



Farmacologia e Toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*

Ana Lúcia T. G. Ruiz,^{*,1,2} Denise Taffarello,^{1,2} Vanessa H. S. Souza,¹ João E. Carvalho¹

¹Divisão de Farmacologia e Toxicologia, Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, Universidade Estadual de Campinas, 13083-970 Campinas-SP, Brasil,

²Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 2415, 05508-900 São Paulo-SP, Brasil

RESUMO: Um grande número de espécies com uso medicinal tradicional ainda continua sem comprovação da eficácia e da segurança de seu uso. Este artigo apresenta uma pequena revisão sobre os trabalhos publicados com boldo (*Peumus boldus*) e carqueja (*Baccharis genistelloides*). Os estudos farmacológicos realizados com *P. boldus* e *B. genistelloides* comprovam várias das atividades atribuídas popularmente a esses chás, além de correlacionarem esses efeitos a compostos puros, isolados a partir desses extratos. Já os estudos toxicológicos sugerem que o chá de boldo deve ser consumido com moderação e cuidado, principalmente no primeiro trimestre da gravidez (indícios de teratogenia) e no uso por tempo prolongado (indícios de hepatotoxicidade), enquanto o consumo do chá de carqueja deve ser proibido para gestantes (risco comprovado de aborto) e para pacientes que utilizam drogas para tratamento de problemas pressóricos (ação hipotensora). Estes relatos reforçam a necessidade de um maior conhecimento sobre as plantas medicinais utilizadas popularmente, não apenas para a confirmação das atividades descritas pelo uso tradicional, mas também para que o uso seguro seja estabelecido.

Unitermos: Monimiaceae, Asteraceae, boldo do Chile, carqueja, chás, gravidez, boldina, capacidade antioxidante.

ABSTRACT: “Pharmacology and toxicology of *Peumus boldus* and *Baccharis genistelloides*”.

There are a great number of medicinal plants without any scientific confirmation about their efficacy and safety. This paper is a short review about two medicinal plants, “boldo do chile” (*Peumus boldus*) and “carqueja” (*Baccharis genistelloides*). Pharmacological studies have confirmed several popular indications for *P. boldus* and *B. genistelloides*, besides have established a relationship between isolated compounds from these extracts and the pharmacological effects observed. On the other hand, toxicological researches have pointed out that *P. boldus* tea should not be consumed during a long period (potential hepatotoxicity) and by pregnant, especially during the first three months. Moreover, *B. genistelloides* tea must be prohibited for pregnant because of confirmed abortive action, and for patients using medicines for blood pressure disorders. These studies point out the continuous necessity of more studies about medicinal plants; only with this knowledge it will be possible a safe and efficient use.

Keywords: Monimiaceae, Asteraceae, Boldo do Chile, carqueja, teas, pregnancy, boldine, antioxidant capacity.

INTRODUÇÃO

O potencial das plantas como fonte de novas drogas ainda oferece grande campo para investigação científica, pois das cerca de 250 000 a 500 000 espécies conhecidas, uma pequena porcentagem já foi investigada fitoquimicamente e apenas uma fração destas já foi avaliada quanto ao potencial farmacológico (Rates, 2001). Mesmo entre as plantas com uso medicinal tradicional ainda há um grande percentual que não foi objeto de estudo visando a comprovação da eficácia e da segurança de seu uso (Cordell & Colvard, 2005).

Este artigo pretende apresentar uma pequena revisão sobre os estudos já realizados com duas

espécies muito utilizadas na medicina popular, o boldo e a carqueja, procurando enfatizar os efeitos benéficos já comprovados e as limitações de uso recomendadas pelos efeitos tóxicos evidenciados em estudos animais.

Assim, boldo (*Peumus boldus*) é uma espécie arbórea, pertencente à família Monimiaceae e nativa das regiões central e sul do Chile, onde ocorre abundantemente. Suas folhas são usadas na medicina popular para tratamento de problemas digestivos e hepáticos. Além do uso popular, preparações a base de boldo são descritas em vários textos farmacognósticos oficiais, como Martindale Extra Farmacopéia e as farmacopéias oficiais do Brasil, Chile, Alemanha, Portugal, Romênia, Espanha e Suíça. O boldo é também

empregado na medicina homeopática (Speisky & Cassels, 1994; Brandão et al., 2006; Agra et al., 2007).

Baccharis genistelloides, popularmente conhecida como Carqueja, pertence à família Asteraceae e apresenta-se como um subarbusto ereto, ramoso e glabro, com até 80 cm de altura. Originária da América do Sul é cultivada principalmente no Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai (Corrêa, 1926-1978). O chá é utilizado popularmente no tratamento de problemas hepáticos, digestivos, malária, úlceras, diabetes, anemia, diarreia, inflamações urinárias, amidalite, verminoses, mal de Hansen (Verdi et al., 2005), hipercolesterolemia, disfunção erétil, infertilidade feminina, reumatismo (Alonso, 1998), além do uso como agente abortivo (Suttisri et al., 1994). A carqueja encontra-se registrada na Farmacopéia Nacional Argentina em sua VI edição (Alonso, 1998).

Composição química

Boldo

As folhas de boldo contêm entre 0,4 e 0,5% de alcalóides pertencentes à classe dos benzoquinolínicos, sendo boldina o principal alcalóide, representando cerca de 12 a 19% do conteúdo total de alcalóides (O'Brien et al., 2006). Um resultado diferente foi obtido por Pietta et al. (1988) que encontraram o alcalóide boldina como minoritário em extratos comerciais de boldo. A maioria dos estudos realizou o doseamento de alcalóides em extrato alcoólico (metanol ou etanol) ou hidro-alcoólico, obtido por maceração das folhas secas (Pietta et al., 1988; Speisky & Cassels, 1994; O'Brien et al., 2006).

As folhas apresentam ainda taninos, óleo essencial, flavonóides e glicolipídios (Mendes et al., 2006). A maioria dos relatos sobre a composição do óleo essencial aponta ascaridol como o principal componente (Vogel et al., 1999); porém Vila et al. (1999) obtiveram um óleo contendo limoneno como o componente majoritário, enquanto ascaridol correspondeu a 1% do total de terpenóides. Os autores atribuem essa alteração à existência de diferentes variedades de *P. boldus*.

A presença de compostos fenólicos e metais pesados, assim como sua quantificação, no chá de *P. boldus* foi reportada por Lima et al. (2004) e Schwanz et al. (2008), respectivamente. Os autores relataram que, após 10 min de infusão de um sachê de folhas de *P. boldus* (1 g) em 250 mL de água fervente, o teor de fenólicos totais foi de 65,96 mg de catequina por grama de folhas. Schmeda-Hirschmann et al. (2003) relataram um teor de catequina no chá de boldo de 2,25%, enquanto o de alcalóides totais, em equivalente de boldina, foi de 0,06%, resultando em uma relação média entre catequina e boldina de 37:1.

Carqueja

O álcool monoterpênico carquejol e seu éster acetato são os principais componentes encontrados no óleo essencial da carqueja; em menor quantidade encontram-se cariofileno, nerodilol, *cis*-cariofileno, elemeno, guaieno, cadieno, pineno, aromandedreno (Kuroyanagi et al., 1985; Verdi et al., 2005). Nos extratos hidro-metanólico e metanólico das partes aéreas foram encontrados flavonóides, sesquiterpenos e diterpenos (Tabela 1).

Farmacologia

Boldo

Os estudos farmacológicos encontrados, em sua maioria, descrevem as atividades observadas para o alcalóide boldina, descrito como o principal componente do chá de boldo.

Jiménez et al. (2000) realizaram alguns experimentos *in vitro* e *in vivo* a fim de conhecer melhor a farmacocinética da boldina. Eles descreveram que tanto após administração oral quanto intravenosa, a concentração plasmática de boldina decai rapidamente, indicando aparentemente uma cinética de primeira ordem. Quando administrada por via oral, a boldina foi rapidamente absorvida (30 min) e concentrada preferencialmente no fígado, sendo encontradas concentrações substancialmente menores no coração e no cérebro.

O extrato bruto de boldo, assim como suas frações ricas em alcalóides e em flavonóides, foi avaliado quanto à sua capacidade antioxidante *in vitro*. Os resultados indicam que a capacidade antioxidante observada para o extrato bruto deve-se principalmente à presença de flavonóides (Quezada et al., 2004).

A capacidade antioxidante da boldina parece estar relacionada com a habilidade em sequestrar radicais hidroxila e peroxila (Youn et al., 2002). Através de um mecanismo de ação antioxidante, a boldina mostrou-se capaz de atenuar a inativação do citocromo P450_{2E1} humano e de inibir a peroxidação de lipídios em microsossomos hepáticos tratados com agentes redutores (Kringstein & Cederbaum, 1995), de atenuar o desenvolvimento de diabetes por estreptozotocina em ratos (Jang et al., 2000) e de proteger células vermelhas da clivagem hemolítica induzida *in vitro* por 2,2'-azobis-(2-amidinopropano) (Jiménez et al., 2000).

Reiniger et al. (1999a) avaliaram a interação entre tintura de boldo e boldina com rádio-fármacos, no caso um isótopo de tecnécio (^{99m}Tc) muito utilizado na clínica médica. Uma técnica muito empregada para diagnóstico, baseia-se na ligação desse isótopo às hemácias do paciente e requer a presença de um agente redutor, como por exemplo, um sal de estanho. Os autores observaram em experimentos *in vitro* que, provavelmente por causa da capacidade antioxidante, a associação boldo/rádio-fármaco aumentou ligeiramente

os níveis de hemácias ligadas ao tecnécio (Reiniger et al., 1999a) assim como preveniu os efeitos letais do estanho (Reiniger et al., 1999b).

Santanam et al. (2004) avaliaram a boldina e um derivado semi-sintético quanto ao seu potencial antioxidante em modelos de oxidação *in vitro* e *in vivo*. Nesses experimentos a boldina foi capaz de diminuir a oxidação *in vivo* da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e que, nos estudos em camundongos LDL_R^{-/-}, a administração de boldina ou de seu derivado (1 mg/kg ao dia), durante 12 semanas, foi capaz de diminuir a formação de lesões aterogênicas, quando comparados aos grupos controles.

Inibição da agregação plaquetária *in vitro* em amostras de sangue humano e de coelhos (Basila & Yuan, 2005), além de atividade antiinflamatória (Backhouse et al., 1994; Barbosa-Filho et al., 2006), foi observada para os alcalóides boldina e secoboldina. Em estudos *ex vivo* com diafragma e nervo frênico, isolados de camundongos, Kang et al. (1998) observaram que a boldina bloqueia a junção neuromuscular provavelmente por interação direta com o receptor nicotínico pós-sináptico da acetilcolina.

Já o óleo essencial, obtido por hidrodestilação das folhas de *P. boldus*, apresentou atividade antibacteriana contra *Streptococcus pyogenes* (UC SP1), *Micrococcus* sp. (UC M3), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (UC BS2) (Vila et al., 1999) e antifúngica contra diversas espécies de *Candida* (Lima et al., 2006).

Carqueja

O efeito antiartrítico do extrato aquoso da *Baccharis genistelloides*, preparado por infusão, foi demonstrado em modelo de artrite induzida por colágeno *in vivo*. Os resultados demonstraram uma redução drástica do desenvolvimento da doença com diminuição da migração, ativação e proliferação de linfócitos para o local da lesão. Esses efeitos foram atribuídos aos flavonóides presentes no extrato (Coelho et al., 2004).

A ação citoprotetora dos extratos aquoso, etanólico, diclorometânico e hexânico de *B. genistelloides* foi avaliada em modelo de úlcera induzida por etanol. Os resultados indicaram que o extrato hexânico promoveu citoproteção gástrica, inibindo as úlceras em 64,3% enquanto o extrato aquoso inibiu em 52,8%, ambos comparados à inibição de 85,7% do controle (Atropina) (Gonzales et al., 2000). Em outro estudo, o extrato aquoso das partes aéreas diminuiu a produção de ácido gástrico e inibiu a indução de lesões por estresse ou por etanol em ratos, além de relaxar a musculatura lisa intestinal (Torres et al., 2000).

Ações antiinflamatória, hepatoprotetora e colagoga do extrato aquoso da carqueja foram relacionadas à presença de flavonóides, em especial hispidulina. Em modelos de úlcera induzida por

indometacina, o chá da *B. genistelloides* reduziu as lesões ulcerativas produzidas por esse antiinflamatório. As lactonas sesquiterpênicas presentes na carqueja apresentaram atividade inibitória contra *Schistosoma mansoni* e *Tripanossoma cruzi*, enquanto o flavonóide genkawanina (extrato etanólico, 5mg/mL) apresentou atividade antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Micrococcus luteus* (Alonso, 1998). Já o extrato aquoso de *B. genistelloides* demonstrou efeito antiviral contra os vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) e de estomatite vesicular (VSV) (Abad et al., 1999).

Estudos preliminares com várias espécies de *Baccharis* indicaram resultados promissores em leucemia, mostrando uma promissora linha de investigação (Alonso, 1998).

Quanto ao efeito anti-hiperglicemiante do extrato da carqueja, estudos em camundongos, com diabetes induzida por estreptozotocina, tratados durante 7 dias, duas vezes ao dia (2000 mg/Kg) com a fração aquosa do extrato etanólico de *B. trimera*, demonstraram efeito anti-hiperglicemiante relevante (Oliveira et al., 2005; Barbosa-Filho et al., 2005). Resultado semelhante ao obtido por Coelho et al. (2004), que trataram ratos saudáveis com o extrato aquoso de *B. genistelloides* (4,2 mg/Kg, 37dias) e observaram uma redução não apenas na glicemia, mas também nos níveis séricos de triglicérides.

Toxicologia

Boldo

Gielen & Goossens (2001) relataram a ocorrência de um caso de dermatite alérgica ocupacional por boldo em um farmacêutico, entre os 33 casos por eles registrados no período de 1978 a 2001. Já Monzón et al. (2004) descreveram o caso de reação anafilática em um homem de 30 anos, com histórico de rinoconjuntivite alérgica a pólen, após a ingestão do chá de boldo. Quando o paciente já havia se recuperado totalmente, os médicos administraram o chá de boldo (250 mL, v.o.) e, meia hora depois, ele voltou a apresentar prurido na faringe e disfonia, prontamente revertidos com administração de adrenalina subcutânea.

Quanto às interações medicamentosas, Izzo et al. (2005) descreveram, em um recente artigo de revisão, o caso de um paciente em tratamento com varfarina, que após o consumo de boldo, apresentou um aumento do efeito anticoagulante. A interação boldo/varfarina foi confirmada, pois a ação anticoagulante do varfarina voltou aos níveis normais com a interrupção da ingestão de boldo e foi intensificada com a readministração de boldo ao paciente.

Um relato de hepatotoxicidade atribuído ao consumo de extrato de boldo foi descrito por Piscaglia et al. (2005). Um homem de oitenta e dois anos apresentou

Tabela 1. Princípios presentes em extratos de *Baccharis genistelloides*¹.

Extrato	Fração	Composto
Hidro-Metanólico	Et ₂ O	15,16-Epoxi-18-hidroxi-15-metoxi-ent-cleroda-3-eno
		15,16-Epoxi-7 α ,18-diidroxi-15-metoxi-ent-cleroda-3-eno
		15,16-Epoxi-7 α ,18-diidroxi-15-oxo-ent-cleroda-3-eno *
		7 α ,15,18-Triidroxi-ent-cleroda-3-eno *
		15,16-Diacetoxi-7 α ,18-diidroxi-ent-cleroda-3-eno *
	EtOAc	espatulenol
		<i>trans</i> -fitol
		eupatorina
		5,49-diidroxi-6,7-dimetoxiflavona (cirsimaritina)
		Flavonoides
Metanólico	AcOEt	Eupatorina
		Cirsimaritina
		Cirsiliol
		Apigenina
		Eriodictiol

1. Suttisri et al., 1994; Kuroyanagi et al., 1985; * novos neo-clerodane isolados das partes aéreas da *B. genistelloides*.

aumento nos níveis de transaminases e α -glutamil transferase após consumo de um laxante contendo extrato de folhas de boldo. Com a parada do uso do laxante, os níveis de transaminases voltaram ao normal em duas semanas enquanto o nível de α -glutamil transferase normalizou-se em seis meses. A correlação entre o extrato de boldo e o efeito observado foi estabelecida, pois o paciente já tomava esse laxante há alguns anos e os níveis das enzimas hepáticas só se alteraram quando a fórmula do produto foi alterada, incluindo o extrato de boldo.

Uma avaliação toxicológica do extrato hidroetanólico das folhas de *P. boldus* foi realizada por Almeida et al. (2000). Após tratar ratas prenhes com extrato hidroetanólico de boldo e com boldina (800 mg/kg, v.o., dose única) os autores observaram efeitos teratogênicos e abortivos em ambos os grupos tratados. Nesse mesmo trabalho, ratos machos tratados por via oral, durante 90 dias, com o extrato bruto e com boldina apresentaram aumento significativo nos níveis séricos de colesterol e de transaminases e uma redução nos níveis de bilirrubina total, glicose e uréia já a partir do trigésimo dia de ingestão do extrato de boldo.

Carqueja

O principal efeito tóxico relatado para *B. genistelloides* é a indução de aborto, relatada popularmente e comprovada experimentalmente em animais, sendo atribuída a uma ação uterotônica (Gupta,

1995; Alonso, 1998).

Estudos de toxicidade aguda e dose repetida em ratos (machos e fêmeas), com diferentes doses de extrato aquoso obtido por infusão, indicaram a ausência de alterações significativas do perfil hematológico assim como dos marcadores de funções hepática e renal, tais como transaminases e creatinina (Pedrazzi, 1997; Coelho et al., 2004). Outro estudo em ratos demonstrou a atividade hipotensora do extrato de carqueja, não se recomendando, assim, o consumo por pacientes hipotensos (Alonso, 1998).

CONCLUSÃO

Os estudos farmacológicos já realizados com *P. boldus* e *B. genistelloides* comprovam várias das atividades atribuídas popularmente a esses chás além de correlacionarem esses efeitos a vários compostos puros, isolados a partir desses extratos. É interessante observar que os estudos toxicológicos sugerem que o consumo de chá de boldo deve ser feito com moderação e cuidado, principalmente no primeiro trimestre da gravidez e no uso por tempo prolongado, uma vez que há grandes indícios de teratogenia e hepatotoxicidade. Na realidade, o chá dessa espécie deve ser proibido para gestantes. Já o chá de carqueja, apesar dos estudos não indicarem problemas de toxicidade hepática ou renal, seu uso também deve ser proibido para gestantes, pelos riscos comprovados de aborto, e para pacientes utilizando drogas para tratamento de problemas pressóricos, pela

hipotensão que pode provocar.

Estes relatos reforçam a necessidade de um maior conhecimento sobre as plantas medicinais utilizadas popularmente, não apenas para a confirmação das atividades descritas pelo uso tradicional, mas também para que o uso seguro dessas plantas seja estabelecido.

REFERÊNCIAS

- Abad MJ, Bermejo P, Gonzales E, Iglesias I, Irurzun A, Carrasco L 1999. Antiviral activity of Bolivian plant extracts. *Gen Pharmacol* 32: 499-503.
- Agra MF, França PF, Barbosa-Filho JM 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 17: 114-140.
- Almeida ER, Melo AM, Xavier H 2000. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res* 14: 99-102.
- Alonso JR 1998. *Tratado de Fitomedicina - bases clínicas y farmacológicas*. ISIS Ediciones S. R. L., Buenos Aires, Argentina. págs. 350-354.
- Backhouse N, Delporte C, Givernau M, Cassels BK, Valenzuela A, Speisky H 1994. Antiinflammatory and antipyretic effects of boldine. *Agents and Actions* 42: 114-117.
- Barbosa-Filho JM, Vasconcelos THC, Alencar AA, Batista LM, Oliveira RAG, Guedes DN, Falcão HS, Moura MD, Diniz MFFM, Modesto-Filho J 2005. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Rev Bras Farmacogn* 15: 392-413.
- Barbosa-Filho JM, Piuvezam MR, Moura MD, Silva MS, Lima KVB, Cunha EVL, Fachine IM, Takemura OS 2006. Anti-inflammatory activity of alkaloids: A twenty-century review. *Rev Bras Farmacogn* 16: 109-139.
- Basila D, Yuan C-S 2005. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thromb Res* 117: 49-53.
- Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira RA, Monte-Mor RLM 2006. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 16: 408-420.
- Coelho MPG, Reis PA, Gava VB, Marques PR, Gayer CR, Laranja GAT, Felzenswalb I, Sabino KCC 2004. Anti-arthritis effect and subacute toxicological evaluation of *Baccharis genistelloides* aqueous extract. *Toxicol Lett* 154: 69-80.
- Cordell GA, Colvard MD 2005. Some thoughts on the future of ethnopharmacology. *J Ethnopharmacol* 100: 5-14.
- Corrêa MP 1926-1978. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*. Rio de Janeiro, Imprensa Nacional. Volume II, pág.74.
- Lima VLAG, Mélo EA, Lima DES 2004. Total phenolic content in Brazilian teas. *Braz J Food Technol* 7: 187-190.
- Gielen K, Goossens A 2001. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis* 45: 273-279.
- Gonzales E, Iglesias I, Carretero E, Villar A 2000. Gastric cytoprotection of Bolivian medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 70: 329-333.
- Gupta MP 1995. *270 Plantas medicinales Iberoamericanas*. Editorial Presencia Ltda, Santafé de Bogotá, Colombia. 1ª edición, pág. 79.
- Izzo AA, Carlo GD, Borrelli F, Ernst E 2005. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 98: 1-14.
- Jang YY, Song JH, Shin YK, Han ES, Lee CS 2000. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacol Res* 42: 361-371.
- Jiménez I, Garrido A, Bannach R, Gotteland M, Speisky H 2000. Protective effects of boldine against free radical-induced erythrocyte lysis. *Phytother Res* 14: 339-343.
- Kang JJ, Cheng YW, Fu WM 1998. Studies on neuromuscular blockade by boldine in the mouse phrenic nerve-diaphragm. *Jpn J Pharmacol* 76: 207-212.
- Kringstein P, Cederbaum AI 1995. Boldine prevents human liver microsomal lipid peroxidation and inactivation of cytochrome P4502E1. *Free Radical Biol Med* 18: 559-563.
- Kuroyanagi M, Fujita K, Mihoko K, Matsumoto S, Ueno A, Fukushima S, Katsuoka M 1985. Studies on the constituents of *Baccharis genistelloides*. *Chem Pharm Bul* 33: 5075-5078.
- Lima VLAG, Mélo EA, Lima DES 2004. Total phenolic content in Brazilian teas. *Braz J Food Technol* 7: 187-190.
- Lima IO, Oliveira RAG, Lima EO, Farias NMP, de Souza EL 2006. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. *Rev Bras Farmacogn* 16: 197-201.
- Mendes BG, Machado MJ, Falkenberg M 2006. Triagem de glicolipídios em plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn* 16: 568-575.
- Monzón S, Lezaun A, Sáenz D, Marquinez Z, Bernedo N, Uriel O, Colas C, Duce F 2004. Anaphylaxis to boldo infusion, a herbal remedy. *Allergy* 59: 1019-1020.
- O'Brien P, Carrasco-Pozo C, Speisky H 2006. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. *Chem Biol Interactions* 159: 1-17.
- Oliveira ACP, Endringer DC, Amarin LAS, Brandão MGL, Coelho MM 2005. Effect of the extract and fraction of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 102: 465-469.
- Pedrazzi H 1997. In Alonso JR 1998. *Tratado de Fitomedicina - bases clínicas y farmacológicas*. ISIS Ediciones S. R. L., Buenos Aires, Argentina. págs. 350-354.
- Pietta P, Mauri P, Manera E, Ceva P 1988. Determination of isoquinoline alkaloids from *Peumus boldus* by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 457: 442-445.
- Piscaglia F, Leoni S, Venturi A, Graziella F, Donati G, Bolondi L 2005. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol* 40: 236-239.
- Quezada N, Ascencio M, del Valle JM, Gomez B 2004. Antioxidant activity of crude extract, alkaloid fraction and flavonoid fraction from boldo (*Peumus boldus* Molina) leaves. *J Food Sci* 69: C371-C376.
- Rates SMK 2001. Plants as source of drugs. *Toxicol* 39: 603-613.
- Reiniger IW, de Oliveira JF, Caldeira-de-Araújo A, Bernardo-

- Filho M 1999a. Effect of *Peumus boldus* on the labeling of red blood cells and plasma proteins with Technetium-99m. *Appl Radiat Isot* 51: 145-149.
- Reiniger IW, da Silva CR, Felzenszwalb I, de Mattos JCP, de Oliveira JF, Dantas FJS, Bezerra RJAC, Caldeira-de-Araújo A, Bernardo-Filho M. 1999b. Boldine action against the stannous chloride effect. *J Ethnopharmacol* 68: 345-348.
- Santanam N, Penumetcha M, Speisky H, Parthasarathy S 2004. A novel alkaloid antioxidant, boldine and synthetic antioxidant, reduced form of RU486, inhibit the oxidation of LDL *in vitro* and atherosclerosis *in vivo* in LDL_R^{-/-} mice. *Atherosclerosis* 173: 203-210.
- Schmeda-Hirschmann G, Rodriguez JA, Theoduloz C, Astudillo SL, Feresin GE, Tapia A 2003. Free-radical scavengers and antioxidants from *Peumus boldus*. *Free Radical Res* 37: 447-452.
- Schwanz M, Ferreira JJ, Fröhlich P, Zuanazzi JAS, Henriques AT 2008. Análise de metais pesados em amostras de *Peumus boldus* Mol. (Monimiaceae). *Rev Bras Farmacogn* 18: 98-101.
- Speisky H, Cassels BK 1994. Boldo and boldine: an emerging case of a natural drug development. *Pharmacol Res* 29: 1-12.
- Suttisri R, Kinghorn AD, Wright AD, Otto S 1994. Neoclerodane diterpenoids and other constituents from *Baccharis genistelloides*. *Phytochemistry* 35: 446-446.
- Torres LMB, Gamberini MT, Roque NF, Landman MTL, Souccar C, Lapa AJ 2000. Diterpene from *Baccharis trimera* with a relaxant effect on rat vascular smooth muscle. *Phytochemistry* 55: 617-619.
- Verdi LG, Brighente IMC, Pizzolati MG 2005. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): Aspectos químicos, econômicos e biológicos. *Quim Nova* 28: 85-94.
- Vila R, Valenzuela L, Bello H, Cañigüeral S, Montes M, Adzet T 1999. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Peumus boldus* leaves. *Planta Med* 65: 178-179.
- Vogel H, Razmilic I, Muñoz M, Doll U, San Martin J 1999. Studies of genetic variation of essential oil and alkaloid content in boldo (*Peumus boldus*). *Planta Med* 65: 90-91.
- Youn YC, Kwon OS, Han ES, Song JH, Shin YK, Lee CS 2002. Protective effect of boldine on dopamine-induced membrane permeability transition in brain mitochondria and viability loss in PC12 cells. *Biochem Pharmacol* 63: 495-505.