

CONFREI (SYMPHYTUM OFFICINALE)

Aspectos botânicos, fitoquímicos e terapêuticos

Rosana Ferrari – Centro Universitário Anhanguera Leme/SP

Ana Maria Barbosa – Faculdade Anhanguera de Taubaté - Unidade 1

Sócrates Souza Ornelas – Faculdade Anhanguera de Taguatinga

Marcia Eugênia Del Lano e Ana Cristina Lopes Barbosa – Universidade do Grande ABC - UniABC

RESUMO: A busca por novas terapias é algo incessante na ciência moderna. O uso de produtos naturais para tratamento de doenças é uma prática milenar. O confrei (*Symphytum officinale*), da família Boraginaceae, é uma planta de origem europeia e asiática, sendo utilizada para o tratamento de fraturas e cicatrização de feridas a mais de quatro séculos. As partes mais usadas do confrei são as folhas e raízes, e sua principal substância bioativa é a alantoína. Foram atribuídas várias propriedades terapêuticas para o confrei, sendo as mais descritas a ação antiinflamatória, cicatrizante, emoliente, calmante, anti-séptica, bactericida e fungicida. Contudo, o potencial terapêutico do confrei não foi completamente esgotado e novas abordagens terapêuticas podem surgir. Este trabalho aborda os aspectos botânicos, fitoquímicos e terapêuticos do confrei.

ABSTRACT: The search for new therapies is something relentless in modern science. The use of natural products for treating diseases is an ancient practice. The comfrey (*Symphytum officinale*), Boraginaceae family, is a plant of European and Asian origin, being used for the treatment of fracture and wound healing for more than four centuries. The parts used of comfrey are leaves and roots, and its main bioactive substance is allantoin. Various therapeutic properties have been attributed to comfrey, the most described the anti-inflammatory, healing, soothing, calming, antiseptic, bactericide and fungicide. However, the therapeutic potential of comfrey not been completely depleted and new therapeutic approaches may arise. This paper discusses aspects botanicals, phytochemicals and therapeutic of comfrey.

PALAVRAS-CHAVE:

Boraginaceae; planta medicinal; extrato botânico; alantoína.

KEYWORDS:

Boraginaceae; medicinal plant, botanical extract, allantoin.

Artigo Original

Recebido em: 10/12/2012

Avaliado em: 10/12/2012

Publicado em: 14/05/2014

Publicação

Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação

Instituto de Pesquisas Aplicadas e Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência

Sistema Anhanguera de Revistas Eletrônicas - SARE
rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais como ferramentas terapêuticas tem acompanhado a evolução da humanidade. Desde o início das civilizações os povos utilizam plantas para tratar numerosas doenças causadas por diferentes agentes patológicos. Atualmente, vários produtos a base de plantas medicinais foram colocados no mercado, devido principalmente à forte tendência da moda naturalista e o alto custo dos medicamentos industrializados.

O Brasil conta com uma fantástica diversidade biológica de plantas com propriedades terapêuticas de fácil acesso a população. Apesar desta acessibilidade e fartura em espécies vegetais com propriedades terapêuticas, há ocorrência de uso indevido e indiscriminado que pode dar origem a intoxicações agudas ou crônicas. Portanto, é fundamental pesquisas que possibilitem definir o perfil químico, toxicológico e farmacológico dessa riqueza biológica (ARNASON et al., 1994; MACIEL et al., 2002). Neste sentido, cada vez mais pesquisadores de diversas áreas são atraídos pelas substâncias naturais produzidas pelas espécies vegetais ou por sua importância terapêutica ou por sua toxicidade (YAMADA, 1998; SIMÕES et al., 2004).

Frente a isso, a química de produtos naturais tem se desenvolvido significativamente (YUNES; PEDROSA; CECHINEL, 2001) e estudos farmacológicos demonstraram que os extratos e frações de algumas plantas possuem propriedades anti-inflamatórias, antivirais e antiofídicas. (MARTZ, 1992; MORS et al., 2000; MOREIRA et al., 2011; PEREZ GUTIERREZ et al., 2011; PEREIRA et al., 2009; ASSAFIM et al., 2011). Contudo, muitas plantas medicinais bem como produtos fitoterápicos podem apresentar efeitos tóxicos que inviabilizaram seu uso. O confrei, que embora utilizado desde a antiguidade, no Brasil seu uso está restrito apenas para uso tópico (OLIVEIRA et al., 200/2001), em virtude dos efeitos tóxicos observados pelo uso interno. Assim, o presente trabalho descreve a seguir as características botânicas, fitoquímicas e propriedades terapêuticas do confrei.

2. CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS DO CONFREI

O confrei (*Symphytum officinale* L.) é uma planta de origem europeia e asiática que foi introduzida nos Estados Unidos e na América do Sul (WINSHIP, 1991; BETZ et al., 1994). Atualmente, o confrei encontra-se espalhado pelos países e não foi claramente estabelecido como ele foi introduzido no Brasil (BARROSO et al., 2002; SÍRIO, 2005). Sabe-se que devido ao seu potencial terapêutico, os povos nativos incluíram o confrei em seu arsenal de medicamentos (HAMEL; CHILTOSKEY, 2002).

Três espécies do gênero *Symphytum* são conhecidas como confrei: *Symphytum officinale* L., *S. asperum* Lepechin (confrei selvagem) e *S. uplandicum* Nyman (confrei russo), sendo estas duas últimas consideradas como adulterantes do confrei. Assim, a palavra confrei faz referência a espécie *S. officinale*. O confrei é classificado cientificamente como super-

reino: eukaryota; reino: plantae; divisão: magnoliophyta; classe magnoliopsida; ordem: lamiales; família: boraginaceae; subfamília: boraginoideae; gênero: *Symphytum*; espécie: *Symphytum officinale* e nome binomial *Symphytum officinale* L. (STICKEL; SEITZ, 2000). É conhecido popularmente como confrei, consolda-maior, consólida-maior, orelha-de-asno, erva-do-cardeal, língua-de-vaca e orelha-de-burro (FONT QUER, 1980; MARTINS, et al., 1994; CRUZ, 1995; PANIZZA, 1997).



Figura 1. As folhas características de *Symphytum officinale*.

(Fonte: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/confrei/confrei-6.php>, acesso em 03/12/2012)

O confrei é uma planta herbácea perene com grandes folhas peludas (WINSHIP, 1991; BETZ et al.; 1994) que se concentra em uma pequena touceira sem caule aparente e pode atingir até 90 cm de altura (Figura 1). Seu rizoma é carnoso e suas folhas espessas e ásperas (devido a presença de pelos) são bem características e apresentam formato lanceolado ou oval sendo grandes na base da planta ao nível do solo e menores na parte superior; suas nervuras são bem visíveis. As pequenas flores do confrei são reunidas em escapo floral, em ramalhetes mais ou menos folhosos e torcidos, com coloração amarelada, esbranquiçada ou violácea (Figura 2) (PANIZZA, 1997; MATOS, 1998).

O plantio do confrei deve ocorrer de agosto a novembro, mas se houver condições satisfatórias de calor e umidade, o plantio pode ser realizado o ano todo. Deve-se fazer o controle de pragas tais como formiga, gafanhoto e vaquinha, além de combater doenças fúngicas no solo onde o confrei está plantado (SARTÓRIO et al., 2000). Assim como na produção de outras plantas medicinais, o cultivo do confrei deve ser preferencialmente orgânico sem aplicação de agrotóxicos, com rotação de culturas, diversificação de espécies, adubação orgânica e verde, controle natural de pragas e doenças e água de irrigação limpa e de boa qualidade (CORRÊA JÚNIOR et al., 1994; JACOBS, 1995).



Figura 2. Detalhe das pequenas flores roxas de *Symphitum officinale*.

(Fonte: <http://www.plantasmedicinaisfitoterapia.com/plantas-mediciniais-confrei.html>, acesso em 03/12/2012)

Apesar destes cuidados, o confrei é uma planta rústica e de fácil cultivo, resistente à seca e às geadas, mas não resiste ao encharcamento. É indicado cultivar a própria espécie botânica, com espaçamento de 0,60 a 0,80 m x 0,60 m entre plantas. A propagação da planta é feita por mudas pela divisão de touceiras ou a partir de rizomas com cerca de 5 cm. Para evitar a erosão do solo, o plantio do confrei deve ser feito em nível, práticas conservacionistas adequadas ao tipo de solo e declividade (RAIJ et al., 1996).

O confrei está bem adaptado em regiões com altitudes de até 1.500 metros, úmidas, frescas e ensolaradas. Apresenta bom desenvolvimento em solos argilosos, soltos, profundos, levemente úmidos e com bastante matéria orgânica. Recomenda-se uma adubação com esterco de curral bem curtido, esterco de aves ou composto orgânico, quando necessário e em solos livres de contaminações (metais pesados, resíduos químicos e coliformes) (CORRÊA JÚNIOR et al., 1994; JACOBS, 1995).

A primeira colheita das folhas de confrei pode ser feita a partir do quarto mês de plantio e deve ser obedecido um intervalo de dois ou três meses entre cada colheita. A colheita do rizoma pode ser feita após o quarto ano de cultivo, após o plantio de inverno ou após a renovação da lavoura (MARTINS et al., 1994) e cultura podem permanecer produtivos por 5 a 6 anos, necessitando replantio após esse período (SARTÓRIO et al., 2000).

Os requisitos básicos para obter sucesso na produtividade do confrei são utilizar sementes e material propagativo de boa qualidade e de origem conhecida com identidade botânica (nome científico), bom estado fitossanitário, bem como focar a produção em plantas adaptadas ao clima e solo da região. Apesar de todos esses cuidados na produção do confrei, podem ocorrer alterações nas concentrações dos componentes bioativos dos extratos botânicos e este fato chama a atenção para a realização da quantificação destes compostos nos extratos obtidos.

3. CARACTERÍSTICAS FITOQUÍMICAS DO CONFREI

A padronização química de extratos vegetais está baseada na quantificação de uma substância marcadora que pode ser aquela com atividade farmacológica ou alguma outra relacionada. Esta padronização é um desafio, visto que os produtos vegetais contêm uma quantidade de substâncias químicas que podem variar dependendo das chuvas, do solo, da temperatura entre outros fatores (SIMÕES et al., 2004).

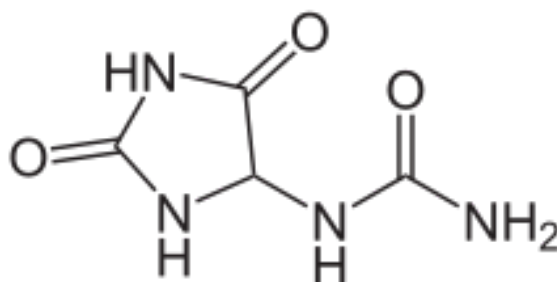


Figura 3. Estrutura química da alantoína (2,5-dioxo-4-imidazolidiniluréia)

No confrei, a substância marcadora é a alantoína ($C_4H_6N_4O_3$). Todas as espécies de confrei podem conter alantoína, pois é comumente encontrada na família das Boraginaceas. A alantoína corresponde a 5-ureídeohidantoina, glioxildiureídeo ou cordianina, um composto químico caracterizado como pó branco e cristalino com peso molecular 158,10. Esta molécula é pouco solúvel em água, muito solúvel em álcool e praticamente insolúvel em éter e clorofórmio. A alantoína apresenta um ponto de fusão de 238 °C e o pH da solução saturada é de 5,5. (THE MERCK ÍNDEX)

Além da alantoína, vários outros compostos foram identificados no confrei (Tabela 1), entre eles o alcalóide pirrozilidínico denominado equimidina, que é considerado o mais tóxico alcalóide pirrozilidínico presente nas Boraginaceas. A equimidina foi encontrada em altas concentrações em *S. asperum* em comparação com as demais espécies estudadas (MCGUFFIN et al., 1997). Os alcalóides pirrolizídicos equimidina e simlandina não foram encontrados na *S. officinale* L. e podem ser utilizados como indicadores de adulterações possíveis com outras espécies de *Symphytum*, como por exemplo, *S. uplandicum* ou *S. asperum* (BLUMENTHAL et al., 1998). Atualmente, apenas extratos com pirrolizídicos removidos ou ausentes são utilizados em produtos com propriedades medicinais.

Tabela 1. Substâncias químicas encontradas no confrei

Grupo químico	Substâncias químicas
Alcaloides	Alcaloides pirrolizidínicos (Symphytina; Symlandina; Intermedina; Licopsamina; Mioscorpina; Acetillicopsamina; Acetilintermedina; Lasiocarpina; Heliosupina; Viridiflorina; Equimidina)
Carboidratos	Gomas (arabinosa, ácido glicurônico, manosa, ramnosa e xilosa) Mucilagens (glicose e frutose)
Taninos	Taninos pirocatecolicos
Triterpenos	Fitosteróis (sitosterol e stigmasterol) Isobauerenol
Saponinas	Saponinas do tipo esteroidal
Outros componentes	Alantoina Ácido caféico Caroteno Ácido clorogênico Ácido rosmarínico Ácido silícico

Os compostos químicos foram identificados em várias partes do confrei e a concentração desses compostos varia de acordo com a parte do vegetal analisada. Na raiz do confrei foi observado alantoina (DENNIS; DEZELACK; GRIME, 1987), mucilagem de polissacarídeos abundante (aproximadamente 29%) composta por unidades de frutose e glicose (FRANZ, 1969) ácidos fenólicos como o ácido rosmarínico, ácido clorogênico, ácido caféico, ácido β -hidroxicaféico (EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY, 2003). Além disso, foram encontrados alcaloides pirrolizidínicos, ésteres de aminoálcoois com um núcleo pirrolizidínico (necina) e ácidos alifáticos (ácidos néricos). Os ácidos alifáticos podem ocorrer na forma de mono, di e diésteres cíclicos, mas quase inteiramente na forma de seus N-óxidos, sendo os principais o 7-acetil intermedina e 7-acetil licopsamina, juntamente com intermedina, licopsamina e simfitina (BRAUCHLI et al., 1982). Também foi encontrado saponinas de estrutura triterpênica na forma de saponina monodesmosídicas ou bidesmosídicas

baseadas em agliconas de hederageninas e ácido oleanóico (AFTAB et al., 1996).

Embora o confrei apresente em sua composição vários grupos químicos e substâncias importantes do ponto de vista farmacológico, a alantoína é a substância que teve seus efeitos terapêuticos amplamente estudados. Desde os anos 50 o uso da alantoína é reconhecido por seu efeito cicatrizante, antiirritante e queratolítico. A porção uréica da alantoína é responsável pelo efeito queratolítico e suavizante da pele, enquanto que a parte hidantoína é responsável pelo efeito anestésico e anti-irritante. A alantoína age nos processos de cura de tecidos feridos estimulando o crescimento de tecido saudável e auxiliando na retirada de restos de tecido necrosado (DIAS, 2004). A alantoína e seus derivados também são utilizados em cosméticos, pois apresentam efeito suavizante quando aplicados sobre a pele, devido a sua ligação com a camada córnea da pele, aumentando a capacidade de ligação da queratina com a água, facilitando assim o amaciamento e hidratação da pele (MECCA, 1971). Assim, a alantoína é utilizada no tratamento de afecções da pele como psoríase, dermatites, seborréia, acne, hemorróidas e problemas de hiperqueratinização (TIAGO, 1995). Estudos realizados por Sheker e colaboradores (1972) mostraram que seu uso em combinação de alantoína com sais de alumínio no tratamento de queimaduras é eficaz.

4. PROPRIEDADES TERAPEUTICAS DO CONFREI

As propriedades terapêuticas do confrei estão relacionados a presença da alantonia, já mencionado. A literatura mostra relatos de uso do confrei (*Symphytum officinale* L.) desde 2000 a.C. na consolidação de ossos fraturados, além de seu uso para cicatrizar feridas (TOLEDO; DUARTE; NAKASHIMA, 2003), danos em tendões, úlceras do trato gastrointestinal, congestão pulmonar, inflamação (RODE, 2002), distorção do tornozelo (PREDEL et al., 2005) e há séculos o confrei é utilizado na medicina popular para tratar dor muscular e dores articulares (SMITH; JACOBSON, 2011). Atualmente o confrei tem sido referenciado por suas propriedades antiinflamatória, cicatrizante, antipsóricas, antiirritante e hidratante (PILEGGI et al., 2002), antisséptica, bactericida e fungicida, antipruriginosa, emoliente, detergente e calmante (RAHAL et al., 2001). O confrei também está sendo utilizado em medicina veterinária (SHIPOCHLIEV; DIMITROV; ALEKSANDROVA, 1981).

Contudo, os efeitos hepatotóxicos do confrei limitam seu uso apenas para preparações de aplicação tópica, considerando as recomendações da ANVISA (2000). Foi demonstrado que alcaloides pirrozilidínicos presentes no confrei são os responsáveis por seus efeitos mutagênicos e carcinogênicos (CHOU & FU, 2006). Vários autores tem relatado a ausência de reações adversas em preparações de uso tópico (YEONG; WAKEFIELD; FORD, 1993; COUET; CREWS; HANLEY, 1996; ALONSO, 1998; MATOS, 2000). A tintura obtida das folhas é preferencialmente utilizada para a formulação de pomadas, cremes e géis (TOLEDO; DUARTE; NAKASHIMA, 2006) sendo que a dose diária aplicada não deve exceder 100 µg

de alcaloides pirrozilidínicos e os produtos devem ser utilizados por no máximo 6 semanas (MCGUFFIN et al., 1997).

O confrei foi utilizado com sucesso para o tratamento de queimaduras tecidos ulcerados e queimaduras (ORTENCIO, 1997) e este fato levanta uma nova abordagem terapêutica para o confrei, considerando o tratamento de lesões cutâneas abertas, como aquelas decorrentes de queimaduras. Os acidentes por queimaduras apresentam incidência bastante elevada. Segundo a Sociedade Brasileira de Queimados, no Brasil acontece um milhão de casos de queimaduras a cada ano, sendo as principais causas externas de morte registradas e terceira causa de morte acidental em todas as faixas etárias no Brasil (DO VALE, 2005). Aproximadamente 80% dos óbitos em pacientes com queimaduras são provenientes de complicações infecciosas (PHEREZ, 2007). Portanto, o uso de ferramentas terapêuticas que tenham atividade antimicrobiana, como descrita por outros autores para o confrei (RAHAL et al., 2001), além de sua propriedade cicatrizante já consolidada poderia justificar seu uso para o tratamento de feridas provocadas por queimaduras e trabalhos que investigue os efeitos do confrei neste quadros lesivos são necessários.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após terem sido ignorados por um longo tempo, os produtos naturais ganharam novo interesse e um número crescente de pessoas voltaram a consumi-los para a prevenção e o alívio de inúmeras doenças. A incorporação de extratos naturais em formulações farmacêuticas ou cosméticas introduz misturas complexas cuja composição é muitas vezes desconhecida. Os níveis dos princípios ativos presentes no extrato vegetal podem variar de acordo com a produção vegetal. Assim, é fundamental a caracterização fitoquímica dos produtos vegetais utilizados com finalidade terapêutica.

Embora muitas propriedades terapêuticas do confrei já tenham sido estabelecidas, seu uso no tratamento de feridas provocadas por queimaduras ainda merece atenção. A presença de substâncias cicatrizantes abre uma oportunidade para se estabelecer uma veiculação e terapia a base de confrei para estes tipos de feridas. No entanto, pesquisas quanto a disponibilização da droga, forma de administração e padronização da formulação para casos específicos de queimaduras necessitam da comprovação desta eficácia, sendo de suma importância para a caracterização do produto fitoterápico abordado.

REFERÊNCIAS

AFTAB, K.; SHAHEEN, F.; MOHAMMAD, F.V.; NOORWALA, M.; AHMAD, V.U. Phyto-pharmacology of saponins from *Symphitum officinale* L. *Adv. Exp. Med. Biol.*, v. 404, p. 429-442, 1996.

ALONSO, J.R. *Tratado de fitomedicina: bases clínicas e farmacológicas*. Buenos Aires: ISIS, 1998, 1039.

- ARNASON, J. T.; MATA, R.; ROMEO, J. T. Proceedings of the thirthy four annual meeting of the Phytochemical Society of North America on phytochemistry of medical plants. In: ARNASON, J. T.; MATA, R.; ROMEO, J. T. (eds.). *Phytochemistry of medicinal plants*. 1sted., New York: Plenum Press. 1994. 363p.
- ASSAFIM, M.; DE CORIOLANO, E.C.; BENEDITO, S.E.; FERNANDES, C. P.; LOBO, J.F.R.; SANCHEZ, E.F.; ROCHA, L.M.; LOPES, A.F. Hypericum brasiliense plant extract neutralizes some biological effects of Bothrops jararaca snake venom. *J. Venom. Res.*, v. 2, p. 11–16, 2011.
- BARROSO, I.C.E. et al. O gênero *Cordia* L.: botânica, química e farmacologia. *Revista Lecta*, v. 20, n. 1, p. 15-34, 2002.
- BETZ, J.M., EPPLEY, R.M., TAYLOR, W.C., ANDRZEJEWSKI, D. Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products *Symphytum* sp. *J. Pharm. Sci.*, v 83, p. 649– 653, 1994.
- BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRICKMANN, J.; FOSTER, S.; TYLER, V.E. *Complete German commission e monographs – therapeutic guide to herbal medicines*. Austin: American Botanical Council. 1998, 685 p.
- BORCHERS, R. Allantoin determination. *Anal. Biochem.*, v. 79, n. 1, p. 612-13, 1977.
- MCGUFFIN, M.; HOBBS, C.; UPTON, R.; GOLDBERG, A. *Botanical Safety Handbook*. American Herbal Product Association, Silver Spring, Maryland, 1997, 256p.
- BRAUCHLI, J.; LÜTHY, J.; ZWEIFEL, U.; SCHLATTER, C. Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their percutaneous absorption in rats. *Experientia*, v. 38, n. 9, p. 1085–7, 1982.
- CHOU, M.W., FU, P.P. Formation of DHP-derived DNA adducts in vivo from dietary supplements and Chinese herbal plant extracts containing carcinogenic pyrrolizidine alkaloids. *Toxicol. Ind. Health*, v. 22, p. 321-7, 2006.
- CORRÊA JÚNIOR, C.; MING, L. C.; SCHEFFER, M. C. *Cultivo de plantas medicinais, condimentares e aromáticas*. 2 ed. Jaboticabal, SP: FUNEP, 1994, 162 p.
- COUET, C.E.; CREWS, C.; HANLEY, A.B. Analysis, separation, and bioassay of Pyrrolizidine Alkaloids from Comfrey (*Symphytum officinale*). *Natural Toxins*. [SI], v. 4, p. 163-167, 1996.
- CRUZ, G. L. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. 5.ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 1995, 599p.
- DENNIS, R.; DEZELAK, C.; GRIME, J. Studies on symphytum species--HPLC determination of allantoin. *Acta Pharm Hung.*, v. 57, n. 6, p. 267–74, 1987.
- DIAS, T.G. *Estudo farmacognóstico de Porangaba (Cordia ecaliculata Vell. Boragináceae) e identificação de suas adulterações*. Dissertação de mestrado em Fármaco e Medicamentos – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 107p. 2004.
- DO VALE, E.C.S. *Primeiro atendimento em queimados: A abordagem do dermatologista*. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, v. 80, n. 1, p. 9-19, 2005.
- EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY. E/S/C/O/P monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products. Exeter, U.K.; Stuttgart, Germany; New York: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Thieme; 2003, 206 p.
- FONT QUER, P. *Plantas medicinales: el dioscórides renovado*. 6. ed. Barcelona: Labor, p.549-550, 1980.
- FRANZ G. Studies on the mucopolysaccharides of *Tussilago farfara* L., *Symphytum officinalis* L., *Borago officinalis* L. and *Viola tricolor* L. *Planta Med.*, v. 17, n. 3, p. 217–20, 1969.
- HAMEL, P.B., CHILTOSKEY, M.U. *Cherokee plants and their uses : a 400 year history*. Book Publishing Company, 2002, 71 p.
- JACOBS, B. E. M. *Ervas: como cultivar e utilizar com sucesso*. São Paulo, SP: NOBEL. p. 215, 1995.
- MACIEL, M.A.M., et al. Medicinal plants: the need for multidisciplinary scientific studies. *Quim. Nova*, v. 25, p. 429- 438, 2002.

- MAGALHÃES, J.C.; ROSA, A. L.; BARA, M.T.F. Desenvolvimento de uma formulação semi-sólida contendo extrato seco de *Symphytum officinale* L. (Confrei). Seminário de Iniciação Científica da UFG - PIVIC, 1-5, 2011.
- MARTZ, W. Plant with a reputation against snakebite. *Toxicon*, v 30, p. 1131-1142, 1992.
- MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais: guia para seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. 2. ed. Fortaleza: EUFC, 2000, 394 p.
- MATOS, F.J. A. Farmácias Vivas. Sistema de utilização de plantas para pequenas comunidades. 3ª ed., UFC, Fortaleza, CE, 1998, 219 p.
- MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANI, D.C.; DIAS, J.E. Plantas Medicinais. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 1994, 220p.
- MECCA, S.B. New allantoin derivatives for cosmetic and dermatological preparations. *American perfumer & cosmetics*, v. 86, n. 5, p. 39-42, 1971.
- MOREIRA, L.Q.; VILELA, F.C.; ORLANDI, L.; DIAS, D.F.; SANTOS, A.L.; DA SILVA, M.A.; PAIVA, R.; ALVES-DA-SILVA, G.; GIUSTI-PAIVA, A. Anti-inflammatory effect of extract and fractions from the leaves of *Byrsonima intermedia* A. Juss. in rats. *J. Ethnopharmacol.*, v. 138, n.2, p. 610-5, 2011.
- MORS, W.B.; NASCIMENTO, M.C.; PEREIRA, B.M.; PEREIRA, N.A. Plant natural products active against snake-bite the molecular approach. *Phytochemistry*, v. 55, n. 627-642, 2000.
- NEAGU, E.; PAUN, G.; RADU, L.G. Phytochemical study of some *symphytum officinalis* extracts concentrated by membranous procedures. *U.P.B. Sci. Bull.*, v. 73, p. 65-74, 2011.
- OLIVEIRA. S. T, LEME. M. C, PIPPI. N. L, RAISER. A. G, MANFRON. M. P, Formulações de Confrei (*Symphytum Officinale* L.) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. *Revista da FZVA Uruguaiana*, v. 7/8, n. 1, p. 65-74, 2000/2001.
- ORTENCIO, W.B. Medicina popular do centro-oeste. 2 ed. Brasília: Thesaurus, 1997, 464 p.
- PANIZZA, S. Plantas que curam. 28 ed. São Paulo, SP: IBRASA, 1997, 279 p.
- PEREIRA, I.C.; BARBOSA, A.M.; SALVADOR, M.J.; SOARES, A.M.; RIBEIRO, W.; COGO, J.C.; ZAMUNER, S.R. Anti-inflammatory activity of *Blutaparou portulacoides* ethanolic extract against the inflammatory reaction induced by *Bothrops jararacussu* venom and isolated myotoxins BthTX-I and II. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.*, v. 15, p. 527-545, 2009.
- PEREZ GUTIERREZ, RM.; ANAYA SOSA, I.; HOYO VADILLO, C.; VICTORIA, T.C. Effect of flavonoids from *Prosthechea michuacana* on carbon tetrachloride induced acute hepatotoxicity in mice. *Pharm Biol.*, v. 49, n.11, p. 1121-7, 2011.
- PHEREZ, F.M. Factor affecting the emergence and prevalence of vector borne infections (VBI) and the role of vertical transmission (VT). *Journal Vect Borne Dis.*, v. 44, p. 157-163, 2007.
- PILEGGI. M, RAIMAM. P. M, MICHELI. A, BEATRIZ. S, BOBATO. V, Ação antimicrobiana e interação endofilica em *SYMPHITUM OFFICINALE* L. *Biological and Health Scinces*, v. 8, n. 1, p. 47-55, 2002.
- PREDEL, H.G.; GIANNETTI, B.; KOLL, R.; BULITTA, M.; STAIGER, C. Efficacy of a comfrey root extract ointment in comparison to a diclofenac gel in the treatment of ankle distortions: results of an observer-blind, randomized, multicenter study. *Phytomedicine*, v. 12, n. 10, p. 707-14, 2005.
- RAHAL. S. C, ROCHA. N. S, BLESSA. E. P, IWABE. S, CROCCI. A. J, Pomada Orgânica Natural ou Solução salina isotônica no tratamento de feridas limpas em ratos. *Ciência Rural*, v. 31, n. 6, p. 1007-1011, 2001.
- RAIJ, B.; CANATRELLA, H.; QUAGGIO, J.A.; FURLANI, A.M.C. Recomendações de adubação e calagem para o estado de São Paulo. Campinas, Instituto Agrônômico - Fundação IAC, Boletim Técnico 100, 1996, 285 p.
- RODE, D. Comfrey toxicity revisited. *Trends Pharmacol Sci.*, v. 23, n. 11, p. 497-499, 2002.

- SARTÓRIO, M. L.; TRINDADE, C.; RESENDE, P.; MACHADO, J. R. Cultivo de plantas medicinais. Viçosa, MG: Aprenda Fácil, 2000, 260p.
- SHEKER, K.M., BLACK, H.J., LACH, J.L., Silver allantoinate for the topical treatment of burns. *American Journal of Health System Pharmacy*, v. 29, n. 10, p. 852-855, 1972.
- SHIPOCHLIEV, T.; DIMITROV, A.; ALEKSANDROVA, E. Anti-inflammatory action of a group of plant extracts. *Vet Med Nauki*, v. 18, n. 6, p. 87-94, 1981.
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª ed. rev. ampl. Porto Alegre; Florianópolis: Editora da UFSC, 1102p. 2004.
- SÍRIO, O. J. Verificação da potencialização do efeito cicatrizante do muco de aracóis do gênero *Achatina* promovida por dieta à base de confrei Dissertação Mestrado em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2005.
- SMITH, D.B., JACOBSON, B.H. Effect of a blend of comfrey root extract (*Symphytum officinale* L.) and tannic acid creams in the treatment of osteoarthritis of the knee: randomized, placebo-controlled, double-blind, multiclinical trials. *J Chiropr Med.*, v.10, n.3, p. 147-56, 2011.
- STICKEL, F.; SEITZ, H.K. The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr.*, v.3, n.4A, p 501-8, 2000.
- THE MERCK INDEX (<http://themerckindex.chemfinder.com/themerckindex/Forms/Search/ContentArea/ChemBioVizSearch.aspx?For-mGroupId=200000&AppName=THEMERCKINDEX&AllowFullSearch=true&KeepRecordCountSynchronized=false&SearchCriteria=23&SearchCriteriaValue=allantoin&CurrentIndex=1>), acesso em 03/12/2012.
- TIAGO, F. Feridas. Etiologia e tratamento. 2ed. Ribeirão Preto : FAEPA, 1995, 161 p.
- TOLEDO, A.C.O.; DUARTE, M.R.; NAKASHIMA, T. Caracterização morfoanatômica de raízes e rizomas de *Symphytum officinale* L. (Boraginaceae). *Rev Bras Farmacogn.*, v. 16, p. 185-191, 2006.
- TOLEDO, A. C. O.; DUARTE, M. R.; NAKASHIMA, T. Análise farmacognóstica da droga e do extrato fluido das folhas de *Symphytum officinale* L. (Boraginaceae). *Rev. Bras. Farmacogn.*, v. 13, p. 01-02, 2003.
- WINSHIP, KA. Toxicity of comfrey. *Adverse Drug React Toxicol Rev.*, v. 10, n. 1, p. 47-59, 1991.
- YAMADA, C.S.B. Fitoterapia, sua história e importância. *Revista Racine*, v.53, p. 50-51, 1998.
- YEONG, M.L.; WAKEFIELD, S.J.; FORD, H.C. Hepatocyte membrane injury and bleb formation following low dose comfrey toxicity in rats. *Int J Exp Pathol.*, v. 74, n. 2, p. 211-217, 1993.
- YUNES, R.A., PEDROSA, R.C.; CECHINEL, F. V. Fármacos e Fitoterápicos: a necessidade de desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Química Nova*, v. 24, n. 1, p. 146-152, 2001.