caso da doença em paciente de 2 anos e 5 meses de idade, causada pelo uso crônico de chás das folhas desta espécie na profilaxia da gripe ²⁸. Já para *Senecio tephrosioides*, é relatada a doença em uma mulher de 38 anos de idade, provocada pelo consumo ocasional das folhas desta espécie em infusão, durante alguns anos, no tratamento da tosse ¹⁹.

Os casos de doença veno-oclusiva hepática associados à ingestão de plantas contendo alcalóides pirrolizidínicos forneceram evidências de que doenças subjacentes, estado nutricional do paciente e o uso concomitante de fármacos hepatotóxicos aumentam a probabilidade do desenvolvimento desta patologia ²³.

Como o acesso às plantas medicinais é irrisório e barato, e uma vez que a toxicidade dos alcalóides pirrolizidínicos está bem documentada, estes compostos caracterizam um sério risco à saúde de populações humanas, que são expostas a intoxicações quando plantas que os contêm são consumidas por via oral. Esta constatação levou diferentes países, entre eles o Canadá, a Alemanha, os Estados Unidos, a Grã-Bretanha e o Brasil, a restringirem o uso do confrei (*Symphytum officinale* L.), outra espécie medicinal contendo alcalóides pirrolizidínicos ^{23,45,46}.

A literatura relata que, entre outros fatores, a via de administração pode afetar enormemente a resposta à toxicidade ²³. Desta forma, o uso externo destas plantas é bem mais seguro que seu uso interno; no entanto, a absorção de alcalóides pirrolizidínicos pela pele pode ocorrer, principalmente se esta estiver lesionada ou inflamada ⁴⁷, podendo representar um risco para a saúde, ainda mais se o uso for prolongado e/ou a quantidade utilizada for significativa.

Através da análise das 46 espécies de *Senecio* utilizadas como medicinais na América Latina (Tabela 1), foi constatado que apenas 5 são preconizadas exclusivamente para uso externo enquanto que, para outras 9, são citados os usos interno e externo.

Devido aos efeitos nocivos potenciais de plantas contendo alcalóides pirrolizidínicos, entre elas as espécies de *Senecio*, é necessária a atenção dos órgãos de vigilância sanitária dos diferentes países, visando proibir a utilização destas plantas para uso interno. Também se faz necessário um trabalho continuado de divulgação das informações pertinentes junto aos profissionais da saúde, líderes de comunidades e à população em geral, com o objetivo de prevenir novos casos de intoxicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matzenbacher, N.I. (1998) "O Complexo "Senecionioide" (Asteraceae - Senecionae) no Rio Grande do Sul Brasil". Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Botânica, UFRGS, Tese.
2. Pérez, C., A.M. Agnese & J.L. Cabrera (1999) *J. Ethnopharmacol.* **66**: 91-6.
3. Urzúa, A. & L. Andrade (2001) *Biochem. Syst. Ecol.* **29**: 865-7.
4. Cabrera, A.L. & R.M. Klein (1975) "Compostas" em "Flora Ilustrada Catarinense" (P.R., Reitz), Herbário Barbosa Rodrigues, Itajaí, pág. 136.
5. Habermehl, G.G., W. Martz, C.H. Tokarnia, J. Döbereiner & M.C. Mendez (1988) *Toxicon* **26**: 275-86.
6. Krebs, H.C., T. Carl & G.G. Habermehl (1996) *Phytochemistry* **43**: 1227-9
7. Ilha, M.R.S., A.P. Loretto, S.S. Barros & C.S.L. Barros (2001) *Pesq. Veter. Brasil.* **21**: 123-38.
8. Loyola, L.A., S. Pedreros & G. Morales (1985) *Phytochemistry* **24**: 1600-2.
9. Gu, J.Q., Y. Wang, S.G. Franzblau, G. Montenegro & B.N. Timmermann (2004) *J. Nat. Prod.* **67**: 1483-7.

10. Reina, M., M. Nold, O. Santana, J.C. Orihuela & A. González-Coloma (2002) *J. Nat. Prod.* **65**: 448-53.
11. Pascual-Villalobos, M.J. & A. Robledo (1999) *Biochem. Syst. Ecol.* **27**: 1-10.
12. Liu, F. & T.B. Ng (2000) *Life Sci.* **66**: 725-35.
13. Hnatyszyn, O., V. Moscatelli, J. Garcia, R. Rondina, M. Costa, C. Arranz, A. Balaszczuk, G. erraro & J.D. Coussio (2003) *Phytomedicine* **10**: 669-74.
14. Portillo, A., R. Vila, B. Freixa, T. Adzet & S. Cañigueral (2001) *J. Ethnopharmacol.* **76**: 93-8.
15. Silva, C.M., A.A. Bolzan & B.M. Heinzmann (2006) *Quím. Nova* **29**: 1047-53.
16. Trigo, J.R., I.R. Leal, N.I. Matzenbacher & T.M. Lewinsohn (2003) *Biochem. Syst. Ecol.* **31**: 1011-22.
17. Smith, L.W. & C.C.J. Culvenor (1981) *J. Nat. Prod.* **44**: 129-52.
18. Prakash, A.S., T.N. Pereira, P.E.B. Reilly & A.A. Seawright (1999) *Mutat. Res.* **443**: 53-67.
19. Tomioka, M., F. Calvo, A. Siguas, L. Sánchez, E. Nava, U. García, M. Valdivia & E. Reátegui (1995) *Rev. Gastroenterol. Peru* **15**: 299-302.
20. Gera Hol, W.H., M. Macel, J.A. Van Veen & E. Van Der Meijden (2004) *Basic Appl. Ecol.* **5**: 253-60.
21. Romero, A., P. Zeinsteger, P. Teibler, M. Montenegro, R.R. De Torrent, E. Rios & O.A. De Pérez (2001-2002) *Rev. Vet.* **12/13**: 15-8.
22. Wilmont, F.C. & G.W. Robertson (1920) *Lancet* **1**: 48-9.
23. Rode, D. (2002) *Trends Pharmacol. Sci.* **23**: 497-9.
24. Castagnoli Jr. N., J.M. Rimoldi, J. Bloomquist & K.P. Castagnoli (1997) *Chem. Res. Toxicol.* **10**: 924-40.
25. Grasse, L.D., M.W. Lamé & H.J. Segall (1985) *Toxicol. Letters* **29**: 43-9.
26. Mattocks, A.R. & R. Jukes (1990) *Chem- Biol. Interac.* **76**: 19-30.
27. Larrey, D. (1994) *Presse Med.* **23**: 691-3.
28. Magnabosco, E.M., M.L. Rivera, I.R. Prolla, Y.M. De Verney & E.S. De Mello (1997) *J. Pediatr.* **73**: 115-8.
29. Stickel, F., E. Patsenker & D. Schuppan (2005) *J. Hepatol.* **43**: 901-10.
30. Schoental, R. (1968) *Cancer Res.* **28**: 2237-46.
31. Hänsel, R., O. Sticher & E. Steinegger (1999) *"Pharmakognosie- Phytopharmazie"*. 6 Aufl. Berlin, Springer, págs. 960-4.
32. Roulet, M., R. Laurini, L. Rivier & A. Calame (1988) *J. Pediatr.* **112**: 433-6.
33. Fox, D.W., M.C. Hart, P.S. Bergeson, P.B. Jarrett, A.E. Stillman & R.J. Huxtable (1978) *J. Pediatr.* **93**: 980-2.
34. Liddell, J.R. & Logie, C.G. (1993) *Phytochem.* **34**: 1629-31.
35. González, G.T., E. Rojas Villamil & G. Arango Uribe (1997) *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Exact. Fís. Nats.* **21**: 35-56.
36. Stillman, A.S., R. Huxtable, P. Consroe, P. Kohnen & S. Smith (1977) *Gastroenterol.* **73**: 349-52.
37. Ortiz, C.A., E.C. Valades, P.M. Blanco, J.S. Santamaría, J.M.G. Campillejo & T.R. Tellez (1995) *Gastroenterol. Hepatol.* **18**: 413-6.
38. Ridker, P.M., S. Ohkuma, W.V. McDermott, C. Trey & R.J. Huxtable (1985) *Gastroenterol.* **88**: 1050-4.
39. Brás, G., D.B. Jelliffe & K.L. Stuart (1954) *Arch. Pathol.* **57**: 285-300.
40. Paiva, J.A., L.E.S. Barata & J.R. Trigo (2004) *Biochem. Syst. Ecol.* **32**: 1219-22.
41. Pestchanker, M.J., M.S. Ascheri & O.S. Giordano (1985) *Phytochem.* **24**: 1622-4.
42. Toma, W., J.R. Trigo, A.C.B. De Paula & A.R.M.S. Brito (2004) *J. Ethnopharmacol.* **95**: 345-51.
43. Hirschmann, G.S. & C. Céspedes (1986) *J. Ethnopharmacol.* **17**: 195-6.
44. De Feo, V. (2003) *J. Ethnopharmacol.* **85**: 243-256.
45. Brasil (1992) Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria SNVS nº 19 de 30.1.1992, Proíbe o uso de confrei (*Symphytum officinale* L.) em preparações para uso interno. In: "Boletim do Sobravime", Vol. 5, pág. 2, nov./dez. 1991 e jan. 1992.
46. Rates, S.M.K. (2001) *Toxicol.* **39**: 603-13.
47. Chojkier, M. (2003) *J. Hepatol.* **39**: 437-46.
48. Zeinsteger, P., A. Romero, P. Teibler, M. Montenegro, E. Rios, E.M. Ciotti, O. Acosta De Perez & N. Jorge (2003) *Rev. Invest. Agropec.* **32**: 125-36.
49. Martinez, M.R. & M.L. Pochettino (2004) *Zonas Áridas* **8**: 19-32.
50. Manfred, L. (1947) "Siete mil recetas botánicas a base de mil trescientas plantas medicinales" Editora Kier, Buenos Aires, Vol. 1, pág. 697.
51. Hilgert, N.I. (2001) *J. Ethnopharmacol.* **76**: 11-34.
52. Carrizo, E.V., M.O. Palácio & L.D. Roic (2002) *Dominguezia* **18**: 26-35.
53. Macía, M.J., E. García & P.J. Vidaurre (2005) *J. Ethnopharmacol.* **97**: 337-50.
54. Abdel-Malek, S., J.W. Bastien, W.F. Mahler, Q. Jia, M.G. Reinecke, W.E. Robinson Jr, Y. Shu & J. Zalles-Asin (1996) *J. Ethnopharmacol.* **50**: 157-66.
55. Bourdy, G., L.R. Chavez De Michel & A. Roca-Coulthard (2004) *J. Ethnopharmacol.* **91**: 189-208.
56. Coimbra, R. (1958) "Notas de Fitoterapia: Catálogo dos dados principais sobre plantas utilizadas em Medicina e Farmácia" (E.D. da Silva, rev.), L.C.S.A., Rio de Janeiro, 2 ed., pág. 349.

57. Visbiski, V.N., P.H. Weirich Neto & A.L. Santos (2003) *Publ. UEPG Ci. Exatas Terra* **9**: 13-20.
58. Lorenzi, H. & F.J. A. Matos (2002) "Plantas Mediciniais no Brasil Nativas e Exóticas", Instituto Plantarum, Nova Odessa, SP, pág. 161.
59. Villagrán, C., M. Romo & V. Castro (2003) *Chungara: Rev. Antropol. Chil.* **35**: 73-124.
60. Morales, G., P. Sierra, L.A. Loyola & J. Borquez (2000) *Bol. Soc. Chil. Quím.* **45**: 601-4.
61. Sánchez, M.R. (2001) "Folklore médico de Chile", Ediciones del Orfebre, Santiago, Vol. 1, pág. 24.
62. Loyola, L.A., S. Pedreros & G. Morales (1985) *Phytochemistry* **24**: 1600-2 .
63. Caro, S.A. (2004) *Lyonia* **7**(2): 89-104.
64. Abdo, S., M. De Bernardi, G. Marinoni, G. Mellerio, S. Samaniego, G. Vidari & P.V. Finzi (1992) *Phytochemistry* **31**: 3937-41.
65. Buitrón, X. (1999) "Ecuador: Uso y comercio de plantas medicinales, situación actual y aspectos importantes para su conservación", Anexo 1, TRAFFIC International, disponível em <http://www.traffic.org/ecuador/>.
66. Thillet, B. (2003) "Tierras municipales en Guatemala: un desafío para el desarrollo local sostenible" Editora FLACSO, Guatemala, pág. 296.
67. Lentz, D.L., A.M. Clark, C.D. Hufford, B. Meurer-Grimes, C.M. Passreiter, J. Cordero, O. Ibrahimy & A.L. Okunade (1998) *J. Ethnopharmacol.* **63**: 253-63.
68. Nava, R.F. & D.R. Zamora (2001) *Polibotánica* **12**: 1-40.
69. Andrade-Cetto, A. & M. Heinrich (2005) *J. Ethnopharmacol.* **99**: 325-348.
70. Hernandez-Galicia, E, A. Aguilar-Contreras, L. Aguilar-Santamaria, R. Roman-Ramos, A.A. Chavez-Miranda, L.M. Garcia-Vega, J.L. Flores-Saenz & F.J. Alarcon-Aguilar (2002) *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **45**: 118-24.
71. Navarro García, V.M., A. Gonzalez, M. Fuentes, M. Aviles, M.Y. Rios, G. Zepeda & M.G. Rojas (2003) *J. Ethnopharmacol.* **87**: 85-8.
72. Heinrich, M., M. Robles, J.E. West, B.R.O. Montellano & E. Rodriguez (1998) *Rev. Pharmacol. Toxicol.* **38**: 539-65.
73. Bah, M., R. Bye & R. Pereda-Miranda (1994) *J. Ethnopharmacol.* **43**: 19-30.
74. Pérez, L.C.N. & S.A. Reyes (2002) *Polibotánica* **14**: 67-84.
75. Usher, G. (1974) "A Dictionary of plants used by man", Tinling Press, Londres, pág. 534.
76. Domínguez, M., A. Nieto, J.C. Marin, A. Keck, E. Jeffery & C.L. Céspedes (2005) *J. Agric. Food Chem.* **53**: 5889-95.
77. Angeles, C.T., D.I. Fukusaki & P.M. Díaz (2001) "Pruebas fitoquímicas y biológicas de algunas especies de Senecio del Parque Nacional Huascarán (Ancash-Peru)" em "Anales Científicos UNALM" (H.V. Cadima, ed.), Editorial Agraria, Lima, nº 47, págs. 37-47. Disponível em: <http://tumi.lamolina.edu.pe/anales.htm>.
78. Hammond, G.B., I.D. Fernández, L.F. Villegas & A.J. Vaisberg (1998) *J. Ethnopharmacol.* **61**: 17-30.
79. Rojas, R., B. Bustamante, J. Bauer, I. Fernández, J. Albán & O. Lock (2003) *J. Ethnopharmacol.* **88**: 199-204.
80. López-Giraldo, J.D., C. Cárdenas, N.M. Chávez, I. Salcedo & Y. Torreblanca (2000) "An experience for learning Andean biodiversity contents included on the elementary school curriculum". Procedente do Simpósio Internacional "BioEd 2000: The Challenge of the Next Century", Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN), Paris, França. Disponível em: http://www.iubs.org/cbe/cbe_paper_index.html.
81. Rivera, P.E.B. (2004) *Boletín CSI (Lima)* **51**: 7-8.
82. Alzamora, L., L. Morales, L. Armas & G. Fernández (2001) *An. Fac. Med. (Lima)* **62**: 156-61.