

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Informações Sistematizadas
da Relação Nacional de

PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



VERNONIA CONDENSATA BAKER,
ASTERACEAE – BOLDO-BAIANO

Brasília – DF
2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Informações Sistematizadas
da Relação Nacional de

PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



*VERNONIA CONDENSATA BAKER,
ASTERACEAE – BOLDO-BAIANO*

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsm.sau.gov.br. O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://editora.sau.gov.br>.

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, sobreloja
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7881/ 3315-8816
Site: www.sau.gov.br/fitoterapicos
E-mail: fitodaf@saude.gov.br

Coordenação do trabalho:

Benilson Beloti Barreto
Clarissa Giesel Heldwein
Daniel César Nunes Cardoso
Katia Regina Torres
Letícia Mendes Ricardo
Lucas Junqueira de Freitas Morel

Elaboração:

Juliana Félix da Silva
Raquel Brandt Giordani
Silvana Maria Zucolotto Langassner

Fotografia da capa:

Ana Maria Soares Pereira

Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos

Equipe Ministério da Saúde:
Benilson Beloti Barreto
Daniel César Nunes Cardoso
Daniella Magalhães de Carrara Grillo
Ediane de Assis Bastos
Lucas Junqueira de Freitas Morel
Sandra de Castro Barros

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Site: <http://editora.sau.gov.br>
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:

Normalização: Delano de Aquino Silva
Revisão: Khamila Silva
Capa, projeto gráfico e diagramação:
Renato Carvalho

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS : *Vernonia condensata baker, asteraceae* ("Boldo-baiano") [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.
115 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistemizadas_relacao_vernonia_condensata.pdf
ISBN 978-65-5993-002-9

1. Plantas medicinais e fitoterápicos. 2. Botânica. 3. Sistema Único de Saúde (SUS). I. Título.

CDU 633.88

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0062

Título para indexação:

Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: *Vernonia condensata* (Boldo-baiano)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Foto da planta fresca e exsicata da espécie <i>Vernonia condensata</i> depositada no herbário da Universidade Estadual de Londrina (voucher número 38694)	10
Figura 2 – Morfoanatomia das folhas de <i>Vernonia condensata</i> Baker	14
Figura 3 – Cromatograma do extrato etanólico das folhas de <i>Vernonia condensata</i> por Clae-DAD	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo das características anatômicas das folhas de <i>Vernonia condensata</i> Baker	15
Quadro 2 – Principais trabalhos encontrados na literatura que avaliaram o teor de metabólitos das folhas de <i>Vernonia condensata</i>	19
Quadro 3 – Principais constituintes químicos descritos em <i>Vernonia condensata</i>	20
Quadro 4 – Usos populares tradicionais de <i>Vernonia condensata</i> descritos na literatura	38
Quadro 5 – Características de <i>Vernonia condensata</i> no anexo da RDC n.º 10/2010	41
Quadro 6 – Estudos de toxicologia aguda <i>in vivo</i> de extratos das folhas de <i>Vernonia condensata</i>	43
Quadro 7 – Estudos de toxicologia subcrônica <i>in vivo</i> de extratos das folhas de <i>Vernonia condensata</i>	45
Quadro 8 – Estudos de mutagenicidade e genotoxicidade de extratos das folhas de <i>Vernonia condensata</i>	48
Quadro 9 – Estudos <i>in vitro</i> de atividade farmacológica pré-clínica extratos de <i>Vernonia condensata</i>	51
Quadro 10 – Estudos <i>in vivo</i> de atividade farmacológica pré-clínica extratos de <i>Vernonia condensata</i>	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Compostos identificados no extrato etanólico das folhas de <i>Vernonia condensata</i> por Clae-DAD/Clae-IES-EM	34
--	----

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferases
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Asparto aminotransferase
AUC	Área sob a curva – biodisponibilidade
CAT	Capacidade Antioxidante Total
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
CL₅₀	Concentração Letal Mediana
Clae	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
Clae-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector de Arranjo de Diodos
Clae-IES-EM	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada à Espectrometria de Massas
Cmax	Pico de Concentração Plasmática
DE₅₀	Dose Efetiva Mediana
DL₅₀	Dose Letal Mediana
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
FAL	Fosfatase alcalina
G6PDH	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GAE	Equivalentes de Ácido Gálico em mg/g
GOT	Glutamato-oxaloacetato transaminase
GPT	Glutamato-piruvato transaminase
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione
GST	Atividade glutathione-S-transferase
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HSC-1	<i>Herpes simplex virus</i> tipo 1
IC₅₀	Concentração Inibitória Mediana
IG	Infusão intragástrica
LDH	Lactato desidrogenase
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPO	Peroxidação lipídica hepática
MAPK	Proteínas kinases ativadas por mitógeno
MBC	Concentração mínima bactericida
MCF-7	Células de câncer de mama
MDA	Malonildialdeído hepático
MIC	Concentração mínima inibitória
MNC	Células mononucleares
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina
NaCl	Cloreto de sódio
P-gp	Glicoproteína P
PMA	Forbol 12-miristato 13-acetato
PMN	Células polimorfonucleares
Rf	Fator de retenção
SOD	Atividade superóxido dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
t-BHP	Tert-butil hidroperóxido
VSVT2	Vírus da estomatite vesicular tipo 2
VT	Via tópica

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	8
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	9
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	9
1.3 FAMÍLIA	9
1.4 FOTO DA PLANTA	10
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	10
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	10
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	11
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	12
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	13
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	13
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	13
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	15
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	16
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL	17
3.1.1 Caracteres organolépticos	17
3.1.2 Requisitos de pureza	17
3.1.3 Granulometria	18
3.1.4 Prospecção fitoquímica	18
3.1.5 Testes físico-químicos	18
3.1.6 Testes de identificação	18
3.1.7 Testes de quantificação	18
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	30
3.2 DERIVADO VEGETAL	30
3.2.1 Descrição	30
3.2.2 Método de obtenção	30
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	31
3.2.4 Requisitos de pureza	31
3.2.5 Testes físico-químicos	31
3.2.6 Prospecção fitoquímica	31
3.2.7 Testes de identificação	32
3.2.8 Testes de quantificação	34
3.3 PRODUTO FINAL	35

4	INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	36
4.1	USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS	37
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	41
4.3	ESTUDOS NÃO CLÍNICOS	41
4.3.1	Estudos toxicológicos	41
4.3.2	Estudos farmacológicos	50
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS	83
4.4.1	Fase I	84
4.4.2	Fase II	85
4.4.3	Fase III	90
4.4.4	Fase IV	90
4.4.5	Estudos observacionais	90
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	90
4.5.1	Vias de administração	91
4.5.2	Dose diária	91
4.5.3	Posologia (dose e intervalo)	91
4.5.4	Período de utilização	91
4.5.5	Contraindicações	91
4.5.6	Grupos de risco	91
4.5.7	Precauções de uso	91
4.5.8	Efeitos adversos relatados	91
4.5.9	Interações medicamentosas	92
4.5.10	Informações de superdosagem	93
5	INFORMAÇÕES GERAIS	94
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS/FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	95
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	95
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	95
5.4	ROTULAGEM	95
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	95
5.6	PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	95
5.7	DIVERSOS	96
	REFERÊNCIAS	98





1

IDENTIFICAÇÃO

■ 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Segundo as principais bases de dados de informações botânicas, o nome aceito para o binômio *Vernonia condensata*, na verdade, é *Gymnanthemum amygdalinum* (Delile) Sch. Bip. ex Walp.¹ No entanto, essa nomenclatura ainda não está totalmente consolidada na literatura, de modo que raríssimos artigos foram detectados utilizando tal sinonímia.

■ 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Vários sinônimos botânicos foram detectados, um dos quais (*Vernonia amygdalina*), inclusive é mais empregado que o nome aceito. As sinonímias mais relevantes e que mais são empregadas de uma forma geral são *Vernonia amygdalina* Delile e *Vernonia condensata* Baker. Outros sinônimos encontrados foram: *Vernonanthura condensata* (Baker) H. Rob., *Vernonia bahiensis* Toledo e *Vernonia sylvestris* Glaz.¹⁻³

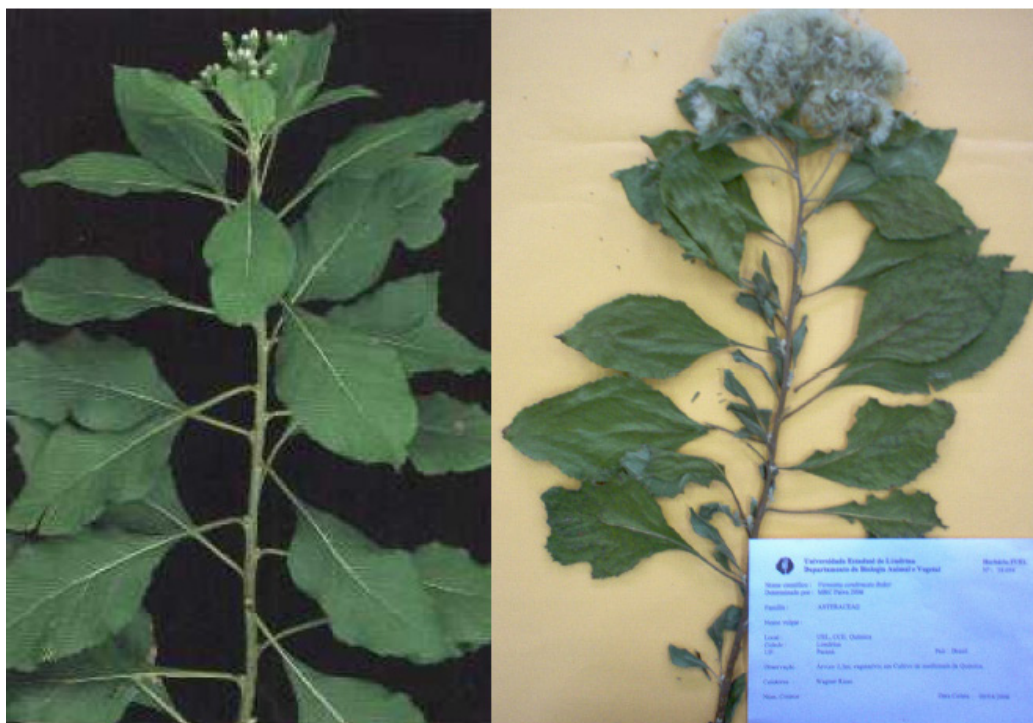
■ 1.3 FAMÍLIA

Asteraceae.¹⁻³



■ 1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1 – Foto da planta fresca e exsicata da espécie *Vernonia condensata* depositada no herbário da Universidade Estadual de Londrina (voucher número 38694)⁴



■ 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

No Brasil, várias sinonímias populares são encontradas em várias regiões do País. No Acre, a espécie é conhecida por “boldo”.¹ Outros nomes populares comuns são “boldo-baiano”,⁵ “boldo-grande”,⁴ “boldo-da-Bahia”,⁶ “assa-peixe”,^{4,6} “figatil”,^{4,6} “macelão”⁴ e “alumã”.⁴⁻⁶

■ 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie *Vernonia condensata* Baker é nativa, possivelmente da África e trazida ao Brasil ainda nos tempos coloniais pelos escravos.⁴ Está amplamente distribuída nos estados do Nordeste, do Centro-Oeste e do Sudeste do Brasil.⁶

■ 1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Outras plantas são também conhecidas como “boldo”, principalmente as plantas do gênero *Plectranthus* (*Lamiaceae*), conhecidas popularmente como “boldo-da-terra” (*Plectranthus barbatus*) e “boldo-miúdo” (*Plectranthus neochilus*).⁴



2

**INFORMAÇÕES
BOTÂNICAS**

■ 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

De forma geral, existe relato de utilização principalmente das folhas,⁷⁻³⁹ embora outras partes da planta também sejam descritas, em menor proporção, tais como raízes^{12,15,27,31,40-42} e ramos.^{12,41-43}

■ 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

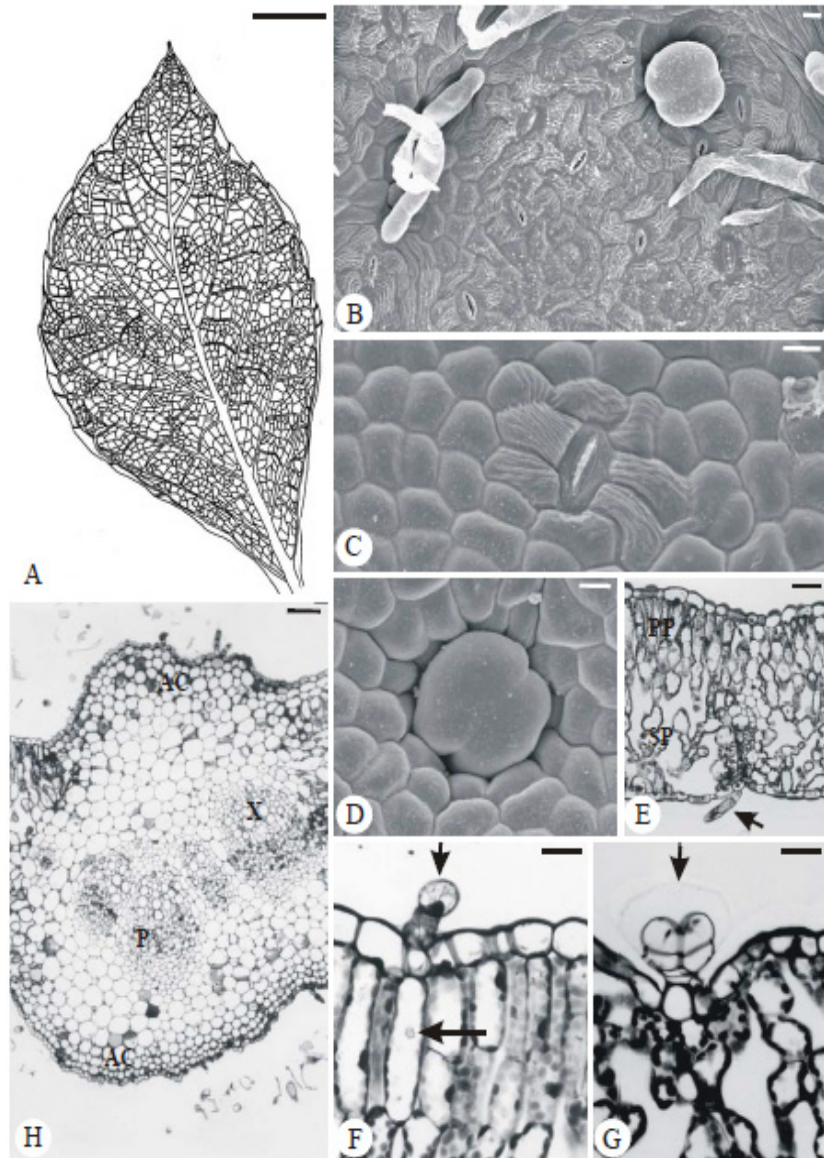
V. condensata é um arbusto alto, muito ramificado, atingindo até 5 m de altura. Apresenta folhas alternas, alongadas ou lanceoladas. Possui flores esbranquiçadas, reunidas em capítulos terminais, apresentando crescimento rápido.⁶ O limbo é simples e apresenta uma lâmina inteira com uma forma elíptica, um ápice com formato de agudo a acuminado, uma base cuneiforme e margem denteada. Sua consistência é membranácea e a superfície cheia de pelos. O padrão de venação é pinada, craspedódromo e semicraspedódromo. As folhas são inseridas num padrão em espiral.⁴⁴

■ 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A folha é anfi-hipoestomática. Na vista frontal, a epiderme unisseriada tem estômatos anomocíticos e tricomas, particularmente na superfície abaxial, cuja cutícula é ornamentada ao longo do limbo foliar. Na superfície adaxial o padrão cuticular ocorre como estrias, e isso foi visto somente nas células adjacentes às células-guarda ou à base de tricomas. Há diferentes tipos de tricomas glandulares. Usualmente, eles são unisseriados com número variado de células pedunculares e a célula terminal tem um formato de semiesférico a alongado (Figura 2-B, E e F). Também há tricomas curtos com um pedúnculo uni ou bisseriado com uma cabeça esférica bisseriada. Esses tricomas podem estar ou não inseridos em uma depressão devido às invaginações das células epidermais adjacentes. No ápice, o mesófilo é dorsiventral e tem de duas a três camadas de parênquima paliçádico com células justapostas ligeiramente alongadas. O parênquima esponjoso foi composto por quatro a cinco camadas de células frouxamente arranjadas com vários formatos. A terceira parte mediana do mesófilo é descrita como ápice, embora as células do parênquima esponjoso sejam mais espaçadas. Algumas células do parênquima clorofiliano apresentam pequenas drusas. Na margem, os parênquimas paliçádico e esponjoso apresentam número menor de camadas celulares. Abaixo da epiderme, há uma camada de colênquima. Na base da folha,

há de três a cinco camadas de colênquima angular adjacentes à epiderme e, entre as células do parênquima fundamental, as quais apresentam drusas, há idioblastos. A nervura central no terço médio da lâmina foliar tem cinco feixes vasculares colaterais, sendo um grande, três médios e um de pequeno tamanho, organizados em um arco aberto. As veias laterais do sistema vascular também são colaterais e deve apresentar ou não extensões de bainha em direção às superfícies. Ambas as células da bainha e células das extensões da bainha tem cloroplastos^{44,45} (Figura 2).

Figura 2 – Morfoanatomia das folhas de *Vernonia condensata* Baker⁴⁴



A. Padrão de nervação das folhas (escala = 1 cm). B. Epiderme inferior mostrando uma cutícula ornamentada ao longo do limbo foliar (escala = 10 μm). C. Epiderme superior mostrando estrias nas células adjacentes às células guardas (escala = 10 μm). D-G. As setas pequenas indicam tricomas glandulares. Em E observa-se o mesófilo na terça parte mediana do limbo foliar e em F a seta larga mostra uma pequena drusa no parênquima clorofiliano (escalas = 10, 37, 10 e 19 μm , respectivamente). H, nervura mediana na terça parte do limbo foliar (escala = 74 μm). AC = colênquima angular. P = floema. PP = parênquima paliçádico. SP = parênquima esponjoso. X = xilema.

No Quadro 1 estão resumidas as principais características anatômicas das folhas de *V. condensata*.

Quadro 1 – Resumo das características anatômicas das folhas de *Vernonia condensata* Baker⁴⁴

Característica anatômica	<i>Vernonia condensata</i>
Tipo de estômato	Anomocítico
Tricomas glandulares	Presente (uni e bisseriado)
Hidatódios	Ausente
Cavidades secretórias	Ausente
Ductos secretórios	Ausente
Idioblastos	Presente
Extensões de bainha do feixe de ramos finos	Presente

■ 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Outras plantas são também conhecidas como “boldo”, principalmente as plantas do gênero *Plectranthus* (*Lamiaceae*), conhecidas popularmente como “boldo-da-terra” (*Plectranthus barbatus*) e “boldo-miúdo” (*Plectranthus neochilus*).⁴



3

**CARACTERIZAÇÃO
E CONTROLE DE
QUALIDADE**

■ 3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

As folhas e os ramos apresentam um gosto amargo quando mastigados, o que é uma característica importante da planta e que é responsável pelo principal nome popular da espécie (em inglês): *bitter leaf* (tradução: folha amarga).^{7,46}

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.3 Teor de umidade

Não existem dados referenciais oficiais para o teor de umidade na espécie, porém em um trabalho o teor de umidade das folhas da espécie foi determinado em $18,6\% \pm 0,6\%$. A metodologia empregada para a análise não foi informada.⁴⁷

3.1.2.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.6 Cinzas

Não existem dados referenciais oficiais para o teor de cinzas na espécie, porém em um trabalho o teor de cinzas das folhas da espécie foi determinado em 4,85%. A metodologia empregada para a análise não foi informada.⁴⁸ Outro trabalho, ao determinar o teor de cinzas das folhas pelo método de calcinação a 500°C até peso constante, encontrou um teor de cinzas bem diferente: 10,75%.⁴⁹ Já Anyasor *et al.*⁴⁷ encontraram teor de cinzas de $21,6\% \pm 0,14\%$, sem, no entanto, informar a metodologia empregada para a análise. Atangwho *et al.*,⁵² que também não informaram a metodologia usada, encontraram teor de cinzas de $10,01\% \pm 0,06\%$.

3.1.3 Granulometria

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.4 Prospecção fitoquímica

A droga vegetal apresenta em sua constituição compostos fenólicos, alcaloides, taninos, saponinas, flavonoides, terpenoides e esteroides,^{46,48,50} devendo ser feita a avaliação desses compostos.

3.1.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.7 Testes de quantificação

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Estudos fitoquímicos da espécie *V. condensata* revelaram a presença de diferentes metabólitos secundários, a saber: compostos fenólicos, alcaloides, taninos, saponinas, flavonoides, ácidos graxos, terpenoides e esteroides. Lactonas sesquiterpênicas, saponinas esteroidais, flavonoides e ácidos graxos são os principais compostos que já foram isolados e/ou identificados nas folhas da espécie.⁵¹

No entanto, praticamente não foram encontrados na literatura estudos que quantifiquem compostos específicos da planta, bem como não se encontram dados referenciais oficiais indicando o teor desses compostos, o que significa, portanto, que a realização de estudos fitoquímicos que visam à caracterização de marcadores fitoquímicos quantitativos da espécie é necessária. Como exceções, há dois trabalhos que avaliaram o teor de diferentes compostos nas folhas secas da espécie, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 – Principais trabalhos encontrados na literatura que avaliaram o teor de metabólitos das folhas de *Vernonia condensata*

Referência	Estado da planta	Compostos quantificados	Metodologia
(52)	Seca	Flavonoides = $0,87 \pm 0,02$ %; Taninos = $0,37 \pm 0,03$ %; Saponinas = $2,15 \pm 0,01$; Polifenóis = $0,42 \pm 0,00$ %; Alcaloides = $2,13 \pm 0,04$ %.	Não informada
(53)	Seca	Ácido mirístico = 1,24 %; ácido 9-metildodecanoico = 0,98 %; ácido palmítico = 22,19 %; ácido 14-metil-hexadecanoico = 1,3 %; ácido linoleico 15,81 %; ácido alfa-linoleico = 21,5 %; ácido esteárico = 3,07 %; ácido eicosanoico = 3,21 %; ácido heneicosanoico = 0,58 %; ácido gama-linoleico = 0,46; ácido docosanoico = 2,26 %; ácido tetradocosanoico = 1,52 %; outros compostos hidrocarbonetos identificados = 2,61 %; compostos não identificados = 23,27 %.	CG-EM

Fonte: Autoria própria.

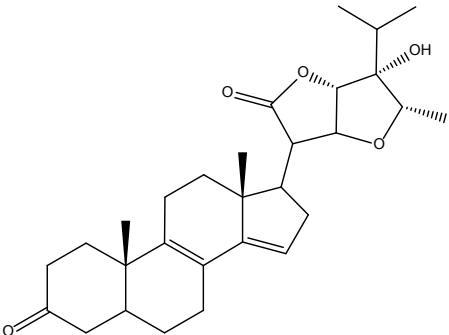
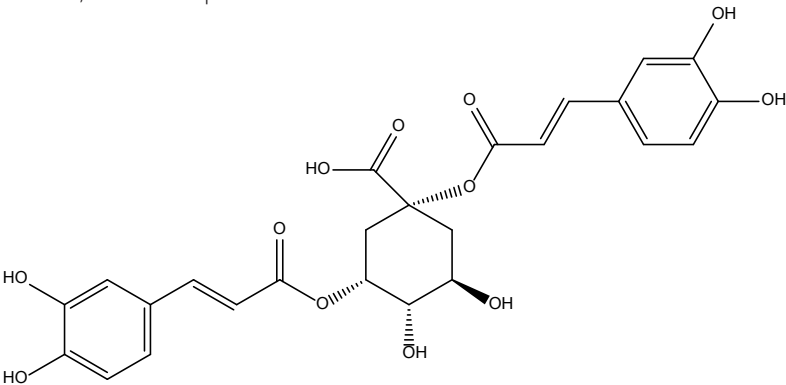
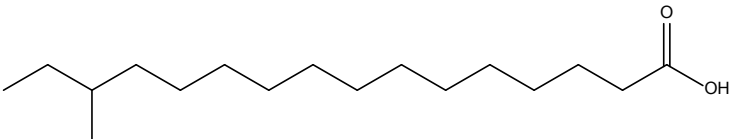
Para a identificação dos ácidos graxos nas folhas de *V. condensata*, foi utilizada Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM).⁵³ Primeiramente, os ácidos graxos foram extraídos das folhas secas pulverizadas da seguinte forma: as folhas foram agitadas em hexano: isopropanol (3:1) por 8 horas e o extrato obtido foi concentrado sob pressão reduzida para produzir a amostra oleosa. A completa remoção dos solventes da amostra oleosa foi conseguida passando uma corrente de nitrogênio através dele, e em seguida armazenando o material em temperatura abaixo de 4°C, antes da derivatização dos ácidos graxos. Os ácidos graxos foram analisados usando um espectrômetro de massas Hewlett-Packard HP 5973 com interface com um cromatógrafo gasoso HP 6890. Foi empregada ionização eletrônica a 70 eV com uma fonte de íons com temperatura de 240°C. Uma coluna HP-5 foi utilizada (30 m x 0,25 mm de diâmetro interno; espessura do filme de 0,25 µm), com hélio como gás de arraste. A temperatura do forno foi de 70°C a 325°C, a 4°C/min. 0,2 µL das amostras diluídas foram injetadas no CG-EM. A identificação dos compostos foi realizada por meio da comparação dos espectros de massas na biblioteca Wiley 275 K (Wiley, New York).⁵³

Vários componentes químicos são descritos para a espécie vegetal, porém, na grande maioria dos casos, uma discussão sobre a real importância desses componentes isolados para as atividades biológicas e se eles poderiam ser

utilizados como marcadores químicos é deficiente. Dessa forma, destaca-se, mais uma vez, a necessidade de realizar estudos fitoquímicos visando à obtenção de marcadores químicos quali e/ou quantitativos para a espécie, bem como estudos de isolamento bioguiado para identificar qual ou quais desses compostos poderiam ser usados, adicionalmente, como marcadores de atividade farmacológica.

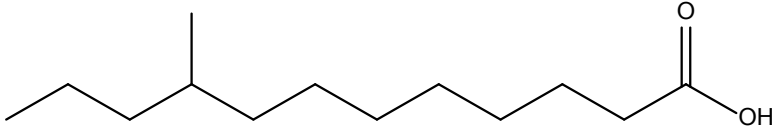
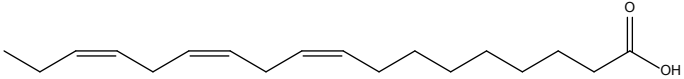
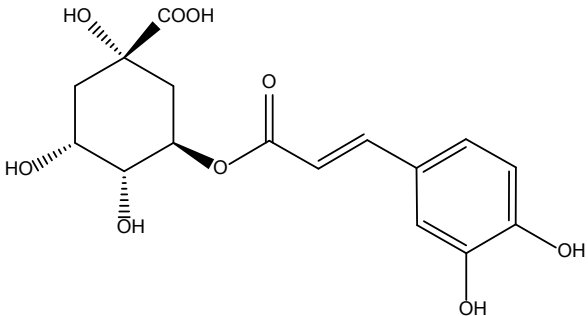
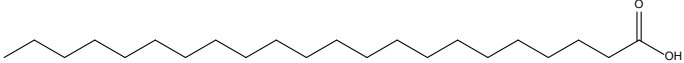
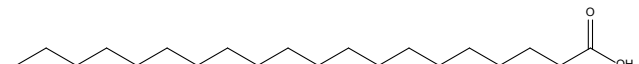
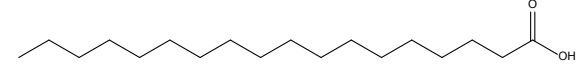
No Quadro 3 estão resumidos os principais constituintes químicos já descritos nas folhas da espécie *V. condensata*.

Quadro 3 – Principais constituintes químicos descritos em *Vernonia condensata*

Composto/estrutura	Referência
<p>3-oxovernoniol B1</p> 	(54)
<p>Ácido 1,5-dicafeoilquínico</p> 	(55)
<p>Ácido 14-metil-hexadecanoico</p> 	(53)

continua

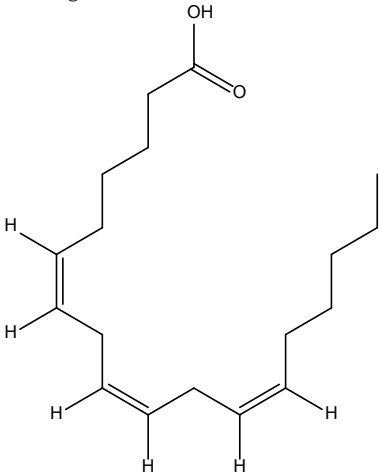
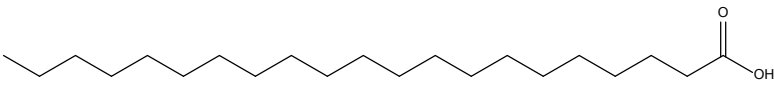
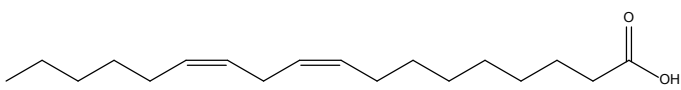
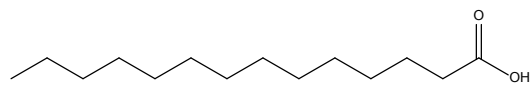
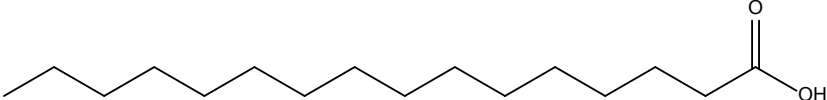
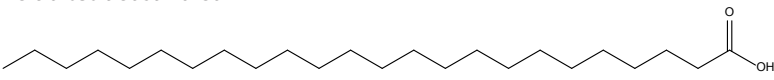
continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Ácido 9-metildodecanoico</p> 	(53)
<p>Ácido alfa-linoleico</p> 	(53)
<p>Ácido clorogênico</p> 	(55)
<p>Ácido docosanoico</p> 	(53)
<p>Ácido eicosanoico</p> 	(53)
<p>Ácido esteárico</p> 	(53)

continua

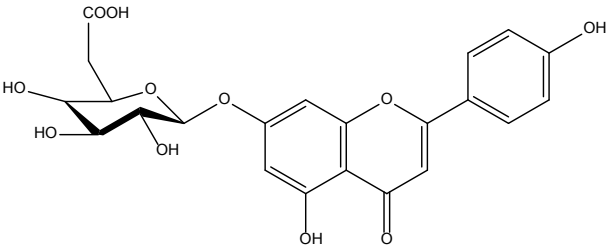
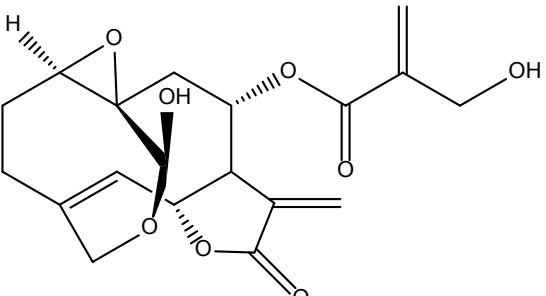
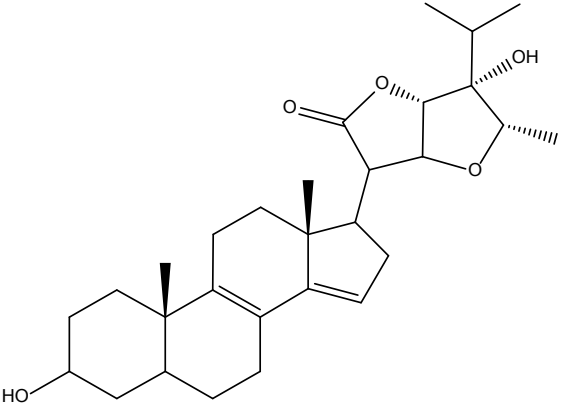
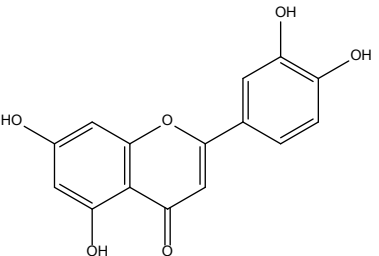


continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Ácido gama-linoleico</p> 	(53)
<p>Ácido heneicosanoico</p> 	(53)
<p>Ácido linoleico</p> 	(53)
<p>Ácido mirístico</p> 	(53)
<p>Ácido palmítico</p> 	(53)
<p>Ácido tetracosanoico</p> 	(53)

continua

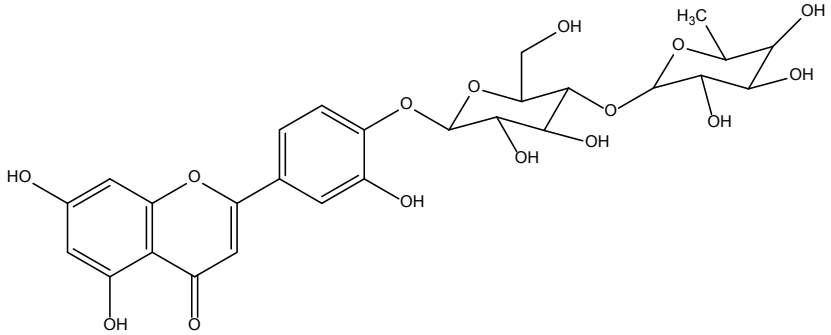
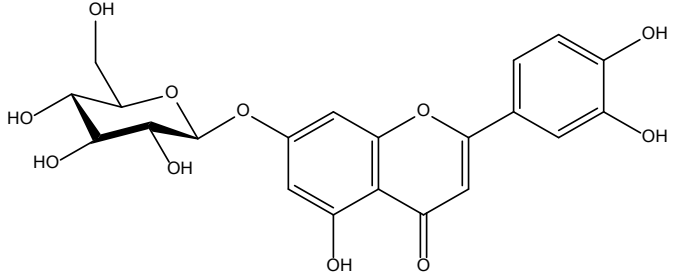
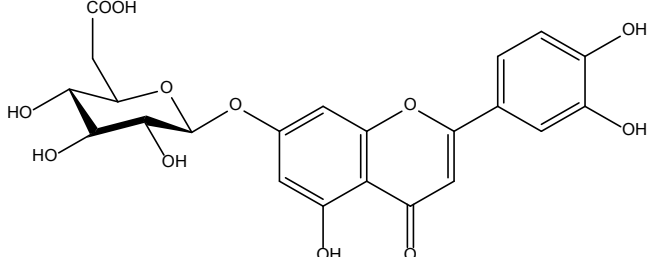
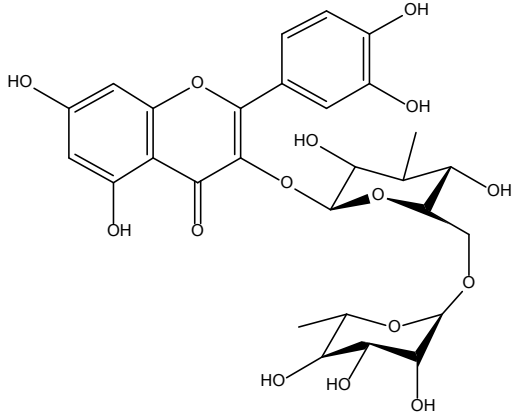
continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Apigenina-O-glucoronídeo</p> 	(55)
<p>Hidroxivernolide</p> 	(54)
<p>Isovernoniol B1</p> 	(54)
<p>Luteolina</p> 	(55, 56)

continua

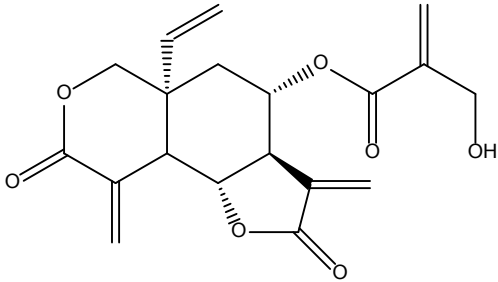
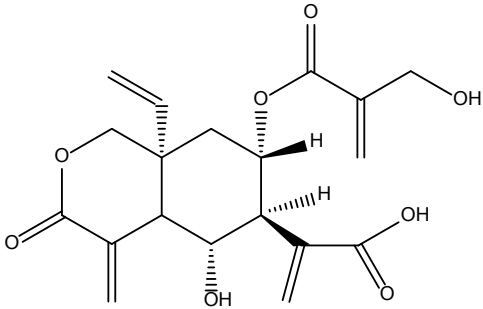
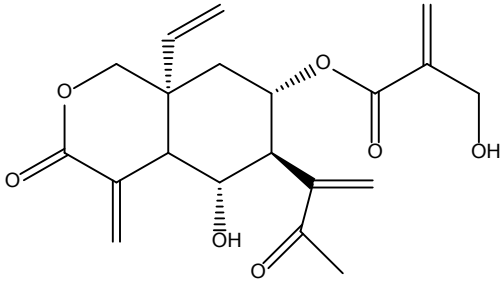
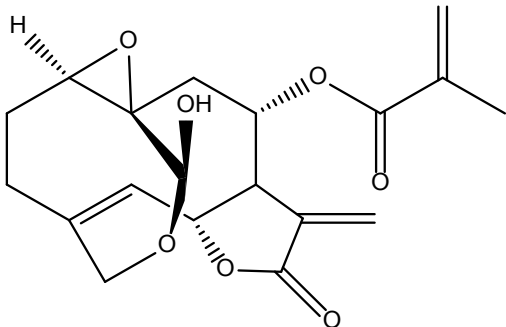


continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Luteolina 4'-O-rutósídeo</p> 	(55)
<p>Luteolina 7-O-glicosídeo</p> 	(55)
<p>Luteolina-7-O-glucoronídeo</p> 	(55)
<p>Rutina</p> 	(55)

continua

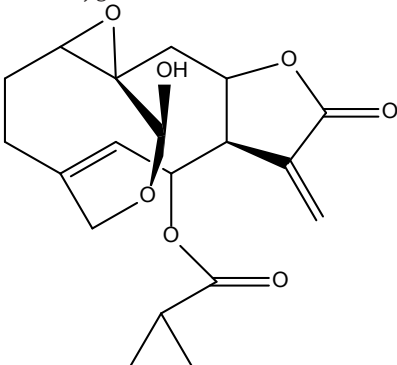
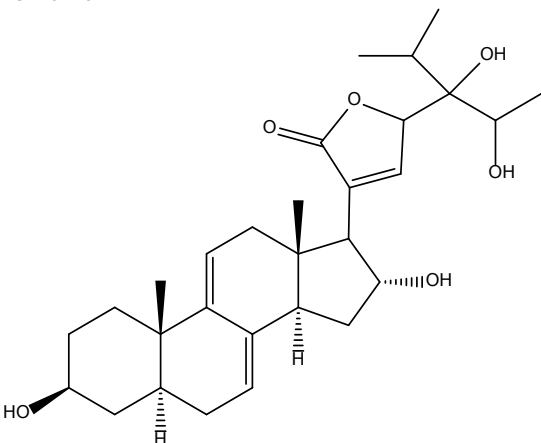
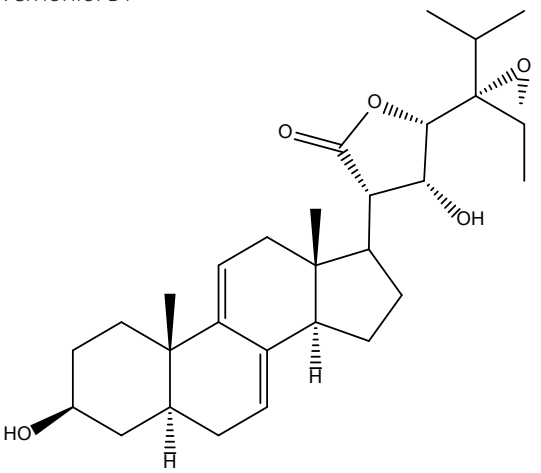
continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Vernodalina</p> 	(54)
<p>Vernodalinol</p> 	(57)
<p>Vernodalol</p> 	(51, 54)
<p>Vernolida</p> 	(51, 54)

continua

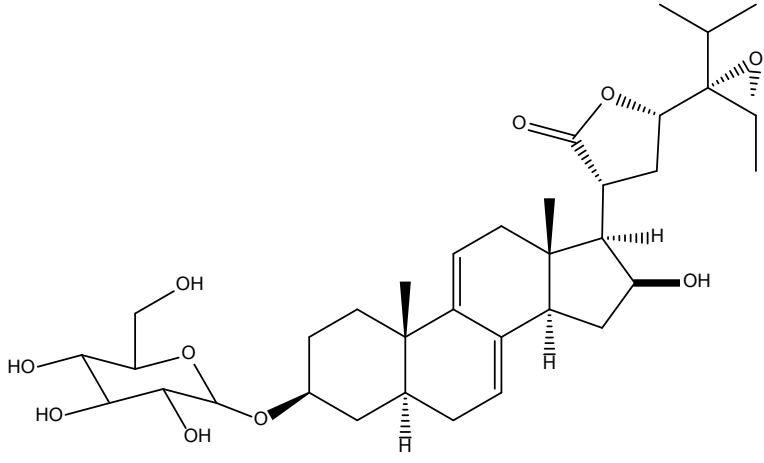
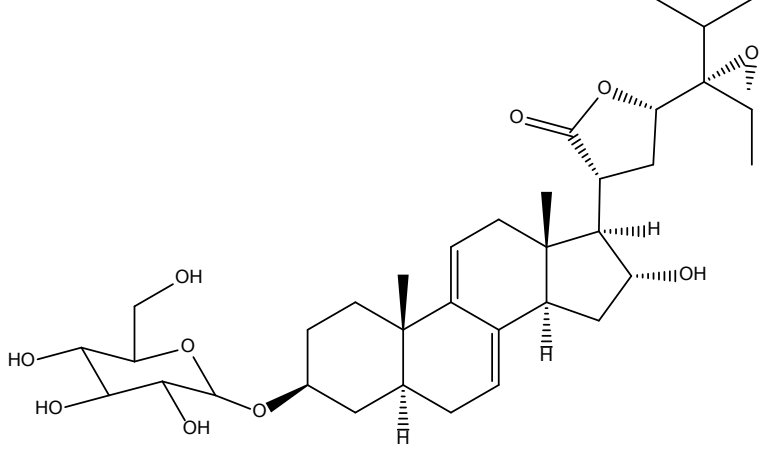
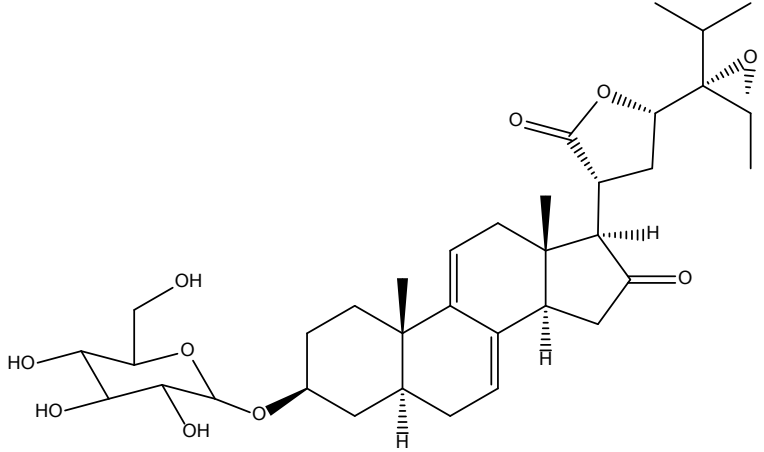


continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Vernomygdin</p> 	<p>(58)</p>
<p>Vernoniol A4</p> 	<p>(54)</p>
<p>Vernoniol B1</p> 	<p>(54)</p>

continua

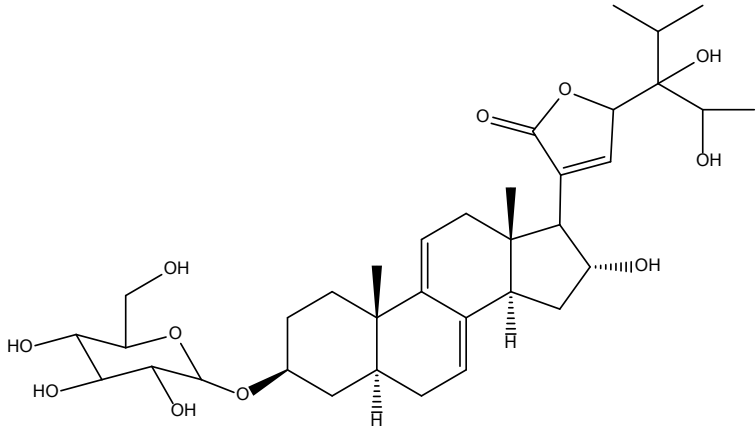
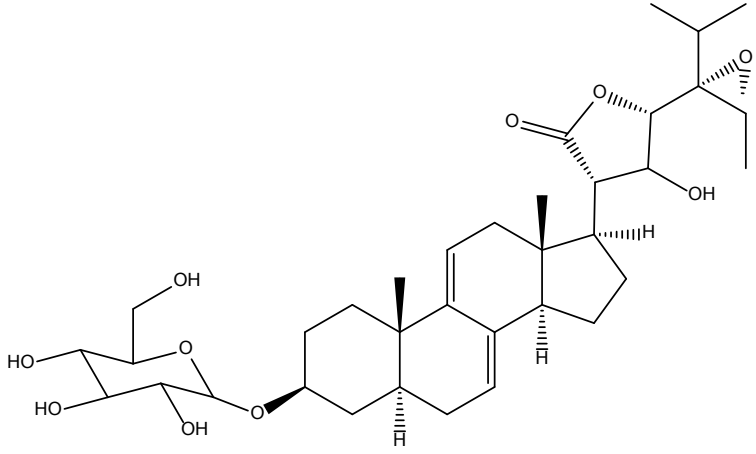
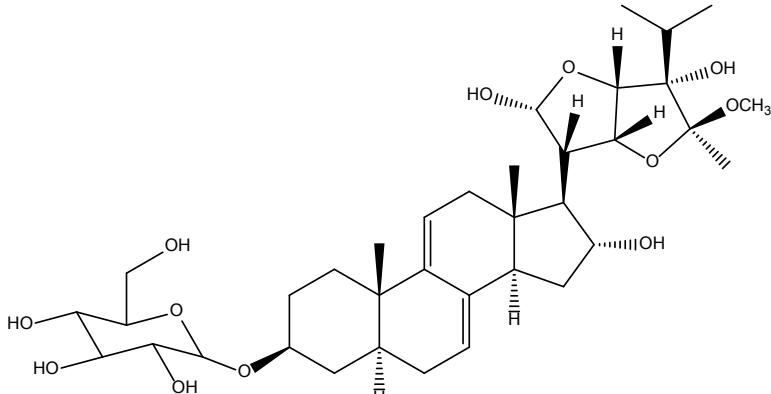
continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Vernoniosídeo A1</p>  <p>The structure of Vernonioside A1 consists of a central sesquiterpene core with a glucose moiety attached at C-1 and a side chain at C-15. The side chain includes a lactone ring and a branched alkyl group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	(54)
<p>Vernoniosídeo A2</p>  <p>The structure of Vernonioside A2 is similar to A1 but features a hydroxyl group at C-15 instead of a lactone ring. The glucose moiety and the branched alkyl side chain are identical to those in A1.</p>	(54)
<p>Vernoniosídeo A3</p>  <p>The structure of Vernonioside A3 is similar to A1 but features a ketone group at C-15 instead of a lactone ring. The glucose moiety and the branched alkyl side chain are identical to those in A1.</p>	(54)

continua

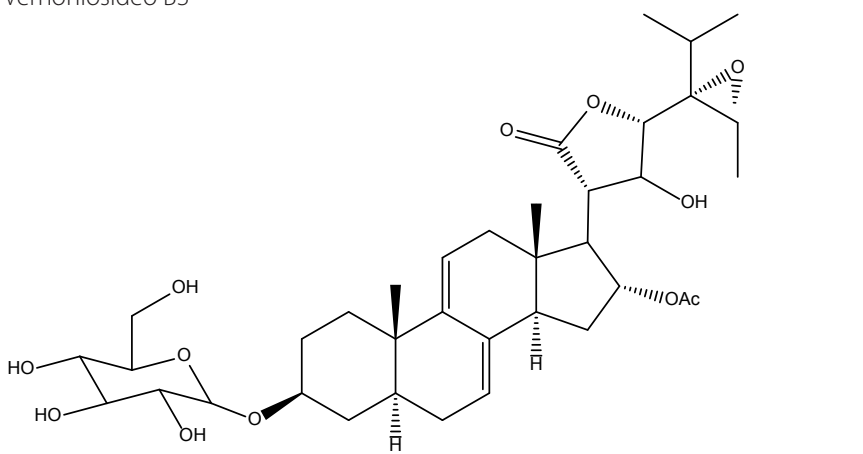
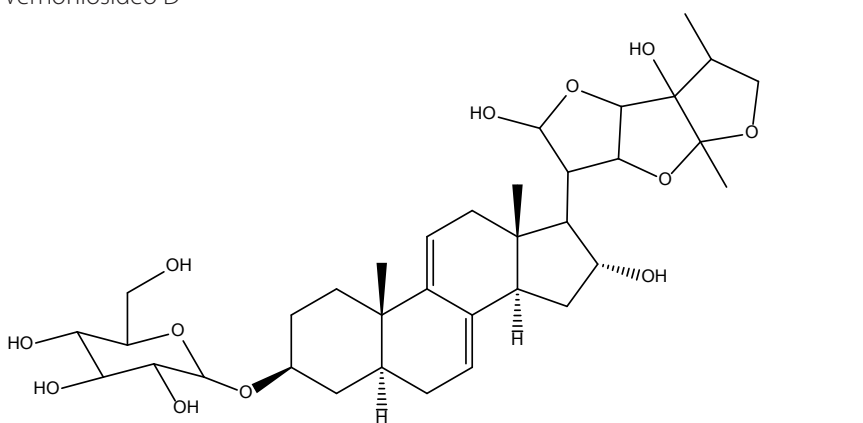
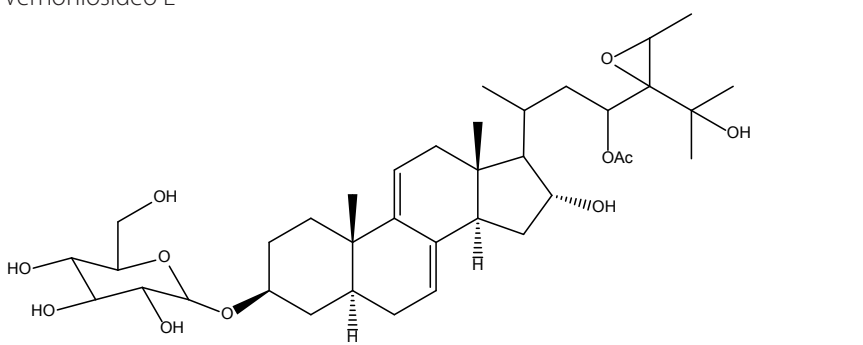


continuação

Composto/estrutura	Referência
<p>Vernoniosídeo A4</p>  <p>The structure of Vernonioid A4 consists of a core bicyclic system (a decalin derivative) with a glucose moiety attached at the C-1 position. The core has a double bond between C-5 and C-6, and a methyl group at C-10. At C-7, there is a side chain containing a furfuryl ring and a 2-hydroxy-3-methylbutyl group.</p>	<p>(54, 59)</p>
<p>Vernoniosídeo B1</p>  <p>The structure of Vernonioid B1 is similar to Vernonioid A4, featuring the same core bicyclic system and glucose moiety. However, the side chain at C-7 is a 2-hydroxy-3-methylbutyl group without the furfuryl ring.</p>	<p>(54)</p>
<p>Vernoniosídeo B2</p>  <p>The structure of Vernonioid B2 is similar to Vernonioid B1, but it features a more complex side chain at C-7. This side chain includes a furfuryl ring and a 2-hydroxy-3-methylbutyl group, with a methoxy group (OCH₃) attached to the furfuryl ring.</p>	<p>(10,59,60)</p>

continua

conclusão

Composto/estrutura	Referência
<p>Vernoniosídeo B3</p>  <p>The structure of Vernonioside B3 consists of a central sesquiterpene core with a glucose moiety attached at C-1 and a complex side chain at C-15. The side chain includes a lactone ring, a hydroxyl group, and a branched alkyl group.</p>	<p>(59, 60)</p>
<p>Vernoniosídeo D</p>  <p>The structure of Vernonioside D features the same sesquiterpene core as B3, with a glucose moiety at C-1 and a side chain at C-15 that includes a bicyclic acetal system and a hydroxyl group.</p>	<p>(49, 60, 61)</p>
<p>Vernoniosídeo E</p>  <p>The structure of Vernonioside E has the same sesquiterpene core, with a glucose moiety at C-1 and a side chain at C-15 that includes a hydroxyl group and a branched alkyl group with an acetate ester.</p>	<p>(60, 61)</p>

Fonte: Autoria própria.



3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

O isolamento de ácido desoxirribonucleico (DNA) das folhas secas da espécie vegetal rendeu aproximadamente 12,2 e 1 kbp de DNA genômico, que foi insensível à enzima de restrição Eco RI e sensível à enzima de restrição Bam HI. Segundo os autores, essas são características que podem ser empregadas como marcadores para o controle de qualidade, a autenticação e o controle de adulterações de materiais vegetais contendo folhas de *V. condensata*.⁶²

■ 3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

No Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileiraⁱ existe uma monografia para o preparo de um derivado vegetal de *V. condensata*, que constitui o extrato aquoso das folhas.⁶³ Segundo essa monografia, o extrato deve ser preparado pela infusão das folhas secas de *V. condensata*, na proporção de 3 g de folhas secas para 150 mL de água (proporção 1:50, material vegetal:água).

Segundo a literatura, no que diz respeito aos usos populares e aos estudos farmacológicos pré-clínicos e clínicos, o principal derivado vegetal de *V. condensata* empregado é o extrato aquoso das folhas, que pode ser preparado por diferentes métodos de extração (infusão, decoção etc.), conforme descrito nos diferentes estudos. O segundo solvente extrator mais empregado é o etanol, em diferentes concentrações. Além disso, muitos trabalhos empregam derivados obtidos dos ramos e raízes da planta, obtidos a partir de diversos solventes extratores (água, etanol, metanol, acetona, acetato de etila, hexano etc.).

Com relação a parâmetros para o controle de qualidade para derivados de *V. condensata*, não se encontram dados oficiais que estabeleçam os requisitos de qualidade para esses derivados. No entanto, alguns parâmetros, embora não oficiais, podem ser encontrados na literatura, conforme descrito a seguir.

3.2.2 Método de obtenção

O extrato aquoso das folhas de *V. condensata* pode ser obtido, conforme literatura, por vários métodos diferentes de extração (infusão, decoção etc.), porém, o que preconiza a monografia do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia

ⁱ O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição foi revogado, pela Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA nº 463/2021, que aprova a 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Brasileira. Nesta 2ª edição, não consta monografia para a espécie *Vernonia condensata*.

Brasileiraⁱⁱ é a infusão das folhas secas de *V. condensata*, na proporção de 3 g de folhas secas para 150 mL de água (proporção 1:50, material vegetal: água).

3.2.3 Caracteres organolépticos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.3 Teor de umidade

Não existe monografia oficial que apresente métodos ou valores oficiais para compostos presentes em *V. condensata*.

Porém, existe um trabalho na literatura que avalia o teor de umidade do extrato aquoso das folhas da espécie após secagem por aspersão (*spray drying*). O teor de umidade, que foi determinado pelo método de Karl Fisher (nenhum detalhe metodológico foi apresentado no trabalho), foi de 4,8% ± 0,2%.⁶⁴

3.2.4.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

O extrato aquoso das folhas apresenta em sua constituição, segundo a literatura de forma geral, compostos fenólicos, alcaloides, taninos, saponinas, flavonoides, terpenoides e esteroides,^{47,65-67} devendo ser feita a avaliação desses compostos.

ⁱⁱ O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição foi revogado, pela Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA nº 463/2021, que aprova a 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Brasileira. Nesta 2ª edição, não consta monografia para a espécie *Vernonia condensata*.

3.2.7 Testes de identificação

Não existe monografia oficial que apresente métodos ou valores oficiais para compostos presentes em *V. condensata*. Porém, alguns trabalhos são encontrados na literatura propondo métodos cromatográficos para a análise de diferentes compostos, principalmente compostos fenólicos, que podem ser empregados como sugestões para elaboração de monografias para a espécie, sendo apresentados a seguir.

Análise por Cromatografia em Camada Delgada (CCD):

Luo *et al.* apresentaram um método por CCD para identificação de esteroides glicosídicos com atividade anticâncer provenientes do extrato etanólico das folhas de *V. condensata*. Para a preparação da solução reveladora, 5 a 15 gramas de hidrato de ácido fosfomolibdico foram dissolvidos em 100 g de etanol para preparar solução etanólica de hidrato de ácido fosfomolibdico 5%-15%. As amostras foram dissolvidas em metanol e aplicadas nas placas de CCD com capilares. A fase móvel empregada foi metanol: clorofórmio (1:9, v/v). Após o desenvolvimento do cromatograma, as placas de CCD foram borrifadas com a solução reveladora preparada conforme explicada anteriormente. Em seguida, as placas foram aquecidas por 5 min a 100°C. Esteroides ou esteroides glicosídicos formam uma coloração azul nesse método. O extrato etanólico examinado apresentou uma banda azul com *Rf* 0,7. Após análises espectroscópicas, foi visto que a banda se refere a esteroides glicosídicos (vernoniosídeos).⁶⁰

Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (Clae):

Segundo Ola *et al.*,⁵⁵ por meio da Clae com detecção por sistema de arranjo de diodos (Clae-DAD) e Clae acoplado a espectrometria de massas (Clae-IES-EM) é possível identificar compostos polifenólicos de extratos das folhas secas de *V. condensata*.

A cromatografia é realizada com coluna C12 de 150 x 4 mm (4 µm) mantida a 30°C e equipada com uma pré-coluna de 10 x 4 mm da mesma fase com uma taxa de fluxo de 0,4 mL/min. Os eluentes são água acidificada a pH 3,2 por ácido fórmico (A) e acetonitrila (B). O seguinte gradiente linear é aplicado: de 95% de A a 85% de A em 5 min, a 75 % de A em 8 min e um platô de 10 min, de 55% de A em 12 min e um platô de 5 min, de 10% de A em 3 min e um platô final de 2 min para lavagem da coluna. O tempo total de análise é 45 min. A detecção é realizada por meio de Clae-DAD e por Clae-IES-EM.⁵⁵

Por este método, os autores conseguiram identificar e quantificar compostos fenólicos em diferentes extratos de *V. condensata*, incluindo extrato aquoso obtido por decocção. Foi possível detectar e quantificar ácido cafeoilquínico, ácido clorogênico, luteolina 7-*O*-glicosídeo, luteolina 7-*O*-glucoronídeo, ácido 1,5-dicafeoilquínico, apigenina-*O*-glucoronídeo e luteolina no decocto das folhas de *V. condensata*.⁵⁵

Utilizando o mesmo método, outros autores conseguiram identificar ácido cafeoilquínico, ácido clorogênico, luteolina 7-*O*-glicosídeo, ácido 1,5-dicafeoilquínico, apigenina-*O*-glucoronídeo e luteolina no extrato hidroetanólico (parte da planta não especificada) de *V. condensata*.⁶⁸

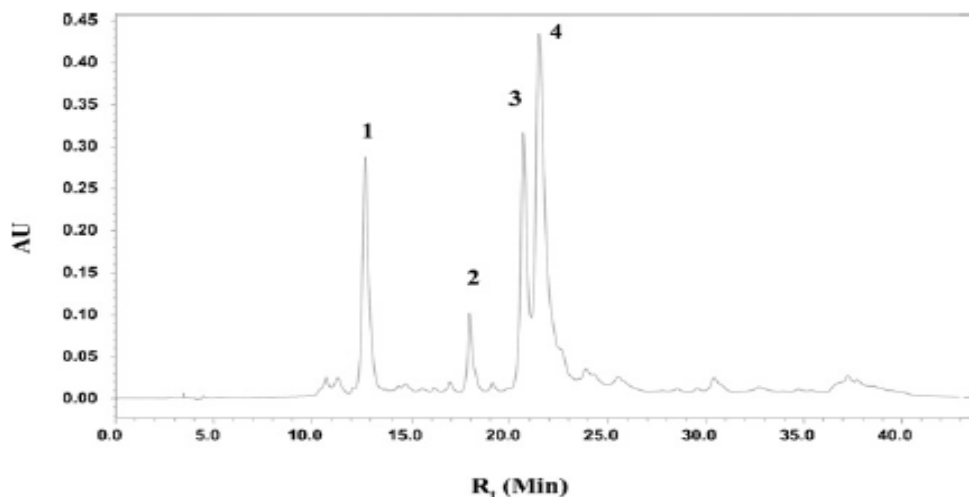
Outra metodologia de Clae-DAD e Clae-IES-EM é apresentada por Ong *et al.*⁶⁹ para a análise de polifenóis no extrato etanólico das folhas de *V. condensata*, bastante semelhante à apresentada por Ola *et al.*⁵⁵

A cromatografia é realizada em um cromatógrafo equipado com detector de arranjo de diodos, coluna de 250 mm x 4,6 mm, 5 µm de diâmetro interno e um sistema de autoinjeção. A varredura foi realizada de 200 nm a 400 nm a 25°C. A fase móvel binária consistiu de água: ácido acético (99,9:0,1, v/v) (A) e acetonitrila (B). A eluição em gradiente foi programada para 5%-13% de B (0-4 min), 13%-26% de B (4-16 min), 26%-38% B (16-24 min), 28%-36% de B (24-32 min), 36%-90% de B (32-36 min), 90%-5% B (36-40 min) e 5% de B (40-44 min). O volume de injeção foi 20 µL. O fluxo de fase móvel foi ajustado para 1 mL/min e os picos monitorados a 330 nm.⁶⁹

Ong *et al.*⁶⁹ realizaram a análise por Clae-IES-EM utilizando as mesmas condições cromatográficas descritas anteriormente. Ambos os modos de íons positivos e negativos foram utilizados para posterior caracterização dos compostos. O capilar aquecido e a voltagem do *spray* foram mantidos a 250°C e 4,5 kV, respectivamente. A varredura completa do espectro de massas de 50 a 2.000 m/z foi registrada na velocidade de uma varredura por minuto.

O perfil cromatográfico obtido para o extrato etanólico das folhas é apresentado na Figura 3. A partir do perfil obtido por Clae-IES-EM e comparação com literatura, a identidade dos quatro principais picos foi estabelecida, conforme apresentado na Tabela 1.

Figura 3 – Cromatograma do extrato etanólico das folhas de *Vernonia condensata* por Clae-DAD⁶⁹



Picos monitorados a 330 nm. Por meio da análise por Clae-IES-EM a identidade dos picos foi obtida: ácido clorogênico (1), luteolina-7-O-glicosídeo (2), ácido 1,5-dicafeoilquínico (3) e ácido dicafeoilquínico (4).

Tabela 1 – Compostos identificados no extrato etanólico das folhas de *Vernonia condensata* por Clae-DAD/Clae-IES-EM⁶⁹

Pico	Tempo de retenção (min)	Composto	Estimação quantitativa (% área)
1	12,729	Ácido clorogênico	26,13
2	17,950	Luteolina-7-O-glicosídeo	6,93
3	20,684	Ácido 1,5-dicafeoilquínico	18,81
4	21,501	Ácido dicafeoilquínico	42,82

3.2.8 Testes de quantificação

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Como mencionado anteriormente, não existe na literatura a descrição exata de quais seriam os componentes químicos majoritários da espécie que possam ser utilizados como marcadores químicos para o controle de qualidade de produtos derivados da espécie. Existem alguns trabalhos que associam determinadas classes de metabólitos a atividades biológicas, todavia não existe um consenso

acerca de quais seriam essas substâncias. Da mesma forma, não existem, ainda, estudos que informem com segurança quais seriam os compostos ou grupos de compostos considerados os princípios ativos da espécie. Não estão disponíveis dados quantitativos oficiais que possam ser utilizados como referência. Até existem alguns trabalhos que mostram a quantificação de alguns constituintes ou classes por diferentes metodologias, no entanto resultados muito diversos e dependentes do derivado utilizado são encontrados na literatura.

■ 3.3 PRODUTO FINAL

Não foram encontrados na literatura produtos fitoterápicos obtidos a partir de *V. condensata*.



4

**INFORMAÇÕES
DE SEGURANÇA
E EFICÁCIA**

■ 4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

Diferentes formas de preparo de *V. condensata* (infusos, decoctos, macerados etc.) são utilizadas na medicina popular com várias finalidades terapêuticas. O principal uso da planta dar-se-á pelas folhas, contra problemas gastrointestinais, tais como diarreia, constipação, dor de estômago, vermes intestinais e infecções bacterianas. A planta também é frequentemente usada para o tratamento de infecções urinárias, inflamação, diabetes e malária. O uso rotineiro da espécie como vegetal folhoso em toda a África Ocidental e Central, bem como seus vários usos medicinais confirmam a sua importância como fonte de moléculas bioativas.⁴⁶ A folha, que é conhecida como *bitter leaf* apresenta um gosto amargo característico, que é eliminado, conforme o uso popular, pela maceração, extração ou quaisquer outros procedimentos com água.⁷

No Quadro 4 são apresentados os principais usos populares da espécie, com relação não só às folhas, mas também aos outros órgãos vegetais que são frequentemente empregados.

Quadro 4 – Usos populares tradicionais de *Vernonia condensata* descritos na literatura

Parte da planta	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A=adulto, I=infantil)	Alegações	Contraindicações	Efeitos adversos	Referência
Folhas	As folhas são espremidas até o suco ser liberado, para posterior mistura com sal de cozinha	ND	ND	ND	Diabetes	ND	ND	(24)
	As folhas são espremidas em água e a partir disso preparar um infuso	2 vezes ao dia	ND	ND	Diabetes	ND	ND	(24)
	Chá das folhas	ND	ND	ND	Dor de barriga, diarreia, prisão de ventre	ND	ND	(30)
	Decocto das folhas	1 copo cheio, 3 vezes ao dia	Oral	A	Malária	ND	ND	(22)
		Meio copo, 3 vezes ao dia	Oral	I	Malária	ND	ND	(22)
		Uso na forma de banho	Tópica	ND	Cicatrizante	ND	ND	(20)
		ND	Oral	ND	Diarreia aquosa	ND	ND	(8)
		ND	ND	ND	Malária (febre) e remédio para tosse	ND	ND	(12)
		ND	ND	ND	Febre, malária, diarreia, disenteria, hepatites, tosse, laxativo e indutor de fertilidade	ND	ND	(13)
	ND	ND	ND	ND	Diabetes	ND	ND	(15)
	ND	ND	ND	ND	Malária	ND	ND	(18)
	ND	ND	ND	ND	Inflamação	ND	ND	(29)
	ND	Oral	ND	ND	Malária	ND	ND	(31)
	Decocto das folhas secas	ND	Oral	ND	Malária	ND	ND	(31, 34)
	Deixar as folhas ferverem em uma solução de massa de milho ("Konbire") e beber	ND	Oral	ND	Malária	ND	ND	(70)
	Exsudato das folhas comprimidas	ND	ND	ND	Febre	ND	ND	(32)
	Extrato das folhas	ND	ND	ND	Problemas no estômago e no fígado	ND	ND	(10)
	Fervura das folhas	ND	Oral/tópica	ND	Dermatite	ND	ND	(11)
	Folhas amassadas	ND	Oral	ND	Hepatite	ND	ND	(16)
	Folhas esmagadas misturadas com água	ND	Oral	ND	Teníase	ND	ND	(25)
	Folhas espremidas em água	ND	ND	ND	Diabetes	ND	ND	(24)
Folhas espremidas ou mastigadas	ND	Oral	ND	Facilitar trabalho de parto	Grávidas nos primeiros meses de gravidez	Aborto	(27)	

continua

continuação

Parte da planta	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A=adulto, I=infantil)	Alegações	Contraindicações	Efeitos adversos	Referência
	Folhas extraídas em água ou álcool, frio ou quente	ND	ND	ND	Antimalárico, anti-helmíntico, antianoréxico e aplicações ginecológicas	ND	ND	(61)
	Folhas ingeridas após maceração em água	ND	Oral	ND	Auxiliar digestivo	ND	ND	(7)
	Folhas maceradas em água ou decocto das folhas	ND	Oral	ND	Digestivo e colagogo	ND	ND	(14)
	Folhas secas embebidas em álcool. Utiliza-se o sobrenadante após decantação	1 colher de chá, uma vez ao dia	ND	ND	Sarampo	ND	ND	(37)
	Infuso das folhas	ND	Oral	ND	Cura de ressaca	ND	ND	(33)
		ND	Oral	ND	Problemas hepáticos	ND	ND	(19)
		ND	ND	ND	Malária	ND	ND	(28)
		ND	ND	ND	Mal-estar, dor no estômago	ND	ND	(26)
	Infuso das folhas frescas	250-500 mL, 3 vezes por dia, durante 3 dias	Oral	ND	Malária, vermes e problemas de pele	ND	ND	(36)
	Ingestão das folhas frescas amassadas com água	ND	Oral	ND	Diabetes	ND	ND	(9)
	Macerado das folhas	ND	ND	ND	Mal-estar, dor no estômago	ND	ND	(26)
	Macerado das folhas em água gelada pré-fervida	ND	Oral	ND	Malária	ND	ND	(31)
	Mastigação das folhas	ND	Oral	ND	Vício em álcool	ND	ND	(8)
	Preparações com as folhas	ND	ND	ND	ND	Deve ser usado com cautela e jamais por longos períodos, pois segundo a população do estudo, esses preparados são muito "fortes" (o que é relacionado, por eles, ao sabor amargo)	ND	(35)
	Suco das folhas misturado com sal de potássio e mel	1 copo, uma vez pela manhã e outro à noite	ND	ND	Diabetes	ND	ND	(24)
	Suco das folhas e pendúnculos espremidos	ND	Oral	ND	Indução de aborto	ND	ND	(39)
	Suco das folhas em água	Usar na forma de banho	Tópica	ND	Malária, antitérmico	ND	ND	(31)
	Suco das folhas em água gelada pré-fervida	ND	Oral	ND	Vermífugo, malária	ND	ND	(31)
	Suco das folhas frescas	Administrado na hora do trabalho de parto	Oral	ND	Auxiliar no parto	ND	ND	(38)
	ND	ND	Oral	ND	Tonsilite	ND	ND	(16)
Ramos	Mastigação dos ramos descascados	ND	ND	ND	Limpeza dos dentes e anticárie	ND	ND	(42, 43)
	ND	ND	ND	ND	Dor de estômago e problemas gastrointestinais	ND	ND	(12)

continua



conclusão

Parte da planta	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A=adulto, I=infantil)	Alegações	Contraindicações	Efeitos adversos	Referência
Raízes	Decocto da casca da raiz	ND	Oral	ND	Malária	ND	ND	(31)
	Decocto das raízes	ND	Oral	ND	Malária	ND	ND	(31)
		ND	ND	ND	Diabetes	ND	ND	(15)
	Infuso das raízes picotadas	ND	ND	ND	Doenças sexualmente transmissíveis	ND	ND	(40)
	Mastigação das raízes descascadas	ND	ND	ND	Limpeza dos dentes	ND	ND	(42)
	Raízes espremidas ou mastigadas	ND	ND	Oral	ND	Facilitar trabalho de parto	Grávidas nos primeiros meses de gravidez	Aborto
ND	ND	ND	ND	ND	Dor de estômago e problemas gastrointestinais	ND	ND	(12)
Parte da planta não especificada	Suplemento alimentar em sopas	Sopa ingerida regularmente dias antes da data prevista para o trabalho de parto	Oral	ND	Auxiliar no parto	ND	ND	(38)
	ND	ND	Oral	ND	ND	ND	Coceira na língua	(71)
	ND	ND	Oral	ND	Bócio	ND	ND	(72)
	ND	ND	ND	ND	Desordens gastrointestinais, dor de cabeça, diarreia e proteção contra picada de serpentes	ND	ND	(67)
	ND	ND	ND	ND	Esquistossomose, disenteria amebiana, problemas gastrointestinais, malária, doenças venéreas, feridas, hepatite e diabetes	ND	ND	(51)
	ND	ND	ND	ND	Febre, soluços, problemas hepáticos e desconforto estomacal	ND	ND	(42)
	ND	ND	ND	ND	Feridas cutâneas	ND	Vômitos e diarreia	(73)
	ND	ND	ND	ND	Hemorroida, hipertensão, febre, desordens gastrointestinais, abortivo, purgativo	ND	ND	(74)
	ND	ND	ND	ND	Má digestão	ND	ND	(75)
	ND	ND	ND	ND	Malária e febre	ND	ND	(76, 77)
	ND	ND	ND	ND	Malária e problemas hepáticos	ND	ND	(33)
	ND	ND	ND	ND	Para perder peso, problemas no estômago e no fígado	ND	ND	(78)
	ND	ND	ND	ND	Tônico, remédio para constipação, febre, hipertensão e doenças infecciosas	ND	ND	(79)
	ND	ND	ND	ND	Tosse e hemorroida	ND	ND	(66)
ND	ND	ND	ND	Hiperlipidemia	ND	ND	(80)	

Fonte: Autoria própria.
ND: não descrito.



■ 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A resolução RDC n.º 10/2010,⁸¹ já revogada, incluía a espécie *V. condensata* como droga vegetal sujeita à notificação (Quadro 5). Porém, a espécie não consta na Instrução Normativa (IN) n.º 2, de 13 de maio de 2014.⁸²

Quadro 5 – Características de *Vernonia condensata* no anexo da RDC n.º 10/2010⁸¹

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via	Uso	Alegações	Contraindicações	Efeitos adversos	Embalagem
<i>Vernonia condensata</i>	Boldo-baiano	Folha	Infusão: 3 g (1 colher de sopa) em 150 mL (xíc. de chá)	Utilizar 1 xíc. 3 vezes ao dia, antes das principais refeições	Oral	Adulto	Dor e dispepsia	-	-	-

■ 4.3 ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

Alguns autores sugerem, baseando-se no uso popular da espécie como vegetal folhoso, que *V. condensata* possa ser geralmente considerado seguro para o uso medicinal.⁴⁶ No entanto, existem alguns relatos na literatura de efeitos adversos associados ao uso popular da espécie.

É relatado que as folhas ou raízes mastigadas da planta (frequentemente empregados em Uganda como facilitadores do trabalho de parto), se utilizados nos primeiros três meses de gravidez, podem provocar abortos.²⁷ Alguns autores relatam que, segundo a população, a planta deve ser usada com cautela e jamais por longos períodos, uma vez que são consideradas “muito fortes” (o que é relacionado, por eles, ao sabor amargo) e que podem vir a apresentar toxicidade.³⁵ Outro trabalho etnofarmacológico relata que o uso oral da planta pode provocar

como efeitos adversos coceira na língua.⁷¹ Além disso, o uso popular no tratamento de feridas cutâneas é associado com vômitos e diarreia.⁷³

Na literatura, são encontrados diversos estudos toxicológicos com *V. condensata*, desde estudos *in vitro* até estudos pré-clínicos em animais.

Com relação aos estudos *in vitro*, observa-se, em geral, que diferentes extratos de *V. condensata*, incluindo extrato aquoso das folhas, mostraram ausência de citotoxicidade significativa contra diferentes linhagens celulares: células hepáticas HepG2 A16,⁷⁶ células hepáticas de Chang,⁸³ células epiteliais de rins de macaco (LLCMK2)⁸⁴ e eritrócitos humanos.⁸⁵ Além disso, estudos de citotoxicidade empregando larvas de *Artemia salina* também indicam ausência de citotoxicidade.^{86,87} Alguns autores associam à ausência de citotoxicidade frente linhagens de células hepáticas a uma possível ausência de hepatotoxicidade *in vivo*.⁸³ Entretanto, por outro lado, estudos de citotoxicidade empregando células Vero de rim de macaco verde africano mostraram que o extrato acetona das folhas apresentou elevada toxicidade, com concentração letal mediana (CL₅₀) de 16,82 µg/mL. O controle positivo utilizado (cloreto de berberina) apresentou CL₅₀ de 6,2 µg/mL, ou seja, apenas um pouco mais tóxico que o extrato. Porém, o autor justifica e discute que o processamento realizado na medicina popular até a sua utilização (que envolve várias etapas de lavagem das folhas, secagem e cozimento das folhas ou decocção) pode contribuir para a detoxificação da planta.

4.3.1.1 Toxicidade aguda

No Quadro 6 são apresentados os estudos de toxicidade aguda de extratos de *V. condensata* presentes na literatura. Em geral, os extratos das folhas são menos tóxicos pela via oral do que pela via intraperitoneal, chegando, na maioria dos casos, a praticamente não apresentar toxicidade oral aguda. Esse pode ser um resultado interessante levando-se em conta que o uso popular se dá, principalmente, por via oral.

Segundo a RDC n.º 26/2014,⁸⁹ os ensaios para comprovação de segurança devem ser realizados de acordo com a última versão publicada pela Anvisa do *Guia para Condução de Estudos não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos*.⁹⁰ No entanto, em geral, uma ou outra deficiência pôde ser detectada na maioria dos estudos apresentados de acordo com esse guia, a saber: a não utilização de no mínimo duas espécies de mamíferos, incluindo uma espécie não roedora; a maioria dos trabalhos só realiza a observação dos sinais de toxicidade por 24h, o que deveria ter sido feito durante, no mínimo, 14 dias após a administração; em alguns estudos, a avaliação foi feita

em via diferente da pretendida para uso humano (que é a via oral); falta de clareza se os experimentos foram conduzidos com animais de ambos os sexos; ausência de análises de vários parâmetros importantes além da mortalidade, tais como sinais clínicos (incluindo parâmetros comportamentais), variações no peso corporal e no consumo de ração e água, patologia clínica (hematologia, bioquímica), duração e reversibilidade da toxicidade e investigações anátomo e histopatológicas.

Quadro 6 – Estudos de toxicologia aguda *in vivo* de extratos das folhas de *Vernonia condensata*

Extrato	Modo de preparo	Via	Doses/posologia	Metodologia	Animais	n/grupo	Resultado observado	DL50	Referência
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se alcaloides, compostos fenólicos, flavonoides, taninos e saponinas.	Extração a 60°C por 30 min, 30 g de folhas: 600 mL água.	VO	Dose de partida de 2.000 mg/kg	Determinação da dose letal mediana (DL50), conforme preconizado no protocolo 423 da OECD.	Camundongos Swiss	ND	Mesmo na maior dose testada, não apresentou toxicidade significativa.	DL50>2.000 mg/kg	(67)
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se alcaloides, carboidratos, taninos, saponinas, flavonoides e glicosídeos.	25 g do material vegetal foi macerado com 250 mL de água em um percolador e a mistura deixada em repouso por 24h.	IP	ND	Avaliação da toxicidade aguda (letalidade) da administração do extrato dentro de 24h.	Ratos Wistar adultos	6	–	1.265,22 ± 56 mg/kg	(91)
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se glicosídeos antracênicos, esteroides, flavonoides, proteínas, carboidratos, açúcares redutores, saponinas e taninos.	25 g do material vegetal foi homogeneizado com 250 mL do solvente extrator em um béquer e agitado por 24h em um agitador de bancada.	IP	ND	Avaliação da toxicidade aguda (letalidade) da administração do extrato dentro de 24h.	Ratos Wistar adultos	6	–	500 mg/kg	(92)
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se taninos, saponinas, fenois, flavonoides, esteroides e alcaloides.	Maceração por 24h, com agitação ocasional em um agitador mecânico e, em seguida, extração usando um aparelho do tipo Soxhlet, 350 g de material vegetal: 2,5 L de água.	IP	10-1500 mg/kg	Avaliação da toxicidade aguda segundo metodologia de Lorke, o qual consiste na determinação da DL50 de forma bifásica, utilizando, num primeiro experimento, uma faixa de dose mais larga e em seguida o experimento repetido usando uma faixa mais estreita, contendo a DL50. Observação realizada em 24h. Avaliaram-se sinais de toxicidade, excitação, apatia, ataxia ou morte.	Camundongos Swiss adultos	4	Na maior dose, observaram-se distúrbios na locomoção, redução das atividades esterotipadas e morte.	560 ± 1,21 mg/kg	(65)
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se taninos, saponinas, fenois, flavonoides, esteroides e alcaloides.	Maceração por 24 h, com agitação ocasional em um agitador mecânico e, em seguida, extração usando um aparelho do tipo Soxhlet, 350 g de material vegetal: 2,5 L de água.	VO	1.000-5.000 mg/kg	Avaliação da toxicidade aguda segundo metodologia de Lorke, a qual consiste na determinação da DL50 de forma bifásica, utilizando, num primeiro experimento, uma faixa de dose mais larga, e em seguida, o experimento repetido usando uma faixa mais estreita, contendo a DL50. Observação realizada em 24h. Avaliaram-se sinais de toxicidade, excitação, apatia, ataxia ou morte.	Ratos Wistar	4	Na maior dose, houve distúrbios na locomoção, redução das atividades esterotipadas e morte.	3.320 ± 150 mg/kg	(65)

continua



conclusão

Extrato	Modo de preparo	Via	Doses/ posologia	Metodologia	Animais	n/grupo	Resultado observado	DL50	Referência
Aquoso	Extração a 60°C por 30 min, 1 g de material vegetal: 10 mL de água	VO e IP	300-5.000 mg/kg	Avaliação dos sinais de toxicidade e mortalidade da administração do extrato por um período de 14 dias. Pela via intraperitoneal, adicionalmente, foi determinada a ALD.	Camundongos Swiss machos e fêmeas	ND	Por via oral, nenhum sinal de toxicidade foi observado, para ambos os sexos. Por via intraperitoneal, a ALD para machos foi de 3.400 mg/kg e para fêmeas de 5.000 mg/kg.	ND	(93)
Etanólico. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se flavonoides, terpenoides, esteróis, cumarinas, taninos, saponinas e óleos voláteis.	Maceração por 3 semanas, a temperatura ambiente, com renovação do solvente a cada 2 dias, 465 g de material vegetal: 2,5 L de etanol 95%.	VO	0,5-3 g/kg	Avaliação da toxicidade aguda (letalidade) da administração do extrato após 48h de observação.	Camundongos Swiss machos	10	O extrato não apresentou toxicidade em nenhuma das doses testadas. No entanto, os autores observaram que os animais apresentaram certa sonolência, o que eles propõem que seja devido a um possível efeito sedativo do extrato.	>3 g/kg	(94)

Fonte: Autoria própria.

g: grama; mL: mililitro; mg: miligrama; kg: quilograma; L: litro; µL: microlitro; %: percentagem; VO: via oral; IP: via intraperitoneal; n: número de animais; min: minuto; h: hora; °C: graus Celsius; DL50: dose letal mediana; ALD: dose letal aproximada; ND: não descrito.

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Como pode ser observado no Quadro 7, por meios dos estudos de toxicidade subcrônica (toxicidade de doses repetidas, de longa duração), também se observou que diferentes extratos das folhas de *V. condensata* não apresentam sinais de toxicidade significativa, sobretudo pela via oral. No entanto, há de se considerar que, assim como observado nos estudos de Toxicidade Aguda, uma ou outra deficiência pôde ser detectada na maioria dos estudos apresentados de acordo com o *Guia para Condução de Estudos não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos*⁹⁰ (ver item 4.3.1.1).

Quadro 7 – Estudos de toxicologia subcrônica *in vivo* de extratos das folhas de *Vernonia condensata*

Extrato	Modo de preparo	Via	Doses/ posologia	Metodologia	Animais	n/grupo	Resultado observado	Referência
Aquoso	Extração por 6 dias a 26°C, 500 g de material vegetal: 1.500 mL de água.	VO	31,75; 62,5 e 125 mg/kg, a 24h, durante 7 dias.	Avaliação da função hepática (enzimas hepáticas) de animais tratados durante 7 dias, diariamente, com o extrato. Realizou-se a dosagem sérica da atividade das enzimas GPT, GOT e LDH.	Camundongos <i>Swiss in bred</i> de ambos os sexos.	5	O extrato apresentou ligeiro a moderado aumento da atividade enzimática, o que pode indicar apenas um discreto possível dano hepático.	(95)
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se glicosídeos antracênicos, esteroides, flavonoides, proteínas, carboidratos, açúcares redutores, saponinas e taninos.	25 g do material vegetal foram homogeneizados com 250 mL de água em um béquer e agitado por 24h em um agitador de bancada.	IP	50 e 100 mg/kg, 2 vezes ao dia durante 4 dias.	Teste de função renal e hepática após administração do extrato por 4 dias. Realizou-se a dosagem sérica de bilirrubina direta, bilirrubina conjugada, AST, ALT e FAL.	Ratos <i>Wistar</i>	6	Os testes mostraram que o AST aumentou significativamente nas duas doses testadas, mas não houve aumento significativo do ALT nem da FAL nas concentrações testadas. Não houve aumento significativo dos níveis de bilirrubina. Segundo os autores, os resultados sugerem que o extrato não é hepatotóxico para ratos quando administrado subcronicamente.	(92)
Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se taninos, saponinas, fenóis, flavonoides, esteroides e alcaloides.	Maceração por 24h, com agitação ocasional em um agitador mecânico e, em seguida, extração usando um aparelho do tipo Soxhlet, 350 g de material vegetal: 2,5 L de água.	VO	500, 1.000 e 2.000 mg/kg, uma vez ao dia durante 14 dias.	Avaliação da toxicidade subcrônica em ratos após 14 dias de exposição diária ao extrato. Foram observados os seguintes parâmetros: consumo de comida e água, peso corporal, sinais clínicos de toxicidade (letargia, hiperatividade, depressão e diarreia), parâmetros hematológicos (concentração de hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos e plaquetas), parâmetros bioquímicos (função renal, função hepática e composição eletrolítica) e pesos dos órgãos internos (fígado, coração, fígado, pulmões e baço).	Ratos <i>Wistar</i> de ambos os sexos adultos.	14 (7 fêmeas e 7 machos)	Mesmo na maior dose, não houve mortes ou sinais de toxicidade evidentes. No entanto, houve diminuição significativa na contagem de hemácias na dose de 2.000 mg/kg e aumento dose-dependente da bilirrubina total e direta, que os autores associam que seja relacionado à diminuição do número de hemácias. Também houve aumento no ácido úrico nas doses de 500 e 1.000 mg/kg comparado ao controle. Os autores concluem que o extrato não apresenta toxicidade significativa.	(65)

continua



conclusão

Extrato	Modo de preparo	Via	Doses/ posologia	Metodologia	Animais	n/grupo	Resultado observado	Referência
Aquoso	ND	VO (na água de beber)	87,53 a 92,57 g/kg	Avaliação da toxicidade da administração por 6 semanas do extrato à vontade. Os seguintes parâmetros foram observados: peso dos animais durante os 42 dias de administração; análise pós-morte dos animais: análise histopatológica dos órgãos (coração, fígado, rins, intestino), parâmetros hematológicos (hematócrito, contagem de leucócitos e plaquetas) e bioquímicos (ALT e AST).	Ratos albinos	ND	O extrato, após 6 semanas de administração, não apresentou diferença significativa em relação ao controle (não tratado) na morfologia do coração, fígado, rins e intestino. O peso corporal dos animais tratados e não tratados aumentaram progressivamente, de forma semelhante. O extrato não alterou o hematócrito, nem a contagem de leucócitos e plaquetas. Os autores sugerem, em conclusão, que o extrato não é tóxico, mesmo quando administrado por longos períodos.	(96)
—	(1) Folhas pulverizadas incorporadas na ração dos animais, na concentração de 25%; (2) Extrato bruto (extrato metanólico) incorporado na ração dos animais, na concentração de 8%. O extrato foi preparado por meio de extração a quente em sistema fechado (em aparelho de Soxhlet por 60 h); (3) Fração rica em saponina do extrato bruto metanólico incorporada na ração dos animais nas concentrações de 0,33; 0,7 e 1,07%; (4) Vernoniosídeo D incorporado na ração dos animais nas concentrações de 0,33; 0,7 e 1,07%.	VO	À vontade, durante 14 dias.	Avaliação do efeito nutricional em camundongos durante 14 dias. Os seguintes parâmetros foram observados: verificação diária do peso corpóreo, dos débitos urinários (quantidade) e fecais (textura) e quantidade de comida ingerida. Peso do fígado e colesterol hepático (do homegenato do fígado) foram analisados.	Camundongos de ambos os sexos, com 2 semanas de idade.	5-6	Não alterou o desempenho de alimentação. No entanto, causou redução significativa do ganho de peso corporal e aumentou o débito urinário e fecal, comparado ao grupo controle. O peso dos fígados foi reduzido. O estômago e o intestino delgado foram alargados, em comparação com os do grupo controle. O efeito não foi dose-dependente. Os autores concluem que deve ser tomado cuidado quando se usa as folhas para cozinhar sopas, lavando-as bem para remoção das saponinas (processo utilizado para diminuir o amargor das folhas). Os autores sugerem ainda que o consumo de tônicos que contenham saponinas de <i>V. condnesata</i> pode criar algum perigo para a saúde.	(49)

Fonte: Autoria própria.

g: grama; mL: mililitro; mg: miligrama; kg: quilograma; L: litro; µL: microlitro; %: percentagem; VO: via oral; IP: via intraperitoneal; n: número de animais; min: minuto; h: hora; °C: graus Celsius; GPT: glutamato-piruvato transaminase; GOT: glutamato-oxaloacetato transaminase; LDH: lactato desidrogenase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FAL: fosfatase alcalina; ND: não descrito.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Nenhum estudo de toxicidade crônica foi detectado na literatura. Vale salientar que Amole *et al.*,⁹⁶ em seus estudos de toxicidade, afirmaram estar avaliando a toxicidade crônica do extrato aquoso das folhas de *V. condensata*; no entanto, de acordo com a literatura especializada, o tipo de estudo empregado (teste de doses repetidas, durante 42 dias) não se caracteriza como tal, mas sim como estudo de toxicidade subcrônica (por isso, ele está incluindo no tópico 4.3.1.2), já que estudos crônicos devem ser de, no mínimo, 3 meses.⁹⁷ Isso é interessante de ser ressaltado, uma vez que existe indicação de usos populares crônicos da espécie, como por exemplo, no tratamento de diabetes e condições inflamatórias, fazendo com que esse tipo de estudo seja necessário, mesmo com os estudos subcrônicos já dando indícios de que o uso das folhas seria seguro. Há de se levar em conta que só a partir de estudos crônicos é possível prever potenciais efeitos mutagênicos ou carcinogênicos ou ainda embriotoxicidade.⁹⁷

4.3.1.4 Genotoxicidade

Poucos trabalhos acerca da genotoxicidade e mutagenicidade da espécie *V. condensata* foram encontrados na literatura. Um deles avalia a mutagenicidade do extrato aquoso das folhas de *V. condensata* pelo teste de Ames, que avalia o número de colônias aberrantes de cepas bacterianas TA97a, TA98 e TA100 de *Salmonella typhimurium*.⁹³ Neste trabalho, verificou-se que mesmo utilizando-se concentrações elevadas do extrato (5 mg/placa), não houve efeito mutagênico. Inclusive, outro trabalho avaliando extratos obtidos com solventes orgânicos das folhas de *V. condensata* (acetato de etila, éter de petróleo e acetona) mostrou que eles apresentam significativa atividade antimutagênica, chegando a inibir completamente as mutações espontâneas e as induzidas pelo metanosulfonato etílico.

Por outro lado, o estudo realizado por Adegbite; Sanyaolu⁹⁸ mostrou que alguns tipos de extratos aquosos das folhas de *V. condensata* apresentaram considerável efeito genotóxico no ensaio de aberração cromossômica em células de raiz de cebola (*Allium cepa*). É importante ressaltar que os autores empregaram uma forma pouco convencional de avaliar diferentes concentrações do extrato: em vez de preparar um único extrato e utilizar diferentes concentrações dele, os autores prepararam diferentes extratos com diferentes proporções de material vegetal: água (p/v). O extrato que os autores chamam de “menos concentrado” trata-se de um extrato aquoso 1:10 (10%), não apresentando efeito genotóxico. Essa proporção material vegetal: água é bastante usual na literatura e, inclusive, é bem maior do que o preconizado na lista de notificação de drogas vegetais da

RDC n.º 10/2010, que é 1:50 (0,5%). Os outros extratos empregados, chamados de “mais concentrados”, que foram os que apresentaram efeito genotóxico significativo, equivalem a proporções de material vegetal: água muito alta, possivelmente pouco empregadas na prática. Dessa forma, o resultado desse estudo deve ser interpretado com cautela antes de tirar conclusões negativas a cerca do potencial genotóxico do extrato aquoso.

No Quadro 8 são resumidos os estudos de genotoxicidade encontrados na literatura para *V. condensata*.

Quadro 8 – Estudos de mutagenicidade e genotoxicidade de extratos das folhas de *Vernonia condensata*

Extrato	Modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Aquoso	Foram utilizados diferentes extratos, preparados pela mesma metodologia, diferindo apenas na proporção material vegetal: água empregados, que foram: 100 g: 1 L (C1), 200 g: 1 L (C2), 400 g: 1L (C3) e 500 g: 1 L (C4). As folhas foram misturadas com água, filtradas e o extrato obtido filtrado e preservado a 4°C até o uso.	–	Avaliação da genotoxicidade através do ensaio de aberração cromossômica em células de raiz de cebola (<i>Allium cepa</i>).	No extrato C1 (menos concentrado), nenhuma aberração cromossômica foi observada, de forma semelhante ao controle. Já os demais extratos (C2, C3 e C4, mais concentrados) reduziram o índice mitótico. Esses extratos induziram aberrações cromossômicas como endopoliploidização, retardo dos cromossomos e células com cromossomos gigantes. Esses resultados indicam que o uso da planta pode causar danos genéticos. Os autores sugerem que o uso excessivo da planta poderia causar danos genéticos e que o uso de baixas concentrações e um espaçamento amplo entre as administrações da planta poderiam ser interessantes para permitir um uso mais seguro da espécie.	(98)
Aquoso	Extração a 60°C por 30 min, 1 g de material vegetal: 10 mL de água.	1-5 mg/placa	Avaliação da mutagenicidade pelo teste de Ames, utilizando cepas TA97a, TA98 e TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i> , observando-se o número de colônias aberrantes His+.	Mesmo na maior concentração testada, o extrato não foi mutagênico para nenhuma das cepas testadas.	(93)
Acetato de etila, éter de petróleo e acetona.	Extração a quente em sistema fechado (em aparelho de Soxhlet).	100-400 µg/placa	Avaliação da atividade antimutagênica contra mutantes revertantes de células TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i> induzido por metanosulfonato etílico (EMS) e mutantes espontâneos. O trabalho visa correlacionar a atividade antimutagênica com uma possível atividade anticâncer, levando em conta seu popular como anticâncer e como condimento alimentar.	Os três extratos testados apresentaram atividade antimutagênica, havendo completa inibição de ambas as mutações espontâneas e induzidas pelo EMS a 400 µg/placa. Tendo em vista a ação do EMS, sugere-se que a ação envolva uma inibição da mutação da His- para His+. O autor discute ainda que o efeito do extrato foi termoestável mesmo à fervura, o que segundo o autor indica a adequabilidade do uso das plantas mesmo após a sua cocção (lembrando que a planta é usada como comestível em sopas).	(99)

Fonte: Autoria própria.

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura consultada.

A falta de estudos nesses três itens anteriores de avaliação dérmica pode ser justificada pela escassa utilização tópica de *V. condensata*. Existem relatos de uso popular pela via tópica, como por exemplo, o uso do decocto na forma de banho como cicatrizante,²⁰ a fervura das folhas por via tópica para o tratamento de dermatite¹¹ ou ainda o uso do suco das folhas em água na forma de banho como antitérmico e antimalárico.³¹ Porém, prevalece no uso popular e nos estudos farmacológicos a administração por via oral, não havendo estudos com formulações tópicas e nem produtos registrados na Anvisa para essa via de administração.

4.3.1.8 Toxicidade reprodutiva

Monteiro *et al.*⁹³ avaliaram a embriotoxicidade do extrato aquoso das folhas de *V. condensata* em camundongos fêmeas Han:NMRI. O extrato foi administrado pela via oral, nas doses de 500 e 2.000 mg/kg/dia, uma vez ao dia, nos dias 10, 11 e 12 da gravidez. Ao final do experimento, avaliou-se o útero quanto ao número de implantações, número de fetos vivos e mortos e número de reabsorções, bem como se avaliou os fetos vivos quanto ao peso, à visualização de anomalias visíveis e anomalias esqueléticas. Com exceção de uma ligeira redução do peso dos fetos acompanhada de sinais de ossificação atrasada na maior dose testada, nenhum outro efeito embriotóxico foi notado na prole exposta, o que fez com que os autores concluíssem que o extrato não apresenta risco teratogênico significativo.⁹³

Porém, tendo em vista o uso popular da espécie já mencionado como facilitador de trabalho de parto, tendo também relatos de risco de aborto em pacientes que consomem a planta nos três primeiros de gravidez (Quadro 4), estudos adicionais de toxicidade reprodutiva fazem-se necessários para confirmar e garantir a segurança do uso da espécie. Sugere-se, portanto, atentar para o risco da utilização desses extratos durante a gravidez, sobretudo, nas fases iniciais.

Tendo em vista que a correlação que existe entre os resultados encontrados em animais e em humanos ainda não está bem definida em estudos de toxicidade reprodutiva *in vivo*, sobretudo no caso de extratos vegetais, acredita-se que o mais

indicado e prudente é que o uso de extratos vegetais durante a gravidez seja desaconselhado, principalmente nos três primeiros meses.

O *Guia para a condução de Estudos não clínicos de Toxicologia e segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos*, publicado pela Anvisa, apresenta algumas diretrizes de como proceder para avaliar, entre outros testes, a toxicidade reprodutiva de candidatos a medicamentos de uma forma geral.⁹⁰ O Guia preconiza, entre outros aspectos, que na abordagem de estudo único a administração do extrato deve se iniciar antes do acasalamento e persistir até o nascimento. A abordagem de dois estudos mais simples consiste em realizar o estudo de fertilidade e associar o estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com o estudo de desenvolvimento embriofetal. Porém, devem-se realizar os estudos de embriotoxicidade também em uma espécie não roedora. O Guia sugere ainda que, para avaliação da toxicidade reprodutiva, também podem ser utilizados os guias da *Guidelines for the Testing of Chemicals* (OECD). Dessa forma, pode-se observar que os estudos de Monteiro *et al.*⁹³ apresentam algumas deficiências com relação a esse Guia, como por exemplo a não utilização de uma espécie não roedora e o não seguimento das abordagens propostas pelo Guia. Os guias da OECD também não foram empregados.

4.3.2 Estudos farmacológicos

A maior parte dos estudos com extratos de *V. condensata* foi realizada na área de Farmacologia pré-clínica, desde estudos *in vitro* e *ex vivo*, até estudos *in vivo*, envolvendo espécies de roedores e não roedores. Atividades como antioxidante, antimicrobiana, anticâncer, anti-inflamatória, antidiabética, antimalárica, entre várias outras, já foram estudadas. Inclusive, os estudos de Farmacologia pré-clínica são os mais frequentes para espécie, em detrimento dos estudos fitoquímicos e de desenvolvimento tecnológico de derivados da espécie, o que é um grande ponto a ser levantado segundo o propósito do presente projeto.

Nos estudos avaliados foi utilizado, geralmente, extrato aquoso das folhas, porém também se observou grande número de estudos envolvendo solventes extratores orgânicos (principalmente etanol e metanol), bem como estudos avaliando a atividade de outras partes da planta (sobretudo caule e raiz). Apenas alguns estudos avaliaram a atividade de compostos isolados.

A seguir, são descritos os principais estudos farmacológicos pré-clínicos encontrados na literatura para espécie *V. condensata*.

4.3.2.1 Ensaios in vitro

No Quadro 9 serão apresentados os ensaios farmacológicos pré-clínicos *in vitro* realizados com a espécie *V. condensata*.

Quadro 9 – Estudos *in vitro* de atividade farmacológica pré-clínica extratos de *Vernonia condensata*

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Antibacteriana, antifúngica e antiviral	Folhas	Etanol 80%. Extração por maceração. O marco (resíduo) da filtração foi percolado com o mesmo solvente extrator até exaustão. Os extratos obtidos foram combinados e secos sob pressão reduzida a 40°C. O resíduo foi ressuscitado em metanol 60% e desengordurado com éter de petróleo. A fração polar foi liofilizada. Uma quantidade de liofilizado correspondente a 3 g de material vegetal fresco foi ressuscitado em 2 mL de água e usado como solução estoque.	Diluições seriadas (1/2) da solução estoque.	<ul style="list-style-type: none"> – Atividade antibacteriana: método de diluição em caldo para determinação da MIC e da MBC frente <i>B. cereus</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoneae</i>, <i>M. fortuitum</i>, <i>P. vulgaris</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. typhimurium</i>, <i>S. aureus</i> e <i>S. pyogenes</i>. – Atividade antifúngica: determinação da MIC frente <i>C. albicans</i> e isolados de <i>T. rubrum</i>, <i>E. floccosum</i> e <i>M. canis</i>. – Atividade antiviral: células Vero infectadas com os vírus HSV-1, Poliovírus tipo 1 cepa 1A/S3, Cocksackie vírus B2, vírus do sarampo cepa Edmonston A, Semliki Forest vírus A7 e VSVT2. 	O extrato foi ativo contra a bactéria gram-negativa <i>P. vulgaris</i> (MIC 1/2) e contra as gram-positivas <i>B. cereus</i> (MIC 1/2), <i>S. aureus</i> (MIC 1/2), <i>S. pyogenes</i> (MIC 1/2) e <i>M. fortuitum</i> (MIC 1/32). Na avaliação antifúngica, o extrato foi ativo apenas (e somente em pequena intensidade) frente <i>M. canis</i> (MIC = 1/2). O extrato não apresentou atividade antiviral.	(100)
Anticâncer	Folhas	Aquoso. O extrato foi preparado primeiramente rinsando as folhas frescas em água destilada gelada. As folhas foram deixadas em contato com água gelada em <i>overnight</i> a 4°C, antes de serem esmagados por meio de uma mistura suave. A mistura foi então filtrada através de uma gaze branca para remover materiais particulados antes da filtração com membranas de 0,45 µm para esterilização. A solução resultante foi liofilizada para uso nos experimentos. Usou-se uma relação de 1:1 material vegetal: água.	3-100 µg/mL	Avaliação da citotoxicidade frente às células MCF-7. O estudo analisou ainda se o mecanismo de ação do extrato era via proteínas kinases por sinal extracelular (ERK).	O extrato inibiu potentemente a síntese de DNA de forma concentração-dependente, com ação citostática ERK-dependente, indicando o futuro promissor do extrato como agente preventivo ou retardador do aparecimento de câncer de mama.	(101)
Anticâncer	Folhas	Aquoso. O extrato foi preparado primeiramente rinsando as folhas frescas em água destilada gelada. As folhas foram maceradas e mantidas em <i>overnight</i> a 4°C. A mistura foi então filtrada através de uma gaze branca para remover materiais particulados antes da filtração com membranas de 0,45 µm para esterilização. A solução resultante foi liofilizada para uso nos experimentos. Usou-se uma relação de 1:1 material vegetal: água.	1-1000 µg/mL	Avaliação da citotoxicidade frente às células MCF-7. Além disso, realizou-se ensaio da síntese de DNA, determinação da permeabilidade de membrana e efluxo.	O extrato apresentou atividade citotóxica de forma concentração-dependente frente às células de câncer de mama, sendo proposto um mecanismo de ação regulatória do crescimento celular do extrato que inclui alteração da permeabilidade de membrana de efluxo das células cancerígenas.	(102)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Anticâncer	Folhas	Aquoso. O extrato foi preparado primeiramente rinsando as folhas frescas em água destilada gelada. As folhas foram deixadas em contato com água gelada em <i>overnight</i> a 4°C, antes de serem esmagadas por meio de uma mistura suave. A mistura foi então filtrada através de uma gaze branca para remover materiais particulados antes da filtração com membranas de 0,45 µm para esterilização. A solução resultante foi liofilizada para uso nos experimentos. O extrato bruto foi fracionado por precipitação de proteínas em etanol com posteriores etapas sucessivas de cromatografia preparativa de fase reversa e cromatografia de troca iônica para obtenção de subfrações de peptídeos chamadas de "Edotides".	3-200 µg/mL	A atividade anticâncer foi avaliada por meio de ensaio de síntese de DNA (ensaio de incorporação de timidina tritiada) na presença ou ausência de soro fetal bovino e ensaio de citotoxicidade de células MCF-7.	O extrato bruto e as frações inibiram potentemente a síntese de DNA de forma concentração-dependente, apresentando ação citostática dose-dependente, indicando o futuro promissor do extrato como agente preventivo ou retardador do aparecimento de câncer de mama.	(103)
Anticâncer	Folhas	Aquoso. O material vegetal foi agitado com o solvente extrator (na proporção 1:1 p/v) em <i>overnight</i> a 4°C antes de agitá-lo manualmente. A mistura foi filtrada por uma membrana de 0,45 µm após sua filtragem em uma gaze limpa para remover materiais particulados. A solução resultante foi então liofilizada.	0,125-2 mg/mL	Avaliação da citotoxicidade frente às células MCF-7 e avaliação da genotoxicidade frente às células cancerígenas por meio do ensaio do cometa.	Por meio do ensaio de MTT, observou-se que a viabilidade das células MCF-7 foi reduzida significativamente em presença do extrato, de forma concentração-dependente nas 48 horas de exposição. O ensaio do cometa também indicou leve aumento concentração-dependente no dano ao DNA nas células MCF-7 com o tratamento, havendo indícios de mínimo dano genotóxico às células MCF-7. Os autores concluem que o extrato representa um agente anticâncer causador de dano de DNA contra células de câncer de mama com mecanismo de ação, ao menos em parte devido a pequenos danos genéticos e moderada toxicidade a células tumorais.	(104)
Anticâncer	Folhas	Aquoso. O material vegetal foi agitado com o solvente extrator (na proporção 1:20 p/v) em <i>overnight</i> a 4°C antes de agitá-lo manualmente. A mistura foi filtrada por uma membrana de 0,45 µm após sua filtragem em uma gaze limpa para remover materiais particulados. A solução resultante foi então liofilizada.	0,01-1 mg/mL	Avaliação da citotoxicidade frente às células de adenocarcinoma de próstata humano refratárias a hormônio ou independente de andrógeno (células PC-3), determinação da síntese de DNA (teste de incorporação de timidina tritiada), atividade MAPK, determinação da atividade NF-kB, determinação da atividade c-Myc, análise por Western blot e ensaio de atividade P-gp.	O extrato inibiu a síntese de DNA em até 73% na maior concentração testada. O paclitaxel não foi ativo, sugerindo que as células em estudo são resistentes a ele. A indução da atividade MAPK pelo extrato foi mais intensa, porém, transiente comparado à ação sustentada do paclitaxel. A ativação de NF-kB foi inibida em torno de 50%, tanto pelo extrato quanto pelo paclitaxel. O extrato aumentou em 35% e 45% a atividade c-Myc em intervalos de 10 e 60 min, respectivamente, com o maior estímulo conseguido depois de 1h de tratamento. Em contraste, níveis similares foram conseguidos de paclitaxel rapidamente (dentro de 5 min) e foram mantidos comparados à ação lenta-multifásica do extrato. O tratamento com o extrato não apresentou efeito na expressão do gene AKT, enquanto o paclitaxel rendeu um aumento de 4 vezes. A atividade de P-gp foi inibida pelo extrato e estimulada pelo paclitaxel, comparado ao controle (atividade ATPase basal). Em conclusão, o estudo mostra que as células PC-3 resistentes à paclitaxel são sensíveis ao extrato, o que pode ser explicado pelos perfis de regulação diferencial das atividades/expressões MAPK, c-Myc e Pgp.	(105)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Anticâncer	Folhas	Aquoso. O material vegetal foi embebido em água <i>overnight</i> a 40°C antes da agitação manual da mistura. A mistura foi então filtrada com uma gaze (para remoção de materiais particulados sólidos) e depois filtrada em membrana de 0,45 µm para esterilização. O líquido foi então liofilizado.	10-1.000 µg/mL	Avaliação da citotoxicidade frente às células de carcinoma ductal humano (BT-549) e avaliação da síntese de DNA (ensaio de incorporação de timidina tritiada).	O extrato apresentou atividade antiproliferativa frente às células BT-549 de forma concentração-dependente, chegando a inibir em até 50% a proliferação celular. O extrato também apresentou efeito na síntese de DNA, onde se observou que o extrato chegou a inibir a produção de DNA em até 86%, respectivamente. O efeito do extrato, comparado ao do Taxol, foi melhor.	(62)
Anticâncer	Folhas	Etanol 85%, frações e subfrações. Por meio de análise espectroscópica (ultravioleta e infravermelho) e por CCD com revelação por hidrato de ácido fosfomolibdico foram identificados esteroides glicosídicos como compostos bioativos majoritários. O extrato bruto apresentou aparência verde-escura. O material vegetal foi extraído em um tanque de aço inoxidável 5 vezes a 50-60°C. Os 5 extratos obtidos foram reunidos obtendo-se o extrato bruto. Utilizou-se a proporção material vegetal: solvente extrator de 6 kg: 30 L. O extrato bruto foi rotaevaporado e o material obtido foi dissolvido em água e, em seguida, particionado por meio de extração líquido-líquido em hexano (fração A1), clorofórmio (fração A2) e n-butanol (fração A3). A fração A2 foi em seguida separada por cromatografia em coluna de sílica gel nas frações A2A, A2B, A2D e A2E. Por meio de um teste de bioatividade preliminar, as frações A2A e A2B foram mais ativas, sendo a A2B mais potente e, portanto, fracionada novamente por cromatografia em coluna e cromatografia de contracorrente em diversas subfrações.	50 e 100 µg/mL	Inibição da síntese de DNA de células cancerígenas pelo teste de incorporação de timidina tritiada. Empregaram-se células de câncer de mama humano com receptor de estrógeno positivo (MCF-7 ER+).	O tratamento das células com 100 µg/mL do extrato bruto, fração A2 e fração A2B, resultou em 23%, 86% e 97%, respectivamente, de inibição da síntese de DNA comparada com os controles. A purificação seguinte da fração A2B (a mais ativa) revelou que os compostos bioativos majoritários da fração são esteroides glicosídeos. O processo de purificação aumentou a atividade anticâncer do extrato bruto em 22,4 vezes, indicando, portanto, que na última subfração estão, de fato, os componentes bioativos do extrato bruto.	(60)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Anticâncer e antioxidante	Raízes	(1) Aquoso. Extração a quente (agitação mecânica do material vegetal com a água a 80°C por 30 min. Do sobrenadante, obteve-se o extrato); (extração a quente). (2) Aquoso (extração a frio). Extração a frio (agitação mecânica do material vegetal com o líquido extrator a temperatura ambiente por 12h. Do sobrenadante, obteve-se o extrato). (3) Etanol 80%. Extração a frio (agitação mecânica do material vegetal com o líquido extrator a temperatura ambiente por 12h. Do sobrenadante, obteve-se o extrato). Relação material vegetal: solvente extrator: 1 g: 10 mL.	1-20 µg	Estudo de viabilidade celular de células tumorais em presença do extrato, visando correlacionar com atividade antileucêmica. A viabilidade celular foi avaliada pelo teste de exclusão com azul de trypan. Além disso, o DNA das células leucêmicas foi extraído para avaliar o grau de fragmentação do DNA. Foram empregadas células mononucleares de pacientes diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloide aguda com monócitos imaturos. A atividade antioxidante foi avaliada por meio do ensaio de sequestro de radicais DPPH.	O extrato (1), de forma concentração-dependente, foi capaz de promover marcada destruição das células leucêmicas (84% e 75% de morte celular na maior concentração, após 24h de incubação das células linfoblásticas e mieloides, respectivamente). Apresentou moderada atividade de fragmentação do DNA de células mieloides, o que sugere um mecanismo de lise apoptótica. Apresentou atividade antioxidante dose-dependente, chegando a apresentar 63% de atividade antioxidante. O extrato (2), de forma concentração-dependente, foi capaz de promover marcada destruição das células leucêmicas (77% e 72% de morte celular na maior concentração, após 24h de incubação das células linfoblásticas e mieloides, respectivamente). Apresentou leve atividade de fragmentação do DNA de células mieloides, o que sugere um mecanismo de lise apoptótica. Apresentou atividade antioxidante dose-dependente. Chegou a apresentar 49% de atividade antioxidante. O extrato (3), de forma concentração-dependente, foi capaz de promover marcada destruição das células leucêmicas (86% e 82% de morte celular na maior concentração, após 24h de incubação das células linfoblásticas e mieloides, respectivamente). Apresentou intensa e marcada atividade fragmentação do DNA de células mieloides, o que sugere um mecanismo de lise apoptótica. Apresentou atividade antioxidante dose-dependente. Chegou a apresentar 77% de atividade antioxidante.	(106)
Antidiabética, anti-hipertensiva e antioxidante	Folhas	Frações do extrato acetona 80% (fenóis livres e fenóis ligados). O material vegetal foi extraído na proporção 1:5 p/v com o solvente extrator e filtrado a vácuo. O filtrado foi evaporado usando evaporador rotativo sob vácuo a 45°C até cerca de 90% de ele ser evaporado. O resíduo obtido (fenóis livres) foi empregado para a extração dos fenóis ligados. O resíduo foi tratado com nitrogênio e hidrolisado com NaOH 4 M a temperatura ambiente por 1h sob agitação. Em seguida, o pH da mistura foi ajustado para 2 com HCl concentrado e os compostos ligados foram extraídos com acetato de etila 6 vezes. A fração acetato de etila obtida foi então evaporada a 45°C. Determinação do teor de fenóis totais (GAE): extrato bruto (fenóis livres)=181,12 ± 1,23; fração acetato de etila (fenóis ligados)=68,21 ± 1,00. Determinação do teor de flavonoides totais (mg/g equivalentes de quercetina): extrato bruto (fenóis livres)=68,42 ± 0,95; fração acetato de etila (fenóis ligados)=40,14 ± 1,20.	4-16 µg/mL	– Atividade antidiabética: teste de inibição enzimática da alfa-amilase e alfa-glicosidase – Atividade anti-hipertensiva: teste de inibição enzimática da renina e da ECA – Atividade antioxidante: determinação da capacidade redutora de íons ferro e capacidade antioxidante total no teste de capacidade sequestradora de radicais ATBS.	Ambas amostras apresentaram atividade inibitória frente às enzimas alfa-amilase e alfa-glicosidase, tendo o extrato de fenóis livres IC50 de 8,44 e 7,12 µg/mL para a alfa-amilase e alfa-glicosidase, respectivamente, e o extrato de fenóis ligados 10,62 e 6,80 µg/mL, ou seja, apresentaram atividades relativamente semelhantes. Com relação à inibição da ECA, ambos os extratos foram ativos, apresentando IC50 de 11,92 µg/mL e 9,60 µg/mL para o extrato de fenóis livres e fenóis ligados, respectivamente. Ambos os extratos apresentaram atividade antioxidante significativa, de modo que o autor correlaciona às atividades apresentadas ao teor de fenóis, e sugere relação do efeito com a atividade antioxidante apresentada.	(107)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Anti-helmíntica	Folhas e ramos; raízes ou cascas das raízes	(1) Extrato aquoso das folhas e ramos; (2) das raízes; (3) das cascas das raízes. Extração por ultrassom (30 min), na proporção de 200 mg de material vegetal para cada 1 mL de água.	ND	Avaliação da morte ou injúria (mudanças no tegumento) de larvas recém-encistadas de <i>Hymenolepis diminuta</i> (cistódeos), como forma de avaliar o potencial anti- <i>Schistosoma</i> da planta.	O extrato das folhas e ramos não foi ativo após 1h de contato com os cestódeos, sendo ativo apenas parcialmente após 24h. O extrato das raízes apresentou “algum efeito” após 1h de contato com os cestódeos, bem como apresentou atividade após 24h de contato com os cestódeos. “Algum efeito” é definido como o efeito em que a maioria dos cestódeos (2 ou 3) apresentou alguma injúria. O extrato das cascas das raízes apresentou “algum efeito” após 1h de contato apenas em concentrações elevadas, sendo a atividade melhor quando os cestódeos foram mantidos em contato com o extrato por 24h.	(41)
Anti-hemolítica	Folhas	Metanólico. Primeiramente, o material vegetal foi desengordurado com <i>n</i> -hexano em aparelho do tipo Soxhlet e depois extraído com metanol.	25-150 µg/mL	O efeito protetor do extrato frente à atividade hemolítica induzida por t-BHP: foi avaliado por meio do pré-tratamento dos eritrócitos com o extrato antes da adição do t-BHP ou adição tardia do extrato (vários tempos após a adição do t-BHP). Foi realizada também a estimativa da peroxidação lipídica e da glutatona reduzida.	A adição de extrato reduziu a hemólise induzida pelo t-BHP em até aproximadamente 73%. O extrato também reduziu o nível de peroxidação lipídica induzida pelo t-BHP nas maiores concentrações na quinta hora após o estímulo da hemólise. A adição tardia do extrato não foi efetiva em proteger os eritrócitos contra a hemólise. Os autores sugerem que o extrato deve possuir ações antioxidantes protetoras, tornando-o aplicável para incorporação de produtos alimentares ou farmacêuticos.	(85)
Anti- <i>Leishmania</i>	Folhas	(1) Hexano. Aparência preta esverdeada. Por meio de análise por RMN, ácidos graxos insaturados caracterizados como da série dos oleananos (ácido linoleico) foram observados, com fórmula molecular C ₁₅ H ₂₇ COOH, mediante comparação com compostos conhecidos. Por intermédio de prospecção fitoquímica, glicosídeos, flavonoides e esteroides foram detectados. (2) Metanol. Aparência caramelo verde-escuro. Por meio de prospecção fitoquímica, flavonoides, saponinas, taninos e esteroides foram detectados. (3) Aquoso. Aparência de <i>pellets</i> marrons-enebrecidos. Por meio de prospecção fitoquímica, alcaloides, glicosídeos, flavonoides, saponinas, taninos e esteroides foram detectados. Extração a quente em sistema fechado (extração do tipo Soxhlet).	6,25-100 µg/ml	Atividade inibitória em macrófagos (isolados de medula óssea de camundongos) infectados com promastigotas <i>Leishmania major</i>	O extrato hexânico não foi ativo. O extrato metanólico apresentou atividade anti- <i>Leishmania</i> significativa e comparável ao fármaco padrão estibogluconato de sódio; no entanto, esse extrato foi citotóxico na maior concentração (100 µg/ml), mas o autor enfatiza que mesmo em doses muito menores que essa, o extrato já foi extremamente ativo. O extrato aquoso apresentou atividade supressora (diminuição do número de células infectadas) significativa (IC ₅₀ =100 µg/ml), mas não foi efetivo em diminuir o número de parasitos por células (IC ₅₀ >100 µg/ml).	(108)
Antimicrobiana	Folhas	(1) Aquoso. (2) Etanol 95%. O material vegetal foi extraído por 72h em cada solvente extrator na proporção 20 g: 100 mL.	10-50 mg/mL	Avaliação da atividade antibacteriana pelo método de difusão em ágar (zonas de inibição e determinação da MIC). Foram utilizadas as seguintes cepas bacterianas: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. dysenteriae</i> e <i>S. typhimurium</i> .	Ambos os extratos foram ativos contra todos os micro-organismos testados, sendo observado um efeito concentração-dependente na zona de inibição. No entanto, a falta de controle positivo dificultou interpretar se as zonas de inibição foram significativas. Para o extrato aquoso o MIC foi 25 mg/mL para <i>S. dysenteriae</i> e <i>S. typhimurium</i> , 15 mg/ml para <i>B. cereus</i> e 7,5 mg/ml para <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> . Para o extrato etanólico o MIC foi 12,5 mg/mL para <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> e <i>B. cereus</i> e 15 mg/ml para <i>S. dysenteriae</i> e <i>S. typhimurium</i> .	(109)



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Antimicrobiana	Folhas	(1) Aquoso. (2) Etanólico. Por meio de prospecção fitoquímica foram detectados saponinas, glicosídeos cardiotônicos, taninos e alcaloides.	25-200 mg/mL	Avaliação da atividade antibacteriana pelo método de difusão em ágar (determinação das zonas de inibição) e método de diluição em caldo para determinar a MIC e MBC, sendo utilizadas as seguintes cepas bacterianas: <i>S. mutans</i> e <i>S. aureus</i> .	De uma forma geral, ambos os extratos apresentaram zonas de inibição pequenas para os dois micro-organismos testados, embora as zonas tenham sido levemente maiores contra <i>S. mutans</i> e o extrato etanólico tenha sido um pouco mais ativo que o aquoso. O extrato aquoso apresentou MIC de 55 e 60 mg/mL para <i>S. mutans</i> e <i>S. aureus</i> , respectivamente. O extrato etanólico apresentou MIC de 30 e 45 mg/mL para <i>S. mutans</i> e <i>S. aureus</i> , respectivamente. Apenas o extrato etanólico apresentou atividade bactericida, com MBC de 50 e 125 mg/mL para <i>S. mutans</i> e <i>S. aureus</i> , respectivamente.	(43)
Antimicrobiana	Folhas	(1) Aquoso. (2) Metanólico. O material vegetal foi extraído com o solvente extrator (na proporção 10 g: 100 mL) com agitação em intervalos regulares a temperatura ambiente por alguns poucos dias.	2,5-50 mg/mL	Teste de susceptibilidade usando o método de difusão em discos de Kirby Bauer. Foram testados isolados clínicos de <i>A. butzleri</i> e 2 isolados de campo de <i>A. cryaerophilus</i> obtidos de porcos e galinhas saudáveis.	O extrato aquoso só foi ativo contra os micro-organismos na maior concentração, porém, produzindo zonas de inibição pouco significativas. O extrato metanólico também só foi ativo na maior concentração e somente frente à <i>A. butzleri</i> e à cepa de <i>A. cryaerophilus</i> de porcos, com zonas de inibição também pouco significativas.	(110)
Antimicrobiana	Folhas	(1) Clorofórmico. (2) Etanólico. (3) Aquoso (extração sucessiva). Extração sucessiva do material vegetal com diferentes solventes da seguinte forma: material vegetal e clorofórmio foram misturados e deixados em contato em <i>overnight</i> ; em seguida, o material foi agitado vigorosamente por 10 min e depois deixado decantar por 5 min; do sobrenadante, após filtração, obteve-se o primeiro extrato (clorofórmio). Do resíduo de material vegetal, repetiu-se o mesmo processo de extração com etanol (extrato etanólico) e depois com água (extrato aquoso). (4) Aquoso obtido pelo equipamento stomacher (A.J Seward and Co, UK) por 5 min.	1-50 mg/mL	Avaliação da atividade antibacteriana pelo método de difusão em ágar (determinação das zonas de inibição), com particular referência ao MRSA. Foram testados os seguintes micro-organismos: cepas de bactérias MRSA, MSSA, <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>P. vulgaris</i> .	O extrato clorofórmico apresentou zonas de inibição moderadas (em relação aos controles positivos) contra MRSA e MSSA. O extrato etanólico não apresentou atividade. O extrato aquoso apresentou zonas de inibição moderadas (em relação aos controles positivos) contra MRSA, MSSA, <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. vulgaris</i> . O extrato aquoso obtido pelo equipamento <i>stomacher</i> apresentou zonas de inibição moderadas (em relação aos controles positivos) contra MRSA, MSSA, <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. vulgaris</i> . Apresentou MIC e MBC máximos (>50 mg/mL, ou seja, baixa atividade antibacteriana) para todos os micro-organismos testados, com exceção do MIC de 12,5 mg/mL para <i>Proteus vulgaris</i> .	(11)
Antimicrobiana	Folhas	Metanol 60%. A presença de taninos e flavonoides foi detectada por meio de prospecção fitoquímica.	25 mg/mL	Método de difusão em ágar (determinação das zonas de inibição e MIC). Foram utilizadas cepas bacterianas: <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. penumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. dysenteriae</i> e <i>S. aureus</i> . Também foi avaliada uma cepa de fungo <i>C. albicans</i> .	O extrato foi ativo contra praticamente todos os micro-organismos, apresentando zonas de inibição semelhantes (ligeiramente menores apenas) ao fármaco padrão estreptomicina. O extrato só não foi ativo contra <i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> e <i>C. albicans</i> .	(12)
Antimicrobiana	Folhas	(1) Extrato aquoso preparado com água gelada. (2) Extrato aquoso. Extração a quente (infusão em água aquecida previamente por 30 min durante 24h). (3) Extrato etanólico.	20 mg/mL	Avaliação da atividade antimicrobiana pelo método de disco-difusão em ágar. Foram utilizadas cepas de <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> e <i>C. albicans</i> .	Os três extratos foram ativos contra os três micro-organismos, porém a ausência de controle positivo dificultou a interpretação de quão bom realmente foi o resultado. Em geral, o extrato etanólico foi o mais ativo dos 3.	(79)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Antimicrobiana	Folhas	Metanol 95%. A prospecção fitoquímica indicou a presença de alcaloides, taninos e flavonoides. O material vegetal foi homogeneizado com o solvente e deixado em contato por 2 dias sob agitação intermitente.	Diluição seriada a partir da concentração 1 g/mL.	Avaliação da atividade antimicrobiana pelo método de difusão em ágar (determinação da zona de inibição e concentração mínima inibitória). Foram utilizadas cepas de <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i> .	O extrato só foi ativo contra <i>S. aureus</i> .	(111)
Antimicrobiana	Folhas	Acetônico. O material vegetal e o solvente extrator (proporção 1:10, p/v) foram misturados e agitados vigorosamente com o auxílio de um <i>shaker</i> por até 2h e o sobrenadante recolhido. O processo foi repetido duas vezes adicionando metade do volume de acetona nova no sedimento da extração anterior, só que dessa vez por apenas 1h. Os filtrados foram então combinados para obter o extrato bruto.	Diluição seriada (1/2) partindo da concentração de 10 mg/mL.	Atividade antimicoplasma por meio do método de diluição em caldo (utilizando meio e metodologia específica para micoplasmas) e determinação da MIC por meio do ensaio de MTT como indicador de crescimento. A atividade do extrato foi comparada com a da tylosin, fármaco de escolha para tratamento de micoplasmoses na Nigéria.	A MIC foi igual a 310 µg/mL, que, segundo uma classificação proposta na literatura, enquadra o extrato como bom inibidor.	(79)
Antimicrobiana	Planta inteira	(1) Aquoso. (2) Etanol 70%. Extração por 24h sob agitação constante, na proporção de 20 g de material vegetal para 500 mL de solvente extrator.	0,625-80 mg/mL	Avaliação da atividade antibacteriana pelo método de diluição em caldo, determinação da MIC e MBC. Foram utilizados os seguintes micro-organismos: isolados clínicos de <i>S. typhi</i> , <i>P.aeruginosa</i> e uma cepa ATCC de <i>S. typhimurium</i> .	O extrato aquoso apresentou MIC para todos os micro-organismos de 40 mg/mL. No entanto, não apresentou atividade bactericida significativa. O extrato etanólico não foi ativo frente a algum dos micro-organismos testados.	(112)
Antimicrobiana	Folhas e ramos	Foram testados 6 extratos, sendo 3 só das folhas (F) e 3 só dos ramos (G). Os 3 tipos de extratos foram: (1) etanol: acetona; (2) etanólico; (3) aquoso. Extratos (1) e (2): extração a quente em sistema fechado (em aparelho de Soxhlet) – o material vegetal fresco foi lavado em água destilada esterilizada e hipoclorito de sódio e depois triturado em um almofariz e pulverizado; a pasta obtida foi então utilizada para a extração. Extratos (3): “método de extração de solúveis em água” (denominação dada no artigo, sem maiores detalhes).	2,5-20 mg/mL	Avaliação da atividade antibacteriana pelo método de difusão em ágar (zonas de inibição) e método de diluição em caldo (determinação da MIC). Foram utilizadas cepas de <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus sp</i> e <i>Klebsiella sp.</i> isolados de urina de pacientes com infecção urinária.	Os extratos aquosos (3) tanto das folhas quanto dos ramos foram inativos contra todos os micro-organismos testados. Os demais extratos foram ativos apenas frente à <i>Klebsiella sp.</i> , só que em diferentes intensidades. Extratos das folhas foram mais ativos que dos ramos. Os extratos etanol: acetona (1) foram mais ativos que os extratos etanólicos (2). O extrato etanol: acetona das folhas foi o mais ativo de todos, com efeito melhor, inclusive, que o fármaco padrão ciprofloxacina.	(42)
Antimicrobiana	Partes aéreas	Etanol 95%. Extração a frio (maceração a temperatura ambiente.)	5-20 mg/mL	Avaliação da atividade antibacteriana pelo método de difusão em ágar (zonas de inibição) e método de diluição em caldo (determinação da MIC). Foram utilizadas cepas de <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .	Ativo apenas frente à <i>S. aureus</i> e apenas no teste de determinação da MIC (que no caso foi 10 mg/mL), não apresentou atividade bactericida. A título de comparação, a MIC do cloranfenicol foi 2 mg/mL.	(86)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Antimicrobiana	Raízes	(1) Aquoso; (2) Metanólico; (3) Acetônico. Extração a frio (agitação do material vegetal com o solvente extrator por 30 min). Relação material vegetal: solvente extrator: 40 g: 100 mL.	0,1-5 mg/mL	Determinação da MIC em placas de ágar com extrato incorporado, na tentativa de correlacionar o uso popular no tratamento de DSTs, com atividade antimicrobiana. Foram testadas cepas de <i>B. cereus</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. kristinae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> e <i>S. marsescens</i> .	Os diferentes extratos foram inativos ou apenas fracamente ativos nas maiores concentrações. O autor justifica que a falta de atividade foi devido a ter empregado concentrações baixas de extrato.	(40)
Antimicrobiana	Raízes	Aquoso. Extração a frio (o material vegetal foi embebido em água destilada a 4°C por 18h. O material insolúvel foi removido por centrifugação e do sobrenadante se obteve o extrato aquoso). Usou-se relação material vegetal: água de 10 g: 100 mL.	5, 10 e 20 % p/v	Atividade antibacteriana pelo método de difusão em ágar e determinação das zonas de inibição, como forma de correlacionar a atividade antibacteriana do extrato com seu uso popular para limpeza bucal. Foram testadas cepas de bactérias gram-positivas importantes na cárie dental (<i>S. mutans</i> , <i>A. naeslundii</i> e <i>S. gordonii</i> DL1), bactérias gram-negativas importantes na doença periodontal (<i>P.gingivalis</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i>), MRSA, bactérias gram-positivas resistentes à vancomicina em infecções hospitalares (<i>E. faecium</i> e <i>E. faecalis</i>), bactérias gram-negativas multirresistentes significantes em infecções oportunistas em pacientes com fibrose cística (<i>P. aeruginosa</i> e <i>B. cepacia</i>) e outros patógenos (Group B Strep A909, Group A Strep 40/58 tipo M1, <i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>S.typhimurum</i> e <i>E. aerogenes</i>).	Apresentou zona de inibição não muito significativa frente à <i>S. gordonii</i> DL1 (importante micro-organismo na cárie). Apresentou zonas de inibição contra várias bactérias envolvidas na doença periodontal (<i>P. gingivalis</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>P. intermedia</i> e <i>F. nucleatum</i>) e discreta atividade contra <i>P. aeruginosa</i> .	(113)
Antimicrobiana, antioxidante e cicatrizante	Folhas	(1) Aquoso; (2) Etanólico. Extração a frio (maceração por 3 dias a temperatura ambiente).	20 mg/mL (atividade antimicrobiana), 1,9-500 µg/mL (atividade antioxidante) e 1-60 µg/mL (atividade cicatrizante).	Atividade antimicrobiana: método de microdiluição em caldo e determinação da MIC. Utilizou-se os seguintes micro-organismos: <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>B. subtilis</i> . Atividade antioxidante: ensaio de sequestro de radicais DPPH Atividade cicatrizante: ensaio de proliferação de células fibroblásticas de prepúcio humano (FS5).	Ambos os extratos foram ativos contra todos os micro-organismos, porém o extrato etanólico foi mais ativo; por isso, somente ele foi investigado nos experimentos seguintes. O extrato etanólico apresentou significativa atividade antioxidante, com IC50 de 31,25 ± 0,2 µg/mL. No entanto, o extrato não afetou de forma significativa a proliferação celular de fibroblastos, indicando uma baixa atividade cicatrizante. Porém, o próprio artigo menciona que o método de extração utilizado não é tão eficiente e que, provavelmente, atividade biológica obtida é subestimada devido a isso.	(20)
Antioxidante	Folhas	Aquoso. As folhas foram homogeneizadas com o solvente extrator a 60°C por 2h, na proporção de 1 g: 80 mL. Após a filtração, o extrato obtido foi seco por <i>spray-drying</i> a uma pressão de ar de 1,4 bar e temperatura de operação de 145°C.	31,25-2000 µg/mL	Atividade sequestradora de radicais DPPH	O extrato apresentou significativa atividade sequestradora de radicais, com IC50 de 600 ± 7,4 µg/mL.	(64)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Antioxidante	Folhas	Metanólico e frações. Por meio da prospecção fitoquímica do extrato bruto foram detectados alcaloides, flavonoides, esteroides glicosídicos, taninos, resinas, saponinas e carboidratos. Extração a quente em sistema fechado (aparelho tipo Soxhlet). Proporção material vegetal: solvente extrator de 1 kg: 2,5 L.	0,0625-1 mg/mL	Atividade sequestradora de radicais DPPH, atividade sequestradora sobre peróxido de hidrogênio e atividade antioxidante pelo método do ferro tiocianato.	Extrato e frações foram ativos, porém com intensidade variável de acordo com o teste utilizado, indicando que possivelmente as diferentes frações ajam por diferentes mecanismos. Por exemplo, a melhor porcentagem de inibição no ensaio do DPPH foi da fração butanol, enquanto que no teste com peróxido de hidrogênio, a mais ativa foi a acetato de etila e no método do ferro tiocianato as frações <i>n</i> -hexano e aquosa foram as mais ativas.	(87)
Antioxidante	Folhas	(1) Metanol 96 %. Fenóis totais (GAE): 9,64. Flavonoides totais (µg equivalente de quercetina por g de planta): 70,2. (2) Aquoso. Fenóis totais (GAE): aprox. 4. Flavonoides totais (µg equivalente de quercetina por g de planta): aprox. 15. As folhas frescas foram fragmentadas em nitrogênio líquido e liofilizadas. A partir do pó obtido, preparou-se o extrato por percolação gelada por 24h. Após centrifugação para recuperação do sobrenadante (extrato), o resíduo (precipitado) foi re-extraído e o novo sobrenadante obtido misturado com o primeiro extrato, obtendo-se então o extrato bruto. Relação material vegetal: solvente extrator: 2,5 g: 40 mL.	14,5 µg/mL	Atividade sequestradora de radicais DPPH.	O extrato metanólico apresentou atividade antirradical de apenas 45%, aproximadamente. O extrato aquoso não apresentou atividade significativa (em torno de 5% apenas).	(114)
Antioxidante	Folhas	(1) Aquoso. A prospecção fitoquímica revelou a presença de taninos, saponinas, flobataninos, glicosídeos cardiotônicos, flavonoides, fenóis e alcaloides. Conteúdo de fenóis totais (Folin-Ciocalteu) (GAE)=0.822±0.05. (2) Extrato metanólico. A prospecção fitoquímica revelou a presença de taninos, saponinas, flavonoides, fenóis e alcaloides. Conteúdo de fenóis totais (Folin-Ciocalteu) (GAE)=0.681±0.05. Material vegetal "molhado" no solvente extrator por 72h, na proporção de 20 g: 150 mL.	100- 300 µg/mL	A atividade antioxidante foi avaliada pelos seguintes métodos: <i>screening</i> para atividade antioxidante por bioautografia (com revelação com reagente DPPH); atividade sequestradora de radicais DPPH; inibição da peroxidação lipídica.	Na bioautografia, ambos os extratos apresentaram atividade antioxidante. Mesmo na maior concentração, o extrato aquoso só apresentou cerca de 30% de atividade antioxidante no teste DPPH e o extrato metanólico cerca de 20%, em contraste com os controles positivos ácido gálico e ascórbico, que chegaram a cerca de 80% de atividade. Na concentração de 100 µg/mL, ambos os extratos inibiram a peroxidação lipídica em torno de 72%.	(47)
Antioxidante	Folhas	(1) Aquoso. Vitamina C: 224 mg/kg; fenóis totais: 5576 mg equivalente de ácido gálico/kg; flavonoides totais: 2560 mg equivalente de 2,4-dihidroxil flavona / kg. O extrato aquoso foi preparado imergindo o material vegetal em água por 24 h a 37°C. (2) Hexânico. Carotenoides: 342 mg/kg de peso seco; fenóis totais: 703 mg equivalente de ácido gálico/kg; flavonoides totais: 130 mg equivalente de 2,4-dihidroxil flavona /kg. O extrato hexânico foi preparado por meio de extração a quente em sistema fechado (em aparelho tipo Soxhlet).	25 ou 50 µg/mL	A atividade antioxidante foi avaliada por meio dos seguintes testes: atividade sequestradora de radicais DPPH, atividade sequestradora de ATBS, determinação do potencial redutor e ensaio de quelação do ferro.	Ambos os extratos foram ativos em todos os testes, mas o extrato aquoso foi mais ativo.	(115)
Antioxidante	Folhas	(1) Acetônico; (2) Etanólico; (3) Aquoso. Agitação no solvente extrator por 24h.	0,01-0,1 mg/mL	Atividade sequestradora de radicais DPPH e ABTS.	Os três extratos foram extremamente ativos, de modo que o extrato metanólico foi o mais ativo (chegando a apresentar melhor atividade que os controles positivos BHT e catequina). O extrato aquoso, por sua vez, foi o menos ativo, mas ainda assim apresentou efeito antioxidante bastante significativo (próximo de 100% de sequestro).	(53)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Antioxidante	Folhas	(1) Aquoso (pH 5,61). Determinação do conteúdo de fenóis totais (GAE): $271,14 \pm 2,41$; determinação do conteúdo de flavonoides (mg de quercetina por 100 g de material vegetal seco): $59,27 \pm 3,61$; (2) Etanol 70 % (pH 6,41). Determinação do conteúdo de fenóis totais (mg de ácido gálico por 100 g de material vegetal seco): $397,48 \pm 3,07$; determinação do conteúdo de flavonoides (mg de quercetina por 100 g de material vegetal seco): $84,61 \pm 3,58$. Percolação.	0,2-2 mg/mL	A atividade antioxidante foi avaliada por meio dos seguintes testes: atividade sequestradora de radicais DPPH, atividade antioxidante total, atividade antioxidante no modelo do beta-caroteno-ácido linoléico, atividade antioxidante usando o método de tiocianato férrico e ensaio de peroxidação lipídica.	Ambos os extratos apresentaram potencial antioxidante comparável ou até, em alguns testes, superiores ao BHA. Em geral, o extrato etanólico foi mais ativo que o extrato aquoso. O teor de flavonoides e fenóis correlacionaram-se positivamente com a atividade antioxidante total. Em conclusão, os autores mostram que o extrato contém compostos antioxidantes, que apresentam potencial para agir como antioxidantes contra radicais aquosos e íons de espécies reativas.	(116)
Antioxidante	Folhas	Extrato acetona 80% e suas frações. O material vegetal foi misturado com o solvente (proporção 1:10 p/v) e agitado por 3 horas a temperatura ambiente em um exaustor. Em seguida, foi centrifugado a 10.000 g por 10 min e o sobrenadante reservado. Com o precipitado (resíduo de material vegetal) a extração e a precipitação foram repetidas e os dois extratos obtidos foram reunidos formando o extrato bruto. O conteúdo de fenóis totais foi determinado pelo método de Folin-Ciocalteu, usando ácido gálico como padrão. O valor encontrado foi aproximadamente 25 GAE. Esse extrato foi fracionado em coluna XK 16/40 empacotada com ácido silícico. O extrato foi aplicado na coluna e a coluna foi continuamente lavada com acetona 80% até o eluato não se apresentar mais verde (fração enriquecida de clorofila). Os polifenóis ligados à coluna foram eluídos posteriormente com etanol absoluto, obtendo-se a fração depletada de clorofila. As frações foram secas em rotavaporador e liofilizadas para uso nos testes biológicos.	0,05-1 mg/mL	A atividade antioxidante foi avaliada por meio dos seguintes testes: atividade sequestradora de radicais DPPH, atividade sequestradora de radicais superóxido, atividade sequestradora de radicais hidroxila, atividade quelante de metais, atividade redutora de ferro e inibição da oxidação do ácido linoleico.	De forma geral, a eficiência das frações foi dependente do modelo antioxidante empregado. A fração depletada de clorofila foi significativamente melhor sequestradora de radicais DPPH que a fração enriquecida em clorofila. Em contraste, a fração enriquecida foi significativamente melhor sequestradora de radicais hidroxila do que a depletada. Ambas as frações inibiram significativamente de forma dose-dependente a oxidação do ácido linoleico, embora a duração da inibição tenha sido menor nas concentrações do que na maior.	(13)
Antiplasmódica	Folhas	Extrato etanólico 70% de dois diferentes quimiotipos da mesma espécie (Q1 e Q2) e suas respectivas frações. O modo de preparo do extrato não foi descrito. O extrato bruto seco foi dissolvido em metanol: água (1:2, v/v) e particionado com éter de petróleo, diclorometano e acetato de etila para obtenção das respectivas frações.	1-500 µg/mL	Técnica de microensaio de susceptibilidade (ensaio do estágio sanguíneo da infecção), no qual foram utilizadas duas cepas de <i>P. falciparum</i> : clone 3D7/sensível à cloroquina do isolado NF54 e clone Dd2/ resistente à cloroquina da linhagem W2-MEF. A inibição do crescimento foi avaliada. O segundo teste consistiu no ensaio de atividade antimalárica contra esquizontes exoeritrocitários, no qual se empregaram células hepáticas (Hep G2 A160) infectadas com <i>P.berghei</i> e se avaliou a inibição do desenvolvimento dos esquizontes por imunofluorescência.	Tanto o extrato Q1 como as suas frações apresentaram relativamente baixa atividade antiplasmódica ($IC_{50} > 120$ µg/mL de uma forma geral) no primeiro ensaio (estágio sanguíneo da infecção). Porém, o autor explica que é frequente plantas utilizadas no tratamento de malária não apresentarem efeito significativo nesse experimento, pois algumas delas podem agir por outros mecanismos indiretos, como por exemplo, antipirético ou imunomodulatório. No segundo ensaio (inibição de esquizontes exoeritrocitários), nem o extrato Q1 nem as frações foram ativos. Já o extrato das amostras de plantas do quimiotipo 2 apresentou melhor atividade. No primeiro ensaio (estágio sanguíneo da infecção), embora o extrato Q2 tenha apresentado baixa atividade antiplasmódica ($IC_{50} = 340$ µg/mL), as frações apresentaram melhor atividade (IC_{50} em µg/mL): fração éter de petróleo - 200, fração diclorometano - 80, fração acetato de etila - 10. No ensaio 2 (inibição de esquizontes exoeritrocitários), o extrato Q2 apresentou IC_{50} de 305 µg/mL.	(76)

continua

conclusão

Atividade	Parte da planta	Extrato e modo de preparo	Concentração	Metodologia	Resultado observado	Referência
Anti-plasmódica	Folhas	Etanólico e frações. Por meio de CCD foram identificados saponinas, terpenoides, esteroides, cumarinas e flavonoides. Extração a frio em sistema aberto (maceração por 24h, 3 vezes), utilizando-se a relação material vegetal: solvente extrator de 50 g: 300 mL. 5 g do extrato etanólico seco foi dissolvido em 50 mL de água destilada e extraído exaustivamente com éter de petróleo, que após secagem deu origem a fração éter de petróleo (rendimento: 1,7 %). A fração aquosa residual foi acidificada com HCl 2 N pH 2-3, fervida por 30 min e extraída com álcool isoamílico (fração álcool isoamílico, rendimento: 2,7 %).	0,5-500 µg/mL	Ensaio de citotoxicidade frente ao <i>P. falciparum</i> , utilizando sangue humano infectado com plasmódio sensível à cloroquina.	Tanto o extrato com as frações apresentaram atividade antiplasmodial bastante significativas, com IC ₅₀ de 9,7 ± 2,6; 2,5 ± 0,7 e 2,7 ± 0,6 µg/mL no extrato etanólico, fração clorofórmio e fração álcool isoamílico, respectivamente. As frações apresentaram atividade mais acentuada que o bruto, mas a atividade das frações foi estatisticamente igual.	(117)
Anti-plasmódica	Folhas e ramos	Diclorometano: (1) das folhas; (2) dos ramos. Extração a frio em sistema aberto (maceração por 3 dias, a temperatura ambiente), utilizando-se a relação material vegetal: solvente extrator de 3,5 kg: 10 L.	Diluições seriadas (1/2) a partir da concentração de 1 mg/mL	Ensaio de citotoxicidade em células infectadas com <i>P. falciparum</i> (cepas 3D7 e DD2), sendo o nível de parasitemia determinado por meio do ensaio da LDH.	Ambos os extratos foram ativos, contudo, enquanto o extrato das folhas foi ativo contra as cepas 3D7 (IC ₅₀ =8,72 ± 2,11 µg/mL) e DD2 (IC ₅₀ =11,27 ± 2,06 µg/mL), o extrato dos ramos foi ativo apenas contra a cepa 3D7 (IC ₅₀ = 9,01 ± 1,11 µg/mL).	(84)
Anti- <i>Trypanossoma</i>	Folhas	Aquoso. O material vegetal foi misturado com o solvente extrator e o filtrado foi concentrado em banho-maria a 50°C. Relação material vegetal: solvente extrator de 100 g: 400 mL.	5 %	Avaliação da motilidade de <i>T. b. brucei</i> após o tratamento com o extrato por meio de microscopia ótica (x 400).	O extrato não foi ativo.	(118)
Hipoglicemiante	Folhas	(1) <i>n</i> -hexano: isopropanol; (2) acetona; (3) metanólico; (4) aquoso. Agitação no solvente extrator por 24h.	50 µg/mL	Avaliação do nível de utilização de glicose em células 3T3-L1 (células adiposas), células C2C12 (células musculares) e células de Chang (células hepáticas).	Os extratos aumentaram significativamente a utilização de glicose nas células musculares e hepáticas, porém não apresentou nenhum efeito sobre as células adiposas. Esse efeito estimulante no metabolismo da glicose em células musculares sugere a possível aplicação da planta na terapia da resistência à insulina em musculoesqueléticos e corrobora com o uso popular da espécie como antidiabética.	(83)
Imunomoduladora	Folhas	Etanol 80%. Extração por triplice embebição no solvente extrator a temperatura ambiente por 3 dias.	6,25 e 100 µg/mL	Atividade imunomoduladora por meio do ensaio de quimioluminescência baseada em luminol/lucigenina, estudando o efeito do extrato em sangue total, células MNC e PMN ativadas por zymosan ou PMA. A viabilidade das células PMN também foi avaliada por meio do teste de viabilidade usando o teste padrão de exclusão por azul de trypan. Utilizou-se sangue heparinizado de voluntários sadios e células PMN ou MNC isoladas desse sangue.	O extrato apresentou um efeito inibitório no burst oxidativo de forma concentração-dependente, chegando a inibir em mais de 90% na maior concentração, quando avaliado o efeito sobre o sangue total. Quando o efeito inibitório foi avaliado nas PMNs e MNCs isoladamente, usando os ativadores de fagocitose (zymosan e PMA), observou-se apenas um efeito inibitório fraco. O efeito inibitório não foi irreversível, uma vez que a remoção do extrato do meio culminou em perda de atividade inibitória significativa. O extrato não diminuiu a viabilidade das células PMN. Os autores sugerem que o extrato apresente atividade anti-inflamatória, por meio de um mecanismo ainda não conhecido, sendo necessários maiores estudos para melhor entendê-lo.	(119)

Fonte: Autoria própria.

g: grama; mL: mililitro; mg: miligrama; kg: quilograma; L: litro; µL: microlitro; %: porcentagem; min: minuto; h: hora; °C: graus Celsius; MIC: concentração mínima inibitória; MBC: concentração mínima bactericida; HSV-1: herpes simplex vírus tipo 1; VSVT2: vírus da estomatite vesicular; MCF-7: células de câncer de mama; DNA: ácido desoxirribonucleico; MTT: 3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina; MAPK: proteínas kinases ativadas por mitógeno; P-gp: glicoproteína P; GAE: equivalentes de ácido gálico em mg/g; ECA: enzima conversora de angiotensina; IC₅₀: concentração inibitória mediana; t-BHP: tert-butil hidroperóxido; CCD: cromatografia em camada delgada; MNC: células mononucleares; PMN: células polimorfonucleares; PMA: forbol 12-miristato 13-acetato; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA: *Staphylococcus aureus* sensíveis a meticilina; MMC: concentração mínima micoplasmicida; *A. naeslundii*: *Actinomyces naeslundii*; *A. butzleri*: *Aerobacter butzleri*; *A. cryaerophilus*: *Aerobacter cryaerophilus*; *A. cryaerophilus*: *Aerobacter cryaerophilus*; *B. cereus*: *Bacillus cereus*; *B. pumilus*: *Bacillus pumilus*; *B. subtilis*: *Bacillus subtilis*; *B. cepacia*: *Burkholderia cepacia*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *E. aerogenes*: *Enterobacter aerogenes*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *E. floccosum*: *Epidermophyton floccosum*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *F. nucleatum*: *Fusobacterium nucleatum*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. kristinae*: *Micrococcus kristinae*; *M. canis*: *Microsporium canis*; *M. fortuitum*: *Mycobacterium fortuitum*; *P. falciparum*: *Plasmodium falciparum*; *P. gingivalis*: *Porphyromonas gingivalis*; *P. nigrescens*: *Porphyromonas nigrescens*; *P. intermedia*: *Prevotella intermedia*; *P. vulgaris*: *Proteus vulgaris*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. typhi*: *Salmonella typhi*; *S. typhimurium*: *Salmonella typhimurium*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *S. dysenteriae*: *Shigella dysenteriae*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. gordonii*: *Streptococcus gordonii*; *S. mutans*: *Streptococcus mutans*; *S. pyogenes*: *Streptococcus pyogenes*; *T. rubrum*: *Trichophyton rubrum*; *T. brucei*: *Trypanosoma brucei*.



Assim como no uso popular, a principal parte da planta utilizada nos estudos farmacológicos foram as folhas, embora ainda se encontrem alguns estudos com ramos e raízes. Alguns estudos não especificavam qual a parte da planta utilizada, principalmente trabalhos em que se empregam várias espécies vegetais e se avaliam atividades farmacológicas mais comuns, como antimicrobiana e antioxidante; esses estudos não foram considerados no Quadro 9. Alguns poucos estudos utilizaram misturas de diferentes partes, como por exemplo, folhas e ramos ou as partes aéreas. É interessante observar, ainda, que na grande maioria dos trabalhos as folhas são utilizadas secas, somente em raríssimos trabalhos é que o material vegetal é utilizado fresco ou essa informação não é especificada. No entanto, há que se deixar claro também que dependendo da classe de compostos de interesse, o uso do material vegetal fresco é requerido, como por exemplo, na extração de proteínas realizada por Izevbigie,¹⁰³ em que o uso das folhas frescas é essencial para a preparação do extrato bruto e posterior isolamento dos peptídeos bioativos.

Um achado interessante foi encontrado por Oboh e Akindahunsi⁵⁰ acerca do processo de secagem das folhas com relação ao teor de alguns compostos e sua atividade antioxidante. Como a secagem ao sol de plantas e vegetais folhosos é uma importante prática para preservação do material vegetal para uso futuro, esse trabalho avaliou a influência desse processo no teor de vitamina C e compostos fenólicos. Os autores observaram que a secagem diminuiu significativamente o teor de vitamina C (perda de 16,67%), mas por outro lado, aumentou o teor de compostos fenólicos (ganho de 35%) nas folhas. Porém, esse decréscimo do teor de vitamina C não reduziu a atividade antioxidante da planta, acontecendo justamente o contrário, ou seja, a atividade antioxidante aumentou, o que sugere que o nível de compostos fenólicos contribui muito mais para a atividade antioxidante da espécie do que a vitamina C.⁵⁰ No entanto, o trabalho traz poucos detalhes metodológicos, não deixando claro como essas atividades foram avaliadas.

Um uso bastante associado à espécie popularmente é no tratamento da malária. Alguns estudos acerca dessa possível atividade foram detectados na literatura para *V. condensata*, desde estudos *in vitro*, até estudos pré-clínicos em animais e ensaios clínicos em humanos (conforme discutido posteriormente nos itens 4.3.2.2 e 4.4.2). Madureira *et al.*⁷⁶ realizaram um estudo *in vitro* avaliando o potencial antiplasmódico de algumas plantas medicinais utilizadas popularmente em São Tomé e Príncipe, no qual estava incluso a espécie *V. condensata*. Segundo relatado pelos curandeiros locais, a espécie apresenta dois diferentes quimiotipos, que são distinguidos por eles pelos nomes locais “Libô Mucambu” e “Libô Qué”.⁷⁶

Maiores detalhes sobre esses quimiotipos não são fornecidos, bem como nenhum estudo fitoquímico é apresentado para mostrar quais seriam as diferenças químicas entre eles. Além disso, o relato da presença desses quimiotipos não foi detectado em nenhum outro artigo encontrado na literatura. Os autores testaram a atividade antiplasmódica *in vitro* dos dois quimiotipos separadamente e o que observaram foi que o segundo quimiotipo (“Libô Qué”) foi, em geral, um pouco mais ativo que o primeiro (“Libô Mucambu”). Por outro lado, porém, os autores detectaram que a atividade apresentada pela espécie (mesmo no quimiotipo mais ativo) foi relativamente baixa, não apresentando alta capacidade de inibir os parasitos em diferentes fases da doença. Tal resultado foi justificado pelos autores por meio da explicação de que, na maioria das vezes, plantas utilizadas no tratamento de malária não apresentam efeito direto sobre os parasitos, mas sim agindo indiretamente na doença, como por exemplo, exercendo as ações antitérmica ou imunomodulatória, e que, dessa forma, mesmo apresentando efeito benéfico no paciente com malária, podem dar um resultado falso negativo nos testes *in vitro* empregados.⁷⁶

Alguns estudos vêm trazendo resultados interessantes com derivados da espécie vegetal para uso odontológico, baseando-se, principalmente, no uso popular da mastigação de ramos e raízes descascados para a limpeza dos dentes e como alternativa anticárie.⁴³ Odukoya *et al.*¹²⁰ correlacionaram a adstringência relativa (isto é, a relação entre o teor de tanino presente em relação ao ácido tânico) do extrato aquoso dos ramos de *V. condensata* com a atividade antissensibilidade dentária, uma vez que a adstringência, segundo os autores, é importante para o tratamento de dentes sensíveis.¹²⁰ Outros autores demonstraram que os extratos aquoso e etanólico da planta (parte não especificada, mas é possível que sejam os ramos, de acordo com a leitura do artigo) apresentaram atividade antimicrobiana contra alguns micro-organismos e correlacionaram essa atividade antibacteriana com seu uso na limpeza bucal.¹²¹ Dessa forma, baseando-se nos estudos apresentados, uma potencial aplicação odontológica da espécie *V. condensata* pode ser sugerida e pode ser melhor investigada futuramente.

Embora o uso como anticâncer não seja tão relatado para espécie, vários estudos vem mostrando resultados promissores de extratos aquosos das folhas da espécie para diferentes tipos de câncer. Atividade frente às células de câncer de mama (MCF-7) é a mais relatada.^{62,101-104} Gresham, Ross; Izevbigie⁶² detectaram atividade antiproliferativa frente às células de carcinoma ductal humano (BT-549). Um trabalho recente mostrou a potencialidade do extrato aquoso das folhas também frente ao adenocarcinoma de próstata.¹⁰⁵

Alguns trabalhos encontrados na literatura avaliam a atividade farmacológica *in vitro* da espécie *V. condensata* em associação com várias outras espécies. É o caso, por exemplo, do “composto mais vida”, que é um preparado que contém diversas plantas medicinais em sua constituição, incluindo a espécie *V. condensata*.¹²² Os autores observaram que esse composto apresenta potencial atividade imunomoduladora, ao aumentar a atividade espontânea de células mononucleares e polimorfonucleares.¹²² Em outro estudo mais recente, o mesmo grupo de pesquisa mostrou que o composto “mais vida”, independente dos níveis glicêmicos, aumentou a liberação de superóxido de macrófagos isolados de baço de ratos diabéticos, sugerindo que o composto pode representar um mecanismo alternativo de defesa para infecções em indivíduos diabéticos.¹²³ Outro trabalho estudou o extrato obtido da associação entre *V. condensata*, a espécie vegetal *Garcinia kola* e mel, cuja prospecção fitoquímica revelou a presença de polifenóis, açúcares redutores, taninos, glicosídeos, alcaloides, saponinas, flavonoides e antraquinonas.¹²⁴ Nessa associação, os autores detectaram significativa atividade antimicrobiana frente aos micro-organismos isolados de feridas infectadas, e associaram esse efeito com o uso popular no tratamento de feridas e sepse, sugerindo sua aplicação como uma alternativa ao uso de antibióticos.¹²⁴ No entanto, é importante ressaltar que ao utilizar associações de plantas medicinais, não temos com saber se o efeito produzido é em decorrência da associação das espécies ou se é de alguma delas especificamente. Dessa forma, é impossível confirmar se os efeitos produzidos por essas associações seriam, de fato, devido à ação da espécie *V. condensata*.

Como é de se esperar, diferentes solventes extratores ou formas de preparação do extrato podem resultar em diferentes resultados tanto na avaliação química quanto na farmacológica de um extrato. Nesse sentido, vários estudos comparam as atividades farmacológicas *in vitro* de diferentes extratos de *V. condensata*.

Ao avaliar a atividade antimicrobiana das folhas, Anibijuwon *et al.*⁴³ observaram que o extrato etanólico foi mais ativo que o extrato aquoso frente à *S. mutans* e *S. aureus*. Okigbo; Mmeká⁷⁹ também fizeram observação semelhante contra os micro-organismos *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans*. Porém, por outro lado, Oboh, Raddatz e Henle,¹¹⁵ ao avaliarem a atividade antioxidante de extratos das folhas de *V. condensata*, observaram que o extrato aquoso foi mais ativo que o extrato hexânico.

Outro estudo avaliando as atividades antileucêmica e antioxidante de extratos aquosos e etanólicos das raízes de *V. condensata*, demonstrou que o extrato etanólico foi mais ativo que o extrato aquoso.¹⁰⁶ Além disso, o mesmo trabalho

comparou a atividade do extrato aquoso preparado a frio e a quente, de modo que observou que o extrato preparado a quente foi mais ativo que o a frio.¹⁰⁶

Ao avaliar a atividade anti-helmíntica (anti-*Schistosoma*) de extratos aquosos de diferentes partes de *V. condensata*, observou-se que o extrato das folhas e ramos foi ativo apenas parcialmente, enquanto que o extrato das raízes e, principalmente, das cascas das raízes foram mais eficientes.⁴¹

Uzoigwe e Agwa,⁴² ao avaliarem a atividade antimicrobiana de extratos de folhas e ramos de *V. condensata* frente aos patógenos do trato urinário, observaram que extratos das folhas seriam mais ativos; entretanto, ao testar algumas combinações de solventes extratores, observaram que os extratos aquosos, tanto das folhas quanto dos ramos, eram inativos, em contraste com os extratos das folhas preparados utilizando uma mistura etanol:acetona, que apresentou efeitos superiores ao da ciprofloxacina.

No entanto, embora em alguns casos extratos empregando solventes orgânicos sejam mais efetivos, eles são desvantajosos *in vivo* no quesito toxicidade, bem como o uso de extratos aquosos é fácil e acessível à população que venha a fazer uso medicinal da planta.

Oboh¹²⁵ avaliou se o processo de branqueamento das folhas de *V. condensata*, que consiste na fervura das folhas por 5 min para melhorar a palatabilidade e diminuir eventual toxicidade dos vegetais folhosos, poderia alterar ou não a atividade antioxidante da espécie. Primeiramente, observou-se que o processo acarreta na diminuição do teor de vitamina C, mas não interfere no teor de compostos fenólicos. Depois se observou que houve uma diminuição tanto na atividade redutora (60% de perda) quanto na atividade sequestradora de radicais (16,4%) após o processo de branqueamento. O autor conclui, portanto que o processo de branqueamento, embora possa diminuir o amargor e eventualmente a toxicidade do vegetal, acarreta na diminuição de sua atividade antioxidante.¹²⁵

Como pode ser observado no Quadro 9, poucos são os estudos farmacológicos *in vitro* da espécie que sejam correlacionados com estudos fitoquímicos, o que dificulta compreender quais são os compostos ou classe de compostos que são os responsáveis pelas atividades biológicas apresentadas e assim propor marcadores químicos e biológicos para a espécie. A maioria se limita a apenas estudos de prospecção fitoquímica dos extratos testados farmacologicamente. Nesse sentido, estudos farmacológicos, associados a estudos químicos, principalmente estudos de isolamento bioguiados, são necessários para a espécie.

Erasto, Gerson e Afolayan⁵³ isolaram duas conhecidas lactonas sesquiterpênicas das folhas de *V. condensata*: vernolida e vernodalol (Quadro 3). Os dois compostos foram testados pelo método de diluição em ágar contra 10 cepas bacterianas e 5 espécies de fungos. Vernolida foi ativa contra todas as bactérias gram-negativas: *B. cereus* (MIC=0,5 mg/mL), *S. epidermidis* (MIC=0,5 mg/mL), *S. aureus* (MIC=0,5 mg/mL), *M. kristinae* (MIC=0,25 mg/mL) e *S. pyrogens* (MIC=0,5 mg/mL). Entre os micro-organismos gram-positivos, vernolide só foi ativo contra *S. pooni* (MIC=0,5 mg/mL). Na avaliação antifúngica, o composto foi ativo contra *Aspergillus flavus* (CL50=0,3 mg/mL), *Mucor hiemalis* (CL50=0,4 mg/mL), *Penicillium notatum* (CL50=0,2 mg/mL) e *Aspergillus niger* (CL50=0,4 mg/mL). O vernodalol foi ativo contra *B. cereus* (MIC=0,5 mg/mL), *S. epidermidis* (MIC=0,5 mg/mL), *M. kristinae* (MIC=0,25 mg/mL), *S. pyrogens* (MIC=0,5 mg/mL) e *Salmonella pooni* (MIC=0,5 mg/mL). Na avaliação antifúngica, o vernodalol foi ativo contra *A. flavus* (CL50=0,3 mg/mL), *P. notatum* (CL50=0,4 mg/mL) e *A. niger* (CL50= 0,5 mg/mL). Os autores concluem que os resultados obtidos com esses compostos dão suporte científico para o uso medicinal das folhas da espécie no tratamento de doenças infecciosas.⁵¹ No entanto, como o autor não fez em paralelo à avaliação da atividade antimicrobiana também do extrato bruto que deu origem a esses compostos e nem quantificou o teor desses compostos no extrato bruto, torna-se difícil realizar interpretações mais confiáveis acerca da real importância desses compostos para a atividade biológica apresentada e se poderiam ser utilizados como marcadores químicos e biológicos da espécie.

Outra lactona sesquiterpênica foi isolada das folhas de *V. condensata* por Luo *et al.*⁵⁷ vernodalinol (Quadro 3). O composto foi isolado do extrato etanol 85% das folhas, por meio de partição líquido-líquido seguida de cromatografia em coluna. O vernodalinol (25 e 50 µg/mL) inibiu o crescimento (síntese de DNA) de células de câncer de mama (células MCF-7), o que mostra, portanto, a potencial atividade anticancerígena do composto. Como a inibição do crescimento se situou em torno de 40%, os autores sugerem que possivelmente o vernodalinol age em conjunto com outros compostos para produzir o efeito anticâncer total das folhas de *V. condensata*.⁵⁷

Igile *et al.*⁵⁶ isolaram das folhas de *V. condensata* 3 flavonoides: luteolina, luteolina 7-O-β-glucoronídeo e luteolina 7-O-β-glucosídeo (Quadro 3). Os autores afirmam que, de acordo com a eficiência da extração, o composto mais abundante no material vegetal foi o glucoronídeo, seguido do glicosídeo da luteolina. A concentração de luteolina livre, segundo os autores, no entanto, é baixa. A atividade antioxidante desses flavonoides foi avaliada por meio do teste de oxidação induzida por calor da emulsão aquosa de betacaroteno e ácido linoleico.

Os autores verificaram que os três compostos apresentaram significativa atividade antioxidante. No entanto, a atividade dos heterosídeos foi menor que o padrão BHT, enquanto que a atividade da aglicona chegou a ser superior a do BHT.⁵⁶

Luo *et al.*⁶⁰ avaliaram, por meio de um ensaio biomonitorado, a atividade anticâncer (células de câncer de mama) do extrato etanólico das folhas de *V. condensata*. A medida que o extrato bruto foi purificado, observou-se, na última subfração obtida (mais pura), um aumento de 22,4 vezes a atividade anticâncer do extrato bruto. Esse resultado sugere que, nessa fração, está presente o(s) princípio(s) ativo da planta. A análise fitoquímica dessa subfração revelou que ela é constituída de 65% de esteroides glicosídicos. Os autores concluíram, portanto, que essa classe de compostos consiste nos compostos majoritários bioativos da subfração.⁶⁰

Ohigashi *et al.*⁵⁴ avaliaram a atividade antiparasitária de diferentes compostos isolados de *V. condensata*. As lactonas sesquiterpênicas (Quadro 3) vernodalina, vernolida, hidroxivernolida e vernodalol foram inativas enquanto amebicidas; dos esteroides (Quadro 3) testados, vernoniosídeo A1-A4 e vernoniosídeo B1 foram inativos, enquanto que 3-oxovernoniol B1 e isovernoniol B1 apresentaram significativa atividade amebicida frente ao *Entamoeba histolytica*, com $IC_{50} < 12,5 \mu\text{g/mL}$. Todas as lactonas sesquiterpênicas e esteroides testados apresentaram atividade anti-*Schistosoma* e antiplasmódica, porém com intensidades variáveis de acordo com o composto. Segundo os autores, da classe das lactonas sesquiterpênicas, o vernodalin é o antiparasitário mais ativo e a atividade dos vernoniosídeos foi inferior à das lactonas sesquiterpênicas. Porém, por causa da alta toxicidade, o uso de vernodalin bem como outras lactonas sesquiterpênicas pode ser desfavorável como antiparasitário. Das lactonas sesquiterpênicas testadas, apenas vernodalina e vernolida apresentaram atividade Leishmanicida.⁵⁴

4.3.2.2 Ensaios in vivo

No Quadro 10 serão apresentados os ensaios farmacológicos pré-clínicos *in vivo* realizados com a espécie *V. condensata*.

Quadro 10 – Estudos *in vivo* de atividade farmacológica pré-clínica extratos de *Vernonia condensata*

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Analgésica	Folhas	Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se alcaloides, compostos fenólicos, flavonoides, taninos e saponinas. Extração a 60°C por 30 min, 30 g de folhas: 600 mL água.	VO	40, 80 e 160 mg/kg	Modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético.	Camundongos <i>Swiss</i> machos. 7-8/grupo.	Todas as doses foram efetivas, com DE ₅₀ calculada de 88,3 mg/kg	(67)
Analgésica	Folhas	Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se taninos, saponinas, fenóis, flavonoides, esteroides e alcaloides. Maceração por 24h, com agitação ocasional em um agitador mecânico e, em seguida, extração usando um aparelho do tipo Soxhlet, 350 g de material vegetal: 2,5 L de água.	VO	50, 100 e 200 mg/kg	Modelos de contorções abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina e teste de <i>tail-flick</i> .	Camundongos <i>Swiss</i> (18-26 g) e Ratos <i>Wistar</i> albinos (130-150 g). 5/grupo.	Os resultados mostram que o extrato inibe significativamente as contorções induzidas por ácido acético e apresenta resultados favoráveis no teste da formalina, mas não apresentou efeito potente no teste de <i>tail-flick</i> , sugerindo que o extrato tenha propriedades analgésicas central e periférica.	(65)
Analgésica e anti-inflamatória	Folhas	Etanol 95 %. Por meio da prospecção fitoquímica foi detectado flavonoides, terpenoides, esteróis, cumarinas, taninos, saponinas e óleos voláteis. Extração a frio em sistema aberto (maceração por 3 semanas, temperatura ambiente, com renovação do solvente a cada 2 dias). Proporção material vegetal: solvente extrator: 465 g: 2,5 L.	VO	100, 200 e 400 mg/kg	Modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina, teste da placa quente, efeito sobre o tempo de sono, edema de pata induzido por carragenina e pleurisia induzida por carragenina.	Ratos <i>Wistar</i> machos (90-110 dias, 200-240 dias) e camundongos <i>Swiss</i> machos (50-70 dias, 25-30 g). 6-8/grupo	O extrato reduziu o número de contorções abdominais nas doses 100 (51,00 ± 3,00), 200 (42,00 ± 2,98) e 400 mg/kg (39,00 ± 4,00). No teste da formalina, uma redução significativa do tempo de lambida foi observada na primeira fase de 25,14 (200 mg/kg) e 31,15% (400 mg/kg). As doses de 100 (43,37 ± 5,15), 200 (34,62 ± 4,16) e 400 mg/kg (28,37 ± 3,98) inibiram a segunda fase. Depois de 60 e 90 min do tratamento, a dose de 400 mg/kg aumentou o tempo de latência. Doses de 200 e 400 mg/kg potencializaram o tempo de sono induzido por diazepam, pentobarbital e meprobamato. O extrato nas 3 doses apresentou atividade anti-inflamatória pela redução no edema de pata. O extrato ainda reduziu o volume de exsudato nas doses de 200 e 400 mg/kg. A migração de leucócitos foi reduzida significativamente nas 3 doses. Os resultados obtidos suportam o uso popular da espécie como anti-inflamatória e analgésica.	(94)
Antialérgica	Folhas	(1) Metanólico. Por intermédio da prospecção fitoquímica, foram detectados terpenoides (sesquiterpenoides) e lipídeos; (2) Aquoso. Pela prospecção fitoquímica, foram detectados polifenóis (flavonoides), saponinas e lipídeos. O material vegetal foi misturado com o solvente extrator e deixado em um misturador por 24h, sendo em seguida filtrado.	VT	O extrato foi administrado 9 vezes (1 vez ao dia durante 9 dias) (dose não informada).	Alergia semelhante ao quadro de dermatite atópica induzida por haptenos na orelha de camundongos, sendo a ação do extrato avaliada em dois protocolos: profilático e curativo. Parâmetros observados (29 dias de observação): edema de orelha, contagem do comportamento de coçar e análise histopatológica das orelhas.	Camundongos NC Nga. 5 ou 6/grupo	De forma semelhante aos animais pré-tratados com hidrocortisona (controle positivo), os animais pré-tratados com os extratos (protocolo profilático) apresentaram significativa diminuição do comportamento de coçar e apresentou efeito inibidor do desenvolvimento dos sintomas de dermatite atópica e diminuiu a produção de IgE, TNF-alfa, IL-5 e IFN-gama, além de diminuir o edema de orelha. No protocolo curativo, os extratos também foram efetivos. Os extratos apresentaram intensidade de efeito bastante semelhante, porém em alguns parâmetros o extrato aquoso foi ainda mais ativo.	(66)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Antidiabética	Folhas	Folhas secas incorporadas na ração diária das aves	VO	5%, 10% e 15% incorporadas na ração dos animais, à vontade, durante 28 dias.	Avaliação do efeito hipoglicemiante da ingestão das folhas por 28 dias em frangos de abate. Análises bioquímicas: glicemia, ureia, creatinina, proteína total e globulina.	Frango de abate. 36/grupo	Os resultados obtidos indicam que o uso do extrato não afetou de forma significativa o nível de ureia e creatinina, mas diminuiu de forma significativa a glicose sanguínea de forma dose-dependente (chegando a diminuir em 28,6% a glicemia na maior dose). Diferença significativa foi observada nas proteínas totais e globulinas. Os autores concluem, portanto, que a administração das folhas foi capaz de produzir efeitos hipoglicemiantes, sem, no entanto, produzir efeitos adversos evidentes no fígado e nos rins, uma vez que os níveis de ureia e creatinina não foram alterados, sugerindo que o uso como alimento das folhas possa ser uma prática eficaz e segura como antidiabético.	(126)
Antidiabética	Folhas	Aquoso. Na prospecção fitoquímica foram detectados alcaloides, carboidratos, taninos, saponinas, flavonoides e glicosídeos. O material vegetal foi macerado em um percolador e a mistura deixada em repouso por 24h. Proporção material vegetal: água de 25 g: 250 mL.	VO	200 mg/kg, 2 vezes ao dia, durante 14 dias.	Avaliação da atividade hipoglicemiante em animais diabéticos (hiperglicemia induzida por estreptozotocina). O perfil lipídico e o estresse oxidativo foi estudado. Parâmetros observados: ganho de peso corpóreo, glicemia de jejum, dosagem sérica de MDA, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides.	Ratos Wistar adultos (150-200 g) de ambos os sexos. 6/grupo.	O extrato apresentou atividade hipoglicêmica e diminuiu a perda de peso dos animais, em relação ao grupo controle diabético. O extrato apresentou atividade antioxidante ao diminuir os níveis de MDA (indicador de peroxidação lipídica), reduziu os níveis de triglicérides e normalizou as concentrações de colesterol. Os resultados obtidos indicam que o extrato apresenta ambos os efeitos hipoglicemiantes, hipolipidêmicos e antioxidantes.	(91)
Antidiabética	Folhas	Aquoso. Extração a quente em sistema fechado (em aparelho de Soxhlet).	VO	200 mg/kg, administração única	Modelo de hiperglicemia induzida por haloxano. Avaliação do nível de glicose sanguínea.	Rato <i>Wistar</i> . 6/grupo	O extrato diminuiu a glicemia (baseline) em 67%.	(127)
Antidiabética	Folhas	Etanol 80%. Através da prospecção fitoquímica, detectou-se a presença de alcaloides, glicosídeos cardiotônicos, saponinas, taninos, flavonoides, polifenóis e triterpenos. O material vegetal foi macerado no solvente extrator (na proporção de 133 g: 700 mL), agitado por 10 min com um liquidificador e deixado em <i>overnight</i> em um refrigerador a 4°C.	VO	400 mg/kg, 1 vez por dia durante 21 dias	Modelo de hiperglicemia induzida por haloxano em parte dos animais (obtenção dos animais diabéticos). Outra metade dos animais não recebeu tratamento com haloxano (ratos não diabéticos). Parâmetros observados nos ratos diabéticos: nível de glicose sanguínea, análise hematológica, análises bioquímicas (colesterol, triglicérides, HDL, eletrólitos séricos); nos ratos não diabéticos: apenas o nível de glicose sanguínea (atividade antidiabética).	Ratos <i>Wistar</i> . 6/grupo	O extrato, assim como a clorpropamida (antidiabético padrão) apresentou atividade antidiabética significativa tanto em ratos diabéticos como em não diabéticos. Tanto o extrato quanto a clorpropamida produziram diminuição no colesterol total, e triacilglicerol, mas não foi capaz de aumentar o nível de HDL. Não houve alteração significativa do nível de transaminases hepáticas. O perfil eletrolítico apresentou diminuição significativa do nível de potássio, mas nenhuma alteração foi detectada com cloreto; entretanto, houve uma diminuição significativa no nível de sódio.	(128)
Antidiabética	Folhas	Etanol 70 %. Extração a quente (infusão por 72h). Proporção material vegetal: solvente extrator de 873 g: 5 L	VO	400 mg/kg, administrado durante 42 dias (frequência não informada)	Modelo de hiperglicemia induzida por estreptozotocina. Parâmetros observados: glicemia, consumo de água e alimentos, peso corpóreo, análise histológica do pâncreas, níveis de LDH e G6PDH no pâncreas e no fígado.	Ratos Wistar adultos machos (média de 167 g). 4/grupo	A normoglicemia foi estabelecida nos animais tratados com o extrato no final da terceira semana. A necrose observada nas ilhotas pancreáticas dos animais diabéticos não tratados foi melhorada nos animais tratados com extrato. As atividades enzimáticas pancreáticas sofreram "upregulation" nos animais tratados com extrato. Em conclusão, os autores sugerem que o extrato em regime crônico melhora a hiperglicemia e as lesões pancreáticas em animais diabéticos.	(129)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Antidiabética	Folhas	Etanol 70 %. Extração a quente (infusão do pó das folhas secas por 72h). Proporção material vegetal: solvente extrator de 873 g: 5 L	VO	400 mg/kg, 1 vez por dia durante 42 dias	Modelo de hiperglicemia induzida por estreptozotocina. Parâmetros observados: nível de glicose sanguínea, ganho de peso, peso do fígado, atividades enzimáticas plasmáticas e hepáticas (G6PDH e LDH) e histologia hepática.	Ratos <i>Wistar</i> . 4/grupo	O extrato diminuiu a glicemia dos animais na terceira semana após o início do tratamento. Os níveis de G6PDH e LDH foram aumentados ao fim dos 42 dias (em comparação ao controle não tratado). A microanatomia hepática do grupo tratado com o extrato foi comparável à dos grupos controles (não tratado e tratado com clorpropamida). O resultado sugere a capacidade do extrato de produzir normoglicemia em ratos hiperglicêmicos e que esse efeito não é relacionado a dano hepático por parte do extrato.	(130)
Antidiabética	Folhas	Etanol 80 %. Por meio de HPLC e LC-ESI-MS foram identificados os polifenóis: Ácido 1,5-dicafeoilquinico, ácido dicafeoilquinico, ácido clorogênico e luteolina-7-O-glicosídeo. Maceração por 24h a temperatura ambiente. Após filtração, o resíduo foi remacerado por mais 24h até exaustão. Os filtrados foram combinados obtendo-se o extrato bruto.	VO	400 mg/kg, 2 vezes ao dia, durante 28 dias	Modelo de hiperglicemia induzida por estreptozotocina. Parâmetros observados: glicemia de jejum, insulina pancreática e sérica, triglicerídeos, colesterol total, atividade glicose-6-fosfatase hepática, ganho de peso, consumo de comida e água, SOD, atividade GPx, glutatona, atividade catalase, análise histopatológica do pâncreas, expressão de GLUT4 em musculoesqueléticos.	Ratos <i>Wistar</i> machos adultos. 6/grupo	No teste oral de tolerância a glicose, o extrato exibiu melhora significativa. O tratamento por 28 dias com o extrato resultou em 32,1% de diminuição da glicemia de jejum comparado ao grupo controle diabético. O extrato também causou diminuição dos níveis de triglicerídeos e colesterol total. Além disso, o extrato apresentou efeito protetor sobre as células betapancreática contra o dano induzido pela estreptozotocina, causando um discreto aumento no nível de insulina comparado ao grupo controle. O extrato também apresentou regulação positiva do sistema antioxidante, tanto enzimático quanto não enzimático. Além disso, o extrato aumentou a expressão de GLUT 4 no musculoesquelético, o que sugere que o extrato estimula a captação de glicose pelo músculo. Esta observação corrobora com a restauração da glicogênese do musculoesquelético de ratos tratados com o extrato. Entretanto, nenhuma alteração foi observada na expressão de GLUT 1. Adicionalmente, o extrato inibiu a glicose-6-fosfatase, uma enzima hepática chave para a neoglicogênese. Em conclusão, o estudo mostra que o extrato apresenta efeito anti-hiperglicêmico, mas provavelmente devido ao aumento da translocação de GLUT 4 e inibindo a G6Pase hepática. Os autores sugerem que os polifenóis presentes no extrato possam ser os responsáveis pela atividade biológica apresentada.	(69)
Antidiabética	Folhas	Etanol 80 %. O material vegetal foi homogeneizado com o solvente extrator (proporção 1 kg: 1,95 L) em um homogeneizador elétrico. O homogenato foi mantido em um refrigerador (4°C) por 48h e depois filtrado. O filtrado foi concentrado a baixa temperatura sob pressão reduzida (37-40°C) até um décimo do seu volume original. Esse concentrado foi deixado em banho-maria a 40°C até completa secagem.	VO	200 mg/kg, 2 vezes por dia, durante 28 dias	Avaliação da atividade hipoglicemiantes em animais diabéticos (hiperglicemia induzida por estreptozotocina) e não diabéticos. Insulina (5 unidades/kg) foi utilizada como controle positivo. Parâmetros analisados: peso do fígado e análise bioquímica do homogenato do fígado (concentração de glicose, AST, ALT, proteína sérica total e albumina).	Ratos <i>Wistar</i> , machos (140-180 g). 6/grupo	O extrato foi ativo tanto nos animais diabéticos quanto nos não diabéticos.	(131)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Antidiabética	Folhas	Etanol 80 %. O material vegetal foi homogeneizado com o solvente extrator na proporção de 1 kg: 1,95 L. O homogenato foi mantido em um refrigerador (4°C) por 48h e depois filtrado. O filtrado foi concentrado a baixa temperatura (37°C-40°C) sob pressão reduzida até um décimo do seu volume original. Esse concentrado foi deixado em banho-maria (40°C) para completa evaporação e secagem.	VO	200 mg/kg, 2 vezes por dia durante 28 dias	Avaliação da atividade hipoglicemiantes em animais diabéticos (hiperglicemia induzida por estreptozotocina) e não diabéticos. Foi analisado o hemograma completo e contagem de linfócitos CD4+.	Ratos <i>Wistar</i> machos (140-180 g). 6/grupo	Não foi observada nenhuma diferença significativa estatisticamente entre os animais tratados e não tratados, diabéticos ou não diabéticos, em relação ao hemograma. O extrato diminuiu a quantidade de linfócitos CD4+ nos animais não diabéticos em relação ao controle não tratado. Da mesma forma, o extrato diminuiu a contagem desses linfócitos nos animais diabéticos (cuja contagem, nos animais não tratados, tinha sido maior em relação ao controle não diabético). Os autores sugerem que o extrato não é hematotóxico e que pode possuir alguma atividade anti-inflamatória quando usado no tratamento de diabetes.	(132)
Antidiabética	Folhas	Etanol 98,67 %. Por intermédio da prospecção fitoquímica, foi detectada a presença de alcaloides, glicosídeos, taninos, flavonoides, açúcares redutores, polifenóis, hidroximetiltraquinonas e esteroides. O material vegetal foi agitado com o solvente extrator (proporção 100 g: 600 mL) em um liquidificador elétrico por 10 min. A suspensão obtida foi armazenada a 4°C por 24h quando então foi filtrado e obtido o extrato bruto.	VO	400 mg/kg, 2 vezes por dia durante 14 dias.	Modelo de hiperglicemia induzida por haloxano. Dosagem de glicose e determinação de atividade alfa-amilase no sangue; análise histopatológica do tecido pancreático.	Ratos <i>Wistar</i> . 7/grupo	O extrato diminuiu de forma significativa a glicose sérica em 41,70% e a atividade alfa-amilase em cerca de 15,38%. O exame hisomorfológico dos tecidos pancreáticos mostrou evidência de regeneração celular das células beta destruídas. O autor sugere que o extrato pode mediar sua ação anti-hiperglicêmica via regeneração das células beta pancreáticas.	(133)
Antidiabética	Folhas	Etanol 98,67 %. O material vegetal foi completamente agitado por cerca de 10 min em um liquidificador elétrico. A suspensão foi deixada em <i>overnight</i> em um refrigerador (4°C). 24h depois, a mistura foi filtrada e concentrada a vácuo até 10% do seu volume original. Esse concentrado foi deixado em banho-maria a 37°C até completa secagem.	VO	400 mg/kg, 2 vezes ao dia, durante 14 dias.	Modelo de hiperglicemia induzida por haloxano. Parâmetros observados: glicose sérica, potássio sérico, sódio sérico, cloreto sérico, ureia sérica, creatinina sérica e estudo histopatológico dos rins.	Ratos <i>Wistar</i> (120-160 g). 7/grupo	Os animais tratados com o extrato apresentaram redução significativa nas concentrações de glicose, ureia e sódio em relação ao controle. O estudo histológico mostrou que as alterações no tecido renal, tais como necrose dos túbulos, degeneração das células da cápsula glomerular e obliteração parcial dos tubos glomerulares observados nos animais diabéticos foram revertidas nos animais tratados com o extrato. Em conclusão, os autores sugerem que além da ação hipoglicemiante, o extrato pode proteger os rins das complicações renais da diabetes, mas, por outro lado, pode induzir hiponatremia dilucional.	(134)
Antidiabética	Raízes	(1) Etanol 2%; (2) NaCl 0,9%. O material vegetal foi deixado em contato com o solvente extrator (na proporção de 5 g: 250 mL) por 24h a temperatura ambiente, depois agitado vigorosamente por 6h. O material foi filtrado e o resíduo (marco) foi re-extraído e filtrado novamente. Os dois filtrados foram combinados, obtendo assim o extrato final.	VO	500 mg/kg, durante 7 semanas (frequência da administração não informada).	Modelo de hiperglicemia induzida por haloxano. Análises bioquímicas: glicemia, proteínas plasmáticas e tedicuais, colesterol e lipídeo plasmático.	Ratos <i>Wistar</i> , 245-158 g. 9/grupo.	O tratamento com o extrato etanólico reduziu o nível de glicose sanguínea em 68 %. A redução dos níveis de proteínas séricas, colesterol e lipídeos totais após tratamento com o extrato também foi significativo. Já o tratamento com o extrato NaCl reduziu o nível de glicose sanguínea em apenas 24%, não produzindo efeitos significativos de diminuição dos níveis de proteínas séricas, colesterol e lipídeos totais.	(135)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Anti-helmíntica	Folhas	Aquoso. Segundo o autor, 1 mL do extrato é esperado ter 0,5 g, ou seja, 500 mg/mL (mas não explica como chegou a essa conclusão). As folhas frescas cortadas em pequenos pedaços foram misturadas em água quente e deixadas em repouso em <i>overnight</i> .	VO	A dose não foi informada, mas o extrato foi administrado 3 vezes durante o experimento (2 semanas).	Animais naturalmente infectados (com <i>Toxocara canis</i> ou <i>Ancylostoma caninum</i>) com parasitos foram distribuídos em grupos que diferiram no tratamento: um grupo controle (não tratado), grupo padrão (tratado com mebendazol) e grupo teste (tratado com o extrato). Além disso, um grupo não infectado e sem tratamento também foi empregado como controle negativo. Após duas semanas de tratamento, a parasitose foi avaliada por meio de valores hematológicos e contagem de fecal de ovos.	Cachorros filhotes. 4/grupo	O extrato foi ativo, havendo alteração significativa dos parâmetros hematológicos (hematócrito, contagem de hemácias e leucócitos e concentração de hemoglobina) e diminuição da contagem fecal de ovos, para ambos os parasitos testados, sugerindo uma ação de amplo espectro. Sugere-se que o extrato atue na contração do intestino levando à expulsão dos vermes, tendo em vista a observação de parasitos no chão do canil em que os animais eram mantidos.	(136)
Anti-inflamatória	Folhas	Aquoso. Método de decoloração descrita da USP XII.	VT	ND	Modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton.	Ratos <i>Wistar</i>	O extrato inibiu em 69,1% o edema induzido pelo óleo de cróton.	(137)
Anti- <i>Leishmania</i>	Folhas	Metanol. Aparência caramelo verde escuro. Através de prospecção fitoquímica, flavonoides, saponinas, taninos e esteroides foram detectados. Extração a quente em sistema fechado (extração do tipo Soxhlet).	VO	50 mg/kg, 1 vez, durante 5 dias consecutivos.	Avaliação do efeito inibitório do extrato em animais infectados com <i>Leishmania major</i> . No dia 0 do experimento, os animais foram infectados com promastigotas de <i>L. major</i> . No dia 9, após a infecção, os animais foram tratados com extrato (ou placebo, no caso dos animais controle) durante 5 dias consecutivos e no dia 21 pós-infecção, os animais foram autopsiados. Foi feita observação regular das lesões cutâneas e úlceras semanalmente e medição do tamanho dessas lesões, análise histopatológica da pele da lesão e do fígado e do baço ao final.	Camundongos BALB/c machos. 5/grupo.	O extrato foi ativo, havendo diminuição significativa do tamanho das lesões (50% de inibição em relação ao controle não tratado) e inibição do aparecimento de lesões ulcerativas. A análise histopatológica mostrou que com a administração do extrato houve uma atenuação da lesão tecidual observada nos animais não tratados. Caracteres inflamatórios observados no fígado dos animais não tratados (dilatação da veia central com acúmulo de sangue, estase e necrose focal dos hepatócitos) não foram observados nos animais tratados com o extrato. Os histiócitos gigantes contendo parasitas vistos na poupa vermelha próximo à cápsula no baço dos animais não tratados, não foram observados nos animais tratados com o extrato. Dessa forma, os autores concluem que o extrato pode ser um potencial agente no tratamento da leishmaniose, podendo ser utilizado sozinho ou como adjuvante em combinação com fármacos leishmanicidas.	(108)
Antimalárica	Folhas	Aquoso. Extração por 6 dias a 26°C, 500 g de material vegetal: 1.500 mL de água.	VO	31,25; 62,5 e 125 mg/kg, nos dias 0, 1, 2 e 3 após a inoculação dos parasitas, para o protocolo profilático e no dia 3 após a infecção para o protocolo curativo.	Avaliação do efeito do extrato (protocolo de tratamento profilático e curativo, em associação ou não com cloroquina) sobre animais infectados com uma suspensão de eritrócitos parasitados por <i>Plasmodium berghei</i> . Duração do estudo: 4 dias para o protocolo profilático e 28 dias para o protocolo curativo. Parâmetros observados: clearance de parasitos (PCT), tempo de latência, hematócrito e parasitemia.	Camundongos <i>Swiss "inbred"</i> (19-22 g) de ambos os sexos. 4/grupo.	No protocolo profilático, o extrato, em todas as concentrações testadas, foi ativo contra o parasito. Em associação com a cloroquina, ainda no protocolo profilático, observou-se uma potenciação do efeito benéfico do extrato. O efeito da associação do extrato com a cloroquina foi levemente maior do que comparado à cloroquina sozinha. O efeito foi dose-dependente. No protocolo curativo o extrato não foi efetivo quando usado sozinho, sendo ativo apenas em associação com a cloroquina, de modo que a taxa de cura da cloroquina sozinha foi menor do que a taxa de cura da cloroquina em associação com o extrato, chegando a associação a promover uma cura de 100%. O efeito também foi dose-dependente. Ou seja, o estudo indica que o extrato é capaz de reverter a resistência à cloroquina e pode ser utilizado como um adjuvante no tratamento da malária.	(95)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Antimalárica	Folhas	Etanol 80% e frações. Extração a frio (maceração por 2 horas sob constante agitação, 3 vezes). O extrato bruto foi fracionado em um extrator do tipo Soxhlet semiautomatizado, pela extração sequencial do com ciclo-hexano e metanol.	Oral	500 mg/kg, 2 vezes por dia (num intervalo de 8 horas), durante 4 dias após a infecção experimental,	Método supressivo de 4 dias (inoculação de eritrócitos parasitados por <i>Plasmodium berghei</i> tolerante à cloroquina). Parâmetros observados: parasitemia e sobrevivência no dia 9 após a infecção. A ação do extrato em associação com a cloroquina também foi avaliada.	Camundongos <i>Swiss</i> . 5/grupo	O extrato bruto e todas as frações apresentaram porcentagens de inibição bastante significativas (78-87%) do nível de parasitemia em relação ao grupo controle. Com relação à sobrevivência após 9 dias da infecção, observou-se até 67% de sobrevivência dos animais. Em associação com a cloroquina, o extrato apresentou atividade 3 vezes maior do que a cloroquina sozinha, bem como produziu animais sobreviventes após alguns dias da inoculação em contraste com a cloroquina sozinha, que não aumentou a porcentagem de sobrevivência. O autor sugere uma ação sinérgica entre o extrato, as frações e a cloroquina.	(138)
Antimalárica	Folhas	Aquoso. Na prospecção fitoquímica realizada identificou-se taninos, saponinas, fenois, flavonoides, esteroides e alcaloides. Maceração por 24h, com agitação ocasional em um agitador mecânico e, em seguida, extração usando um aparelho do tipo Soxhlet, 350 g de material vegetal: 2,5 L de água.	IP	50, 100 e 200 mg/kg, uma vez ao dia, durante 7 dias.	Avaliação da parasitemia de camundongos infectados por <i>Plasmodium berghei</i> durante 7 dias de tratamento com o extrato. Cloroquina (5 mg/kg, via intraperitoneal) foi utilizada como controle positivo.	Camundongos <i>Swiss</i> (18-26 g). 5/grupo	O extrato produziu uma redução significativa e dose-dependente da parasitemia média dos camundongos infectados. A porcentagem de redução da parasitemia chegou a 73% na maior dose. Todos os animais infectados tratados com salina (controle) morreram dentro de 15 dias, enquanto todos os outros animais (tratados com extrato ou cloroquina) se recuperaram totalmente após 30 dias de observação.	(65)
Antiobesidade	Folhas	Folhas secas incorporadas no “cafeteria diet” (CD, dieta de engorda) dos animais.	VO	CD incorporado com 5% e 15% das folhas secas, todos os dias, durante 4 semanas.	Foi realizado um protocolo de dietas com duração total de 10 semanas. Nos grupos tratados (com extrato ou padrão), durante as 6 primeiras semanas, os animais ingeriram apenas a CD, todos os dias. Nas 4 semanas finais, os animais ingeriram a CD com as folhas incorporadas e o controle positivo recebeu tratamento oral com orlistat (droga antiobesidade padrão). Um grupo controle ingeriu ração normal durante 10 semanas e outro grupo controle ingeriu apenas CD durante as 10 semanas. Foram observados os seguintes parâmetros: ingestão de alimentos (quantidade inicial – final de alimento na gaiola, por dia), peso corporal (2-3 vezes por semana), ganho de peso em 6 e 10 semanas, ganho de peso cumulativo, peso seco dos órgãos (cérebro, fígado e rins), peso da gordura corporal total (perirrenal e bolsas de gordura no epidídimo), análises bioquímicas do sangue ou homogenatos dos órgãos (glicose sérica, triacilglicerol, colesterol total, HDL, ALT e AST) e análise histopatológica dos órgãos.	Ratos <i>Wistar</i> . 6/grupo	Houve um decréscimo de 12,78 e 38,51% do ganho de peso corporal dos animais alimentados com as folhas a 5% e 15%, respectivamente, contra um decréscimo de 17,45% do orlistat. Nenhum efeito foi observado na ingestão de alimentos. A gordura corporal total diminuiu em 28,04 e 30,02% em comparação a grupo controle de ratos obesos. Os níveis de triacilglicerol e colesterol total sérico e cerebral foram diminuídos com a suplementação de 15% de folhas secas. O nível de glicose sérica que estava aumentado nos ratos obesos em 46,26%, indicando intolerância, foi restaurada pela planta (38,75 e 34,65%) e pelo orlistat (31,8%). A dieta com as folhas secas também exerceu hepatoproteção, o que pôde ser visualizado pela diminuição do ALT e AST. O orlistat, por sua vez, não apresentou esse efeito. A análise histológica do tecido adiposo corroborou com as mudanças na gordura corporal total. Os autores então concluem que a dieta suplementada com <i>V. amygdalina</i> pode atenuar a obesidade, bem como melhorar os riscos potenciais de hepatotoxicidade e intolerância à glicose associada com a obesidade.	(139)

continua



continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Antioxidante	Folhas	Aquoso. As folhas foram homogeneizadas com o solvente extrator a 60°C por 2h, na proporção de 1 g: 80 mL. Após a filtração, o extrato obtido foi seco por <i>spray-drying</i> a uma pressão de ar de 1,4 bar e temperatura de operação de 145°C.	VO	10 e 50 mg/kg, durante 14 dias (frequência não informada).	Avaliação do pré-tratamento com o extrato nos níveis de enzimas pró e antioxidantes <i>in vivo</i> . Determinação dos níveis de SOD, MDA e CAT nos homogenatos de fígado, coração, baço e pulmões e no sangue. Avaliação do peso dos órgãos.	Camundongos ICR (18-22 g), 8 semanas de idade. 8/grupo.	O extrato aumentou os níveis de SOD e TAC e diminuiu o nível de MDA tanto nos órgãos quanto no sangue dos animais tratados com o extrato. Os autores concluem que o extrato é um potencial agente antioxidante que pode proteger as células do organismo contra estresse oxidativo.	(64)
Antitrombótica	Folhas	Metanol. Extração a quente em sistema fechado (aparelho tipo Soxhlet).	IP	100 e 200 mg/kg.	Modelo de trombose induzida pela injeção intravenosa da mistura de ADP e adrenalina. Animais que não morreram dentro de 5 min ou que permaneceram paralisados por menos de 15 min foram considerados protegidos (efeito antitrombótico).	Camundongos Swiss machos. 5/grupo.	O estudo mostrou que o extrato foi ativo, apresentando porcentagem de inibição de 40 e 55% nas doses 100 e 200 mg/kg, respectivamente.	(140)
Catártica	Folhas	Metanol. Através da prospecção fitoquímica foram detectados saponinas, glicosídeos, taninos e flavonoides. Maceração por 24h	VO	50, 100, 200 mg/kg.	Efeito da motilidade intestinal em camundongos (distância percorrida por carvão ativado no intestino após uso do extrato); efeito no esvaziamento gástrico em ratos; efeito laxativo em ratos; e efeito do extrato em tecido de fundo de ratos (órgão isolado).	Ratos Wistar e camundongos Swiss. 6/grupo	O extrato produziu significativa promoção da motilidade do carvão ativo nos camundongos e promoveu o esvaziamento gástrico dos ratos, no entanto, esse efeito não foi tão pronunciado quanto o do fármaco padrão carbachol (1 mg/kg). O extrato promoveu um aumento dose-dependente do número total de fezes dos ratos. O resultado do estudo de órgão isolado em associação com a atropina sugere que o extrato atue como um agonista muscarínico. Em conclusão, os resultados parecem suportar as propriedades purgativas da planta medicinal.	(141)
Estimulante da secreção ácida gástrica	Folhas	Aquoso. Segundo os autores, as folhas foram "dissolvidas" em água e filtradas. Em seguida, a "solução aquosa" foi evaporada a 55°C, resultando no extrato aquoso.	IG	10 mg/mL	Modelo de secreção gástrica ácida em ratos (resumidamente, infusão do extrato no estômago e coleta periódica da secreção gástrica para a determinação de sua acidez por 180 min). Para avaliar o mecanismo de ação envolvido, atropina e ranitidina foram administrados (via intramuscular).	Ratos albinos machos (120 g). 6/grupo.	O extrato aumentou a secreção ácida de seu valor basal de 5,5 ± 0,70 µEg/ 10 min para 60,8 ± 0,50 µEg/ 10 min. Esse efeito pode ser devido tanto a mecanismos colinérgicos quanto histaminérgicos, tendo em vista que o efeito foi inibido pela atropina e pela ranitidina, respectivamente. No entanto, como a inibição do efeito pela atropina e pela ranitidina não foi total (não retornou aos valores basais) pode ser inferido que o efeito de aumento na secreção gástrica também possa ser devido a outros mecanismos.	(142)
Hepatoprotetora	Folhas	Aquoso. Por meio da prospecção fitoquímica foi detectado antraquinonas, taninos solúveis, taninos condensados, flavonoides, alcaloides, alcaloides indólicos, saponinas, glicosídeos e terpenoides. Extração a quente em sistema fechado (em aparelho de Soxhlet, por 16h). Proporção material vegetal: água de 400 g: 1800 mL.	IP	50 e 100 mg/kg.	Modelo de dano hepático induzido por acetaminofeno. Parâmetros observados: marcadores enzimáticos (glutamato-oxaloacetato transaminase, glutamato-piruvato transaminase, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina) e níveis de bilirrubina no soro. Atividade catalase, produtos de peroxidação lipídica, TBARS, ferro e proteínas totais no homogenato hepático. Avaliação por 7 dias.	Camundongos Swiss (22-25 g). 6/grupo.	O acetaminofeno causou nos animais aumento dos níveis de bilirrubina, enzimas hepáticas, TBARS e ferro, enquanto a atividade catalase e o nível de proteína total foram reduzidos. O pré-tratamento com o extrato resultou em uma reversão dose-dependente dessas alterações em torno de 51,9-84,9%. A supressão da peroxidação lipídica e estresse oxidativo induzido pelo acetaminofeno também foi inibido de forma dose-dependente pelo extrato. Os autores sugerem que o extrato apresenta efeito hepatoprotetor via atividade antioxidante.	(143)

continua

continuação

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Hepatoprotetora	Folhas	Aquoso. Segundo o artigo, as folhas secas foram “dissolvidas” em água, a 10%. A partir do “extrato” a 10%, prepararam-se, por diluição, os extratos a 5%, a 10% e a 15%.	VO	5%, 10% e 15%.	Dano hepático induzido por tetracloreto de carbono. Determinação dos níveis AST, ALT e fosfatase alcalina e análise histopatológica do fígado.	Ratos <i>Wistar</i>	O tratamento com o extrato diminuiu de forma significativa, em comparação ao grupo não tratado, os níveis de ALT, AST e fosfatase alcalina. O estudo histopatológico também demonstrou redução significativa e reversão dos danos hepáticos induzidos pelo tetracloreto de carbono.	(131)
Hepatoprotetora	Folhas	Metanólico. Primeiramente, o material vegetal foi desengordurado com <i>n</i> -hexano em aparelho do tipo Soxhlet e depois extraído com metanol.	VO	250, 500 e 750 mg/kg, 1 vez, 5 dias por semanas durante 5 semanas.	Modelo de dano hepático induzido por tetracloreto de carbono. Determinação de enzimas séricas (ALT, AST, gama-glutamil transferase - gama-GT, fosfatase alcalina sérica) e proteínas séricas. Determinação da atividade antioxidante pela determinação da peroxidação lipídica por meio da dosagem de TBARS, CAT, SOD, atividade GST. Perfil lipídico (fosfolipídios e triglicerídios). Análise histológica do fígado.	Ratos <i>Wistar</i> machos (140-200 g). 5/grupo	Nas doses 250 e 500 mg/kg, o extrato diminuiu os níveis de ALT, AST, gama-GT e fosfatase alcalina aumentados pelo tratamento com o tetracloreto de carbono, bem como diminuiu os níveis de colesterol, triglicerídios e fosfolipídeos também elevados pelo tetracloreto de carbono. Na dose 750 mg/kg, entretanto, houve um aumento dessas enzimas, o que pode indicar uma possível hepatotoxicidade do extrato em maiores doses. O extrato sozinho (sem tetracloreto de carbono), no entanto, produziu um efeito hiperlipidêmico, ao aumentar significativamente o nível de colesterol. A peroxidação lipídica induzida pelo tetracloreto de carbono também foi atenuada pelo extrato, bem como houve um aumento da atividade das enzimas antioxidantes CAT, SOD e GST. Os autores concluem que o extrato apresenta efeito protetor contra o dano hepático induzido por tetracloreto de carbono e sugerem que o efeito se deva a um mecanismo antioxidante.	(144)
Hepatoprotetora	Folhas	Metanol 75%. Primeiramente, o material vegetal foi desengordurado com <i>n</i> -hexano e depois extraído com metanol 75% em <i>overnight</i> , em aparelho do tipo Soxhlet.	VO	200, 400 e 800 mg/kg, administrado durante 4 semanas antes da radiação e depois durante 5 semanas após a radiação.	Indução de dano hepático por radiação gama. Parâmetros avaliados: porcentagem de sobrevivência, proteína sérica, glutatona hepática, glutatona transferase hepática, SOD, CAT, AST, ALT, LPO e FAL.	Ratos <i>Wistar</i> machos in-bred (195-210 g), 5-6 semanas de idade. 5/grupo.	O tratamento com o extrato (800 mg/kg) diminuiu significativamente o aumento dos níveis séricos de ALT e AST induzido pela radiação gama 24h após a irradiação, bem como diminuiu o nível de bilirrubina conjugada. Além disso, em todas as doses, o extrato diminuiu o nível de LPO e aumentou a SOD dentro de 24h. O tratamento por 5 semanas após a irradiação diminuiu os níveis de bilirrubina não conjugada e conjugada. Além disso, o tratamento com o extrato a 400 e 800 mg/kg diminuiu o nível de ALT sérica 5 semanas após a irradiação. Os níveis de fosfatase alcalina e LPO também foram atenuados após as 5 semanas de tratamento. Os níveis de GSH, SOD, glutatona-s-transferase e catalase foram aumentados após o tratamento. Em conjunto, os resultados sugerem que o extrato tem a capacidade de aumentar a atividade dos sistemas de defesa antioxidante e assim pôde proteger os animais do dano hepático induzido por radiação gama.	(145)
Hipolipidêmico	Folhas	Metanol 75%. Primeiramente, o material vegetal foi desengordurado com <i>n</i> -hexano e depois extraído com metanol 75% em aparelho do tipo Soxhlet. Proporção material vegetal: solvente extrator de 1 kg: 2,5 L.	VO	100 e 200 mg/kg, 5 vezes por semana, durante 9 semanas.	Avaliação do efeito da administração do extrato em animais tratados com altas doses colesterol (hiperlipidêmicos), comparando com o efeito de um fármaco antilipidêmico padrão (Questran). Parâmetros observados: níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL, HDL, LPO, fosfolipídeos e GSH no plasma e no fígado dos animais.	Ratos <i>Wistar</i> machos (120-130 g). 6/grupo	O extrato reduziu de forma dose-dependente os níveis de colesterol plasmático hepático, de forma similar ao padrão Questran. Na dose de 200 mg/kg, o extrato reduziu os níveis de LDL e triglicerídeos. Ainda de forma dose-dependente, o extrato aumentou os níveis de HDL. O extrato, nas duas doses, diminuiu o nível de LPO. Os resultados indicam que o extrato apresenta efeitos hipolipidêmicos.	(146)

continua



conclusão

Atividade	Parte da planta	Extrato/ Modo de preparo	Via	Posologia	Metodologia	Animais, n/grupo	Resultado observado	Referência
Prebiótica	Folhas	Aquoso. Extração a frio em sistema aberto (maceração por 24h). Proporção material vegetal: água de 200 g: 1 L	VO	100 mg/dia, 2 vezes ao dia (totalizando, nas duas doses, os 100 mg), durante 16 dias	Efeito da administração do extrato na composição e na abundância relativa da microflora intestinal dos coelhos e sua ação protetiva na infecção gastrointestinal contra organismos testes selecionados. Foi avaliado o efeito do uso do extrato na contagem de <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Actinomyces</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp e <i>Lactobacillus</i> spp. em amostras fecais, ocorrência de <i>E.coli</i> , <i>S.aureus</i> e <i>S. typhimurium</i> após infecção experimental dos animais (presença dos organismos em amostras fecais, diferença de peso dos animais, análise histopatológica dos órgãos após o sacrifício).	Coelhos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) da raça Nova Zelândia, ambos os sexos, com aproximadamente 850 g. 3/grupo.	O consumo do extrato seletivamente e significativamente aumentou o número de <i>Enterococcus</i> e <i>Actinomyces</i> . Em contraste, o número de <i>Bacterioides</i> foi significativamente diminuído. O consumo do extrato também reduziu a colonização e o dano ao trato gastrointestinal dos animais de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> . Segundo os autores, os resultados do estudo mostram que o extrato tem ação prebiótica no trato gastrointestinal de coelhos incluindo proteção contra alguns patógenos gastrointestinais.	(147)

Fonte: Autoria própria.

g: grama; mL: mililitro; mg: miligrama; kg: quilograma; L: litro; µL: microlitro; %: percentagem; min: minuto; h: hora; °C: graus Celsius; VO: via oral; VT: via tópica; IP: via intraperitoneal; IG: infusão intragástrica; n: número de animais; MDA: malonildialdeído hepática; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LDH: lactato desidrogenase; G6PDH: glicose-6-fosfato desidrogenase; SOD: atividade superóxido dismutase; GPx: glutatona peroxidase; NaCl: cloreto de sódio; CAT: capacidade antioxidante total; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; GST: atividade glutatona-S-transferase; LPO: peroxidação lipídica hepática; GSH: glutatona; AST: aspartato aminotransferase; DE₅₀: dose efetiva mediana; ALT: alanina aminotransferase; ND: não descrito.

A grande maioria dos estudos *in vivo* envolvendo *V. condensata* são acerca de sua atividade hipoglicemiante (antidiabética), seguido de estudos avaliando as suas atividades anti-inflamatória e analgésica. A principal via de administração descrita é pela via oral, o que pode ser justificado pelo uso popular da espécie principalmente, por essa via. É importante ressaltar que alguns dos estudos *in vivo* aqui apresentados não foram realizados isoladamente, mas também em associação com estudos *in vitro* como uma forma de melhor entender os mecanismos pelos quais o extrato age. Comparativamente aos estudos *in vitro*, existem menos estudos *in vivo* acerca de *V. condensata* disponíveis na literatura.

Assim como no uso popular e nos estudos *in vitro* apresentados anteriormente, a principal parte da planta utilizada nos estudos farmacológicos são as folhas, embora ainda se encontrem alguns estudos com ramos e raízes. Na grande maioria dos trabalhos, as folhas são utilizadas secas, somente em raríssimos trabalhos é que o material vegetal é utilizado fresco¹³⁶ ou essa informação não é especificada.

Em relação à preparação dos extratos, embora exista uma padronização do preparo do extrato no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira,⁶³ o método de extração varia muito de estudo para estudo. O principal solvente extrator empregado é a água, o que reflete o principal uso popular da planta, na forma de chás.

Sem dúvidas, os principais e mais lembrados usos populares atribuídos à espécie *V. condensata* são no tratamento de problemas envolvendo o trato gastrointestinal.^{10,14,19,26,67,75,78} Na monografia do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira a indicação da espécie é como antidis péptica.⁶³ Dessa forma, alguns estudos envolvendo esse uso popular são detectados na literatura.

Owu *et al.*¹⁴² verificaram que a infusão intragástrica do extrato aquoso das folhas de *V. condensata* aumentou significativamente a secreção ácida gástrica de ratos. Os autores associam a ação indutora de secreção ácida gástrica ao uso popular do extrato para dores de estômago. Silva *et al.*³⁰ ao avaliarem o efeito do extrato aquoso das folhas de *V. condensata* sobre o trânsito intestinal de ratos, observaram que o extrato, nas diferentes doses testadas, não alterou a propulsão intestinal dos animais. Ezeonu, Akobueze e Chah¹⁴⁷ mostraram que o extrato aquoso das folhas de *V. condensata* tem ação prebiótica no trato gastrointestinal de coelhos incluindo proteção contra alguns patógenos gastrointestinais.

Com relação ao potencial hepatoprotetor de extratos da espécie, alguns estudos mostram resultados relevantes. Iwalokun *et al.*¹⁴³ demonstraram que o extrato aquoso das folhas de *V. condensata*, pela via intraperitoneal,

apresentou efeito hepatoprotetor no modelo de dano hepático induzido por acetaminofeno e sugerem que esse efeito deve ser devido à ação antioxidante do extrato. Arhoghro; Anosike; Ibeh¹³¹ mostraram que o extrato aquoso pela via oral também apresentou significativo efeito hepatoprotetor no modelo de dano hepático induzido por tetracloreto de carbono. Adicionalmente, Adaramoye *et al.*¹⁴⁵ demonstraram que o extrato metanólico das folhas por via oral apresentou radioproteção contra dano hepático induzido por radiação gama, o que pode ser visualizado pela diminuição dos níveis de transaminases hepáticas e aumento dos níveis dos sistemas antioxidantes. Adesanoye; Farombi¹⁴⁴ também demonstraram, por via oral, atividade hepatoprotetora do extrato metanólico nas doses de 250 e 500 mg/kg, atribuída à atividade antioxidante do extrato. Por outro lado, esses autores encontraram evidências de que o mesmo extrato, pela mesma via de administração, em dose superior (750 mg/kg) induz aumento na atividade de diversas enzimas hepáticas, o que pode indicar possível hepatotoxicidade do extrato por meio de seu uso em maiores doses.

Além dos vários estudos *in vitro* mostrando que diferentes extratos de *V. condensata* apresentam atividade antioxidante, um estudo *in vivo* demonstrou que o extrato aquoso das folhas da espécie apresenta também significativo efeito antioxidante em camundongos, sendo capaz de proteger as células do organismo contra estresse oxidativo.⁶⁴

O uso popular da espécie como antidiabético e antiobesidade é bastante relatado na literatura,^{9,15,24,49,78} havendo uma grande quantidade de estudos na literatura que avaliam essas ações.

Um estudo publicado por Atangwho *et al.*¹³⁹ mostra que a suplementação da dieta de ratos com diferentes concentrações das folhas secas de *V. condensata* acarreta em efeitos benéficos no que diz respeito a vários parâmetros bioquímicos alterados em condições de obesidade. Além do principal efeito antiobesidade obtido, que foi a diminuição significativa do ganho de peso dos animais, os níveis de tiacilglicerol e glicose também foram reduzidos. A diminuição dos níveis de ALT e AST indica uma possível hepatoproteção. Os autores concluem que o uso das folhas da planta pode auxiliar no combate à obesidade e, diminuir pontenciais riscos associados, como hepatotoxicidade e intolerância à glicose.¹³⁹ Efeitos hipoglicemiantes também foram observados em frangos de abate que receberam suplementação da dieta com diferentes concentrações das folhas de *V. condensata*, sem produzir efeitos adversos hepáticos e renais. Os autores sugerem que o uso da planta como alimento pode ser uma prática eficaz e segura como antidiabético.¹²⁶

Os resultados obtidos por Nwanjo,⁹¹ ao avaliarem o perfil lipídico e o estresse oxidativo de animais diabéticos (hiperglicemia induzida por estreptozotocina) tratados com o extrato aquoso das folhas de *V. condensata*, indicam significativa atividade hipoglicemiante, hipolipidêmica e antioxidante para o extrato. Etuk e Mohammed¹²⁷ também mostraram que o extrato aquoso das folhas da espécie foi capaz de diminuir o nível de glicose em ratos diabéticos (hiperglicemia induzida por haloxano) em 67%. Um trabalho publicado por Adaramoye *et al.*¹⁴⁶ mostrou para o extrato metanólico das folhas de *V. condensata* uma significativa atividade hipolipidêmica em ratos, de forma similar ao fármaco padrão hipolipidêmico questran. Os autores sugerem que a planta pode servir como um novo produto natural para o tratamento da hiperlipidemia.

Vários trabalhos vêm mostrando que o extrato etanólico (diferentes teores alcoólicos) das folhas de *V. condensata* apresenta significativa atividade hipoglicemiante, tanto em animais não diabéticos, quanto em animais diabéticos, com hiperglicemia induzida por haloxano ou estreptozotocina.^{69,131,134,148,149} Akinola, Caxton-Martins e Akinola,¹²⁹ ao estudarem o efeito do extrato etanólico das folhas no modelo de hiperglicemia induzida por estreptozotocina, observaram que, em regime crônico, o extrato melhora a hiperglicemia e as lesões pancreáticas em animais diabéticos. Atangwho *et al.*,¹³³ avaliando os resultados obtidos para o extrato etanólico no modelo de hiperglicemia induzida por haloxano, sugeriram uma mediação da ação anti-hiperglicêmica do extrato via regeneração das células betapancreáticas. Eyong *et al.*,¹³² avaliando os efeitos hematológicos e imunológicos da administração do extrato etanólico em ratos diabéticos (hiperglicemia induzida por estreptozotocina) e não diabéticos, concluíram que o extrato não é hematotóxico e que, inclusive, pode possuir algum efeito anti-inflamatório quando usado no tratamento de diabetes. Ong *et al.*⁶⁹ sugeriram que os polifenóis presentes no extrato etanólico das folhas podem ser os responsáveis pela atividade antidiabética apresentada.

Atangwho *et al.*,¹⁵⁰ no entanto, ao avaliarem o perfil eletrolítico sérico de animais diabéticos (hiperglicemia induzida por estreptozotocina) e não diabéticos tratados com extrato etanólico das folhas de *V. condensata*, observaram que o extrato apresentou atividade hiponatrêmica, hipocalêmica e hipofosfatêmica, piorando portanto o quadro de hiponatremia e hipofosfatemia que são complicações conhecidas do diabetes¹⁵⁰ Atangwho *et al.*¹³⁴ também já haviam demonstrado que o extrato etanólico das folhas poderia produzir uma hiponatremia dilucional. Esses distúrbios eletrolíticos poderiam comprometer a eficácia e a segurança desses extratos.

Eteng *et al.*¹²⁸ também mostraram que o extrato etanólico das folhas apresentou significativa atividade antidiabética, comparável ao padrão clorpropamida, tanto em ratos não diabéticos quanto em ratos diabéticos (hiperglicemia induzida por haloxano). Porém, os resultados mostrados pelos autores mostraram que não houve diferença significativa nos níveis de transaminases hepáticas, o que poderia demonstrar uma ausência de efeito hepatoprotetor;¹²⁸ porém, há que se considerar que uma limitação do trabalho foi a de utilizar etanol 30% como veículo para administração do extrato. Tendo em vista os efeitos do etanol no organismo, um questionamento que poderia ser levantado é o de que o etanol poderia, de alguma forma, interferir nos resultados da espécie vegetal. Este aspecto do estudo não foi discutido no artigo.

Os resultados *in vivo* de atividade hipoglicemiante corroboram com os estudos *in vitro* realizados por Erasto *et al.*,⁸³ que mostram que diferentes extratos das folhas de *V. condensata*, incluindo um extrato aquoso, aumentaram significativamente a utilização de glicose nas células musculares e hepáticas em cultura de células, indicando a possível aplicação do extrato na terapia da resistência a insulina em musculoesqueléticos.

A atividade antidiabética não foi avaliada apenas nas folhas; um estudo avaliando a atividade das raízes da planta foi detectado. O extrato hidroetanólico (etanol 2%) das raízes de *V. condensata* também apresentou significativa atividade antidiabética, diminuindo também os níveis elevados de proteínas, colesterol e lipídeos.¹³⁵

Estudos com atividade analgésica e/ou anti-inflamatória *in vivo* de *V. condensata* são relativamente comuns para a espécie. Ngatu *et al.*⁶⁶ avaliaram a atividade antialérgica do extrato aquoso e metanólico das folhas de *V. condensata* no modelo de doença semelhante à dermatite atópica induzida por haptenos. Entre os vários parâmetros observados, tem-se a presença de vários parâmetros inflamatórios, como edema, produção de citocinas, bem como outros achados histopatológicos. Um resultado interessante observado foi que o extrato aquoso, em vários dos parâmetros analisados (incluindo parâmetros inflamatórios), chegou a ser mais eficaz que o extrato metanólico.⁶⁶ Esse é um achado interessante tendo em vista que o uso popular, como já mencionado várias vezes, dá-se principalmente por meio de extratos aquosos, cuja menor toxicidade (comparativamente a extratos preparados com outros solventes extratores) e facilidade de preparo tornam esse tipo de extrato ainda mais vantajoso.

Alguns trabalhos já demonstraram a atividade analgésica de extratos aquosos das folhas de *V. condensata*, por diferentes modelos como contorções abdominais

induzidas por ácido acético, teste da formalina e teste de *tail-flick*.^{65,67} Njan *et al.*⁶⁵ sugerem que o efeito analgésico seja central e periférico. Georgewill e Georgewill¹³⁷ mostraram que o extrato aquoso das folhas de *V. condensata* apresenta atividade anti-inflamatória tópica no modelo de edema de orelha induzido por óleo de *Croton*. Silva *et al.*,⁹⁴ por meio de vários modelos de inflamação e analgesia, mostraram que o extrato etanólico das folhas apresentou significativa atividade analgésica e anti-inflamatória.

A atividade antimalárica também foi avaliada *in vivo*, atividade essa que é bastante difundida pela medicina popular. Os estudos de Samy; Kadarkari¹³⁸ mostraram que o extrato etanólico das folhas apresentou significativa atividade antimalárica, diminuindo significativamente a parasitemia de camundongos infectados com *Plasmodium berghei*. Interessantemente, os autores demonstraram que a cloroquina, em associação com o extrato, apresentou efeito significativamente melhor (três vezes maior do que a cloroquina sozinha), bem como produziu animais sobreviventes após alguns dias da inoculação em contraste com a cloroquina sozinha. Dessa forma, os autores sugerem uma ação sinérgica entre o extrato e a cloroquina.¹³⁸ Um estudo anterior também já havia demonstrado resultados semelhantes com o extrato aquoso das folhas, mostrando que a cloroquina, em associação com o extrato, tanto em protocolo de tratamento profilático quanto curativo, foi mais ativa, mostrando, portanto, o potencial efeito sinérgico entre o fármaco e o extrato.⁹⁵ Njan *et al.*⁶⁵ também mostraram que o extrato aquoso das folhas de *V. condensata* apresenta significativa atividade antiplasmódica *in vivo*, diminuindo significativamente a parasitemia e a taxa de sobrevivência dos animais após 30 dias de infecção. Em conjunto, esses resultados convergem fortemente para a potencialidade da planta no tratamento da malária.

Tendo em vista o amplo uso popular das folhas de *V. condensata* como vermífugo e anti-helmíntico em várias doenças parasitárias como esquistossomose, disenteria amebiana, a atividade anti-helmíntica da espécie já foi avaliada tanto *in vitro* (como mostrado anteriormente) quanto *in vivo*. Adedapo, Otesile e Soetan¹³⁶ mostraram que o extrato aquoso das folhas de *V. condensata* apresenta significativa atividade anti-helmíntica em cães filhotes. Além de mostrar a atividade leishmanicida *in vitro* de diferentes extratos de *V. condensata*, Alawa *et al.*¹⁰⁸ também demonstraram que o extrato metanólico das folhas tem importante atividade anti-*Leishmania in vivo*, atenuando significativamente diversos sintomas da parasitose, sendo possível concluir que o extrato pode ser um potencial agente no tratamento da leishmaniose.

Vários trabalhos avaliaram *in vivo* o efeito de diferentes associações de plantas contendo *V. condensata*. Iroanya, Okpuzor e Mbagwu¹⁵¹ avaliaram as atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de um decocto preparado da associação das espécies vegetais *Gongronema latifolia*, *Ocimum gratissimum* e *V. condensata* em ratos e camundongos. Foram empregados os modelos da placa quente, contorções abdominais e teste da formalina para avaliar a atividade analgésica e os modelos de edema de orelha induzido por xilol e edema de pata induzido por carragenina para avaliar a atividade anti-inflamatória. A associação apresentou efeitos significativos em todos os testes, com potências semelhantes aos controles positivos utilizados (morfina e dexametasona).¹⁵¹ Outro trabalho realizado pelo mesmo grupo, utilizando a mesma associação de plantas, mostrou significativo efeito protetor antioxidante na hepatotoxicidade induzida por etanol 50% em ratos, com intensidade comparável aos controles positivos empregados (silimarina e o fitoterápico hepatoprotetor LIC 52 syrup).¹⁵² Vários estudos associando extratos de *V. condensata* com *Azadirachta indica*, para avaliação da sua atividade antidiabética, que foram detectados.^{132,148-150} No entanto, é importante ressaltar que ao utilizar associações de plantas medicinais, não há como saber se o efeito produzido é em decorrência da associação das espécies ou se é de alguma delas especificamente. Dessa forma, não há como confirmar se os efeitos produzidos por essas associações seriam, de fato, devido à ação da espécie *V. condensata*, embora se tenha indícios de que ela apresenta tais atividades.

Poucos estudos *in vivo* empregaram compostos isolados ou realizaram fracionamento biomonitorado para identificar, no extrato bruto, os compostos responsáveis pela atividade biológica testada, dificultando a identificação dos princípios ativos da planta, os quais poderiam ser utilizados como marcadores. Uma exceção é o estudo de Valverde *et al.*,¹⁰ que isolou o vernoniosídeo B2 (Quadro 3) das folhas de *V. condensata* e mostrou que esse composto apresenta atividade analgésica e anti-inflamatória, o que foi avaliado por meio dos modelos de contorções abdominais induzidas por ácido acético e avaliação da permeabilidade capilar por azul de Evan em camundongos. O composto isolado foi capaz de reduzir o número de contorções e a difusão de corante (permeabilidade vascular) induzidas pelo ácido acético de forma significativa, porém de forma menos intensa que a indometacina.¹⁰

Ohigashi *et al.*⁵⁴ avaliaram, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, a atividade antiparasitária frente a uma série de micro-organismos de vários compostos isolados de *V. condensata*. Ao observarem por meio dos estudos *in vitro* que a lactona sesquiterpênica vernodalina tinha sido a mais ativa, este composto foi avaliado *in vivo* com relação a sua atividade anti-*Schistosoma*. No entanto, foi observado que

pelas vias intra-abdominal, subcutânea e intramuscular, na dose de 5 mg/animal, o composto foi extremamente tóxico, levando a morte dos animais. Por via oral, na dose de 2,5 mg/animal não foi tóxico, porém, também, não foi ativo; na dose de 5 mg/animal, também foi letal. Dessa forma, o autor sugere que, tendo em vista a alta toxicidade no hospedeiro e ausência de efetividade *in vivo*, o uso do vernodalina, e muito provavelmente de outras lactonas sesquiterpênicas, também, pode ser desfavorável para o controle da esquistossomose.⁵⁴

4.3.2.3 Ensaios ex vivo

Poucos experimentos *ex vivo* foram encontrados com a espécie vegetal *V. condensata*. Em um deles foi avaliado o efeito do extrato aquoso das folhas sobre a motilidade intestinal de preparações de íleos isolados de cobaias. O extrato induziu contrações de forma concentração-dependente. Essas contrações foram inibidas pela atropina. Segundo os autores, esse achado parece suportar o uso tradicional da planta na constipação.¹⁴² Porém esse resultado vai de encontro com o estudo de Silva *et al*,³⁰ que ao avaliarem o efeito do extrato aquoso das folhas de *V. condensata* sobre o trânsito intestinal de ratos observaram que o extrato, nas diferentes doses testadas, não alterou a propulsão intestinal dos animais.

Outro estudo *ex vivo* detectado foi com relação à avaliação da atividade indutora de contração uterina do extrato etanólico das folhas e pedúnculos, como forma de avaliar o uso popular da planta para induzir aborto. Para o teste, porções da junção útero-tubal de ratas Sprague-Dawley, virgens, foram empregadas e a contração aferida. Observou-se que o extrato diminuiu a contração uterina a um nível abaixo das contrações espontâneas.³⁹ O artigo não traz uma discussão acerca do resultado obtido com a espécie, o que dificulta a sua interpretação. Entretanto, segundo os autores, para indução do aborto, é necessária uma forte contração, enquanto que a diminuição das contrações abaixo do nível de contrações espontâneas, o que ocorreu com o extrato de *V. condensata*, indica uma reação tóxica.

■ 4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

Apesar de haver resultados promissores em estudos farmacológicos pré-clínicos, observa-se que há poucos ensaios clínicos para a espécie *V. condensata*. Os poucos trabalhos em humanos disponíveis, na maioria dos casos, apresentam muitas limitações, o que diminui a confiabilidade do estudo e a dificulta a extrapolação dos resultados, seja devido à ausência de randomização, ao número de participantes muito pequenos, a vieses de confundimento, à falta

de padronização dos extratos, entre outros motivos. Dessa forma, é bastante importante a realização de novos estudos clínicos para avaliar a efetividade e a segurança da espécie. Até o momento, os estudos clínicos disponíveis correspondem às fases I e II, ou seja, nenhum estudo fase III ou IV foi detectado. Todos os estudos envolvem o uso das folhas diretamente ou de extratos aquosos das folhas de *V. condensata*.

4.4.1 Fase I

Apenas dois estudos clínicos de fase I foram encontrados para a espécie *V. condensata*, nos quais se avaliou a atividade hipoglicemiante do uso da planta em humanos normoglicêmicos. Os estudos baseiam-se principalmente no amplo uso popular da espécie no tratamento da diabetes. Algo em comum entre os dois estudos clínicos de fase I encontrados é o não emprego de extratos, mas sim o uso direto das folhas frescas, bem como a falta de padronização fitoquímica dos extratos utilizados. Uma limitação importante desses estudos é que não apresentam a identificação botânica da espécie, sendo as amostras vegetais adquiridas comercialmente de mercados locais. Isso faz com que a validade científica do trabalho seja comprometida, uma vez que a identificação incorreta da espécie prejudica o uso dos resultados do trabalho. Outra limitação importante é que os estudos não deixam claro se avaliaram ou não possíveis eventos tóxicos relativos à administração da planta. Além disso, os autores não apresentaram informações de glicemia antes do tratamento, o que dificulta uma melhor avaliação do efeito.

O estudo publicado em 2008 avaliou a eficácia da planta no tratamento de diabetes não dependente de insulina, por meio da concentração de glicose pós-prandial de voluntários humanos saudáveis.¹⁵³ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital-Escola da Universidade da Nigéria.

Oito indivíduos do sexo masculino e oito do sexo feminino foram divididos em dois grupos (de amostras-teste) de oito participantes cada. Esses indivíduos serviram como seu próprio controle, medindo-se a sua glicemia antes (controle) e depois do tratamento (teste). Níveis de glicemia de jejum entre 70 e 125 mg/dL foi o critério de inclusão do estudo. Os indivíduos foram randomizados usando o método de votação.

Primeiramente, a concentração sanguínea de glicose foi determinada por meio do teste de glicemia de jejum depois de um jejum *overnight* de 10-12h com atividade física padrão. O teste de tolerância à glicose com 50 g de glicose foi realizado em cada indivíduo para servir como padrão para comparação nos demais

testes. A concentração de glicose foi determinada após 0, 30, 60, 90 e 120 min do tratamento com glicose. No dia seguinte, a glicemia de jejum foi determinada depois de um jejum *overnight* após a administração da planta. Depois, o teste de tolerância à glicose foi realizado da mesma forma.

A planta foi testada de duas formas (duas diferentes intervenções):

- Um grupo de pacientes (4 homens e 4 mulheres) ingeriu o líquido liberado da planta (50 g) após espremê-la com as duas mãos.
- O segundo grupo de pacientes (4 homens e 4 mulheres) mastigou as folhas (50 g) logo em seguida a sua lavagem com água.

Os parâmetros observados foram: glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose e nível glicose pós-prandial. O incremento integrado da glicemia foi estimado por meio do cálculo da área sobre a curva.

Os resultados obtidos dos dois grupos foram bem semelhantes. Nos indivíduos do primeiro grupo (que ingeriram o líquido liberado da planta), os resultados indicaram que a planta causou redução nos níveis de glicose, reduzindo em 15% a área sob a curva. Nos indivíduos do segundo grupo (que mastigaram as folhas após sua lavagem), a redução da área sob a curva foi em torno de 19%. Os autores sugerem que compostos antioxidantes que ocorrem naturalmente na planta podem estar apresentando o efeito semelhante à insulina.

Já o segundo estudo clínico trata-se da avaliação da atividade hipoglicemiante de outra planta, a *Solanum incanum*, e utiliza a espécie *V. condensata* como controle positivo para comparação.¹⁵⁴ Esse segundo estudo, que foi realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, utiliza exatamente a mesma metodologia e obtém resultados idênticos ao do primeiro estudo clínico apresentado.¹⁵³ Por isso, esse segundo trabalho, na verdade, nada acrescenta em relação a novos resultados, mas pode ser interpretado como um resultado reprodutível.

4.4.2 Fase II

Na literatura, até o momento, só foram encontrados quatro estudos clínicos de fase II. Todos eles avaliaram o extrato aquoso das folhas, em diferentes condições clínicas. Porém, em todos os estudos, o extrato aquoso não foi padronizado fitoquimicamente, o que consiste em uma importante limitação desses trabalhos.

O primeiro ensaio clínico de fase II descrito foi de Challand; Willcox,⁷ que avaliaram a atividade antimalárica do extrato aquoso das folhas de *V. condensata*

pela via oral. O estudo foi apoiado pelas autoridades locais e aprovado pelo Comitê de Ética do Conselho Nacional para Ciência e Tecnologia da Uganda. Como já discutido anteriormente, esse é um uso popular bastante comum da espécie e existem alguns estudos *in vitro* e *in vivo* mostrando resultados bastante promissores (item 4.3.2.1 e 4.3.2.2). No estudo clínico, o extrato foi preparado por infusão empregando-se 25 g das folhas frescas para 1.000 mL de água. Uma importante limitação do estudo foi a ausência de autenticação botânica que, conforme já explicado anteriormente, pode invalidar o trabalho. No total, foram examinados 41 pacientes: 22 do sexo masculino e 19 do sexo feminino, com 13-60 anos (média 28,7 anos). Desses, 8 foram excluídos de acordo com os critérios estabelecidos (parasitemia inicial insuficiente e início de tratamento com drogas padrões nos dias 0-2). Foram analisados, portanto, 33 pacientes. Os pacientes receberam 1 litro de infuso em doses fracionadas de 250 mL, 4 vezes ao dia, durante 7 dias (equivalente a 500 mg/kg). Os parâmetros analisados foram: sintomas clínicos e reações adversas (por meio de questionário), temperatura axilar, hemograma completo, função renal e hepática. O desfecho primário foi resposta clínica adequada definida como ausência de parasitemia no 14º dia, independente da temperatura axilar ou temperatura axilar menor que 37,5°C independente da presença de parasitemia sem haver previamente presenciado o critério de falha no tratamento. O desfecho secundário foi a presença de efeitos adversos. Os pacientes foram analisados por 28 dias ou até o ponto final ter sido atingido. Após a análise, observou-se que 67% dos pacientes apresentaram resposta clínica adequada e nenhum paciente com falha no tratamento desenvolveu malária grave. A depuração da parasitemia foi atingida em 32% dos pacientes no 14º dia, porém em 71% deles houve seu reaparecimento. 65% dos pacientes apresentaram ao menos um efeito adverso (noctúria, insônia e tosse), que segundo os autores pode estar relacionado a outros fatores que não exatamente o infuso (o grande volume de líquido ingerido, por exemplo), além do que são efeitos adversos que não foram considerados graves. Os autores concluem que o infuso de *V. condensata* parece ser um tratamento seguro e moderadamente eficiente clinicamente para a malária sem complicações em pacientes adultos semi-imunes. No entanto, o reaparecimento do parasita e a anemia podem ser associados ao seu uso.⁷⁷ Entretanto, com relação a esse estudo, é importante considerar que a legislação brasileira atual não permite o uso de grupo comparador placebo em estudos de fase II, ou seja, que não recebeu tratamento padrão para a doença a ser tratada, tanto por questões éticas como pela necessidade de se ter um grupo tratado com um medicamento de reconhecida eficácia para parâmetros de comparação.¹⁵⁵ Esse grupo padrão faltou no estudo, o que dificultou a interpretação se de fato o efeito apresentado pelo extrato de *V. condensata* teria um significado clínico mais importante.

O segundo estudo clínico encontrado foi publicado em 2010 e avalia diferentes efeitos do extrato aquoso das folhas de *V. condensata*: anticâncer, antiobesidade, antidiabético e efeito de defesa imunológica.¹⁵⁶ É um estudo clínico muito limitado, envolvendo apenas dois pacientes, o que dificulta bastante a extrapolação dos resultados. Um fato bastante importante de ser ressaltado é que esse trabalho não explicitou o aval do comitê de ética de experimentação em humanos, o que é algo grave, principalmente levando em conta que um dos pacientes veio a óbito. Problemas de formatação e no inglês do artigo nos fazem duvidar da qualidade dele. Dessa forma, este estudo, devido as suas graves limitações, não é capaz de fornecer dados seguros acerca da segurança e da eficácia do extrato aquoso de *V. condensata*. Para o preparo do extrato, as folhas secas foram extraídas em água quente, na proporção 1:2 p/v. Maiores detalhes do modo de preparo não são informados. Além do extrato não ser padronizado, o autor do trabalho não menciona a autenticação botânica do material. No paciente 1 (paciente recém-diagnosticado com câncer de próstata) o tratamento foi realizado em dois momentos distintos. Na primeira vez, o extrato foi administrado em doses orais de 2 x 33 mL ou 10 g do pó das folhas quatro vezes ao dia, durante nove meses. Na segunda vez, que foi cinco anos e três meses depois, visando eliminar o câncer reestabelecido, o tratamento foi feito por seis meses. O paciente 2 (paciente com um tumor de câncer já reestabelecido em estágio avançado) recebeu 2 x 33 mL do extrato quatro vezes ao dia por via oral, concomitantemente à aplicação tópica do pó das folhas de três em três horas, todo dia, durante três meses. Os seguintes parâmetros foram observados: no paciente 1, testes de triagem da presença de tecidos cancerígenos; no paciente 2, aspecto do tumor facial e nível de glicose sanguínea. Os resultados obtidos são descritos a seguir. Para o paciente 1, durante quatro anos após o início do tratamento, nenhum sinal de tecidos tumorais foi detectado. Além disso, o paciente que apresentava um sobrepeso antes do tratamento emagreceu. No entanto, quatro meses depois, o câncer reestabeleceu-se, quando, então, o mesmo tratamento foi repetido. Só que dessa vez, o extrato só foi eficiente em diminuir o avanço da doença, mas não eliminou o tumor reestabelecido. Dessa forma, mesmo após uso do tratamento convencional hospitalar, um ano após o término do tratamento com o extrato, o paciente veio a óbito por conta da intensa metástase. No paciente 2 o tratamento reduziu apenas em 10-15% o tamanho do tumor facial apresentado por ele. Além disso, diminuiu o nível de glicose sanguínea substancialmente em um mês. Por fim, o autor conclui que o extrato tem atividade anticâncer apenas em estágios mais iniciais da doença, não sendo tão efetivo em casos de restabelecimento de tumores ou em inibir metástases. O autor conclui, também, que o extrato apresentou uma ação antiobesidade, no entanto, em nenhum momento discute

que, concomitantemente ao tratamento com o extrato, também foi feita uma restrição alimentar em que se diminuiu a ingestão de gorduras e carboidratos. Essas mesmas restrições podem, inclusive, ser associadas à diminuição dos níveis de glicose do paciente 2, que o autor alegou se tratar de uma atividade antidiabética do extrato. Ou seja, além de trazer um número muito pequeno de participantes e a metodologia não ser bem estruturada, o estudo apresenta viés de confundimento (efeito observado pode ter sido gerado por uma variável ou pela intervenção), o que nos impede de tomar conclusões exatas acerca da efetividade do extrato nesse estudo.¹⁵⁶

O terceiro estudo clínico encontrado, realizado em 2011, avalia a atividade antiobesidade do extrato aquoso das folhas de *V. condensata*.¹⁵⁷ Como já discutido anteriormente, este se trata de um uso popular bastante comum da espécie e estudos pré-clínicos em animais apresentaram resultados bastante promissores. Assim como o estudo anterior, este não explicita aval de nenhum comitê de ética. O extrato aquoso foi preparado por infusão das folhas secas na proporção 1:2 p/v. Este trabalho também apresentou a limitação de não apresentar identificação botânica do material vegetal e nem apresentar padronização do extrato preparado. O extrato foi administrado em dois esquemas possíveis: 35 mL de extrato, de 3 em 3 horas, 8 vezes por dia, durante 28 dias; ou 70 mL de extrato, de 6 em 6 horas, 4 vezes ao dia. No estudo, foram empregados 39 pacientes, todos obesos. Esses pacientes foram submetidos ao tratamento com o extrato, bem como alguns deles tiveram certas restrições concomitantes ao tratamento, como por exemplo, não consumir alimentos gordurosos, sopas, guisados ou molhos, cervejas, *drinks*, comidas apimentadas, temperos artificiais, álcool, tabaco e não consumir grandes quantidades de carboidratos. Apenas um paciente continuou consumindo álcool e reduziu apenas 1/3 dos carboidratos consumidos antes do estudo. A altura e o peso corpóreo antes e depois do tratamento foram analisados e cada paciente fez um relatório sobre sua adesão às restrições e ao tratamento, bem como do efeito provocado pelo extrato. O período de observação foi de 28 dias. O que se observou como resultado foi que quase todos os pacientes perderam 16 kg, exceto um que perdeu apenas 15 kg e outro que não aderiu totalmente ao tratamento e que perdeu apenas 10 kg. Os pacientes ficaram visivelmente mais magros e apresentaram uma coloração de pele mais clara após o tratamento. A pele dos pacientes ficou mais “suave” e menos flácida, como eles próprios relataram. Os pacientes relataram aumento da diurese, aquisição de mais força e sensação de bem-estar. O autor explica que a diurese, que poderia ser interpretada como um efeito adverso, pode ser devido simplesmente ao grande volume de extrato ingerido no período. O autor conclui que o extrato apresenta efeito antiobesidade

e que ele pode ser antagonizado pelo consumo de dieta hipercalórica e álcool pelo paciente.¹⁵⁷ Esse estudo, no entanto, pode ser interpretado como enviesado, uma vez que deixa dúvidas se o efeito antiobesidade apresentado poderia ser do extrato de fato ou devido às restrições alimentares e aos hábitos de vida delimitados na metodologia. Ou seja, o estudo apresenta viés de confundimento (efeito observado pode ter sido gerado por uma variável ou pela intervenção). Porém, o autor, em nenhum momento, discute sobre isso e, ao contrário disso, afirma enfaticamente que o extrato apresentou atividade antiobesidade.

O estudo clínico mais recente foi publicado em 2012 e avalia o efeito imunoestimulante do extrato aquoso das folhas frescas em pacientes portadores do vírus HIV.¹⁵⁸ O uso popular da espécie vegetal por pacientes com aids, concomitantemente a agentes antirretrovirais, já foi reportada na literatura.¹⁵⁹ As suas principais limitações desse estudo clínico são: a ausência de aval de um comitê de ética em humanos, a falta de padronização do extrato e a ausência de identificação botânica do material vegetal. O extrato aquoso foi preparado por meio da agitação manual do material vegetal com o solvente extrator, seguido de filtração com um pano limpo. A proporção material vegetal: água não é muito precisa, pois os autores indicam que foram usados “dois punhados” de folha fresca para cada 200 mL de água, o que pode provocar consequências graves em relação às doses. O ensaio trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado desenhado para determinar o efeito do extrato e das cápsulas de Immunace® (suplemento ativador do sistema imune vendido comercialmente) em pacientes infectados com HIV que estão em regime de tratamento com agentes antirretrovirais de primeira linha, por pelo menos um ano. Os pacientes escolhidos para o estudo deveriam ter níveis de CD4+ entre 120-212, com pequenos sintomas de erupções cutâneas. 40 pacientes participaram do estudo e foram divididos em quatro grupos: A (Immunace® sozinho), B (extrato sozinho), C (Immunace® mais extrato) e D (controle). As cápsulas de Immunace® foram consumidas duas vezes ao dia com a comida. Um copo de vidro de extrato foi administrado duas vezes ao dia. Os antirretrovirais foram administrados normalmente nos pacientes, sem restrições, em todos os grupos, sendo instruídos a usarem concomitante aos tratamentos experimentais. Os parâmetros observados foram: contagem de células CD4+, parâmetros hematológicos (contagem de leucócitos e hemácias), efeito no padrão de sono, alimentação, estresse e atividades diárias normais. O estudo durou quatro meses. Os resultados indicam que o extrato foi efetivo, sendo, inclusive, de uma forma geral, mais efetivo que o Immunace®, ao aumentar a contagem de CD4+ e melhorar os parâmetros hematológicos, bem como melhorar as erupções cutâneas. A associação do extrato com o Immunace® foi o grupo que apresentou

melhores resultados. Apenas 0,5% dos pacientes relataram dificuldade em dormir, o que os autores atribuem ao próprio tratamento com antirretrovirais (já que é um efeito conhecido). Os pacientes tratados com o extrato relataram melhora na ingestão de alimentos, o que pode ser atribuído ao valor nutricional já conhecido das folhas da espécie, que são inclusive usadas como vegetais folhosos na alimentação. Os autores concluem que o extrato e o Immunace®, separadamente ou em associação, possuem efeitos imunológicos em pacientes infectados por HIV. Eles sugerem que esses produtos podem ser utilizados como adjuvantes no tratamento de pacientes com aids.¹⁵⁸

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.5 Estudos observacionais

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

Os extratos de *V. condensata* apresentaram diversas atividades nos estudos pré-clínicos, a saber: antimicrobiana, anticâncer, antidiabética, anti-helmíntica, anti-hemolítica, anti-*Leishmania*, antioxidante, antiplasmódica, anti-*Trypanossoma*, imunomoduladora, analgésica, anti-inflamatória, antialérgica, hipoglicemiante, antimalárica, antiobesidade, antitrombótica, catártica, estimulante da secreção ácida gástrica, hepatoprotetora, hipolipidêmica e prebiótica.

No entanto, a análise dos estudos em seres humanos não fornece resultados suficientemente confiáveis (tendo em vista o baixo número de estudos disponíveis e suas limitações) para inferir quais seriam as suas reais atividades biológicas. Haja vista a análise crítica dos artigos, possivelmente o único efeito que poderia ser atribuído ao extrato em humanos, com um pouco mais de segurança, seria sua ação imunoestimulante em pacientes portadores do vírus HIV em regime de tratamento com antirretrovirais.

Dessa forma, a maioria dos dados posteriores não puderam ser respondidos, levando em conta a carência, principalmente, de estudos clínicos que pudessem fornecer tais informações.

4.5.1 Vias de administração

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.2 Dose diária

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.3 Posologia (dose e intervalo)

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.4 Período de utilização

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.5 Contraindicações

Tendo em vista os relatos populares de ocorrência de abortos em pacientes grávidas que ingeriram a planta, e a presença de poucos estudos reprodutivos com a espécie que confirmem sua segurança, o uso da espécie por pacientes grávidas deve ser desaconselhado.

4.5.6 Grupos de risco

Haja vista os relatos populares de ocorrência de abortos em pacientes grávidas que ingeriram a planta, e a presença de poucos estudos reprodutivos com a espécie que confirmem sua segurança, as grávidas podem ser consideradas um grupo de risco.

4.5.7 Precauções de uso

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.8 Efeitos adversos relatados

Não são encontrados relatos na literatura, até o momento, de efeitos adversos graves ou que expõem os pacientes a riscos de saúde utilizando extratos de

V. condensata. No entanto, em estudos clínicos, foram relatadas queixas de noctúria, insônia, tosse e aumento da diurese.¹⁵⁷ Um estudo pré-clínico em animais sugere que o extrato metanólico das folhas, embora apresente atividade hepatoprotetora em doses menores, pode vir a ser hepatotóxico em doses mais altas.¹⁴⁴

4.5.9 Interações medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.9.2 Potenciais

Não existe dado na literatura sobre interações medicamentosas em humanos, porém existe um estudo *in vivo* / *ex vivo* que aborda a interação entre o extrato aquoso das folhas de *V. condensata* e o fármaco digoxina.¹⁶⁰ Os autores observaram que quando a digoxina foi coadministrada com o extrato de *V. condensata*, a biodisponibilidade do fármaco foi significativamente maior do que quando a digoxina foi administrada sozinha. A coadministração do fármaco com o extrato aumentou significativamente a permeabilidade aparente da digoxina na direção mucosa para serosa em torno de 40% em comparação com a digoxina sozinha. Os autores sugerem que o extrato aumenta a absorção intestinal da digoxina *in vivo* através da inibição do efluxo de glicoproteína P e que, potencialmente, pode modular a farmacocinética de outros fármacos substratos dessa proteína.¹⁶⁰

Outro estudo foi detectado acerca da interação entre o extrato etanólico das folhas de *V. condensata* e a cloroquina e como essa interação poderia alterar parâmetros farmacocinéticos do fármaco *in vivo*.¹⁶¹ Os autores observaram que houve interação significativa nos grupos em que o extrato foi administrado simultaneamente com a cloroquina, havendo uma diminuição do nível circulante do fármaco evidenciado pelos baixos valores de AUC e C_{max} quando comparado à cloroquina sozinha. Também houve um aumento na taxa de liberação do fármaco. Por outro lado, não houve interações farmacocinéticas significativas quando o extrato foi administrado uma hora antes da cloroquina. Os autores discutem que, levando em conta os parâmetros farmacocinéticos, o uso concomitante da planta com o fármaco pode causar possível desenvolvimento de resistência ao *Plasmodium* devido à concentração subclínica do fármaco na corrente sanguínea.¹⁶¹ No entanto, há que se considerar, conforme já apresentado anteriormente, que alguns estudos demonstraram, *in vivo*, que a associação entre a cloroquina e o extrato aquoso da planta apresentam efeitos benéficos no tratamento da malária, aumentando a eficácia da cloroquina sozinha.^{95,138}

Portanto, na ausência de evidências, os resultados obtidos nos estudos apresentados, embora não sejam confirmatórios, indicam uma merecida atenção com possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer com uso da espécie vegetal.

4.5.10 Informações de superdosagem

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura consultada.



5

**INFORMAÇÕES
&
GERAIS**

■ 5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS/FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

No Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira existe uma monografia para o preparo de um derivado vegetal de *V. condensata*, que constitui o extrato aquoso das folhas.⁶³ Segundo essa monografia, o extrato deve ser preparado pela infusão das folhas secas de *V. condensata*, na proporção de 3 g de folhas secas para 150 mL de água (proporção 1:50, material vegetal: água).

■ 5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A única monografia encontrada para a espécie consta no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.⁶³

■ 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Várias patentes foram encontradas na literatura patentária em relação a plantas do gênero *Vernonia* de uma forma geral, porém com relação especificamente à espécie *V. condensata*, apenas uma patente foi encontrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), conforme informações a seguir:



- Data do depósito: 2/9/2009
- Número do pedido: PI0903288
- Título: Processo para obtenção de extrato e avaliação da atividade antinociceptiva da *Vernonia condensata* Baker.
- Detalhes do invento: Processo de obtenção de extrato da espécie vegetal, *Vernonia condensata* Baker, a fim de avaliar a atividade antinociceptiva para a indústria de medicamentos e laboratórios de manipulação de produtos medicinais. São abordados os aspectos relacionados aos procedimentos para a obtenção dos extratos e a atividade antinociceptiva das folhas de *Vernonia condensata* Baker.

■ 5.7 DIVERSOS

Uma curiosidade interessante sobre a espécie *V. condensata* é o seu relatado uso por chimpanzés que estejam sofrendo de doenças parasitárias. Esse comportamento (zoofarmacognosia) impulsionou vários pesquisadores a estudarem a atividade antiparasitária da planta. Os principais constituintes das folhas são de sabor extremamente amargo. Alguns autores hipotetizam que a presença desses compostos extremamente amargos, incluindo a vernodalina, pode exercer um importante papel no sentido de guiar os chimpanzés a escolher a planta e sua parte apropriada, e possivelmente provê sinais que auxiliam no controle da quantidade a ser ingerida.¹⁶²





REFERÊNCIAS

1. Dematteis M. *Gymnanthemum amygdalinum* (Delile) Sch.Bip. ex Walp.: Jardim Botânico do Rio de Janeiro; 2013 [29 nov. 2013]; Jardim Botânico do Rio de Janeiro]. Available from: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB22218>.
2. IPNI. The International Plant Names Index. 2015 [13 dez. 2015]; Available from: http://ipni.org/ipni/idPlantNameSearch.do?id=1111523-2&back_page=%2Fipni%2FeditSimplePlantNameSearch.do%3Ffind_wholeName%3Dvernonia%2Bcondensata%26output_format%3Dnormal.
3. TROPICOS. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2015 [13 dez. 2015]; Available from: <http://www.tropicos.org/Name/2708703>.
4. Risso WE. Estudo da atividade antinociceptiva e análise exploratória da composição química dos extratos das folhas de *Vernonia condensata* Baker [Dissertação]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2008.
5. Rivera VL. Estudos fitogeográficos em *Vernonia* Schreb. sensu lato (Asteraceae) no bioma Cerrado [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006.
6. Vicente MAA. Multiplicação *in vitro* e aclimação de plantas medicinais (*Vernonia condensata* e *Justicia pectoralis*) [Dissertação]. Cruz das Almas: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia; 2008.
7. Arene EO. 7,24(28)-stigmastadien-3 β -ol from *Vernonia amygdalina*. *Phytochemistry* 1972;11 2886-2887.
8. Suleman S, Alemu T. A survey on utilization of ethnomedicinal plants in Nekemte Town, East Wellega (Oromia), Ethiopia. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants* 2012;18(1) 34-57.
9. Erasto P, Adebola PO, Grierson DS, Afolayan AJ. An ethnobotanical study of plants used for the treatment of diabetes in the Eastern Cape Province, South Africa. *African Journal of Biotechnology* 2005;4(12) 1458-1460.
10. Valverde AL, Cardoso GLC, Pereira NA, Silva AJR, Kuster RM. Analgesic and antiinflammatory activities of vernonioside B2 from *Vernonia condensata*. *Phytotherapy Research* 2001;15 263-264.
11. Pesewu GA, Cutler RR, Humber DP. Antibacterial activity of plants used in traditional medicines of Ghana with particular reference to MRSA. *Journal of Ethnopharmacology* 2008;116(1) 102-111.



12. Akinpelu DA. Antimicrobial activity of *Vernonia amygdalina* leaves. *Fitoterapia* 1999;70 432-434.
13. Fasakin CF, Udenigwe CC, Aluko RE. Antioxidant properties of chlorophyll-enriched and chlorophyll-depleted polyphenolic fractions from leaves of *Vernonia amygdalina* and *Gongronema latifolium*. *Food Research International* 2011;44 2435-2441.
14. Negrelle RRB, Fornazzari KRC. Estudo etnobotânico em duas comunidades rurais (Limeira e Ribeirão Grande) de Guaratuba (Paraná, Brasil). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* 2007;9(2) 36-54.
15. Abo KA, Fred-Jaiyesimi AA, Jaiyesimi AEA. Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in South Western Nigeria. *Journal Ethnopharmacology* 2008;115 67-71.
16. Teklehaymanot T. Ethnobotanical study of knowledge and medicinal plants use by the people in Dek Island in Ethiopia. *Journal Ethnopharmacology* 2009;124 69-78.
17. Gbolade A. Ethnobotanical study of plants used in treating hypertension in Edo State of Nigeria. *Journal Ethnopharmacology* 2012;144 1-10.
18. Karunamoorthi K, Tsehaye E. Ethnomedicinal knowledge, belief and self-reported practice of local inhabitants on traditional antimalarial plants and phytotherapy. *Journal Ethnopharmacology* 2012;141 143-150.
19. Garcia D, Domingues MV, Rodrigues E. Ethnopharmacological survey among migrants living in the Southeast Atlantic Forest of Diadema, São Paulo, Brazil. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 2010;6 29.
20. Adetutu A, Morgan WA, Corcoran O. Ethnopharmacological survey and *in vitro* evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria. *Journal Ethnopharmacology* 2011;137 50-56.
21. Katemo M, Mpiana PT, Mbala BM, Mihigo SO, Ngbolua KN, Tshibang DST, Koyange PR. Ethnopharmacological survey of plants used against diabetes in Kisangani city (DR Congo). *Journal Ethnopharmacology* 2012;144 39-43.
22. Asase A, Akwetey GA, Achel DG. Ethnopharmacological use of herbal remedies for the treatment of malaria in the Dangme West District of Ghana. *Journal Ethnopharmacology* 2010;129 367-376.

23. Tabuti JRS. Herbal medicines used in the treatment of malaria in Budiope county, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* 2008;116 33-42.
24. Gbolade AA. Inventory of antidiabetic plants in selected districts of Lagos State, Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology* 2009;121 135-139.
25. Teklehaymanot T, Giday M, Medhin G, Mekonnen Y. Knowledge and use of medicinal plants by people around Debre Libanos monastery in Ethiopia. *Journal of Ethnopharmacology* 2007;111 271-283.
26. Costa VP, Mayworm MAS. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade do bairro dos Tenentes - município de Extrema, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* 2011;13(3) 282-292.
27. Kamatenesi-Mugisha M, Oryem-Origa H. Medicinal plants used to induce labour during childbirth in western Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* 2007;109 1-9.
28. Odugbemi TO, Akinsulire OR, Aibinu IE, Fabeku PO. Medicinal plants useful for malaria therapy in Okeigbo, Ondo State, Southwest Nigeria. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2007;4(2) 191-198.
29. Rodrigues E, Duarte-Almeida JM, Pires JM. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. Parte I. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2010;20(6) 981-991.
30. Silva MS, Antonioli AR, Batista JS, Mota CN. Plantas medicinais usadas nos distúrbios do trato gastrointestinal no povoado Colônia Treze, Lagarto, SE, Brasil. *Acta Botanica Brasilica* 2006;20(4) 815-829.
31. Stangeland T, Alele PE, Katuura E, Lye KA. Plants used to treat malaria in Nyakayojo sub-county, western Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* 2011;137 154-166.
32. Moshi MJ, Otieno DF, Mbabazi PK, Weisheit A. The ethnomedicine of Haya people of Bugabo ward, Kagera Region, north western Tanzania. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 2009;5 24.
33. Milliken W. Traditional anti-malarial medicine in Roraima, Brazil. *Economic Botany* 1997;51(3) 212-237.

34. Asase A, Oppong-Mensah G. Traditional antimalarial phytotherapy remedies in herbal markets in Southern Ghana. *Journal of Ethnopharmacology* 2009;126 492-499.
35. Hamill FA, Apio S, Mubiru NK, Bukenya-Ziraba R, Mosango M, Maganyi OW, Soejarto DD. Traditional herbal drugs of Southern Uganda, II: literature analysis and antimicrobial assays. *Journal of Ethnopharmacology* 2003;84 57-78.
36. Namukobe J, Kasenene JM, Kiremire BT, Byamukama R, Kamatenesi-Mugisha M, Krieg S, Dumontet V, Kabasa JD. Traditional plants used for medicinal purposes by local communities around the Northern sector of Kibale National Park, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology* 2011;136 236-245.
37. Sonibare MA, Moody JO, Adesanya EO. Use of medicinal plants for the treatment of measles in Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology* 2009;122 268-272.
38. Attah AF, O'Brien M, Koehbach J, Sonibare MA, Moody JO, Smith TJ, Gruber CW. Uterine contractility of plants used to facilitate childbirth in Nigerian ethnomedicine. *Journal of Ethnopharmacology* 2012;143 377-382.
39. Nikolajsen T, Nielsen F, Rasch V, Sørensen PH, Ismail F, Kristiansen U, Jäger A. Uterine contraction induced by Tanzanian plants used to induce abortion. *Journal of Ethnopharmacology* 2011;137 921-925.
40. Kambizi L, Afolayan AJ. An ethnobotanical study of plants used for the treatment of sexually transmitted diseases (njovhera) in Guruve District, Zimbabwe. *Journal of Ethnopharmacology* 2001;77(1) 5-9.
41. Mølgaard P, Nielsen S, Rasmussen D, Drummond R, Makaza N, Andreassen J. Antihelmintic screening of Zimbabwean plants traditionally used against schistosomiasis. *Journal of Ethnopharmacology* 2001;74 257-264.
42. Uzoigwe CI, Agwa OK. Antimicrobial activity of *Vernonia amygdalina* on selected urinary tract pathogens. *African Journal of Microbiology Research* 2011;5(12) 1467-1472.
43. Anibijuwon II, Oladejo BO, Adetiton DO, Kolawole OM. Antimicrobial activities of *Vernonia amygdalina* against oral microbes. *Global Journal of Pharmacology* 2012;6(3) 178-185.

44. Milan P, Hayashi AH, Appezzato-da-Glória B. Comparative leaf morphology and anatomy of three Asteraceae species. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2006;49(1) 135-144.
45. Lolis MIGA, Milaneze-Gutierrez MA. Morfo-anatomia das folhas de *Vernonia condensata* Baker (Asteraceae), o "figatil". *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2003;13 68-71.
46. Toyang NJ, Verpoorte R. A review of the medicinal potentials of plants of the genus *Vernonia* (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology* 2013;146 681-723.
47. Anyasor GN, Ogunwenmo KO, Ogunnowo AA, Alao-Sanni O. Comparative antioxidant, phytochemical and proximate analysis of aqueous and methanolic extracts of *Vernonia amygdalina* and *Talinum triangulare*. *Pakistan Journal of Nutrition* 2010;9(3) 259-264.
48. Belew MA, Olatunde AO, Giwa TA. Underutilized medicinal plants and spices: chemical composition and phytochemical properties. *Journal of Medicinal Plants Research* 2009;3(12) 1099-1103.
49. Igile GO, Oleszek W, Burda S, Jurzysta M. Nutritional assessment of *Vernonia amygdalina* leaves in growing mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1995;43(8) 2162-2166.
50. Oboh G, Akindahunsi AA. Change in the ascorbic acid, total phenol and antioxidant activity of sun-dried commonly consumed green leafy vegetables in Nigeria. *Nutrition and Health* 2004;18(1) 29-36.
51. Erasto P, Grierson DS, Afolayan AJ. Bioactive sesquiterpene lactones from the leaves of *Vernonia amygdalina*. *Journal of Ethnopharmacology* 2006;106 117-120.
52. Atangwho IJ, Ebong JP, Eyong EU, Williams IO, Eteng UM, Egbung GE. Comparative chemical composition of leaves of some antidiabetic medicinal plants: *Azadirachta indica*, *Vernonia amygdalina* and *Gongronema latifolium*. *African Journal of Biotechnology* 2009;8(18) 4685-4689.
53. Erasto P, Grierson DS, Afolayan AJ. Evaluation of antioxidant activity and the fatty acid profile of the leaves of *Vernonia amygdalina* growing in South Africa. *Food Chemistry* 2007;104(2) 636-642.

54. Ohigashi H, Huffman MA, D I, Koshimizu K, Kawanaka M, Sugiyama H, Kirby GC, Warhurst DC, Allen D, Wright CW, Phillipson JD, Timon-David P, Delmas F, Elias R, Balansard G. Toward the chemical ecology of medicinal plant use in chimpanzees: the case of *Vernonia amygdalina*, a plant used by wild chimpanzees possibly for parasite-related diseases. *Journal of Chemical Ecology* 1994;20(3) 541-553.
55. Ola SS, Catia G, Marzia I, Francesco VF, Afolabi AA, Nadia M. HPLC/DAD/MS characterisation and analysis of flavonoids and cinnamoyl derivatives in four Nigerian green-leafy vegetables. *Food Chemistry* 2009;115 1568-1574.
56. Igile GO, Oleszek W, Jurzysta M, Burda S, Fafunso M, Fasanmade AA. Flavonoids from *Vernonia amygdalina* and their antioxidant activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1994;42(11) 2445-2448.
57. Luo X, Jiang Y, Fronczek FR, Lin C, Izevbigie EB, Lee KS. Isolation and structure determination of a sesquiterpene lactone (vernodalinol) from *Vernonia amygdalina* extracts. *Pharmaceutical Biology* 2011;49(5) 464-470.
58. Kupchan SM, Hemingway RJ, Karim A, Werner D. Tumor inhibitors. XLVII. Vernodalin and vernomydin, two new cytotoxic sesquiterpene lactones from *Vernonia amygdalina* Del. *The Journal of Organic Chemistry* 1969;34(12) 3908-3911.
59. Jisaka M, Ohigashi H, Takegawa K, Hirota M, Irie R, Huffman MA, Koshimizu K. Steroid glucosides from *Vernonia amygdalina*, a possible chimpanzee medicinal plant. *Phytochemistry* 1993;34(2) 409-413.
60. Luo X, Oyugi DA, Lin C, Izevbigie EB, Lee KS. Isolation and characterization of the antibreast carcinoma cell growth components of *Vernonia amygdalina* extracts. *Experimental Biology and Medicine* 2010;235 1472-1478.
61. Igile G, Oleszek W, Jurzysta M. Vernoniosides D and E, two novel saponins from *Vernonia amygdalina*. *Journal of Natural Products* 1995;58(9) 1438-1443.
62. Gresham LJ, Ross J, Izevbigie EB. *Vernonia amygdalina*: anticancer activity, authentication, and adulteration detection. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008;5(5) 342-348.
63. BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira. Brasília: ANVISA; 2011.

64. Ho WY, Liang WS, Yeap SK, Beh BK, Yousr AHN, Alitheen NB. *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of *Vernonia amygdalina* water extract. African Journal of Biotechnology 2012;11(17) 4090-4094.
65. Njan AA, Adzu B, Agaba AG, Byarugaba D, Díaz-Llera S, Bangsberg DR. The analgesic and antiplasmodial activities and toxicology of *Vernonia amygdalina*. Journal of Medicinal Food 2008;11(3) 574-581.
66. Ngatu NR, Okajima MK, Yokogawa M, Hirota R, Takaishi M, Eitoku M, Muzembo BA, Sabah AB, Saruta T, Miyamura M, Kaneko T, Sano S, Suganuma N. Anti-allergic effects of *Vernonia amygdalina* leaf extracts in hapten-induced atopic dermatitis-like disease in mice. Allergology International 2012;61(4) 597-607.
67. Risso WE, Scarminio IS, Moreira EG. Antinociceptive and acute toxicity evaluation of *Vernonia condensata* Baker leaves extracted with different solvents and their mixtures. Indian Journal of Experimental Biology 2010;48 811-816.
68. Salawu SO, Ogundare AO, Ola-Salawu BB, Akindahunsi AA. Antimicrobial activities of phenolic containing extracts of some tropical vegetables. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011;5(4) 486-492.
69. Ong KW, Hsu A, Song L, Huang D, Tan BK. Polyphenols-rich *Vernonia amygdalina* shows anti-diabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal Ethnopharmacology 2011;133 598-607.
70. Asase A, Oteng-Yeboah AA, Odamtten GT, Simmonds MSJ. Ethnobotanical study of some Ghanaian anti-malarial plants. Journal Ethnopharmacology 2005;99 273-279.
71. Fred-Jaiyesimi AA, Ajibesin KK. Ethnobotanical survey of toxic plants and plant parts in Ogun State, Nigeria. International Journal of Green Pharmacy 2012;6(3) 174-179.
72. Yirga G. Use of traditional medicinal plants by indigenous people in Mekele town, capital city of Tigray regional state of Ethiopia. Journal of Medicinal Plants Research 2010;4(17) 1799-1804.
73. Giday M, Asfaw Z, Elmqvist T, Woldu Z. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Zay people in Ethiopia. Journal Ethnopharmacology 2003;85 43-52.

74. Lawal IO, Uzokwe NE, Igboanugo ABI, Adio AF, Awosan EA, Nwogwugwu JO, Faloye B, Olatunji BP, Adesoga AA. Ethno medicinal information on collation and identification of some medicinal plants in Research Institutes of South-west Nigeria. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2010;4(1) 1-7.
75. Santos JFL, Amorozo MCM, Ming LC. Uso popular de plantas medicinais na comunidade rural da Vargem Grande, Município de Natividade da Serra, SP. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* 2008;10(3) 67-81.
76. Madureira MC, Martins AP, Gomes M, Paiva J, Cunha AP, Rosário V. Antimalarial activity of medicinal plants used in traditional medicine in S. Tomé and Príncipe islands. *Journal of Ethnopharmacology* 2002;81 23-29.
77. Challand S, Willcox M. A clinical trial of the traditional medicine *Vernonia amygdalina* in the treatment of uncomplicated malaria. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2009;15(11) 1231-1237.
78. Albuquerque UP, Monteiro JM, Ramos MA, Amorim ELC. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 2007;110 76-91.
79. Okigbo RN, Mmeka EC. Antimicrobial effects of three tropical plant extracts on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2008;5(3) 226-229.
80. Pizziolo VR, Brasileiro BG, Oliveira TT, Nagem TJ. Plantas com possível atividade hipolipidêmica: uma revisão bibliográfica de livros editados no Brasil entre 1998 e 2008. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* 2011;13(1) 98-109.
81. BRASIL. RDC 10 de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2010.
82. BRASIL. Instrução Normativa n° 02 de 13 de maio de 2014. Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado". BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2014.

83. Erasto P, van de Venter M, Roux S, Grierson DS, Afolayan AJ. Effect of leaf extracts of *Vernonia amygdalina* on glucose utilization in chang-liver, C2C12 muscle and 3T3-L1 cells. *Pharmaceutical Biology* 2009;47(2) 175-181.
84. Zofou D, Tene M, Ngemenya MN, Tane P, Titanji VP. *In vitro* antiplasmodial activity and cytotoxicity of extracts of selected medicinal plants used by traditional healers of Western cameroon. *Malaria Research and Treatment* 2011;2011 561342.
85. Adesanoye OA, Molehin OR, Delima AA, Adefegha AS, Farombi EO. Modulatory effect of methanolic extract of *Vernonia amygdalina* (MEVA) on tert-butyl hydroperoxide-induced erythrocyte haemolysis. *Cell Biochemistry and Function* 2012.
86. Brasieliro BG, Pizziolo VR, Raslan DS, Jamal M, Silveira D. Antimicrobial and cytotoxic activities screening of some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006;42(2) 195-202.
87. Ajila JM, Oloyede GK. *Vernonia amygdalina* leaf extracts: a source of noncytotoxic antioxidant agents. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry* 2012;11(4) 339-350.
88. Muraina IA, Audaudi AO, Mamman M, Kazeem HM, Picard J, McGaw LJ, Eloff JN. Antimycoplasmal activity of some plant species from northern Nigeria compared to the currently used therapeutic agent. *Pharmaceutical Biology* 2010;48(10) 1103-1107.
89. BRASIL. RDC 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2014.
90. BRASIL. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília: ANVISA; 2013.
91. Nwanjo HU. Efficacy of aqueous leaf extract of *Vernonia amygdalina* on plasma lipoprotein and oxidative status in diabetic rat models. *Nigerian Journal of Physiological Sciences* 2005;20(39-42).

92. Ojiako AO, Nwanjo HU. Is *Vernonia amygdalina* hepatotoxic or hepatoprotective? Response from biochemical and toxicity studies in rats. *African Journal of Biotechnology* 2006;5(18) 1648-1651.
93. Monteiro MH, Gomes-Carneiro MR, Felzenszwalb I, Chahoud I, Paumgarten FJ. Toxicological evaluation of a tea from leaves of *Vernonia condensata*. *Journal of Ethnopharmacology* 2001;74 149-157.
94. Silva JB, Temponi VS, Fernandes FV, Alves GAD, Matos DM, Gasparetto CM, Ribeiro A, Pinho JJRG, Alves MS, Sousa OV. New approaches to clarify antinociceptive and anti-inflammatory effects of the ethanol extract from *Vernonia condensata* leaves. *International Journal of Molecular Sciences* 2011;12 8993-9008.
95. Iwalokun BA. Enhanced antimalarial effects of chloroquine by aqueous *Vernonia amygdalina* leaf extract in mice infected with chloroquine resistant and sensitive *Plasmodium berghei* strains. *African Health Sciences* 2008;8(1) 25-35.
96. Amole OO, Izegbu MC, Onakoya JAA, Dada MO-. Toxicity studies of the aqueous extract of *Vernonia amygdalina*. *Biomedical Research* 2006;17(1) 39-40.
97. Barros SBM, Davino SC. Avaliação da Toxicidade. In: Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO, editors. *Fundamentos de Toxicologia*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 59-70.
98. Adegbite AE, Sanyaolu EB. Cytotoxicity testing of aqueous extract of bitter leaf (*Vernonia amygdalina* Del.) using the *Allium cepa* chromosome aberration assay. *Scientific Research and Essays* 2009;4(11) 1311-1314.
99. Obaseiki-Ebor EE, Odukoya K, Telikepalli H, Mitscher LA, Shankel DM. Antimutagenic activity of extracts of leaves of four common edible vegetable plants in Nigeria (West Africa). *Mutation Research* 1993;302 109-117.
100. Cos P, Hermans N, De Bruyne T, Apers S, Sindambiwe JB, Vanden Berghe D, Pieters L, Vlietinck AJ. Further evaluation of Rwandan medicinal plant extracts for their antimicrobial and antiviral activities. *Journal of Ethnopharmacology* 2002;79(2) 155-163.

101. Izevbigie EB, Bryant JL, Walker A. A novel natural inhibitor of extracellular signal-regulated kinases and human breast cancer cell growth. *Experimental Biology and Medicine* 2004;229 163-169.
102. Opata MM, Izevbigie EB. Aqueous *Vernonia amygdalina* extracts alter MCF-7 cell membrane permeability and efflux. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2006;3(2) 174-179.
103. Izevbigie EB. Discovery of water-soluble anticancer agents (edotides) from a vegetable found in Benin City, Nigeria. *Experimental Biology and Medicine* 2003;228(3) 293-298.
104. Yedjou C, Izevbigie E, Tchounwou P. Preclinical assessment of *Vernonia amygdalina* leaf extracts as DNA damaging anti-cancer agent in the management of breast cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008;5(5) 337-341.
105. Cameron KS, Howard CB, Izevbigie EB, Hill BJ, Tchounwou PB. Sensitivity and mechanisms of taxol-resistant prostate adenocarcinoma cells to *Vernonia amygdalina* extract. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2013;65(6) 759-765.
106. Khalafalla MM, Abdellatef E, Daffalla HM, Nassrallah AA, Aboul-Enein KM, Lightfoot DA, Cocchetto A, El-Shemy H. Antileukemia activity from root cultures of *Vernonia amygdalina*. *Journal of Medicinal Plants Research* 2009;3(8) 556-562.
107. Saliu JA, Ademiluyi AO, Akinyemi AJ, Oboh G. *In vitro* antidiabetes and antihypertension properties of phenolic extracts from bitter leaf (*Vernonia amygdalina* Del.). *Journal of Food Biochemistry* 2012;36(5) 569-576.
108. Alawa JN, Carter KC, Nok AJ, Kwanashie HO, Adebisi SS, Alawa CB, Clements CJ. Infectivity of macrophages and the histopathology of cutaneous lesions, liver and spleen is attenuated by leaf extract of *Vernonia amygdalina* in *Leishmania major* infected BALB/c mice. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 2012;9(1) 10.
109. Ibrahim TA, Ajala K, Adetuyi F, Jude-Ojei B. Assessment of the antibacterial activity of *Vernonia amygdalina* and *Ocimum gratissimum* leaves on selected food borne pathogens. *The Internet Journal of Third World Medicine* 2009;8(2).

110. Adesiji YO, Akanni RA, Adefioye OA, Taiwo SS. *In vitro* antimicrobial activity of some plant extracts against *Arcobacter butzleri* and *Arcobacter cryaerophilus*. *Acta Medica Lituanica* 2012;19(1) 23-29.
111. Cheruiyot KR, Olila D, Kateregga J. *In-vitro* antibacterial activity of selected medicinal plants from Longisa region of Bomet district, Kenya. *African Health Sciences* 2009;9(S1) 42-46.
112. Bolou GEK, Bagré I, Outtara K, Djaman AJ. Evaluation of the antibacterial activity of 14 medicinal plants in Côte d'Ivoire. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2011;10(3) 335-340.
113. Taiwo O, Xu HX, Lee SF. Antibacterial activities of extracts from Nigerian chewing sticks. *Phytotherapy Research* 1999;13(8) 675-679.
114. Achel DG, Mills R, Otchere J, Seyram E, Achoribo E, Adu-Bobi NAK, Donkor S, Boatın R, Adom T, Adaboro RM, Gomda Y. Evaluation of the antioxidant potentials of ten leafy vegetables extracts commonly consumed by the Ghanaian population. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry* 2012;11(2) 85-95.
115. Oboh G, Raddatz H, Henle T. Antioxidant properties of polar and non-polar extracts of some tropical green leafy vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2008;88(2486-2492).
116. Owolabi MA, Jaja SI, Oyekanmi OO, Olatunji OJ. Evaluation of the antioxidant activity and lipid peroxidation of the leaves of *Vernonia amygdalina*. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 2008;5(1).
117. Tona L, Cimanga RK, Mesia K, Musuamba CT, De Bruyne T, Apers S, Hernans N, Van Miert S, Pieters L, Totté J, Vlietinck AJ. *In vitro* antiplasmodial activity of extracts and fractions from seven medicinal plants used in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Ethnopharmacology* 2004;93(1) 27-32.
118. Wurochekke AU, Nok AJ. *In vitro* anti trypanosomal activity of some medicinal plants used in the treatment of trypanosomosis in Northern Nigeria. *African Journal of Biotechnology* 2004;3(9) 481-483.
119. Koko WS, Mesaik MA, Yousaf S, Galal M, Choudhary MI. *In vitro* immunomodulating properties of selected Sudanese medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 2008;118 26-34.

120. Odukoya AO, Inya-Agha SI, Segun FI, Agbelusi GA, Sofidiya MO. Astringency as antisensitivity marker of some nigerian chewing sticks. *Journal of Medical Sciences* 2007;7(1) 121-125.
121. Ojo OO, Ajayi AO, Anibijuwon II. Antibacterial properties of extracts of some chewing sticks commonly used in southwestern Nigeria. *Journal of Applied Microbiology* 2007;1(1) 33-38.
122. Corrêa VSC, Maynié JC, França EL, Honório-França AC. Atividade funcional de fagócitos na presença do fitoterápico "Mais Vida". *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* 2006;8(2) 26-32.
123. França EL, Fagundes DLG, Leão LD, Honório-França AC. Efeito do composto "mais vida" na ativação de macrófagos de ratos diabéticos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* 2012;14(1) 1-7.
124. Mbotto CI, Eja ME, Adegoke AA, Iwatt GD, Asikong BE, Takon I, Udo SM, Akeh M. Phytochemical properties and antimicrobial activities of combined effect of extracts of the leaves of *Garcinia kola*, *Vernonia amygdalina* and honey on some medically important microorganisms. *African Journal of Microbiology Research* 2009;3(9) 557-559.
125. Oboh G. Effect of blanching on the antioxidant properties of some tropical green leafy vegetables. *LWT - Food Science and Technology* 2005;38(5) 513-517.
126. Owen OJ, Amakiri AO, Karibi-Botoye TA. Sugar-lowering effects of bitter leaf (*Vernonia amygdalina*) in experimental broiler finisher chickens. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2011;4 19-21.
127. Etuk EU, Mohammed BJ. Informant consensus selection method: a reliability assessment on medicinal plants used in north western Nigeria for the treatment of diabetes mellitus. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2009;3(10) 496-500.
128. Eteng UM, Bassej BJ, Atangwho IJ, Egbung GE, Eyong EU, Ebong PE, Abolaji AO. Biochemical indices of macrovascular complication in diabetic rat model: compared effects of *Vernonia amygdalina*, *Catharantus roseus* and chlorpropamide. *Asian Journal of Biochemistry* 2008;3(4) 228-234.
129. Akinola OS, Caxton-Martins EA, Akinola OB. Ethanolic leaf extract of *Vernonia amygdalina* improves islet morphology and upregulates

- pancreatic G6PDH activity in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Pharmacologyonline* 2010;2 932-942.
130. Akinola OS, Akinola OB, Caxton-Martins EA. *Vernonia amygdalina* upregulates hepatic enzymes and improves liver microanatomy in experimental diabetes mellitus. *Pharmacologyonline* 2009;2 1231-1242.
131. Arhoghro EM, Anosike E, Ibeh GO. Effect of aqueous extract of bitter leaf (*Vernonia amygdalina* Del) on carbon tetrachloride (CCl₄) induced liver damage in albino wistar rats. *European Journal of Scientific Research* 2009;26(1) 122.
132. Eyong EU, Atangwho IJ, David-Oku E, Agiang MA, Ebong PE. Haematological and immunological effects of coadministration of extracts of *Vernonia amygdalina* and *Azadirachta indica* on normal and diabetic rats. *African Journal of Biotechnology* 2011;10(50) 10258-10262.
133. Atangwho IJ, Ebong PE, Egbung GE, Obi AU. Extract of *Vernonia amygdalina* Del. (african bitter leaf) can reverse pancreatic cellular lesion after alloxan damage in the rat. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 2010;4(5) 711-716.
134. Atangwho IJ, Ebong PE, Eteng MU, Eyong EU, Obi AU. Effect of *Vernonia amygdalina* del leaf on kidney function of diabetic rats. *International Journal of Pharmacology* 2007;3(2) 143-148.
135. Igbakin AP, Oloyede OB. Comparative studies on the hypoglycaemic, hypoproteinaemic, hypocholesterolaemic and hypolipidaemic properties of ethanolic and normal saline extracts of the root of *Vernonia amygdalina* in diabetic rats. *Advances in Environmental Biology* 2009;3(1) 33-38.
136. Adedapo AA, Otesile AT, Soetan KO. Assessment of the anthelmintic efficacy of an aqueous crude extract of *Vernonia amygdalina*. *Pharmaceutical Biology* 2007;45(7) 564-568.
137. Georgewill UO, Georgewill OA-. Evaluation of anti-inflammatory activity of extract of *Vernonia amygdalina*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2010 150-151.
138. Samy K, Kadarkari M. Antimalarial activity of traditionally used Western Ghats plants from India and their interactions with chloroquine against chloroquine-tolerant *Plasmodium berghei*. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 2011;11(3) 259-268.

139. Atangwho IJ, Edet EE, Uti DE, Obi AU, Asmawi MZ, Ahmad M. Biochemical and histological impact of *Vernonia amygdalina* supplemented diet in obese rats. *Saudi Medical Journal* 2012;19 385-392.
140. Awe SO, Olajide OA, Makinde JM. Effects of *Allium sativum* and *Vernonia amygdalina* on thrombosis in mice. *Phytotherapy Research* 1998;12(1) 57-58.
141. Awe SO, Makinde JM, Olajide AO. Cathartic effect of the leaf extract of *Vernonia amygdalina*. *Fitoterapia* 1999;70(161-165).
142. Owu DU, Ben EE, Antai AB, Ekpe EA, Udia PM. Stimulation of gastric acid secretion and intestinal motility by *Vernonia amygdalina* extract. *Fitoterapia* 2008;79(2) 97-100.
143. Iwalokun BA, Efedede BU, Alabi-Sofunde JA, Oduala T, Magbagbeola OA, Akinwande AI. Hepatoprotective and antioxidant activities of *Vernonia amygdalina* on acetaminophen-induced hepatic damage in mice. *Journal of Medicinal Food* 2006;9(4) 524-530.
144. Adesanoye AO, Farombi EO. Hepatoprotective effects of *Vernonia amygdalina* (Asteraceae) in rats treated with carbon tetrachloride. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2010;62 197-206.
145. Adaramoye O, Ogungbenro B, Anyaegbu O, Fafunso M. Protective effects of extracts of *Vernonia amygdalina*, *Hibiscus sabdariffa* and vitamin C against radiation-induced liver damage in rats. *Journal of Radiation Research* 2008;49 123-131.
146. Adaramoye OA, Akintayo O, Achem J, Fafunso M. Lipid-lowering effects of methanolic extract of *Vernonia amygdalina* leaves in rats fed on high cholesterol diet. *Journal of Vascular Health and Risk Management* 2008;4(1) 235-241.
147. Ezeonu IM, Akobueze EU, Chah KF. Prebiotic effects of *Vernonia amygdalina* and *Ocimum gratissimum* aqueous leaf extracts in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *African Journal of Biotechnology* 2012;11(10) 2537-2547.
148. Atangwho IJ, Ebong PE, Eyong EU, Asmawi MZ, Ahmad M. Synergistic antidiabetic activity of *Vernonia amygdalina* and *Azadirachta indica*: biochemical effects and possible mechanism. *Journal of Ethnopharmacology* 2012;141 878-888.

149. Ebong PE, Atangwho IJ, Eyong EU, Egbung GE. The antidiabetic efficacy of combined extracts from two continental plants: *Azadirachta indica* (A. Juss) (Neem) and *Vernonia amygdalina* (Del.) (African Bitter Leaf). American Journal of Biochemistry and Biotechnology 2008;4(3) 239-244.
150. Atangwho IJ, Ebong PE, Egbung GE, Ani IF. Effects of co-administration of extracts of *Vernonia amygdalina* and *Azadirachta indica* on serum electrolyte profile of diabetic and non diabetic rats. Australian Journal of Basic and Applied Sciences 2009;3(3) 2974-2978.
151. Iroanya O, Okpuzor J, Mbagwu H. Anti-nociceptive and anti-phlogistic actions of a polyherbal decoction. International Journal of Pharmacology 2010;6(1) 31-36.
152. Iroanya O, Okpuzor J, Akindele S. Anti-oxidative effect of a triherbal formulation against ethanol induced hepatotoxicity. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2011;2(4) 1153-1167.
153. Okolie UV, Okeke CE, Oli JM, Ehiemere IO. Hypoglycemic indices of *Vernonia amygdalina* on postprandial blood glucose concentration of healthy humans. African Journal of Biotechnology 2008;7(24) 4581-4585.
154. Okolie VU, Okeke EC, Ehiemere OI, Ezenduka OP. Investigation of the effect of *Solanum incanum* on postprandial blood glucose concentration of normoglycemic Nigerians. Pakistan Journal of Nutrition 2009;8(10) 1631-1635.
155. BRASIL. RDC 39 de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2008.
156. Anastasia UNU. Anti-carcinoma, anti-obesity, antidiabetic and immune defence effects of *Vernonia amygdalina* leaf extract and leaf powder, in two human cancer patients. American Journal of Immunology 2010;6(4) 50-53.
157. Anastasia UNU, Fred AC, Stanislaus NK, Anthonia OU. Excess body fat elimination (anti-obesity) effects of *Vernonia amygdalina* leaf extract. American Journal of Pharmacology and Toxicology 2011;6(2) 55-58.
158. Momoh MA, Muhamed U, Agboke AA, Akpabio EI, Osonwa EU. Immunological effect of aqueous extract of *Vernonia amygdalina* and a known immune booster called immunace® and their admixtures on

- HIV/AIDS clients: a comparative study. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012;2(3) 181-184.
159. Langlois-Klassen D, Kipp W, Jhangri GS, Rubaale T. Use of traditional herbal medicine by AIDS patients in Kabarole District, western Uganda. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007;77(4) 757-763.
160. Oga EF, Sekine S, Horie T. *Ex vivo* and *in vivo* investigations of the effects of extracts of *Vernonia amygdalina*, *Carica papaya* and *Tapinanthus sessilifolius* on digoxin transport and pharmacokinetics: assessing the significance on rat intestinal P-glycoprotein efflux. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2013;28(4) 314-320.
161. Igboasoiyia C, Eseyin OA, Udoma NF. The effect of ethanolic extract of *Vernonia amygdalina* leaves on some pharmacokinetics parameters of chloroquine in rats. *Research Journal of Pharmacology* 2008;2(2) 24-27.
162. Koshimizu K, Ohigashi H, Huffman MA. Use of *Vernonia amygdalina* by wild chimpanzee: possible roles of its bitter and related constituents. *Physiology and Behavior* 1994;56(6) 1209-1216.



Conte-nos o que pensa sobre
esta publicação.
Clique aqui e
responda a pesquisa.

DISQUE SAÚDE **136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsm.s.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal