



Relatório de avaliação



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Relatório de avaliação sobre *Mikania glomerata* Spreng., folium

Esse relatório de avaliação é baseado no modelo da *European Medicines Agency*. As informações foram inseridas com base na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 26/2014, ou suas atualizações, e outras legislações pertinentes.

Droga vegetal (Nome científico binomial da planta, incluindo parte da planta)	<i>Mikania glomerata</i> Spreng., folium, folhas de guaco
Preparação(ões) vegetal(is)	a) Droga vegetal rasurada b) Tintura (DER 1:10, solvente de extração: etanol 70%)
Forma(s) farmacêutica(s)	a) Droga vegetal rasurada para uso oral, na forma de infuso e decocto b) Preparações vegetais sob forma farmacêutica líquida para uso oral

Nota: Esse relatório de avaliação foi preparado no âmbito do projeto “Atualização das informações da lista de registro simplificado de fitoterápicos (Anvisa) e inclusão de novas espécies (Processo CNPq 441203/2017-5) para apoiar a consulta pública para revisão do registro simplificado de fitoterápicos, incluindo aqui especificamente a espécie *Mikania glomerata* Spreng, folhas. A publicação deste relatório de avaliação resume os dados técnico-científicos que se encontravam disponíveis na data de sua elaboração, tendo sido inicialmente elaborado por pesquisadores contratados pelo CNPq, e posteriormente revisado pelas Associações do setor produtivo de fitoterápicos e pela Anvisa, constituindo a base para a publicação da monografia *Mikania glomerata* Spreng, folium.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	5
1.1. DESCRIÇÃO DA(S) DROGA(S) VEGETAL(IS), PREPARAÇÃO(S) VEGETAL(IS) OU RESPECTIVAS COMBINAÇÕES	5
1.2. METODOLOGIA DE PESQUISA E AVALIAÇÃO	13
2. DADOS SOBRE O USO MEDICINAL	14
2.1. INFORMAÇÕES SOBRE OS PRODUTOS NO MERCADO	14
2.1.1. <i>Informações sobre os produtos no mercado brasileiro</i>	15
2.1.2. <i>Informações sobre produtos no mercado fora do Brasil</i>	27
2.2. INFORMAÇÕES SOBRE O USO MEDICINAL DOCUMENTADO E DADOS HISTÓRICOS DA LITERATURA	27
2.3. VISÃO GERAL DAS CONCLUSÕES DO USO MEDICINAL	54
3. DADOS NÃO CLÍNICOS	55
3.1. VISÃO GERAL DOS DADOS FARMACOLÓGICOS DISPONÍVEIS EM RELAÇÃO A(S) DROGA(S) VEGETAL(IS), PREPARAÇÃO(S) VEGETAL(IS) E RESPECTIVOS CONSTITUINTES RELEVANTES.....	55
3.1.1. <i>Farmacodinâmica primária</i>	55
3.1.2. <i>Farmacodinâmica secundária</i>	63
3.1.3. <i>Segurança farmacológica</i>	68
3.1.4. <i>Interações farmacodinâmicas</i>	69
3.1.5. <i>Conclusões</i>	69
3.2. VISÃO GERAL DOS DADOS FARMACODINÂMICOS DISPONÍVEIS EM RELAÇÃO À(S) DROGA(S) VEGETAL(IS), PREPARAÇÃO(S) VEGETAL(IS) E RESPECTIVOS CONSTITUINTES RELEVANTES.....	69
3.3. VISÃO GERAL DOS DADOS TOXICOLÓGICOS DISPONÍVEIS EM RELAÇÃO À(S) DROGA(S) VEGETAL(IS), PREPARAÇÃO(S) VEGETAL(IS) E RESPECTIVOS CONSTITUINTES RELEVANTES.....	69

3.3.1. Toxicidade de dose única	70
3.3.2. Toxicidade de dose repetida	70
3.3.3. Genotoxicidade.....	72
3.3.4. Carcinogenicidade	73
3.3.5. Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento	74
3.3.6. Tolerância local.....	75
3.3.7. Outros estudos especiais	76
3.3.8. Conclusões.....	76
3.4. CONCLUSÕES GERAIS SOBRE OS DADOS NÃO CLÍNICOS	76
4. DADOS CLÍNICOS	77
4.1. FARMACOLOGIA CLÍNICA.....	77
4.1.1. Visão geral dos dados farmacodinâmicos em relação à(s) droga(s)/preparação(ões) vegetal(is) incluindo dados dos constituintes relevantes	77
4.1.2. Visão geral dos dados farmacocinéticos em relação à(s) droga(s)/preparação(ões) vegetal(is) incluindo dados dos constituintes relevantes	77
4.2. EFICÁCIA CLÍNICA.....	78
4.2.1. Estudos de dose resposta.....	79
4.2.2. Estudos clínicos (estudos de caso e testes clínicos)	79
4.3. ESTUDOS CLÍNICOS EM POPULAÇÕES ESPECIAIS (EX. IDOSOS E CRIANÇAS).....	82
4.4. CONCLUSÕES GERAIS SOBRE A FARMACOLOGIA E A EFICÁCIA CLÍNICA.....	83
5. SEGURANÇA/FARMACOVIGILÂNCIA CLÍNICA.....	84
5.1. VISÃO GERAL DOS DADOS TOXICOLÓGICOS/SEGURANÇA DOS TESTES CLÍNICOS EM HUMANOS	84
5.2. EXPOSIÇÃO AO PACIENTE.....	84
5.3. EVENTOS ADVERSOS, EVENTOS ADVERSOS GRAVES E ÓBITOS	85

5.4. ACHADOS LABORATORIAIS	85
5.5. SEGURANÇA EM POPULAÇÕES E SITUAÇÕES ESPECIAIS	86
5.5.1. <i>Uso em crianças e adolescentes</i>	86
5.5.2. <i>Contraindicações</i>	86
5.5.3. <i>Advertências e precauções especiais de uso</i>	86
5.5.4. <i>Interações com outros medicamentos e outras formas de interação</i>	87
5.5.5. <i>Fertilidade, gravidez e lactação</i>	87
5.5.6. <i>Sobredosagem</i>	87
5.5.7. <i>Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da capacidade mental</i>	87
5.5.8. <i>Segurança em outras situações especiais</i>	88
5.6. CONCLUSÕES GERAIS SOBRE SEGURANÇA CLÍNICA	88
6. CONCLUSÕES GERAIS (AVALIAÇÃO DO RISCO-BENEFÍCIO)	88
LISTA DE REFERÊNCIAS	90

1. Introdução

1.1. Descrição da(s) droga(s) vegetal(is), preparação(s) vegetal(is) ou respectivas combinações

• Droga(s) vegetal(is)

A espécie *Mikania glomerata* Spreng. está descrita em compêndios oficiais brasileiros e referências aceitas, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como válidas para a comprovação da tradicionalidade de uso, a saber, Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (FFFB) 2ª edição (BRASIL 2021). *Mikania glomerata* foi descrita na primeira edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL 1929), a qual não se encontra mais vigente. Além disso, uma revisão sistemática sobre a espécie foi publicada pelo Ministério da Saúde (BRASIL 2018). Contudo, a espécie não foi contemplada nas edições subsequentes da Farmacopeia Brasileira, incluindo a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (BRASIL 2019), que era a vigente quando da elaboração deste relatório.

Foi descrita, na 1ª edição da Farmacopeia Brasileira, como droga vegetal constituída de folhas pecioladas, oval-lanceoladas, agudas, podendo medir de 10 a 15 cm de comprimento. Possuem margens inteiras e sinuosas, glabra e lazidia, sobre ambas as páginas, sensivelmente lobada, com a base arredondada (BRASIL 1929). Com relação às nervuras, são tri ou pentanervadas, oriundas do ápice do pecíolo, que mede de 3 a 6 cm de comprimento, por até 0,5 cm de diâmetro na base (BRASIL 1929, Capaldi 2007). O pecíolo possui uma forma quase cilíndrica e, com frequência, apresenta a base torcida (Capaldi 2007). A espécie é uma trepadeira sublenhosa, de grande porte, perene, com folhas obtusas na base, de forma quase deltoide (Lorenzi and Matos 2002). Pode ser descrita como um subarbusto silvestre, escandente, com folhagem densa e perene (Freitas 2006). Outros autores citaram ainda que as folhas da espécie *M. glomerata* são simples, de consistência subcoriácea e apresentam-se opostas (Oliveira, Akisue et al. 1986, Milan, Hayashi et al. 2006, Gasparetto, Campos et al. 2010), além de possuírem medidas de comprimento e largura muito próximas (Gasparetto, Campos et al. 2010). Contudo, Silva Junior e cols. (2015) mostraram que existe uma grande plasticidade morfológica no que

se refere a essa espécie, e as folhas podem ocorrer em tamanhos e formatos diversos (Silva Junior, Ritter et al. 2015).

O caule é cilíndrico, ramificado, glabro e, quando seco, apresenta fratura fibrosa e aspecto estriado no sentido longitudinal. A planta jovem apresenta coloração verde-claro passando a arroxeada e a cinzento-escura nas partes suberificadas (Freitas 2006).

Quando secas, as folhas perdem, quase que totalmente, seu odor característico. Entretanto, o sabor aromático e amargo se mantém (BRASIL 1929).

Mikania glomerata é uma espécie nativa do Brasil (Boeger, Alquini et al. 2004, Duarte, Leme et al. 2007, Amaral, Piresvieira et al. 2009, Brandao, Cosenza et al. 2009, Albertasse, Thomaz et al. 2010, Garcia, Domingues et al. 2010), comumente encontrada em regiões de Mata Atlântica (Maiorano, Marcussi et al. 2005, Botsaris 2007) e cultivada em quase todo o território brasileiro (Salgado, Roncari et al. 2005, Souza, Yamamoto et al. 2006, Silva, Gomes et al. 2008). Sua distribuição geográfica na América do Sul abrange, principalmente, as regiões Sul e Sudeste do Brasil, podendo ser encontrada ainda na Bahia, Paraguai e noroeste da Argentina (Lima, Biasi et al. 2003, Gasparetto, Campos et al. 2010).

A parte da planta mais utilizada e que será sugerido na monografia da espécie são as folhas, porém, em diversas publicações é preconizado o uso medicinal de partes aéreas de *M. glomerata*.

Sinonímia botânica

Cacalia trilobata Vell, *Corynanthelium monoroa* Kunze, *Mikania glomerata* var. *glomerata*, *Mikania glomerata* var. *montana* Hassl, *Mikania hatschbachii* GM Barroso, *Mikania hederifolia* DC., *Mikania scansoria* DC., *Morrenia odorata* Hort. Ex D.G. Kuntze, *Willoughbya glomerata* (Spreng.) Kuntze e *Willoughbya glomerata* (Kuntze) Kuntze (IPNI 2020, MBG 2020, WOL 2020).

Nomenclatura popular

Guaco (Dorigoni, Ghedini et al. 2001, Aboy, Ortega et al. 2002, Luize, Tiunan et al. 2005, Botsaris 2007, Gasparetto, Guimaraes De Francisco et al. 2011), guaco-liso,

guaco-de-cheiro (Celeghini, Vilegas et al. 2001), guaco-cheiroso (Silva, Gomes et al. 2008, Gasparetto, Campos et al. 2010), guaco-trepador (Taleb-Contini, Santos et al. 2006), cipó-almecega (Albertasse, Thomaz et al. 2010), cipó-caatinga, coração-de-jesus e erva-de-cobra (Celeghini, Vilegas et al. 2001, Medeiros 2006, Taleb-Contini, Santos et al. 2006, Gasparetto, Campos et al. 2010) e chá-porreta (Pasa 2011).

Espécie vegetal

Apesar de constar da 1ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL 1929), *M. glomerata* foi substituída por *Mikania laevigata* Sch. Bip ex Baker. na 4ª (sexto fascículo), 5ª (1º suplemento) e 6ª edições da Farmacopeia Brasileira (BRASIL 2005, BRASIL 2017, BRASIL 2019).

A espécie *M. laevigata* é, muitas vezes, utilizada e comercializada de forma indistinta junto a *M. glomerata* (Alvarenga, Garcia et al. 2009, Bolina, Garcia et al. 2009, Niehues, Bonetti et al. 2011). Essas duas espécies são confundidas por apresentarem morfologia, composição química e usos medicinais muito semelhantes (Santos 2005, Rufatto, Gower et al. 2012), além de ocorrerem, com frequência, no mesmo local (Gasparetto, Campos et al. 2010). Além disso, *M. glomerata* e *M. laevigata* são, frequentemente, citadas de forma equivocada na literatura (Santos 2005, Czelusniak, Brocco et al. 2012), pois nem sempre é possível diferenciar as duas espécies com base, apenas, nos caracteres morfológicos das folhas.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª ed., a lâmina foliar de *M. laevigata* apresenta comprimento maior que a largura, a base não é hastada e os dentes laterais, quando presentes, são pouco evidentes, enquanto *M. glomerata* apresenta medidas de comprimento e largura próximas, a base da lâmina é hastada e os dentes laterais são muito evidentes (BRASIL 2019). Contudo, segundo Silva Junior e cols. (2015), há diferentes ecotipos de *M. glomerata* com uma grande variação morfológica de folhas (Silva Junior, Ritter et al. 2015). Por outro lado, segundo Della Pasqua e cols. (2019)., *M. laevigata* e *M. glomerata* apresentam composição química bastante diferenciada e não podem ser utilizadas indistintamente (Della Pasqua, Iwamoto et al. 2019) As diferenças químicas descritas entre as duas espécies são quantitativas, sendo observada na *M. laevigata* uma maior concentração de derivados do ácido cinâmico (cumarina e ácido *o*-cumárico) em relação à *M. glomerata*. O oposto é observado em relação aos derivados do ácido cafeico

(ácido clorogênico e ácido 3,5-dicafeoilquínico), com maiores concentrações desses últimos na *M. glomerata* em comparação à *M. laevigata*. Já em relação à concentração do ácido caurenóico, não foi observada diferença significativa entre as espécies (Bertol, 2021).

Principais constituintes

Entre os componentes químicos já descritos, estão os compostos cumarínicos, diterpenoides, fenilpropanoides, triterpenoides e esteróis, além dos componentes voláteis como os óleos essenciais (Limberger, Aboy et al. 2001, Reis, Ferraz et al. 2008, Contin 2009, Czelusniak, Brocco et al. 2012, Cappelaro and Yariwake 2015).

Cumarina (1,2-benzopirona) é o marcador químico descrito para a espécie (Bertolucci, Pereira et al. 2009, Bolina, Garcia et al. 2009, Bueno and Bastos 2009, Bertolucci, Pereira et al. 2013, Miyano, Lima et al. 2014), mas alguns autores consideram o ácido O-hidroxicinâmico como um segundo marcador (Santana, Brito et al. 2014). Cumarina está presente em cerca de 0,5% de folhas secas de *M. glomerata*; entretanto, concentrações mais altas normalmente são encontradas em folhas frescas (Cabral, Santos et al. 2001, Castro, Pinto et al. 2005, Gilbert, Ferreira et al. 2005). É importante ressaltar que a concentração de cumarina pode apresentar largas variações em folhas frescas de *M. glomerata* de ocorrência natural e cultivadas *ex situ*. Essas variações também podem ocorrer devido ao processamento, secagem e estocagem do material vegetal (Gilbert, Ferreira et al. 2005, Radünz, Melo et al. 2012, Oliveira, Pozza et al. 2013). Fatores relacionados às condições de cultivo também parecem alterar o teor de cumarina (Pereira, Menezes Jr et al. 1998, Radünz, Berbert et al. 2010, Rocha, Melo et al. 2011, Souza, Castro et al. 2011). Além disso, os fenilpropanoides ácido orto-hidroxicinâmico (Rocha, Lucio et al. 2008), ácido 2-acetoxi-trans-cinâmico (Gilbert, Ferreira et al. 2005), cinamato de metila, 2-hidroxifenilpropionato de metila (Santana, Brito et al. 2014), umbeliferona, melilotosídeo (Della Pasqua, Iwamoto et al. 2019) também já foram isolados da espécie, além dos ácidos clorogênico, 3,5-dicafeoilquínico e tricafeoilquínico (Melo and Sawaya 2015, Almeida, Xavier et al. 2017, Della Pasqua, Iwamoto et al. 2019), siringaldeído (Pedroso, Santos et al. 2008) e ácido trans-O-cumárico (Bertolucci, Pereira et al. 2013).

Quanto à classe dos terpenoides, ácido caurenóico, que ocorre em muitas espécies de *Mikania* (Vilegas, De Marchi et al. 1997, Santos 2005) já foi isolado (Moreira, Souza

et al. 2016), além dos ácidos 15-b-cinamoilgrandiflórico, 15-a-isobutiriloxi-caur-16-eno-19-oico, 15-b-isobutiriloxi-caur-16-eno-19-oico, 15-b-isobutiriloxi-caur-16-eno-19-oico e 16-b-benzoiloxi-caur-16-eno-19-oico (Gilbert, Ferreira et al. 2005, Rocha, Lucio et al. 2008), benzoilgrandiflórico (Bertolucci, Pereira et al. 2013), friedelina, lupeol, estigmasterol (Bolina, Garcia et al. 2009, Czelusniak, Brocco et al. 2012) e fitol (Gilbert, Ferreira et al. 2005) também já foram isolados da espécie *M. glomerata*.

Componentes voláteis estão presentes na espécie, sendo que os principais constituintes registrados no óleo essencial foram o b-cubebeno e espatulenol (Gilbert, Ferreira et al. 2005), germacreno D, β -cariofileno e biciclogermacreno (Rehder, Sartoratto et al. 2006).

Ácido graxos e derivados também foram identificados, tais como ácido hexadecanoico e seu éster metílico, ácido octadecanoico, (Z)7-hexadecenoato de metila, (Z)9-octadecenoato de metila (Santana, Brito et al. 2014) e ácido palmítico (Gilbert, Ferreira et al. 2005).

• **Preparação(ões) vegetal(is)**

A parte de *M. glomerata* mais utilizada são as folhas e as partes aéreas (Lanças, Vilegas et al. 1997, Moura, Costa et al. 2002, Silva, Silva et al. 2012); entretanto, também são encontrados estudos realizados com partes do caule e da raiz da planta (Maiorano, Marcussi et al. 2005). A preparação vegetal mais utilizada é o extrato hidroalcolico, em diferentes relação droga vegetal: solvente (DSR) ou relação droga vegetal: extrato (DER) (Moraes, Santos et al. 1994, Duarte, Figueira et al. 2004, Sá, Leite et al. 2006, Sa, Leite et al. 2010). Contudo, estudos têm sido realizados com vários solventes e diversos métodos de extração.

As formas farmacêuticas citadas na literatura, derivadas da planta, são: preparações extemporâneas, tintura, extrato fluido e xarope. Todas possuem indicação como expectorante.

Para a preparação extemporânea, de acordo com o FFFB 2^a Ed (2021), devem ser empregadas 2 a 3 g de folhas secas e rasuradas em 150 mL de água por infusão ou decocção; e tintura obtida de 10 g da folha para 100 mL de álcool etílico 70% (BRASIL 2021). Outra referência cita uma quantidade maior de folhas secas na formulação, em

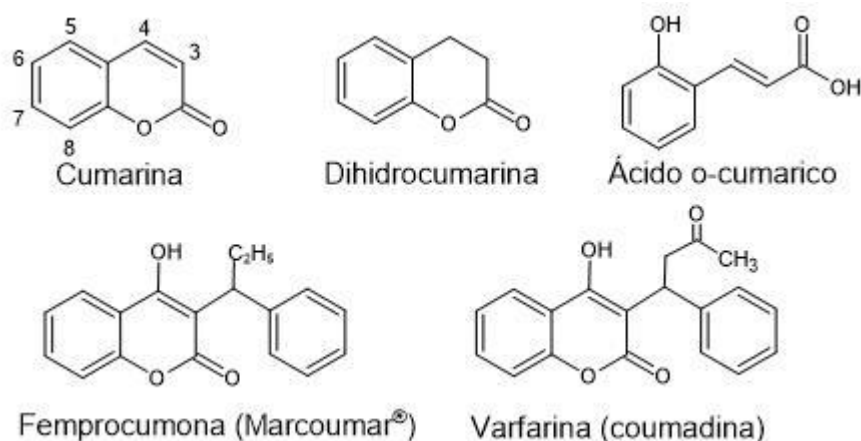
torno de 5 g, para 150 mL de água fervente (Gilbert, Ferreira et al. 2005). O preparo da infusão deve considerar a proporção indicada na fórmula, devendo-se utilizar folhas secas e rasuradas (BRASIL 2011, BRASIL 2021). Além disso, a infusão deve ser abafada durante 10 minutos e, em seguida, filtrada (Gilbert, Ferreira et al. 2005). Deve-se tomar 150 mL do infuso ou decocto, logo após o preparo, três vezes ao dia. Já para a tintura, deve-se tomar de 1 a 3 mL, diluídos em 50 mL de água, três vezes ao dia. Ambas formulações são para uso adulto (BRASIL 2011, BRASIL 2021).

Algumas advertências importantes citadas na literatura devem ser consideradas.

O uso é contraindicado para pessoas que apresentam hipersensibilidade aos componentes da formulação. Ao persistirem os sintomas durante o uso do fitoterápico, um médico deverá ser consultado. O uso é contraindicado durante a gestação, lactação e para menores de 12 anos, devido à falta de dados adequados que comprovem a segurança nessas situações. O uso da preparação contendo etanol acima do limite considerado seguro é especialmente contraindicado para menores de 18 anos, gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação. Não utilizar em caso de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais, nem simultaneamente a anticoagulantes, pois as cumarinas podem potencializar esses efeitos e antagonizar a atividade da vitamina K. Um estudo sobre o efeito anticoagulante do extrato de *Pelagonium sidoides* DC, espécie vegetal rica em cumarinas hidroxiladas e metoxiladas, como escopoletina e uncalina, os autores discutem que para que as cumarinas apresentem tal ação é necessária a presença de um grupo hidroxila e um grupo não polar respectivamente nas posições quatro e três da estrutura geral dessas moléculas, como o observado nas cumarinas varfarina e femprocumona. Cumarinas que não apresentem, na sua estrutura química, os grupamentos indicados nas posições sinalizadas, como as observadas no guaco, não possuiriam ação anticoagulante, conforme demonstrado na

FIGURA 1. Portanto, concluem os autores do estudo que, como as estruturas químicas das cumarinas de *P. sidoides* não possuem essas características, não haveria a possibilidade do extrato dessa espécie influenciar nos fatores de coagulação do sangue humano (Koch, Biber, 2007).

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DA CUMARINA E AÇÃO ANTICOAGULANTE



FONTE: Bertol (2022)

NOTA: Derivados do ácido cinâmico presentes no guaco – cumarina, dihidrocumarina e ácido o-cumárico; Cumarinas com ação anticoagulante – femprocumona e varfarina.

A ausência de ação anticoagulante das cumarinas do guaco foi reportada em estudo clínico de Fase I conduzido para soluções orais de guaco obtidas a partir de tinturas (1:5) das folhas das espécies *M. glomerata* e *M. laevigata*. Nesse estudo não foram observadas variações significativas nas vias extrínseca e intrínseca da coagulação, tempos de atividade de protrombina e tromboplastina, dos voluntários. Mesmo com a utilização da medicação por 15 dias contínuos, com posologias que variaram de 0,1 a 7,2 mg de cumarina/dia (Bertol, 2022). Considerando que há ainda relatos na maior parte da literatura consultada sobre os riscos de interação com anticoagulantes, e relatos de hemorragias em estudos realizados em animais, preferiu-se manter a advertência quanto ao uso na monografia, enquanto esta ação é confirmada.

O uso concomitante com antibióticos deve ser evitado devido à potencial interação clínica. As saponinas presentes no guaco aumentam a absorção da naftoquinona lapachol, princípio ativo de *Handroanthus impetiginosus*. Doses acima das recomendadas, assim com o uso prolongado de extrato de guaco podem provocar vômito, diarreia e taquicardia. Não usar por mais de 15 dias consecutivos, o tratamento pode ser repetido, se necessário, após intervalo de 5 dias. Em estudos realizados em animais, foi observada a ocorrência de quadros hemorrágicos. Não utilizar em doses acima das recomendadas. Em caso de aparecimento de eventos adversos, suspender o uso do produto e consultar um médico (BRASIL 2021).

Quanto à tintura, deve ser realizada imediatamente após a secagem da droga vegetal, o que, de acordo com os autores (Gilbert, Ferreira et al. 2005), retém 70% do conteúdo original de cumarina até o período de cinco meses de estocagem (Gilbert, Ferreira et al. 2005, Panizza, Veiga et al. 2012).

Para a preparação extemporânea, a embalagem deverá ser confeccionada em material que não reaja com os componentes da droga vegetal. A forma farmacêutica tintura, deve ser acondicionada em frasco de vidro âmbar (BRASIL 2021). A tintura parece ser a melhor forma para estocagem da droga, considerada a forma farmacêutica que melhor estabiliza o teor de cumarina (Gilbert, Ferreira et al. 2005).

Uma forma caseira do xarope também é relatada na literatura. Para isso, devem ser utilizadas folhas frescas de *M. glomerata* em água (1:10), fervidas por cinco minutos, até que o odor adocicado característico de cumarina seja percebido. Em seguida, a mistura deve ser filtrada e, ao filtrado, acrescentado uma massa igual de açúcar ou mel. Para finalizar, aquecer a mistura brandamente até se tornar homogênea. Deve ser estocada em vasilhame esterilizado (Gilbert, Ferreira et al. 2005).

De acordo com estes autores, o prazo de validade do xarope caseiro pode variar de acordo com a temperatura de estocagem. Após seis meses, o xarope armazenado a 10°C perde cerca de 5% do teor de cumarina; a 37 °C perde em torno de 10%. Assim, o autor sugere um prazo de validade de um ano para o produto armazenado à temperatura ambiente (Gilbert, Ferreira et al. 2005).

Celeghini e cols. (2001) estudaram métodos de extração convencionais e alternativos para *M. glomerata* e avaliaram as preparações, por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Detector de Ultravioleta por Arranjo de Diodo (CLAE-DAD), quanto ao teor de cumarina. Para as extrações foram utilizadas folhas de *M. glomerata* pulverizadas (1 g, tamanho das partículas entre 0,5-1,0 mm) e foram avaliados os parâmetros: A) maceração: a droga vegetal foi extraída por uma solução hidroalcolica 50% (relação droga vegetal:solvente 1:10), por sete dias, seguidos de filtração; B) maceração com ultrassom: a droga vegetal foi extraída por uma solução hidroalcolica 50% (relação droga vegetal:solvente 1:10), utilizando banho de ultrassom (água), em variados intervalos de tempo (extrações por 1 até 60 min). A relação droga vegetal: extrato (DER) não foi informada pelos autores. Após o tempo determinado, a mistura foi filtrada; C) infusão: à droga vegetal foi adicionada água destilada em ebulição. O

recipiente foi coberto e deixado arrefecer até a temperatura ambiente antes da mistura ser filtrada; D) extração por fluido supercrítico (EFS): a droga vegetal foi extraída utilizando várias misturas de CO₂, etanol e água, mantendo as condições de temperatura, tempo e pressão. Após a análise dos produtos obtidos, os autores concluíram que maceração sob ultrassom (20 min.) foi o método mais eficiente no que se refere ao tempo de preparo e rendimento do extrato. No que se refere ao teor de cumarina, esse método não apresentou diferença quando comparado à maceração convencional (Celeghini, Vilegas et al. 2001).

1.2. Metodologia de pesquisa e avaliação

A estratégia de busca para a espécie *Mikania glomerata* foi definida utilizando 10 termos: (Mikania) AND ((glomerata) OR (hatschbachii) OR (scansoria) OR (Cacalia trilobata) OR (Willoughbya glomerata) OR (Guaco) OR (Guacos) OR (Erva-das-serpentes) OR (Cipó-catinga).

As estratégias de buscas definidas foram empregadas nas pesquisas realizadas nas bases de dados Cochrane Library, DARE, Medline (via PubMed), Embase, SCOPUS, Lilacs, SciELO e Banco de Teses Capes (via portal Domínio Público), Google e Google Acadêmico.

As referências e os resumos dos trabalhos obtidos a partir da consulta a essas bases de dados foram exportados para o programa EndNote versão X7. A ferramenta de remoção das duplicatas disponibilizada pelo programa foi empregada para a remoção dos trabalhos repetidos.

Os critérios para a exclusão de trabalhos foram: (i) a existência de artigos duplicados não detectados na avaliação preliminar; (ii) a presença de espécies diferentes daquelas determinadas após a confirmação dos nomes científicos válidos e das sinonímias; (iii) presença de preparação vegetal contendo a espécie em associação com outras; (iv) a presença de artigos que apresentaram assuntos que em nada relacionavam-se com o objetivo deste trabalho.

Os critérios para a inclusão foram (i) a presença de trabalhos com a espécie *Mikania glomerata* e suas sinonímias ou nomes populares; (ii) a presença de trabalhos que, mesmo sem citar no título e/ou resumo, estavam relacionados à espécie.

Mecanismos de pesquisa usados:

Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>), EndNote, Periódicos Capes

Bases de dados científicas:

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), WebOfScience
(<https://clarivate.com/webofsciencelgroup/solutions/web-of-science/>), Scopus
(<https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/scopus>), SciFinder
(<https://scifinder.cas.org/scifinder/>); EBSCO (<https://www.ebsco.com/>); OVID
(<http://ovidsp.dc2ovid.ez54.periodicos.capes.gov.br/sp-4.03.0b/ovidweb.cgi>)

Bases de dados médicas:

Drugbank (<https://www.drugbank.ca/>)

Bases de dados toxicológicas:

SINITOX (<https://sinitox.icict.fiocruz.br/>)

Dados das autoridades reguladoras:

Bulário eletrônico (http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp);

Consulta a produtos (<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>)

Outros recursos: Normas publicadas pela Anvisa para fitoterápicos disponíveis em:
<http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/>.

Esse relatório não tem como objetivo ser uma revisão sistemática de todos esses estudos, mas uma seleção de estudos com ênfase naqueles com relevância para averiguação da plausibilidade do uso medicinal das diferentes preparações e métodos de administração. A seleção dos estudos ocorreu em 2017 e 2018, e foi atualizada em 2020, e, posteriormente, novas referências foram incluídas em 2023.

2. Dados sobre o uso medicinal

Há poucos estudos relacionados a preparações vegetais padronizadas e estabilizadas contendo *M. glomerata*.

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira contém informações sobre as formas farmacêuticas preparação extemporânea, como infuso e decocto, e tintura, contendo a droga vegetal ou preparações da espécie *M. glomerata* e suas

respectivas indicações de uso (BRASIL 2021). As informações presentes na monografia publicada no FFFB estão todas referenciadas neste relatório de avaliação apenas como FFFB (2021), sendo necessário consultar aquele documento para obtenção das referências individualizadas para cada informação.

2.1. Informações sobre os produtos no mercado

2.1.1. Informações sobre os produtos no mercado brasileiro

Mikania glomerata possui registro simplificado como fitoterápico na Anvisa desde 2008 (BRASIL 2008), estando vigente na norma atual de registro simplificado como Produto Tradicional Fitoterápico (BRASIL 2014). Produtos registrados na Anvisa que possuem como ativo a *M. glomerata* estão descritos no Quadro 1, com registro atualmente válido ou cancelado. O fitoterápico “*Mikania glomerata*” faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (BRASIL 2020).

Quadro 1. Fitoterápicos que apresentaram em sua formulação ativos derivados da espécie *Mikania glomerata*.

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Aglix / Austen	Expectorante e broncodilatador, no tratamento da tosse.	Xarope - 0,5 mL/mL - 120 mL Adultos: 5-15 mL, 3 a 4 vezes/dia Crianças acima de 2 anos: 5 mL, 3 vezes ao dia	Tintura de <i>M. glomerata</i> Sprengel (padronizada em 0,8 mg/mL de cumarina)	Registro: 4/2008 Situação: cancelado
Apiguaco / Apis Flora	Expectorante, auxiliar na eliminação do catarro em tosse persistentes. Atividade broncodilatadora, em crises de asma, bronquite crônica e enfisema.	Xarope - 100 mg/mL - 150 mL Adulto: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças: 0,5 mL/kg/dia, divididos em 3 doses/dia	Extrato padronizado de <i>M. glomerata</i> (0,146 mg de cumarina por 1 mL de xarope)	Registro: 07/2012 Situação: válido
		Solução oral edulito - 100 mg/mL - 150 mL Adulto: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças: 0,5 mL/kg/dia, divididos em 3 doses/dia	Extrato padronizado de <i>M. glomerata</i> (0,146 mg de cumarina por 1 mL de xarope)	Registro: 07/2012 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Bioexpecto / Brasmed	Expectorante e broncodilatador	Xarope - 0,167 mL/mL - 150 mL Adulto: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças maiores de 5 anos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 3,3 mL, 3 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,1 mg/mL de cumarina)	Registro: 09/2007 Situação cancelado
Biotoss / Mariol	Expectorante e broncodilatador	Xarope - 60 mg/mL - 120 mL Adulto: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças maiores de 5 anos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 5 mL, 2 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,036 mg/mL de cumarina)	Registro: 05/2010 Situação: cancelado
Biotoss / Bionatus	Expectorante e broncodilatador	Edulito - 60 mg/mL - 120 mL Adulto: 10 mL, 3 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,036 mg de	Registro: 10/2019 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
		Crianças maiores de 5 anos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 5 mL, 2 vezes/dia	cumarina em cada mL de edulito)	
	Expectorante e broncodilatador	Xarope - 60 mg/mL - 120 mL Adulto: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças maiores de 5 anos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 5 mL, 2 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,036 mg de cumarina em cada mL de xarope)	Registro: 10/2019 Situação: válido
Blumel Guaco / Brainfarma	Expectorante e broncodilatador	Xarope – 0,0833 mg/mL 120 mL Posologia não disponível	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,05 mg de cumarina em cada mL de xarope)	Registro: 05/2013 Situação: caduco

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Blumel Guaco/ Luper	Expectorante e broncodilatador	Xarope – 0,0833 mg/mL 120 mL Adulto e criança acima de 12 anos: 15 mL, 3 vezes/dia Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL, 3 vezes/dia Limite máximo diário: 142 mL	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,05 mg de cumarina em cada mL de xarope)	Registro: 07/2005 Situação: caduco
Expectrat/ Cazi	Expectorante e broncodilatador	Xarope - 0,083 mL/mL - 150 mL Adultos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças acima de 5 anos: 2,5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 mL, 2 vezes/dia Limite máximo diário: 16 mL	Extrato fluido de <i>Mikania glomerata</i> Sprengel; Não foram encontradas informações de padronização	Registro: 08/2010 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Fimatosan MGS (<i>M. glomerata</i>) / LabSimões	Expectorante e broncodilatador, atitussígeno	Xarope - 0,1 mL/mL - 100, 150 e 250 mL Posologia não informada	Xarope de <i>Mikania glomerata</i> 0,030 mL/mL (0,08% cumarina)	Registro: 04/2012 Situação: cancelado
Finetoss / HB Farma	Antitussígeno	Xarope - 0,1 mL/mL - 150 mL Posologia não informada	Não foram encontradas informações de padronização	Registro: 10/2011 Situação: cancelado
		Solução oral - 0,1 mL/mL - 150 mL	Não foram encontradas informações de padronização	Registro: 10/2011 Situação: cancelado
Guaco Edulito / Herbarium	Antitussígeno, expectorante, anti- rouquidão	Adultos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças acima de 5 anos: 2,5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 mL, 2 vezes/dia Limite máximo diário: 16 mL	Extrato concentrado de <i>M. glomerata</i> Sprengel 81,5 mg/mL (0,3 mg/mL de cumarina)	Registro: 08/2007 Situação: válida

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Guacoflus / Airela	Expectorante, broncodilatador	Xarope 0,1 mL/mL - 100, 120 e 150 mL Adultos: 5 a 15 mL de 3-4 vezes/dia Crianças acima de 2 anos: 5 mL, 3 vezes ao dia	Tintura de <i>M. glomerata</i> Sprengel (0,8 mg/mL de cumarina)	Registro: 06/2020 Situação: válido
Guacoflus / Tauens	Expectorante	Xarope 0,1 mL/mL - 100, 120 e 150 mL Adultos: 5 a 15 mL de 3-4 vezes/dia Crianças acima de 2 anos: 5 mL, 3 vezes ao dia	Tintura de <i>M. glomerata</i> Sprengel (0,8 mg/mL de cumarina)	Registro: 10/2003 Situação: cancelado
Guacolin / Kress	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,4165 mL/mL - 120 mL Adultos: 15 mL, 3 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M.</i> <i>glomerata</i> (0,5 mg/mL de cumarina)	Registro: 06/2008 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
		Crianças de 7 a 12 anos: 7,5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 3 a 6 anos: 5 mL,3 vezes/dia		
Guaconat / Pharmascience	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,0325 mL/mL - 150 mL Adultos: 15 mL, 3 vezes/dia Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL, 3 vezes/dia	Extrato fluido de folhas de <i>Mikania glomerata</i> S. (mínimo de 0,100 mg/mL de cumarina)	Registro: 08/2005 Situação: válido
Guacoplex / Vitamed	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,0833 mL/mL - 120 mL Adultos: 15 mL, 4 vezes/dia Crianças de 7 a 12 anos: 7,5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 3 a 6 anos: 5 mL, 4 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M.</i> <i>glomerata</i> Sprengel. (0,07 mg/mL de cumarina)	Registro: 11/2005 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Guax / Mercofarma	Expectorante	Xarope 0,1 mL/mL - 100 mL Posologia não informada	<i>Mikania glomerata</i> . Não foram encontradas informações de padronização	Registro: 02/2010 Situação: cancelada ou caduca
Livtós / Vidora	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,08 mL/mL - 100 mL Adultos e crianças acima de 12 anos: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças de 5 a 11 anos: 5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 3 a 6 anos: 5 mL, 2 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> Sprengel. (0,0576 mg/mL de cumarina)	Registro: 04/2013 Situação: válido
Peitoral Martel / Kley Hertz	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,08 mL/mL - 150 mL Adultos: 15 mL, 3 vezes/dia Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL, 3 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,0352 mg de cumarina)	Registro: 04/2005 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
Xarope de Guaco / Belfar	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,0583 mL/mL - 100, 120 e 200 mL Adultos: 10 mL, 3 vezes/dia Crianças acima de 2 anos: 5 mL, 3 vezes/dia	Extrato fluido de <i>M. glomerata</i> (0,035 mg de cumarina)	Registro: 12/2010 Situação: válido
Xarope de Guaco Herbarium	Expectorante e broncodilatador	Xarope 0,1 mL/mL – 100, 120 mL Adultos: 5 mL 3 vezes/dia Crianças acima de 5 anos: 2,5 mL, 3 vezes/dia Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 mL, 2 vezes/dia via oral, duas vezes ao dia	Extrato hidroalcoólico de <i>M. glomerata</i> 0,1 mL/mL (0,035 mg/mL de cumarina)	Registro: 04/2003 Situação: válido
Xarope de Guaco Natulab	Expectorante e broncodilatador	Xarope 35 mg/mL - 100, 120 e 150 mL		Registro: 04/2006 Situação: válido

Produto/ Laboratório	Indicação	Forma farmacêutica/posologia	Padronização	Status regulatório
		Adultos: 15 mL, 3 vezes/dia Crianças maiores de 2 anos: 15 mL, 2 vezes/dia	Extrato fluido das folhas de <i>Mikania glomerata</i> S. (0,02625 mg de cumarina/mL)	
		Xarope 117,6 mg/mL - 100, 120 e 150 mL Adultos: 15 mL, 3 vezes ao dia Crianças maiores de 5 anos: 7 mL, 3 vezes ao dia. Crianças de 2 a 5 anos: 5 mL, 3 vezes ao dia	Extrato fluido das folhas de <i>Mikania glomerata</i> S. (0,0882 mg de cumarina/mL)	

Esta visão geral não é exaustiva. É fornecida apenas para informação e reflete a situação atual de quando foi estabelecida.

Informações sobre as combinações relevantes de fitoterápicos comercializados no Brasil

- Xarope de Guaco CIMED

Expectorante e broncodilatador. Composição: extrato hidroetanólico fluido de *Mikania glomerata* Spreng. e *Mikania laevigata* Schultz. Bip. ex. Baker (equivalente a 0,0831 mg (0,0707%) +/- 15% de cumarina). Posologia: Adultos: ingerir 10 mL, de 8 em 8 horas. - Crianças acima de 5 anos: ingerir 5,0 mL, de 8 em 8 horas. - Crianças de 2 a 5 anos: ingerir 3,5 mL, de 12 em 12 horas. Data de registro: 07/2018. Situação: válido.

O registro deste produto foi concedido antes da publicação da monografia na Farmacopeia Brasileira diferenciando as duas espécies *Mikania glomerata* Spreng. e *Mikania laevigata* Schultz. Bip. ex. Baker.

- Guacovita Xarope

Antitussígeno e expectorante. Composição por mililitro: Alcoolatura de *Nasturtium officinale* R. Br. (0,04666 mL, padronização não informada); extrato fluido de *Aconitus napelus* (0,00008 mL, padronização não informada); extrato fluido de *Mikania glomerata* (0,00833 mL, padronização não informada); extrato fluido de *Cephaelis ipecacuanha* (0,00042 mL, padronização não informada); extrato fluido de *Polygala senega* (0,00833 mL, padronização não informada); solução concentrada de bálsamo de Tolu (*Myroxylon balsamum* Harms) (0,00800 mL, padronização não informada). Posologia: adultos: 15 mL, de 3 em 3 horas; criança de 7 a 12 anos: 7,5 mL, de 3 em 3 horas; criança de 3 a 6 anos: 5 mL, de 3 em 3 horas; criança de 2 a 3 anos: 2,5 mL, de 3 em 3 horas. Data de Registro: 05/2003. Situação: válido.

- Melagrião (*M. glomerata* + associações)

Expectorante. Composição por mililitro: Extrato de *Mikania glomerata* Spreng. (0,00833 mL, equivalente 25 mg de cumarina); extrato fluido de *Polygala senega* L. (0,00833 mL, equivalente a 83 mg de saponinas em derivados do ácido oleoico); extrato fluido de *Cephaelis ipecacuanha* (Broth.) A.Rich. (0,00043 mL, equivalente a 4,2 mg de alcaloides, em emetina). Excipientes: alcoolatura de *Nasturtium officinale* R. Br.

(padronização não informada); soluto concentrado de *Myroxylon balsamum* Harms (padronização não informada); extrato fluido de *Aconitum napelus* (equivalente a 0,4 mg de alcaloides, em aconitina). Posologia: adultos e crianças acima de 12 anos: 15 mL, de 3 em 3 horas, não excedendo a 8 doses/dia; criança de 6 a 12 anos: 7,5 mL, de 3 em 3 horas, não excedendo a 8 doses/dia; criança de 2 a 6 anos: 5 mL, de 4 em 4 horas, não excedendo a 6 doses/dia. Duração do tratamento: 7 dias. Data de Registro: 05/2001. Situação: válido.

- Fimatosan (*Mikania glomerata* + associações) – Xarope

Expectorante e broncodilatador. Composição por mililitro: Extrato fluido de *Caesalpinia ferrea* Mart. (0,1 mL, padronizado em 0,4% - 0,8% de taninos); extrato fluido de *Rorippa nasturtium* Linn. (0,03 mL, padronizado em 0,13 - 0,26% de ácido ascórbico); xarope de *Mikania glomerata* Spreng. (0,03 mL, padronizado em 0,03 - 0,08% de cumarina); extrato fluido de *Lantana camara* Linn. (0,03 mL, padronização não informada); extrato fluido de *Passiflora alata* Ailton (0,02 mL, padronizado em 0,2 - 1,0% de hiperosídeo); extrato fluido de *Polypodium vacciniifolium* Langsdorff. & Fischer (0,03 mL, padronização não informada); extrato fluido de *Myrospermum erythoxylon* Freire Alemão (0,02 mL, padronizado em 5,0 - 10% de ácido benzoico e 2,0 - 4,0% de eugenol). Posologia: não informada. Data de Registro: 04/2012. Situação: cancelado.

Informações de outros produtos comercializados no Brasil (quando relevante)

Dados não disponíveis.

2.1.2. Informações sobre produtos no mercado fora do Brasil

Não avaliado.

2.2. Informações sobre o uso medicinal documentado e dados históricos da literatura

O uso medicinal de folhas de *M. glomerata* é diverso e há registro de uso por mais de 80 anos (BRASIL 1929). O uso de toda a planta, como infusão, foi citado em casos de albuminúria, febre, gota, reumatismo e sífilis na coleção de livros de Alfons Balbach

(Balbach n/d), que também descreveu a infusão de folhas contra picadas de cobras e insetos (Martins, Castro et al. 2000, Balbach n/d). Também é citado o uso em casos de ansiedade, insônia e como diurético, bem como, externamente, em dermatites e micoses e em afecções da orofaringe (Correa, Siqueira-Batista et al. 1999). É considerada sudorífera e cicatrizante (Martins, Castro et al. 2000). O efeito de *M. glomerata* mais citado é em casos de bronquite, coqueluche e “tosses rebeldes” (Correa, Siqueira-Batista et al. 1999, Balbach n/d), como antiespasmódico e expectorante (Matos 1989, Matos 2000, Lorenzi and Matos 2002, Gilbert, Ferreira et al. 2005, Panizza, Veiga et al. 2012).

A espécie (na forma de xarope) foi citada como útil no combate a tosse e para bronquite em um estudo que avaliou o uso de plantas medicinais por habitantes de zonas urbanas e rurais em uma região de Mata Atlântica. O levantamento levou em consideração somente espécies que eram utilizadas com base no conhecimento tradicional oral e que eram coletadas pelos próprios informantes, que viviam na região, por mais de 10 anos (Di Stasi, Oliveira et al. 2002).

Mikania glomerata foi selecionada para o primeiro elenco de espécies a serem avaliadas pelo “Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais” da Central de Medicamentos (CEME), criado em 1982 (Amaral, Rodrigues et al. 2006). De acordo com Amaral e cols. (2006), o ensaio clínico realizado mostrou que o infuso de *M. glomerata* (5, 10 e 15 g da droga vegetal em 200 mL de água) foi seguro, com ação broncodilatadora inequívoca e efeito antitussígeno evidente (Amaral, Rodrigues et al. 2006). Infelizmente não há dados detalhados que permitam avaliar o poder deste estudo, como número de sujeito de pesquisa e tempo de uso do produto, ou que avaliações foram feitas.

É importante salientar que muitos xaropes e soluções contendo *M. glomerata* como ativo são ou foram comercializados no Brasil, porém por período inferior a 30 anos, conforme disponível no quadro 1. É importante ressaltar que, nessa busca, não foram utilizados registros do sistema de farmacovigilância da Anvisa. Dessa forma, não há, nos dados utilizados nesta busca, registros de farmacovigilância oficiais para esses produtos.

Dados disponíveis para a indicação: expectorante e broncodilatadora.

Na Farmacopeia Brasileira 1ª Ed., *M. glomerata* está descrita como uma das “espécies peitorais” (BRASIL 1929) (espécies expectorantes) (Teixeira, Almeida et al.

1991). A espécie é citada como béquica e antigripal (Matos 1989), peitoral, útil em inflamações da boca e garganta (Matos 2000).

A *M. glomerata*, bem como a outras espécies do gênero *Mikania*, são atribuídas diversas ações terapêuticas, principalmente como expectorante, béquico e balsâmico das vias respiratórias (Roque, Vilegas et al. 1988, Oliveira, Saito et al. 1993, Lanças, Vilegas et al. 1997, Vilegas, De Marchi et al. 1997, Fierro, Silva et al. 1999). Uma visão geral dos dados de uso tradicional de *M. glomerata* está contida no Quadro 2.

De modo a não repetir todas as literaturas presentes no FFFB, 2ª edição, está se referenciando este documento apenas como Brasil, 2021. É necessário verificar no documento original todas as referências utilizadas.

Quadro 2. Visão geral dos dados históricos

Preparação vegetal	Uso documentado / Uso tradicional	Forma farmacêutica / Posologia	Referência
Planta inteira para infusão	Casos de albuminúria, febre, gota, reumatismo e sífilis	ND	(Balbach n/d)
Folhas para infusão	Picadas de cobras e insetos	ND	(Balbach n/d)
Planta para infusão	Afecções das vias respiratórias	5 g de planta em um copo de água fervente. Tomar uma vez ao dia	(Lainetti, 1979)
Droga vegetal (folhas) para infusão ou decocção	Uso oral no alívio sintomático de afecções produtivas das vias aéreas superiores	Preparada com 2 - 3 g de folhas secas em 150 mL de água. Tomar 150 mL, recém preparados, 3 vezes ao dia.	(BRASIL 2011, BRASIL 2021)
Droga vegetal (folhas) para infusão	Produto tradicional fitoterápico utilizado como expectorante	Infusão preparada com 3 g de folhas secas em 150 mL de água. Tomar 150 mL recém preparados, 2 vezes ao dia.	(Matos 2000)

Droga vegetal (folhas) para infusão ou decocção	Uso oral para as vias respiratórias, devido ao efeito broncodilatador, antitussígeno e expectorante	Preparada com 4 a 6 folhas em água fervente. Tomar uma xícara duas a três vezes ao dia.	(Lorenzi, 2008)
Droga vegetal (folhas) para infusão	Uso oral como expectorante e broncodilatador	Infusão preparada com 5 g de folhas frescas em 150 ml de água. Tomar 150 ml, 2 vezes ao dia.	(Gilbert, Ferreira et al. 2005)
Folhas frescas de <i>M. glomerata</i> para infusão	Uso oral como expectorante, broncodilatador, antiasmático e antirreumático	Infusão preparada com 6 g de folhas frescas em 500 mL de água. Tomar 150 mL, 4 vezes ao dia.	(Martins, Castro et al. 2000)
Folhas frescas de <i>M. glomerata</i>	Uso oral como antitussígeno	Suco de 12 g de folhas frescas/500 mL xarope base. Tomar 1 colher de sopa, a cada 4 ou 6 horas.	(Martins, Castro et al. 2000)
Folhas frescas de <i>M. glomerata</i> para infuso	Uso oral para afecções pulmonares: tosse com muco, sinusites, gripes e resfriados – como expectorante, descongestionante e mucolítico; como broncodilatador na asma	Infusão preparada com 4 g de erva fresca (folhas). Tomar até 3 vezes ao dia. Crianças - Tomam de 1/6 a 1/2 das doses recomendadas para adultos	(Índice terapêutico fitoterápico, 2008)

Folhas frescas ou secas de <i>M. glomerata</i> para infuso	Uso oral para resfriados	2 folhas de guaco picadas em uma xícara de chá com água quente. Tomar de 1 a 2 xícaras (de chá) por dia..	(O Poder das Plantas, 1991)
Xarope obtido de folhas frescas de <i>M. glomerata</i> por decocto	Uso oral expectorante e broncodilatador	Decocto preparado com folhas frescas em água (1:10), acrescentado de uma massa igual de açúcar ou mel. Tomar 20 mL, 2 a 3 vezes ao dia.	(Gilbert, Ferreira et al. 2005)
Partes aéreas frescas floridas de <i>M. glomerata</i> para infusão	Uso oral como broncodilatador, expectorante e antiasmático. Antirreumático	Infusão preparada com 6 g de folhas frescas em 500 mL de água. Tomar 150 mL, 4 vezes ao dia.	(Martins, Castro et al. 2000)
Droga vegetal	Bronquite, asma, outros quadros de tosse	ND	(BRASIL 1929)
Droga vegetal	Béquico e antigripal	ND	(Matos 1989)
Tintura (DER 1:5)	Bronquite, asma, outros quadros de tosse	Preparado com 200 g de folhas secas em etanol 66%.	(BRASIL 1929)

Tintura (DER 1:10)	Alívio sintomático de afecções produtivas das vias aéreas superiores	10 g de folhas secas em etanol 70% qsp 100 mL. Tomar de 1 a 3 mL da tintura, diluídos em 50 mL de água, três vezes ao dia.	(BRASIL 2011, BRASIL 2021)
Tintura (DER 1:10)	Uso oral como expectorante e broncodilatador	20 g de folhas secas em etanol 70% qsp 100 mL. Tomar 5 mL, três a quatro vezes ao dia, com água e açúcar ou mel.	(Gilbert, Ferreira et al. 2005)
Tintura (DER não informada)	Uso oral para afecções pulmonares: tosse com muco, sinusites, gripes e resfriados – como expectorante, descongestionante e mucolítico; como broncodilatador na asma	10 a 30 ml de tintura diluída em água. Tomar 2 a 3 vezes ao dia. Crianças - Tomam de 1/6 a 1/2 das doses recomendadas para adultos	(Índice terapêutico fitoterápico, 2008)
Extrato fluido (DER 1:1)	Bronquite, asma, outros quadros de tosse	Preparado com 1000 g de folhas secas em 1000 mL de etanol 66%	(BRASIL 1929)
Extrato fluido (DER não informado)	Uso oral como peitoral	1 a 4 ml ao dia.	(Coimbra, 1958)

<p>Infuso ou decocto a 2 %: de 50 a 200 ml por dia; idem para uso externo a 5 %, ad libitum. Extrato fluido: de 1 a 4 ml por dia. Tintura: de 5 a 20 ml por dia. Elixir: de 20 a 80 ml por dia. Vinho: de 20 a 80 ml por dia. Xarope (F. B.): de 10 a 40 ml por dia.</p>	<p>Usos farmacoterapêuticos:</p> <p>Tônico amargo, depurativo, febrífugo, peitoral; usado nas convalescências, despertando o apetite; empregado nas manifestações sífilíticas secundárias, no reumatismo; útil no resfriado febril, exercendo apreciável efeito sudorífico, combatendo a febre e agindo beneficemente sobre as vias respiratórias. Externamente, o decocto é prescrito em gargarejos, nas anginas e inflamações da garganta, em loções contra o eczema pruriginoso; a tintura é usada em fricções, nas nevralgias e dores reumáticas, etc. Em doses elevadas é emeto-catártico, sendo uma das espécies vegetais tidas</p>	<p>1 a 4 ml ao dia.</p> <p>Segundo o DATAPLAMT, que referencia o Coimbra, 1942: Formas farmacêuticas habituais: Infuso, decocto, extratos fluidos, tintura, elixir, vinho, xarope, etc.</p> <p>Posologia: Infuso ou decocto a 2 %: de 50 a 200 ml por dia; idem para uso externo a 5 %, ad libitum. Extrato fluido: de 1 a 4 ml por dia. Tintura: de 5 a 20 ml por dia. Elixir: de 20 a 80 ml por dia. Vinho: de 20 a 80 ml por dia. Xarope (F. B.): de 10 a 40 ml por dia.</p> <p>Produtos oficiais L. C. S. A.: 1- Extrato fluido de guaco; 2- Extrato fluido de espécies peitorais (F. B.); 3- Tintura de guaco.</p> <p>Aplicações do extrato fluido de guaco para obter preparações extemporâneas: Pseudo-infuso ou pseudo-decocto: 2 ml %; idem, para uso externo: 5 ml %. Tintura: 20 ml %. Elixir: 5 ml %. Vinho: 5 ml %. Xarope (F. B.): 10 ml %."</p>	<p>(DATAPLAMT, 2023; Coimbra, 1942)</p>
--	---	--	---

	como antifúngicas, e, como tal, usada pelas populações rurais		
Extrato fluido (DER não informado)	Uso oral para o tratamento da gripe e da crise asmática, como expectorante e broncodilatadora	ND	(Gupta, 2008)
Extrato fluido (DER não informado)	Afecções do aparelho respiratório: tosses rebeldes, bronquite, asma, rouquidão	1 a 4 ml/dia.	(Teske & Tentrini, 1994)
Xarope	Antitussígeno	ND	(Pereira, Menezes Jr et al. 1998)
Xarope	Uso oral para as vias respiratórias, devido ao efeito broncodilatador, antitussígeno e expectorante	1 parte de folhas para 10 de água, mantendo-se à fervura e adicionar açúcar. Tomar uma colher das de sopa, 3 a 4 vezes ao dia.	(Lorenzi, 2008)
Infuso e decocto	Tratamento de doenças respiratórias como bronquite, asma, gripe, tosse e resfriado	Trata-se de monografia publicada pelo Ministério da Saúde sobre a espécie, em que são citadas informações de uso popular para o infuso e o decocto baseada em várias referências.	(BRASIL 2018)

Extrato aquoso	Uso oral para afecções respiratórias, possuindo ação broncodilatadora e um efeito antitussígeno evidente	ND	(BRASIL, 2006)
Infusão, tintura e xarope	Indicações: Asma, bronquite e tosse	Parte da planta utilizada: Folha. Infuso a 5%: 150 ml/dia tomar 3 ou 4 vezes ao dia. Tintura: 2 gotas/kg – essa dosagem não deve ser administrada de uma só vez e sim dividida em 3 vezes ao dia. Xarope a 10% de guaco: tomar 1 colher de 3 a 4 vezes ao dia.	(Pereira, Ana. 2008)
Infusão e xarope	Bronquite, tosse, coqueluche, asma e para o coração	ND	(Cruz, Mari. 2008)
Infusão	Gripes e resfriados, bronquites alérgica e infecciosa, como expectorante	Infusão: 3 g (1 col. de sopa) em 150 mL (xíc. de chá).	(CRF-SP, 2011)
ND	Broncodilatadora, antialérgica, expectorante	ND	(Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, 2004)

<p>Infusão, tintura, extrato seco e xarope</p>	<p>ND</p>	<p>Adultos: Infusão (folhas): 3 g a 4,5 g em 1 xícara (150 ml) de 3-4 vezes ao dia;</p> <p>Tintura (1:5): 40-60 gotas num pouco d'água de 3-4 vezes ao dia;</p> <p>Extrato seco (5:1): 250-350 mg de 3-4 vezes ao dia;</p> <p>Xarope (2,0% de extrato seco 5:1): 1 colher de café (2 ml/4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 0-3 anos:</p> <p>Xarope (2,0 % de extrato seco 5:1): 1 colher de café (2 ml/4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 3-7 anos:</p> <p>Infusão (folhas): 0,75 g a 1,5 g em 1/3 xícara (50 ml) de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Tintura (1:5): 3 gotas/kg de peso em água de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Xarope (2,0% de extrato seco 5:1): 1 colher de café (2 ml/4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 7-12 anos:</p> <p>Infusão (folhas): 1,5 g a 3 g em 1 xícara (150ml) de 3-4 vezes ao dia;</p>	<p>(Panizza, Sérgio, 2010)</p>
--	-----------	---	------------------------------------

		Tintura (1:5): 3 gotas/kg de peso em água de 3-4 vezes ao dia; Extrato seco (5:1): 20 mg/kg de peso de 3-4 vezes ao dia; Xarope (2,0 % de extrato seco 5:1): 1 colher de café (2 ml) /4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.	
Infusão das folhas frescas	Tosses catarrais, crise de asma, bronquite, nas convalescenças, falta de apetite, gota e como purgativo do sangue	2 xícaras (cafézinho) de folhas frescas em ½ litro d'água fervente. Tomar 4 vezes ao dia.	(Reis, Maria; Léda, Paulo, 2008)
Extrato aquoso das folhas	Expectorante, antitussígeno e para gripes	ND	(Coletto, Loici Maria Marin et al. 2009)
Infusão ou decocto, tintura e xarope	Broncodilatador, antiasmática, expectorante, béquica, febrífuga, diurética, tônica, peitoral, emoliente, depurativo e cicatrizante	Infusão ou decocto 2%: Tomar 50 a 200 ml ao dia; Tintura: 5 a 20 ml ao dia; Xarope: 10 a 40ml ao dia.	(Herbarium,2011)
Xarope	Expectorante, antitussígeno e para gripes	ND	(Barbieri, Andréa;

			Linsingen, Célia. 2012)
Infusão e tintura a 20%	Asma, bronquite, tosses, antisséptico das vias respiratórias, antirreumático e cicatrizante	<p>Infusão: 4 g do pó da planta seca em 1L de água fervente.</p> <p>Adulto: Tomar 1 xícara (chá) 3 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 4 a 12 anos: tomar 1 xícara (chá) 2 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 6 meses a 3 anos: tomar 1 xícara (chá) no decorrer do dia.</p> <p>Tintura:</p> <p>Adulto: tomar 20 gotas em meio de copo de água 3 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 4 a 6 anos: tomar 10 gotas em meio copo de água 3 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 6 meses a 3 anos: tomar 10 gotas em meio copo de água 2 vezes ao dia.</p>	(Memento Terapêutico Fitoterápico, 2000)
Infusão de folhas secas (pó ou rasuradas) e xarope a 10%	Broncodilatadora, expectorante	<p>Infusão: 1 colher de chá de folhas secas (pó ou rasuradas) ou 1 colher de sopa de folhas frescas picadas em 1 xícara de chá de água fervente (150 ml).</p> <p>Adulto: 1 xícara do chá 3 vezes ao dia.</p>	(Luz, Nilton. 1998)

		<p>Crianças: 2 xícaras do chá ao decorrer do dia.</p> <p>Xarope a 10%:</p> <p>Adultos: 1 colher das de sopa, 3 vezes ao dia.</p> <p>Crianças: 2 colheres das de chá 3 vezes ao dia.</p>	
Xarope a 10% e tintura a 20%	Expectorante; broncodilatador; alívio sintomático de afecções produtivas das vias aéreas superiores	<p>Xarope: Tomar 15 mL do xarope, 3 vezes ao dia.</p> <p>Tintura: ND.</p>	(Capeleto, Ana et al. 2022)
Infusão	Expectorante	Uso oral: acima de 12 anos. Preparar a infusão com 1 colher de sopa de folhas secas em 150 mL de água. Tomar 150 mL do infuso logo após o preparo, três vezes ao dia.	(Machado, Clarice et al. 2021)
Infusão, xarope, tintura e suco.	Broncodilatadora; anti-inflamatória; antiespasmódica; béquica; expectorante; balsâmica e antisséptica das vias respiratórias; antiasmáticas, fluidificante, depurativa, antiescorpiônico,	<p>Partes utilizadas: folhas frescas ou secas da planta florida.</p> <p>Infusão: 2 xícaras (tipo cafezinho) de folhas frescas em meio litro de água. Tomar 1 xícara de chá 4 vezes ao dia.</p>	(Silva Junior, Antonio, 2006)

	febrífuga, tônico, peitoral, diurética, hipotensora. As folhas frescas possuem propriedade antirreumática, antinevrálgica, calmante, emoliente, sudorífica, cicatrizante, antigripal e antiofídica	Xarope: 4 xícaras das de cafezinho de sumo de folhas frescas em meio litro de xarope. Tomar 1 colher de sopa a cada 4 ou 6 horas. (Martins et al., 1994). Tintura: 5 a 20ml ao dia (Teske & Trentini, 1997). Suco: 2 folhas frescas batidas com água (1 copo) em liquidificador.	
Infusão e tintura	Abortivo; antiofídico; broncodilatadora; anti-inflamatória; antiespasmódica; expectorante; antisséptica das vias respiratórias	Infusão: ½ xícara de chá 3-4 vezes ao dia. Tintura: 3-4 ml 3 vezes ao dia.	(Duke, James, 2008)
Infusão ou decocto a 2%, extrato fluído, tintura e	Broncodilatador; antiasmática; expectorante; béquica; febrífuga; diurética;	Infusão ou decocto a 2%: Tomar 50 a 200 ml por dia. Extrato fluído: 1 a 4 ml por dia. Tintura: 5 a 20 ml por dia.	(Teske, Magrid. & Trentini, Anny. 1997)

xarope	tônica; Peitoral; emoliente; depurativo; cicatrizante	Xarope (Farm.Bras.): 10 a 40 ml por dia.	
Xarope e tintura obtido das folhas	Depurativo; estimulante de apetite; antigripal; broncodilatador; Expectorante	Parte da planta utilizada: folhas. Xarope: preparado com um copo de água e dois copos de açúcar, misturados em um recipiente que deve ser levado ao fogo em banho-maria. Após a fervura, deve-se acrescentar ao xarope 7 folhas verdes (ou duas colheres de sopa de folhas secas), desligar o fogo e aguardar cerca de dez minutos. O xarope deve ser coado e ingerido na quantidade de uma colher (sopa), três vezes ao dia. Infusão: 4 a 6 folhas em uma xícara com água fervente. Tomar 3 vezes ao dia.	(Ruppelt, B. M. et al. 2015)
Infusão ou decocto 2%, tintura (1:5),	Broncodilatador; antiofídico	Infusão ou decocto 2%: 50-200 ml por dia. Tintura (1:5): 5-20 ml por dia. Extrato Fluído: 1-4 ml por dia.	(Alonso, Jorge. 2007)

extrato fluido e xarope (15-20%)		Xarope (15-20%): 10-40 ml por dia.	
-------------------------------------	--	------------------------------------	--

ND = informação não disponível

Quadro 3. Visão geral das evidências no período do uso medicinal

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
Droga vegetal	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático)	ND	96 anos (BRASIL 1929)
	Béquica e antigripal	ND	36 anos (Matos 1989)
Infusão	Expectorante	150 mL, 3 vezes ao dia	25 anos (Matos 2000)
Infusão	Afecções das vias respiratórias	5 g em um copo. 1 vez ao dia	46 anos (Lainetti, 1979)
Infusão	Broncodilatadora e antitussígeno	ND	19 anos (Amaral, Rodrigues et al. 2006)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
Tintura (DER 1:5)	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático)	ND	96 anos (BRASIL 1929)
Tintura (DER 1:10)	ND	ND	20 anos (Gilbert, 2005)
Extrato fluido (DER 1:1)	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático)	ND	96 anos (BRASIL 1929)
Extrato fluido	Peitoral	1 a 4 mL por dia	67 anos (Coimbra, 1958)
Infusão, tintura xarope	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático)	Parte da planta utilizada: Folha. Infuso a 5%: 150 ml/dia tomar 3 ou 4 vezes ao dia. Tintura: 2 gotas/kg –dividida em 3 vezes ao dia. Xarope a 10% de guaco: tomar 1 colher de 3 a 4 vezes ao dia.	17 anos (Pereira, Ana. 2008)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
Infusão e xarope	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático)	ND	17 anos (Cruz, Mari. 2008)
Infusão	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático, antigripal)	3 g, de 2 a 3 vezes ao dia	14 anos (CRF-SP, 2011)
NI	“Espécie peitoral” (antitussígeno, expectorante, antiasmático)	ND	21 anos (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. 2004)
Infusão, tintura extrato Seco xarope	ND	Adultos Infusão (folhas): 3 g a 4,5 g de 3-4 vezes ao dia; Tintura (1:5): 40-60 gotas de 3-4 vezes ao dia; Extrato seco (5:1): 250-350 mg de 3-4 vezes ao dia;	15 anos (Panizza, Sérgio. 2010)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
		<p>Xarope (2,0% de extrato seco 5:1): 2ml/4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 0-3 anos</p> <p>Xarope (2,0% de extrato seco 5:1): 2ml/4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 3-7 anos</p> <p>Infusão (folhas): 0,75 g a 1,5g de 3-4 vezes ao dia;</p> <p>Tintura (1:5): 3 gotas/kg de peso de 3-4 vezes ao dia;</p> <p>Xarope (2,0% de extrato seco 5:1): 2 ml/4kg de peso de 3-4 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 7-12 anos</p> <p>Infusão (folhas): 1,5g a 3 g de 3-4 vezes ao dia;</p>	

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
		Tintura (1:5): 3 gotas/kg de 3-4 vezes ao dia; Extrato seco (5:1): 20 mg/kg de peso de 3-4 vezes ao dia; Xarope (2,0% de extrato seco 5:1: 2ml/4 kg de peso de 3-4 vezes ao dia.	
Infusão	Antitussígeno, expectorante, antiasmático, estimulante do apetite	4 vezes ao dia	17 anos (Reis, Maria; Léda, Paulo, 2008)
Extrato aquoso	Expectorante, antitussígeno e para gripes	ND	16 anos (Coletto, Loici Maria Marin et al. 2009)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
Infusão ou decocto, tintura e xarope	Broncodilatador, antiasmática, expectorante, béquica, febrífuga, diurética, tônica, peitoral, emoliente, depurativo e cicatrizante.	Infusão ou decocto 2%: 50 a 200 ml ao dia; Tintura: 5 a 20 ml ao dia; Xarope: 10 a 40 ml ao dia.	14 anos (Herbarium, 2011)
Xarope	Expectorante, antitussígeno e para gripes	ND	13 anos (Barbieri, Andréa; Linsingen, Célia. 2012)
Infusão e tintura a 20%	Broncodilatador, antiasmática, expectorante, antisséptico das vias respiratórias, antirreumático e cicatrizante	Infusão: Adulto: Tomar 1 xícara (chá) 3 vezes ao dia. Crianças de 4 a 12 anos: tomar 1 xícara (chá) 2 vezes ao dia Crianças de 6 meses a 3 anos: tomar 1 xícara (chá) no decorrer do dia. Tintura:	25 anos (Memento Terapêutico Fitoterápico, 2000)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
		<p>Adulto: tomar 20 gotas 3 vezes ao dia</p> <p>Crianças de 4 a 6 anos: tomar 10 gotas 3 vezes ao dia.</p> <p>Crianças de 6 meses a 3 anos: tomar 10 gotas 2 vezes ao dia.</p>	
<p>Infusão e xarope a 10%</p>	<p>Broncodilatadora, expectorante.</p>	<p>Infusão: 1 colher de chá de folhas secas (pó ou rasuradas) ou 1 colher de sopa de folhas frescas picadas em 1 xícara de chá de água fervente (150 ml).</p> <p>Adulto: 1 xícara do chá 3 vezes ao dia.</p> <p>Crianças: 2 xícaras do chá ao decorrer do dia.</p> <p>Xarope a 10%:</p> <p>Adultos: 1 colher das de sopa, 3 vezes ao dia.</p>	<p>27 anos (Luz, Nilton. 1998)</p>

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
		Crianças: 2 colheres das de chá 3 vezes ao dia.	
Xarope contendo 10 % de tintura de guaco a 20 %	Expectorante, broncodilatador, alívio sintomático de afecções produtivas das vias aéreas superiores.	Tomar 15 mL do xarope, 3 vezes ao dia. Dose diária: 0,5 mg a 5 mg de cumarina.	3 anos (Capeleto, Ana et al. 2022)
Infusão	Expectorante	Acima de 12 anos. Preparar a infusão com 1 colher de sopa de folhas secas em 150 mL de água. Tomar 150 mL do infuso logo após o preparo, 3 vezes ao dia.	4 anos (Machado, Clarice et al. 2021)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
Infusão, Xarope, Tintura e suco.	Broncodilatadora; anti-inflamatória; antiespasmódica; béquica; expectorante; balsâmica e antisséptica das vias respiratórias; antiasmáticas, fluidificante, depurativa, antiescorpiônico, febrífuga, tônico, peitoral, diurética, hipotensora ⁸ . As folhas frescas possuem propriedade antirreumática, antinevrálgica, calmante, emoliente, sudorífica, cicatrizante, antigripal e antiofídica	Infusão: 2 xícaras de folhas frescas em ½ litro de água. Tomar 1 xícara de chá 4 vezes ao dia. Xarope: 4 xícaras de sumo de folhas frescas em ½ de xarope. Tomar 1 colher de sopa a cada 4 ou 6 horas. (Martins et al., 1994). Tintura: 5 a 20ml ao dia (Teske & Trentini, 1997). Suco: 2 folhas frescas batidas com água (1 copo) em liquidificador.	19 anos (Silva Junior, Antonio. 2006)
Infusão e tintura.	Abortivo, antiofídico, bronicodilatadora, anti-inflamatória, antiespasmódica, expectorante,	Infusão: ½ xícara de chá 3-4 vezes ao dia. Tintura: 3-4 ml 3 vezes ao dia.	17 anos (Duke, James, 2008)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
	antisséptica das vias respiratórias		
Infusão ou decocto a 2%, extrato Fluido, tintura e xarope	Broncodilatador, antiasmática, expectorante, béquica, febrífuga, diurética, tônica, peitoral, emoliente, depurativo, cicatrizante.	Infusão ou decocto a 2%: tomar 50 a 200 ml/dia. Extrato fluido: 1 a 4 ml por dia. Tintura: 5 a 20 ml por dia. Xarope (Farm. Bras.): 10 a 40 ml por dia.	28 anos (Teske, Magrid. & Trentini, Anny. 1997)
Xarope e tintura.	Depurativo, estimulante de apetite, antigripal,	Parte da planta utilizada: folhas Xarope: preparado com um copo de água de dois copos de açúcar, misturados em	10 anos (Ruppelt, B. M. et al. 2015)

Preparação vegetal / Forma farmacêutica	Indicação	Posologia / Concentração	Período do uso medicinal
	broncodilatador, expectorante	um recipiente que deve ser levado ao fogo em banho-maria. Após a fervura, deve-se acrescentar ao xarope 7 folhas verdes (ou duas colheres de sopa de folhas secas), desligar o fogo e aguardar cerca de dez minutos. O xarope deve ser coado e ingerido na quantidade de uma colher (sopa), três vezes ao dia. Infusão: 4 a 6 folhas em uma xícara com água fervente. Tomar 3 vezes ao dia.	
Infusão ou decocto 2%, tintura (1:5), extrato fluído, e xarope (15-20%)	Broncodilatador; antiofidico.	Infusão ou decocto 2%: 50-200 ml por dia. Tintura (1:5): 5-20 ml por dia. Extrato fluído: 1-4 ml por dia. Xarope (15-20%): 10-40 ml por dia.	18 anos (Alonso, Jorge. 2007)

ND = informação não disponível

2.3. Visão geral das conclusões do uso medicinal

O uso tradicional de folhas de *M. glomerata* na forma de droga vegetal para preparação de decocção e infusão, assim como a tintura (1:5 ou 1:10) é documentado na literatura conforme previsto na legislação sanitária. O extrato aquoso obtido por infusão ou decocção e etanólico (tintura 1:10) das folhas, juntando-se as literaturas presentes neste relatório e no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, é utilizado no Brasil por, ao menos, 30 anos. Foram encontradas duas referências com mais de 30 anos para o extrato fluido, que seriam a Farmacopeia Brasileira e o Coimbra (em diferentes edições de 1942 e 1958). Há mais uma referência, o Teske & Tentrini, além da base de dados DATAPLAMT, que citam o extrato fluido, mas essas repetem os dados das referências anteriormente citadas. Segundo o parágrafo único do art. 24 da RDC nº 26/2014: “A referência não pode citar outra referência utilizada na comprovação como fonte primária.”, isso é posto para que se tenha diferentes observações do uso tradicional por diferentes autores ou populações. Conforme pode ser observado no quadro 1, há diversos medicamentos registrados no mercado brasileiro contendo a espécie *M. glomerata* (Quadro 1) com o IFAV extrato fluido, porém esses produtos não têm 30 anos de mercado, não podendo ser utilizados para comprovação do uso tradicional.

Um dos critérios para ser enquadrado como produto tradicional fitoterápico, de acordo com a RDC nº 26/2014 (BRASIL 2014), é que deve ser comprovada a utilização, para a indicação específica, por, ao menos 30 anos em três referências de uso tradicional.

Foram encontradas evidências de tradicionalidade de uso (ao menos três referências), somente para os Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) abaixo descritos, para a indicação como expectorante e broncodilatadora.

Mikania glomerata, folium

Uso oral. Uso adulto.

Droga vegetal para elaboração de infuso ou decocto (BRASIL 1929, Martins, Castro et al. 2000, Matos 2000, Amaral, Rodrigues et al. 2006, BRASIL 2021, Balbach n/d).

2-3 g de folhas dessecadas em 150 mL de água fervente, como infusão ou decocção. Utilizar folhas secas e rasuradas. Administrar, logo após o preparo, três vezes ao dia.

Tintura (DER 1:10, obtida com álcool 70%) (BRASIL 1929, BRASIL 2011, Panizza, Veiga et al. 2012, BRASIL 2021).

Tomar de 1 a 3 mL da tintura, diluídos em 50 mL de água, três vezes ao dia.

Não foram encontradas três referências para tintura 1:5.

Não foram encontradas três referências que embasem o uso infantil, assim, o uso proposto seria apenas adulto. Com base nas argumentações apresentadas por meio da Consulta pública nº 1293/2014, e no Edital de chamamento público nº 13/2025, disponíveis no Anvisaegis, aceitou-se a autorização do uso infantil acima de 12 anos para formulações que não contenham etanol acima dos limites considerados seguros, especialmente com base no Guia publicado pela Comunidade Europeia “*Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population*”, o qual discute que a farmacocinética em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) geralmente é semelhante à farmacocinética em adultos, sendo que dados farmacocinéticos confirmatórios limitados são suficientes nesse grupo (Anvisaegis 2024).

3. Dados não clínicos

3.1. Visão geral dos dados farmacológicos disponíveis em relação a(s) droga(s) vegetal(is), preparação(ões) vegetal(is) e respectivos constituintes relevantes

3.1.1. Farmacodinâmica primária

Atividade miorrelaxante

Os extratos aquosos de folhas dessecadas de *M. glomerata* (15 g de droga vegetal em 100 mL de água), obtidos por infusão e decocção foram avaliados quanto à atividade relaxante muscular, usando como modelo traqueia isolada de cobaia. Os extratos aquosos (4 mL em 30 mL de solução de Krebs) não alteraram a contração provocada por histamina nos anéis de traqueia de cobaia de forma relevante (aproximadamente 13%). A ação de

redução do efeito contráctil da histamina no músculo liso respiratório de cobaia foi não competitiva (Moura, Costa et al. 2002).

O extrato etanólico de folhas frescas de *M. glomerata* (DER 62,5:1), obtido por maceração e concentrado até 10% (m/v) (concentração de cumarina igual a 1,9 µg/mL), foi avaliado quanto à atividade relaxante muscular, usando, como modelo, traqueia isolada de cobaia e brônquios humanos (pequenos segmentos de pulmão). O extrato (1 mg/mL) foi capaz de reduzir a tensão basal dos anéis de traqueia de cobaia, bem como reduzir, de forma significativa, a contração provocada por histamina. No ensaio de contração sustentada por histamina e acetilcolina, a adição do extrato promoveu o relaxamento muscular dose-dependente ($CI_{50} = 0,4$ mg/mL). Da mesma forma, a adição do extrato no tecido pulmonar humano, contraído por histamina, induziu a um relaxamento progressivo dose-dependente ($CI_{50} = 0,34$ mg/mL) (Moura, Costa et al. 2002). Os autores concluíram que o extrato apresentou ação broncodilatadora. O mesmo extrato e a fração diclorometanólica [teor de cumarina igual a 11,4% (m/m)] promoveram o relaxamento muscular dos anéis de traqueia tratados com KCl de forma dose-dependente ($CI_{50} = 1,8$ mg/mL e 0,0017 mg/mL, respectivamente). O efeito inibitório do extrato não foi dependente da inibição de receptores muscarínicos ou histamínicos, da ativação de adrenoreceptores B₂, liberação de óxido nítrico ou prostanoídes, ou ativação de canais de K⁺ (Moura, Costa et al. 2002).

A atividade antiespasmódica de quatro extratos de folhas dessecadas de *M. glomerata* foi avaliada utilizando anéis de íleo de cobaias e anéis de jejuno de ratos submetidos a contração por histamina e acetilcolina, respectivamente. Para as quatro preparações, foi utilizada a relação droga vegetal solvente 1,5:10. Cumarina, na concentração de 0,365 mg/mL, não foi capaz de reverter a contração produzida por histamina em íleo de cobaia e histamina em jejuno de ratos. Todos os extratos apresentaram atividade antiespasmódica significativa nos dois tecidos. Os extratos etanólicos (96%) obtidos por refluxo (DER 26:1, cumarina 1,35 mg/mL) e por percolação (DER 1,5:1, cumarina 2,065 mg/mL) foram os mais ativos, com valores de CI_{50} iguais a 0,085 mg/mL e 0,038 mg/mL, respectivamente, para contrações induzidas por acetilcolina; e 0,014 mg/mL, para contrações induzidas por histamina. Para os extratos hidroalcoólicos (50%) obtidos por refluxo (cumarina 1,378 mg/mL) e por percolação (cumarina 1,585 mg/mL), foram obtidos valores de CI_{50} iguais a 0,342 mg/mL e 0,742 mg/mL, respectivamente, para contrações induzidas por acetilcolina; e 0,022 mg/mL e

0718 mg/mL, respectivamente, para contrações induzidas por histamina (Aboy, Ortega et al. 2002).

Atividade antialérgica

A fração diclorometanólica do extrato de folhas frescas de *M. glomerata* obtido por maceração (DER 3:1) e concentrado até 10% (m/v), foi avaliada quanto à atividade antialérgica em rato, utilizando, como modelo, pleurisia alérgica induzida por ovalbumina, histamina, serotonina ou PAF (1-*O*-hexadecil-2-acetil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina). A fração inibiu a infiltração de granulócitos e a desgranulação antígeno-induzida de mastócitos. Contudo, apesar desses resultados corroborarem a utilização popular de *M. glomerata* em processos alérgicos, tais ações ocorreram somente em doses mais altas (100 mg/Kg) (Fierro, Silva et al. 1999).

O extrato hidroalcoólico (66%) de folhas dessecadas de *M. glomerata* obtido por percolação (proporção final extrato: solvente 1:2, DER não informada, concentração de cumarina: 1,58 mg/mL) foi testado quanto à atividade antialérgica em camundongos sensibilizados por ovalbumina (OVA). O extrato hidroalcoólico foi administrado por gavagem com uma dose proporcional à utilizada tradicionalmente (para humano adulto), multiplicada por 10. Foi observada uma inibição significativa do influxo de leucócitos e eosinófilos nos animais tratados com o extrato. Esse efeito foi também observado nos grupos tratados com cumarina e ácido o-cumárico. O mesmo experimento foi realizado com extrato aquoso (DER 100:1) liofilizado. Contudo, esse extrato não alterou, de forma significativa, os influxos total e diferencial de células para o espaço broncoalveolar. Da mesma forma, os animais foram tratados com ácido o-cumárico e cumarina (os autores não informaram as concentrações utilizadas). O tratamento com extrato hidroalcoólico, ácido o-cumárico e cumarina levou a uma ação anti-inflamatória na inflamação alérgica. E considerando que asma é caracterizada por edema e hiperemia da mucosa com infiltração de leucócitos e eosinófilos, esses resultados parecem corroborar a alegação popular do uso de *M. glomerata* como antiasmática (Santos, Krueger et al. 2006).

Em outro experimento, o extrato hidroalcoólico (70%) de folhas dessecadas de *M. glomerata* (proporção droga vegetal: solvente 2:5, DER não informada) foi avaliado quanto à atividade anti-inflamatória pulmonar em ratos. Os animais foram pré-tratados com o extrato (100 mg/kg/dia, s.c), por 15 dias. No 16º dia, carvão mineral em pó foi

administrado diretamente no pulmão dos ratos anestesiados, por instilação intratraqueal. Após 15 dias, o lavado broncoalveolar foi obtido. O pré-tratamento com o extrato diminuiu a infiltração inflamatória no pulmão (Freitas, Silveira et al. 2008).

Atividade anti-inflamatória

A fração diclorometanólica do extrato de folhas frescas de *M. glomerata* obtido por maceração (DER 3:1) e concentrado até 10% (m/v), foi avaliado quanto à atividade anti-inflamatória em rato. A fração inibiu a infiltração de granulócitos e inibiu a desgranulação antígeno-induzida de mastócitos. Contudo, a quantidade de exsudato e o número de leucócitos na cavidade pleural após a administração de carragenana (i.p.) não foram afetados pelo pré-tratamento com a fração, mesmo na maior dose (100 mg/Kg), sugerindo que não é um agente anti-inflamatório não específico (Fierro, Silva et al. 1999).

O extrato hidroalcoólico (70%) de folhas dessecadas de *M. glomerata* (proporção droga vegetal: solvente 2:5, DER não informada) foi avaliado quanto à atividade anti-inflamatória em ratos. O extrato preveniu o aumento da contagem celular, mas não inibiu a atividade da lactato desidrogenase. O extrato não inibiu o aumento nos níveis de proteínas carbonílicas e sulfidrílicas, mas os níveis de mieloperoxidases (indicativo de infiltração por neutrófilo) e peroxidação lipídica (avaliada pelo método TBARS) não foram afetados, indicando que o extrato apresenta efeito protetor contra oxidação de tióis (Freitas, Silveira et al. 2008).

O extrato aquoso de folhas frescas de *M. glomerata*, obtido em banho de ultrassom a 60 °C (DER não informada), foi avaliado em ratos quanto à atividade anti-inflamatória. O extrato liofilizado (cumarina 0,023 mg/g) foi dissolvido em solução salina e administrado, por gavagem, nas doses de 100 mg/Kg, 200 mg/Kg e 400 mg/Kg, 1 hora antes dos experimentos. Cumarina, dissolvida em óleo de milho, foi administrada nas doses de 10 mg/Kg, 50 mg/Kg, 75 mg/Kg e 100 mg/kg, também 1 hora antes dos experimentos. O extrato inibiu, de forma significativa, o edema de pata induzido por carragenana, após 3 e 4 horas de tratamento, em comparação com o controle. O aumento da liberação de histamina de mastócitos peritoneais, induzido por agente inflamatório, não foi afetado pela administração de extrato ou por cumarina. Da mesma forma, o extrato não foi capaz de inibir a infiltração celular promovida pela injeção intrapleural de

carragenana, enquanto cumarina reduziu a infiltração celular em todas as doses testadas (Della Pasqua, Iwamoto et al. 2019).

Quadro 4. Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões

Preparação vegetal testada	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extrato aquoso, infusão (15 g de droga para 100 mL de água)	4 mL	Anéis de traqueia de cobaia	2002 (Moura, Costa et al. 2002)	Não foi capaz de promover relaxamento muscular
Extrato aquoso, decocção (15 g de droga para 100 mL de água)	4 mL	Anéis de traqueia de cobaia	2002 (Moura, Costa et al. 2002)	Não foi capaz de promover relaxamento muscular
Extrato aquoso, ultrassom (DER não informada)	100 mg/Kg, 200 mg/Kg e 400 mg/Kg	Ratos	2019 (Della Pasqua, Iwamoto et al. 2019)	O extrato apresentou atividade anti-inflamatória dose-dependente, mas não foi capaz de inibir a liberação de histamina
Extrato hidroalcoólico (66%), DER não informada	Dose proporcional à utilizada tradicionalmente (para humano adulto),	Ratos sensibilizados por ovalbumina (OVA)	2008 (Freitas, Silveira et al. 2008)	O extrato apresentou efeito antialérgico

	multiplicada por 10			
Extrato hidroalcólico (70%), DER não informada	100 mg/Kg, 200 mg/Kg e 400 mg/Kg	Ratos	2008 (Freitas, Silveira et al. 2008)	O extrato apresentou efeito protetor contra oxidação de tióis. O extrato (100 mg/Kg) reduziu a inflamação pulmonar provocada por carvão.
Extrato etanólico, maceração (DER 62,5:1)	1 mg/mL	Anéis de traqueia de cobaia	2002 (Moura, Costa et al. 2002)	Relaxamento da musculatura, dose-dependente (CI ₅₀ = 0,4 mg/mL, em contração por histamina e acetilcolina; 1,8 mg/mL, em contração por KCl)
Extrato etanólico, maceração (DER 62,5:1)	1 mg/mL	Brônquios humanos isolados	2002 (Moura, Costa et al. 2002)	Efeito antiespasmódico dose-dependente (CI ₅₀ = 0,34 mg/mL)

<p>Extrato hidroalcoólico (percolação), DER não informada</p>	-	<p>Anéis de jejuno de rato</p>	<p>2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)</p>	<p>Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por histamina (CI₅₀ = 0,718 mg/mL)</p>
<p>Extrato hidroalcoólico (percolação), DER não informada</p>	-	<p>Anéis de íleo de cobaia</p>	<p>2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)</p>	<p>Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por acetilcolina (CI₅₀ = 0,742 mg/mL)</p>
<p>Extrato hidroalcoólico (refluxo), DER não informada</p>	-	<p>Anéis de jejuno de rato</p>	<p>2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)</p>	<p>Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por histamina (CI₅₀ = 0,022 mg/mL)</p>
<p>Extrato hidroalcoólico (refluxo), DER não informada</p>	-	<p>Anéis de íleo de cobaia</p>	<p>2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)</p>	<p>Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por acetilcolina (CI₅₀ = 0,342 mg/mL)</p>

Extrato etanólico (refluxo), DER não informada	-	Anéis de jejuno de rato	2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)	Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por histamina (CI ₅₀ = 0,014 mg/mL)
Extrato etanólico (percolação), DER não informada	-	Anéis de íleo de cobaia	2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)	Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por acetilcolina (CI ₅₀ = 0,038 mg/mL)
Extrato etanólico (percolação), DER não informada	-	Anéis de jejuno de rato	2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)	Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por histamina (CI ₅₀ = 0,014 mg/mL)
Extrato etanólico (refluxo), DER não informada	-	Anéis de íleo de cobaia	2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)	Efeito antiespasmódico dose-dependente em contração por acetilcolina (CI ₅₀ = 0,084 mg/mL)

Fração diclorometanólica de extrato hidroalcoólico, DER não informada	1 mg/mL	Anéis de traqueia de cobaia	2002 (Moura, Costa et al. 2002)	Relaxamento da musculatura, dose-dependente (CI ₅₀ = 0,0017 mg/mL, em contração por KCl)
Fração diclorometanólica de extrato hidroalcoólico, DER não informada	100 mg/Kg	Ratos	1999 (Fierro, Silva et al. 1999)	Atividade anti-inflamatória inespecífica
Cumarina	-	Anéis de traqueia de cobaia	2002 (Moura, Costa et al. 2002)	Relaxamento da musculatura, dose-dependente (CI ₅₀ = 3,6 µg/mL, em contração por KCl)
Cumarina	0,365 mg/mL	Anéis de jejuno de rato	2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)	Não foi capaz de reverter a contração provocada por histamina
Cumarina	0,365 mg/mL	Anéis de íleo de cobaia	2002 (Aboy, Ortega et al. 2002)	Não foi capaz de reverter a contração

				provocada por acetilcolina
--	--	--	--	----------------------------

3.1.2. Farmacodinâmica secundária

Atividade vasorelaxante

A fração diclorometanólica (DER 361:1, teor de cumarina 11,4%) do extrato hidroalcoólico de folhas frescas de *M. glomerata* (DER 3:1) foi avaliada em tecido mesentérico vascular de aorta isolado de rato, pré-contraído com noradrenalina, e promoveu vasodilatação de forma dose-dependente, com $CI_{50} = 0,25$ mg/mL para o tecido mesentérico e $CI_{50} > 0,3$ mg/mL para aorta (Moura, Costa et al. 2002).

Atividade antidiarreica

O extrato aquoso de folhas dessecadas de *M. glomerata* (100 mg/mL), foi avaliado quanto à atividade antidiarreica em camundongos fêmeas, utilizando, como controle positivo, loperamida. Dois grupos de animais receberam o extrato por gavagem (500 e 1000 mg/kg) e o grupo controle recebeu solução salina estéril. Uma suspensão de carvão (10%) em água foi administrada (p.o.) aos grupos 90 min. após a administração do extrato. Após 45 min., os animais foram sacrificados e a distância percorrida pelo carvão foi medida. No grupo tratado com a maior dose (1000 mg/mL), o extrato aquoso de *M. glomerata* reduziu os movimentos peristálticos, levando a uma inibição do trânsito intestinal do carvão de forma semelhante à promovida por loperamida (5 mg/Kg) (Salgado, Roncari et al. 2005).

Atividade antiofídica

Um dos usos tradicionais de *M. glomerata* é contra picada de cobra. Tais venenos agem promovendo uma série de efeitos, tais como edema, hemorragia, coagulação sanguínea, etc. Extratos aquosos (proporção droga vegetal:solvente 1:4, DER não informada) de folhas, raízes e caule (frescos ou dessecados) de *M. glomerata*, obtidos por infusão seguida de maceração, foram avaliados quanto à inibição da atividade de

fosfolipase A₂ (PLA₂) induzida por veneno de cobra. Os extratos aquosos de raízes e caules (frescos e dessecados) inibiram totalmente a atividade de PLA₂ induzida por veneno de *Crotalus durissus terrificus*. Contudo, não houve inibição significativa para veneno de *Bothrops jararacussu* (Maiorano, Marcussi et al. 2005). Quanto ao edema, somente os extratos de raízes foram eficientes no combate ao edema induzido pelo veneno de *Crotalus durissus terrificus* (inibição em torno de 40%). Por outro lado, os extratos de caule (fresco) e de raízes (frescas ou dessecadas) foram capazes de inibir a hemorragia, promovida por veneno de *Bothrops alternatus*, em camundongos (50% e 80%, respectivamente). Esses extratos foram capazes de inibir de 80 a 95% a atividade hemorrágica de veneno de outras espécies de *Bothrops*. A atividade antitrombolítica também foi avaliada e os extratos das raízes inibiram totalmente a atividade trombolítica induzida pelo veneno de *Crotalus durissus terrificus*, *B. jararacussu*, *B. neuwiedi* e *B. moojeni* (Maiorano, Marcussi et al. 2005).

O extrato aquoso de folhas dessecadas de *M. glomerata* (DER 10:1) foi avaliado quanto à atividade antiofídica em ratas inoculadas com veneno de *Crotalus durissus terrificus*. Os animais foram tratados com soro antiofídico e, por gavagem, com o extrato na dose de 10 mg/Kg, imediatamente após a inoculação do veneno e repetido a cada hora até completar cinco doses (grupo A). Outro grupo foi tratado com soro antiofídico (grupo B). O grupo tratado com soro antiofídico e extrato (A) apresentou edema menos intenso que o grupo controle (C), devido à inibição da PLA₂. Houve um aumento no número de leucócitos, neutrófilos e creatina quinase nos grupos A e B quando comparados com o grupo C (Floriano, Nogueira et al. 2009).

A atividade de um extrato bruto hidroalcoólico (70%) de folhas dessecadas de *M. glomerata* (DER não informada) contra a ação hemorrágica de veneno de *Bothrops jararaca* foi avaliada em ratos. O veneno foi administrado intradermicamente, junto com o extrato (solução salina contendo 15 µg/mL, 12,8 µg/mL, 6,4 µg/mL e 3,2 µg/mL). O efeito do extrato foi avaliado 1, 2 e 3 horas após a administração. Houve redução significativa de células inflamatórias e do edema nas concentrações de 12,8 µg/mL, 6,4 µg/mL e 3,2 µg/mL, após 3 horas. Quanto ao efeito anti-hemorrágico, a melhor ação foi observada, após 3 horas, no grupo que recebeu 12,8 µg/mL do extrato. Os autores sugeriram que o extrato pode bloquear metaloproteínases e, conseqüentemente, inibir a hemorragia (Mourão, Giraldi et al. 2014).

Um outro estudo avaliou um extrato aquoso de folhas de *M. glomerata* (DER 10:1), em ratas inoculadas (i.m.) com veneno de *Bothropoides jararaca*. Os animais foram divididos em 3 grupos: G1: Controle (salina); G2: inoculados com 10 mg/kg do veneno liofilizado e, 6 horas depois, 5 mg/Kg (i.p.) de soro antiofídico. G3: inoculados com 10 mg/kg do veneno liofilizado e, 6 horas depois, 5 mg/Kg (i.p.) de soro antiofídico e três doses de 10 mg/Kg de extrato (gavagem), a cada duas horas após a inoculação do veneno. Os animais foram monitorados 1 h. (T1), 6 h. (T2) e 24 horas (T3), após a inoculação do veneno. Nos tempos T1 e T2, nos grupos G2 e G3, houve um aumento significativo na contagem de leucócitos, neutrófilos e linfócitos, comparados com o G1, que baixaram para valores próximos ao do controle em T3. A análise histopatológica mostrou que o grupo tratado com o extrato (G3) apresentou regeneração da fibra muscular, edema moderado e ausência de hemorragia na região de inoculação, enquanto o grupo que recebeu veneno e soro antiofídico (G2) apresentou edema e hemorragia severos. Os resultados indicaram que o extrato exerceu efeitos anti-inflamatório e anti-hemorrágico (Motta, Nogueira et al. 2017). Outro experimento, utilizando o mesmo protocolo de administração e doses, foi utilizado para avaliar a produção de citocinas pró-inflamatórias. Tanto no grupo tratado com soro antiofídico, quanto no grupo tratado com soro e extrato, não foi observada diferença significativa entre a concentração da citocina interleucina 6 (IL-6) no local de inoculação do veneno quando comparados com o controle. No grupo tratado com o soro e extrato foi observado aumento significativo na concentração de interferon-gama (IFN-g), no T3 (24 horas), indicando que o extrato é eficaz na regeneração das fibras musculares após inoculação desse tipo de veneno. Quanto à interleucina 1b (IL-1b), citocina pró-inflamatória responsável pela resposta aguda em dano tecidual, no grupo tratado com soro e extrato houve um aumento significativo somente no T3, confirmando a atividade anti-inflamatória do extrato (Motta, Sakate et al. 2014).

Atividade antimicrobiana

Um extrato hidroalcoólico (70%) de folhas dessecadas de *M. glomerata* (DER 7:1) e as frações hexânica e acetato de etila foram avaliadas quanto à atividade antimicrobiana frente às cepas *Streptococcus mutans* Ingbritt 1600, *S. mutans* OMZ175, isolados clínicos *S. mutans* P20, *S. mutans* P6 e *S. mutans* D1; *Streptococcus sobrinus*

6715 e isolados clínicos *S. sobrinus* P7, *S. sobrinus* S2 e *S. sobrinus* S17; e *Streptococcus cricetus* HS-6 e os isolados clínicos *S. cricetus* P12, *S. cricetus* S2 e *S. cricetus* S38, agentes etiológicos de cárie dentária. O extrato hidroalcoólico não apresentou atividade contra os isolados clínicos, enquanto a fração hexânica foi ativa contra todas as cepas (Yatsuda, Rosalen et al. 2005).

Um outro estudo avaliou o extrato hidroalcoólico (70%) de folhas dessecadas pulverizadas (850-420 µm) de *M. glomerata* (DER 67:1) frente às espécies *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* e não mostrou atividade significativa (Santana, Brito et al. 2013).

Um extrato hidroalcoólico (70%, proporção droga vegetal: solvente 1:10, DER 2,3:1) e o óleo essencial de folhas *M. glomerata* foram avaliados quanto à atividade frente à *Candida albicans* CBMAI 0475 (ATCC 10231) e não apresentou atividade (Duarte, Figueira et al. 2005). Outros estudos também não puderam mostrar atividade significativa contra cepas de *Candida albicans* (Freitas, Pereira et al. 2014).

Atividade no Sistema Nervoso Central

Um extrato hidroalcoólico (70%) padronizado de folhas dessecadas de *M. glomerata* (proporção droga vegetal: extrato 1:15), obtido por percolação, foi avaliado quanto à atividade neurofarmacológica em camundongos machos. O extrato foi liofilizado e dissolvido em água. Os animais foram tratados com o extrato (200, 300 e 400 mg/kg, p.o.). O extrato não apresentou efeito sedativo relevante, nem foi capaz de alterar a locomoção motora dos animais tratados de forma relevante. O extrato, em todas as doses testadas, parece ter atividade ansiolítica, que foi revertida por flumazenila, o que sugere que o efeito ansiolítico pode ter sido mediado por receptores GABA_A. Na maior dose, o extrato promoveu alterações na coordenação dos animais tratados, bem como um efeito relaxante muscular, que foi maior do que o provocado por diazepam, utilizado como controle positivo. Os efeitos também foram revertidos por flumazenila, indicando o envolvimento de receptores GABA. Testes adicionais sugeriram que o efeito ansiolítico, mostrado pela maior dose do extrato (400 mg), pode ser mediado pela redução dos níveis de glutamato e pelo aumento da concentração de GABA no hipocampo dos camundongos (Santana, Brito et al. 2014).

Extratos brutos hexânico, diclorometanólico e metanólico de folhas frescas de *M. glomerata* (DER não informada) foram avaliados quanto à inibição dos dois subtipos da enzima monoaminoxidase (MAO), MAO-A e MAO-B, utilizando mitocôndrias isoladas de cérebro de ratos. O extrato metanólico, na concentração de 0,1 mg/mL, foi capaz de inibir MAO-A em 42% e MAO-B em 53%. Os extratos hexânico e diclorometanólico apresentaram um baixo potencial de inibição, seletivo para o subtipo MAO-B, de 10% e 27%, respectivamente. Tais resultados indicam uma potencial atividade antidepressiva (Amaral, Arcenio Neto et al. 2003).

Atividade hepatoprotetora

Uma fração rica em polissacarídeos isolados de um extrato aquoso de folhas dessecadas de *M. glomerata* (proporção droga vegetal:solvente 1:50, DER não informada), foi avaliada em um modelo de hepatotoxicidade induzida por tetracloreto de carbono (CCl₄). Os animais foram separados em grupos: G1: controle negativo (água); G2: controle positivo (silimarina, 100 mg/kg); fração (1 mg/kg); fração (10 mg/kg). O tratamento ocorreu por gavagem, 1 vez ao dia, por 7 dias. Uma fração rica em carboidratos foi administrada, p.o., 10 mg/kg/dia e 100 mg/kg/dia, por sete dias. No 6º e 7º dias, a hepatotoxicidade foi induzida pela administração de CCl₄ (2%, 5 mL/kg, i.p.). O pré-tratamento reduziu os níveis plasmáticos de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato transaminase) e ALP (fosfatase alcalina), quando comparado com o veículo. Quanto aos parâmetros de stress oxidativo hepático, o tratamento restaurou a atividade de CAT (catalase) e reduziu os níveis de lipoperoxidação (LPO), e causou um aumento de 108% nos níveis de glutathiona reduzida (GSH) no fígado. A atividade de GST (glutathiona S-transferase) não foi alterada. Quanto aos parâmetros hematológicos e peso dos órgãos, o pré-tratamento não atenuou os efeitos do agente tóxico. Os resultados do tratamento foram semelhantes aos do grupo tratado com silimarina (Chaves, Adami et al. 2020).

Atividade antioxidante

A atividade antioxidante de um extrato hidroalcoólico (70%) padronizado de folhas dessecadas de *M. glomerata* (proporção droga vegetal: extrato 1:15), obtido por percolação, foi avaliada *in vitro* utilizando o modelo de sequestro do radical DPPH e ABTS⁺. O extrato apresentou valor de CI₅₀ (concentração necessária para sequestrar

50%) igual a 138,91 $\mu\text{g/mL}$ e 175,68 $\mu\text{g/mL}$ para DPPH \cdot e ABTS $^{+\cdot}$, respectivamente (Santana, Brito et al. 2014).

Atividade citotóxica

O extrato bruto hidroetanólico (80%) de folhas de *M. glomerata*, obtido por extração por Soxhlet (DER não informada) foi avaliado em células MC7 (câncer de mama) e A549 (câncer de pulmão) (Sarojini, Ramesh et al. 2016, Sarojini, Senthilkumaar et al. 2016), enquanto um extrato aquoso (DER não informada) foi avaliado na linhagem H292 (câncer de pulmão) (Sarojini, Ramesh et al. 2016). Proliferação celular, ciclo celular, sobrevivência clonogênica, apoptose e citotoxicidade foram avaliados. Uma redução significativa do número de células A549 foi observada após o tratamento com 20 $\mu\text{g/mL}$, 30 $\mu\text{g/mL}$ e 40 $\mu\text{g/mL}$ do extrato (Sarojini, Ramesh et al. 2016). Os resultados indicaram que o extrato induz a apoptose dessa linhagem celular. Para as linhagens H292 e MC7, o extrato não exibiu citotoxicidade ou inibiu a proliferação celular nas concentrações avaliadas (10 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$, 30 $\mu\text{g/mL}$ e 40 $\mu\text{g/mL}$) (Sarojini, Ramesh et al. 2016, Sarojini, Senthilkumaar et al. 2016).

3.1.3. Segurança farmacológica

Dados não disponíveis.

3.1.4. Interações farmacodinâmicas

Dados não disponíveis.

3.1.5. Conclusões

Os dados não clínicos disponíveis corroboram o uso tradicional de extratos hidroalcolico (66% e 75% de etanol) e etanólico testados de folhas e partes aéreas de *M. glomerata* como expectorante e broncodilatador (Quadro 4). Os estudos não clínicos encontrados com o extrato aquoso não apresentaram esta atividade. Nenhum dos estudos foi considerado preocupante quanto à segurança do uso.

3.2. Visão geral dos dados farmacodinâmicos disponíveis em relação à(s) droga(s) vegetal(is), preparação(ões) vegetal(is) e respectivos constituintes relevantes

Os estudos disponíveis relatam que a ação broncodilatadora de extratos alcoólicos de *M. glomerata* é devida à atividade miorelaxante (Moura, Costa et al. 2002). Contudo o efeito parece não ser dependente da inibição de receptores muscarínicos ou histamínicos, da ativação de adrenoreceptores B2, liberação de óxido nítrico ou prostanoídes, ou ativação de canais de K⁺ (Moura, Costa et al. 2002). A atividade antiespasmódica também parece ser devida à ação miorelaxante dos extratos etanólicos de *M. glomerata* (Aboy, Ortega et al. 2002), bem como um efeito anti-inflamatório (Santos, Krueger et al. 2006). Cumarina, de forma isolada, não apresentou atividade miorelaxante (Aboy, Ortega et al. 2002), mas apresentou ação anti-inflamatória em processo alérgico promovido por OVA (Santos, Krueger et al. 2006). Não são feitas conclusões sobre os extratos aquosos, por falta de estudos relacionados a esses extratos.

3.3 Visão geral dos dados farmacocinéticos disponíveis em relação à(s) droga(s)/preparação(ões) vegetal(is) e respectivos constituintes relevantes

Discutido no item 4.1.2.

3.4. Visão geral dos dados toxicológicos disponíveis em relação à(s) droga(s) vegetal(is), preparação(ões) vegetal(is) e respectivos constituintes relevantes

3.4.1. Toxicidade de dose única

Um extrato hidroalcoólico (70%), obtido por percolação, de partes aéreas de *M. glomerata* (DER 6,7:1) foi avaliado em camundongos (machos e fêmeas, massa corporal 25-30 g). Para o ensaio, o resíduo seco do extrato foi dissolvido em solução salina e Tween 80. O extrato foi administrado, nas doses de 1000 mg/Kg, 2000 mg/Kg e 3000 mg/Kg. Ocorreu óbito entre as fêmeas (20% na dose 1000 mg/Kg, 40% na dose 2000 mg/Kg e 100% na dose 3000 mg/Kg), após 12 horas, precedido de contorções e taquicardia nos dois primeiros grupos e contorções, taquicardia e piloereção no grupo que recebeu a dosagem mais alta. Tais resultados sugerem que o ciclo estral pode influenciar a toxicidade. A DL₅₀ (dose capaz de matar a metade dos animais) foi calculada em 3000

mg/Kg, considerada segura (Santana, Brito et al. 2013), mas deve ser levado em conta que, considerando somente fêmeas, tal dose foi tóxica para 100% dos animais.

3.3.2. Toxicidade de dose repetida

O extrato hidroalcoólico (90%) das partes aéreas *M. glomerata* (DER não informada) foi administrado por gavagem, a ratos adultos (3,3 g/Kg), 1 vez ao dia, durante 52 dias. Durante o experimento não foram observados óbitos, alteração locomotora, piloereção ou quaisquer outros sinais clínicos de toxicidade. Não houve perda de peso significativa ou alterações no consumo de alimento. O peso dos órgãos não apresentou alterações significativas em comparação com o grupo controle (Sa, Leite et al. 2003). Em outro estudo, utilizando o mesmo tipo de extrato e a mesma dose, o efeito de *M. glomerata* foi avaliado em ratos imaturos. No início do tratamento, os órgãos reprodutivos dos ratos não estavam completamente desenvolvidos, mas, ao final do tratamento (90 dias), os ratos estavam totalmente desenvolvidos e sexualmente maduros. O extrato foi administrado aos ratos por gavagem. Ao final do experimento, não foi observado qualquer sinal de toxicidade, como alterações motoras, piloereção e redução de peso. O tratamento não produziu efeitos indesejáveis nos órgãos vitais (fígado, rins, pulmão, cérebro e glândula pituitária) (Sa, Leite et al. 2010).

Um extrato hidroalcoólico (70%) de partes aéreas de *M. glomerata*, (1,44 mg/mL de cumarina, DER5:1), foi avaliado quanto à exposição subcrônica, em camundongos, por 30 dias. Os animais foram divididos em: G1 (controle) água; G2: extrato adicionado à água, fornecida aos animais *ad libitum*. Os animais foram sacrificados e o tecido hepático foi utilizado para a avaliação bioquímica de glutatona, malonaldeído e vitamina E. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os animais tratados com o extrato e o grupo controle. Ainda, nenhuma diferença foi observada no peso dos animais, indicando que o extrato não interferiu na ingestão (Barbosa, Morais et al. 2012).

Em outro experimento, um extrato hidroalcoólico (70%), obtido por percolação (DER 1:15 p/v) foi avaliado em camundongos (machos e fêmeas). Para o ensaio, o resíduo seco do extrato foi dissolvido em solução salina e Tween 80. O extrato, nas doses de 200 mg/Kg, 300 mg/Kg, 400 mg/Kg, 500 mg/Kg, 1000 mg/Kg e 2000 mg/Kg foi administrado aos animais (p.o.), durante 30 dias. Não foram observadas alterações na massa corpórea dos animais. Nenhum sinal de toxicidade foi observado nas doses de 200-1000 mg/Kg.

No grupo tratado com 2000 mg/Kg, as fêmeas apresentaram contorções e taquicardia após 12 horas. Ainda, nos grupos tratados com 1000 e 2000 mg/Kg ocorreu óbito, após 12 horas, em fêmeas (20% e 40%, respectivamente). Os parâmetros bioquímicos foram avaliados somente nos grupos que receberam as doses diárias de 200 mg/Kg, 300 mg/Kg e 400 mg/Kg. Não houve alteração na concentração sanguínea da maioria dos parâmetros bioquímicos (glicose, proteínas totais, AST, ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina direta e indireta), em comparação com o grupo controle. Quanto à creatinina, no grupo que recebeu a maior dose, houve um aumento de 60%, enquanto as menores doses não produziram alterações significativas. Quanto aos níveis de ureia e ácido úrico, houve redução significativa de 29,3-62,7% e 34,1%, respectivamente. Houve uma redução de cerca de 30% quanto aos níveis de colesterol e triglicerídeos. Não foi observada qualquer alteração significativa em comparação com o grupo controle quanto aos achados histológicos. O extrato pode ser considerado seguro com base nos resultados (Santana, Brito et al. 2013). Os mesmos resultados foram publicados pelos autores em ano subsequente (Santana, Brito et al. 2014).

O extrato fluido hidroalcoólico (66,6%) de folhas dessecadas de *M. glomerata* [DER 1:2 (p/v), cumarina 1,69 mg/mL) e o extrato aquoso liofilizado (proporção droga vegetal: solvente 1:10, DER não informada, cumarina 0,38 mg/mL)] foram avaliados quanto à ação frente à pneumonite alérgica, induzida por OVA, em camundongos. Os animais foram tratados por gavagem e receberam dose equivalente à dose utilizada tradicionalmente por humano adulto, multiplicada por 10. O tecido pulmonar foi analisado após sete dias de tratamento. A análise histopatológica do pulmão dos animais tratados com o extrato liofilizado mostrou uma acentuada vasodilatação, causando estase sanguínea. O quadro hemorrágico também foi observado nos animais tratados com ácido o-cumárico e com cumarina. Tais achados não foram encontrados no grupo que recebeu o extrato hidroalcoólico, sugerindo que compostos presentes nesse extrato podem ter exercido uma ação protetora (Santos, Krueger et al. 2006).

Uma fração rica em polissacarídeos, de um extrato aquoso de folhas dessecadas de *M. glomerata* (DER 1:50 p/v) foi administrada, p.o., 10 mg/kg/dia e 100 mg/kg/dia por sete dias em camundongos. O tratamento não promoveu alterações hepáticas quando comparado com o grupo controle. Não houve alterações nas enzimas plasmáticas (ALT, AST e ALP), na atividade de CAT e GST e na lipoperoxidação. Houve aumento nos

níveis de GSH em 65%, quando comparado com o grupo controle, bem como nos níveis de ureia plasmática (32%) (Chaves, Adami et al. 2020).

3.3.3. Genotoxicidade

A fração diclorometanólica (DER 357:1) do extrato hidroalcoólico de folhas frescas de *M. glomerata* (DER 62,5:1), nas concentrações de 1 µg/mL, 10 µg/mL e 90 µg/mL, não promoveu qualquer efeito sobre DNA (utilizando, como modelo, a lise alcalina do plasmídeo DNA pUC 9.1) e nem alterou os efeitos de cloreto estano e benzoato de sódio no DNA (Moura, Costa et al. 2002).

Dois extratos de folhas de *M. glomerata* foram avaliados, *in vitro*, quanto ao potencial de induzir danos genéticos: extrato aquoso - obtido por infusão (DER 1:20 p/v) e extrato hidroalcoólico (80%), obtido por maceração (DER 1:5 p/v, cumarina 1500 µg/mL). No ensaio cometa, o infuso (concentração de cumarina 27,26 µg/mL) não induziu, significativamente, dano ao DNA na concentração de 10 µL/mL, mas, nas concentrações maiores [20 e 40 µL/mL, doses correlacionadas a 100% e 200% da ingestão diária recomendada (IDR), respectivamente, ou seja, 1 e 2 mg de droga vegetal por mililitro de preparação] apresentou genotoxicidade dose-dependente. O extrato hidroalcoólico não foi estatisticamente diferente do controle nas doses de 2,5 e 5 µL/mL, mas, nas maiores doses (10 e 20 µL/mL, equivalentes a 200% e 400% da IDR), apresentou genotoxicidade. Quanto ao ensaio de micronúcleos (MN), a infusão, na maior dose (40 µL/mL), induziu um aumento significativo do número de células com MN. Todos os outros tratamentos não apresentaram qualquer potencial mutagênico (Costa, Diniz et al. 2008).

Um extrato hidroalcoólico (70%) de partes aéreas de *M. glomerata*, (1,44 mg/mL de cumarina, DER 5:1), foi avaliado quanto ao efeito na mutagenicidade provocada pela doxorrubicina (DXR) em camundongos. O teste foi realizado por 30 dias. Os animais foram divididos em quatro grupos: G1 (controle) água; G2: extrato (dose não informada) adicionado à água; G3: DXR (90 mg/Kg, i.p., no 29º dia); G4: extrato adicionado à água (dose não informada) + DXR (90 mg/Kg, i.p., no 29º dia). Amostras de sangue foram obtidas 24 horas após a injeção de doxorrubicina. No teste de micronúcleos, o extrato (G2) não teve qualquer efeito significativo nos níveis de eritrócitos policromáticos

micronucleados. Contudo, no grupo G4, houve uma significativa potencialização do efeito da mutagenicidade induzida pela doxorrubicina (G3) (Barbosa, Morais et al. 2012).

Dalla Nora e cols. (2010) avaliaram o efeito genotóxico de dois extratos aquosos de folhas dessecadas de *M. glomerata*, obtidos por infusão, nas concentrações de 4 g/L (DER 1:250 p/v) e 16 g/L (DER 1:62,5 p/v), utilizando, como modelo, o ciclo celular da cebola (*Allium cepa*). Ambos os extratos inibiram a divisão celular em *A. cepa*, indicando uma ação antiproliferativa, e promoveram aberrações cromossômicas significativas, indicando potencial genotóxico (Dalla Nora, Pastori et al. 2010).

Extratos (DER não informada) de folhas de *M. glomerata* obtidas de cultivo convencional (CC) e cultivo orgânico (CO) foram avaliadas, *in vitro*, quanto ao potencial genotóxico. O extrato aquoso foi obtido por maceração das folhas dessecadas, as quais foram extraídas por água em ebulição por duas vezes, em intervalo de 24 horas entre cada extração. O extrato aquoso foi então liofilizado. O ensaio cometa foi realizado com sangue periférico de voluntários saudáveis, após 2, 6, 12 e 24 horas de exposição aos extratos (doses não informadas). Após 2 horas, a exposição aos extratos, em todas as concentrações, não promoveu alterações com diferença significativa do controle. Após 6 horas de exposição, CC, na maior dose, promoveu danos ao DNA em intensidade significativamente diferente do controle e CO. Após 24 horas, o extrato CO promoveu menos danos ao DNA, quando comparado com o controle. Quanto à viabilidade celular, nenhum dos extratos, nas diferentes concentrações, diferiu do controle de forma significativa. Os resultados antagônicos mostrados por CC e CO sugeriram que os achados obtidos com a amostra CC pode ser devido, ao menos em parte, a possíveis contaminações durante o cultivo convencional (Santos, Turra et al. 2019).

3.3.4. Carcinogenicidade

Dados não disponíveis.

3.3.5. Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

O extrato hidroalcoólico (90%) das partes aéreas *M. glomerata* (DER não informada), na dose de 3,3 g/Kg (equivalente a 600 vezes a dose humana) foi administrado, por gavagem, a ratos adultos durante o ciclo espermatogênico, uma vez ao

dia, durante 52 dias. Não houve diferença significativa na proporção de espermatozoides normais e anormais entre os ratos tratados e o grupo controle, nem na concentração de testosterona sérica, indicando que não houve atividade antifertilidade durante a administração do extrato (Sa, Leite et al. 2003).

Em outro estudo, utilizando o mesmo tipo de extrato e a mesma dose, o efeito de *M. glomerata* na fertilidade foi avaliada em ratos imaturos. No início do tratamento, os órgãos reprodutivos dos ratos não estavam completamente desenvolvidos, mas, ao final do tratamento (90 dias), os ratos estavam totalmente desenvolvidos e sexualmente maduros. O extrato foi administrado aos ratos, por gavagem. Não foi observado qualquer sinal de toxicidade, nem no sistema reprodutivo, nem nas glândulas sexuais acessórias ao final do experimento. A análise histológica não mostrou qualquer alteração estrutural no epitélio seminífero dos testículos dos animais tratados. O epidídimo, tanto do grupo controle quanto do grupo tratado, apresentou epitélio normal com espermatozoides normais. A concentração da testosterona sérica foi avaliada no 91º dia e não foi estatisticamente diferente entre os animais tratados e o grupo controle. Os resultados mostraram que não houve qualquer toxicidade ao sistema reprodutivo e ao sistema endócrino relacionado, resultando na produção de androgênio e secreção de gametas normais (Sa, Leite et al. 2010). Infelizmente, por não ser informada a DER e por não ter sido preparado com a mesma parte da planta prevista para a monografia de registro simplificado, esses dados não podem ser utilizados para avaliação da toxicidade reprodutiva.

Outro estudo, utilizando extrato hidroalcoólico (70%) das partes aéreas *M. glomerata* (DER não informada), na dose de 3,3 g/Kg (equivalente a 600 vezes a dose para humanos) foi administrado por gavagem, a ratos adultos, uma vez ao dia, durante 52 dias. Em um grupo tratado e um grupo controle, cada animal foi acasalado com duas fêmeas não tratadas no período correspondente à segunda e à oitava semana de tratamento. Em outro grupo tratado e outro grupo controle, os animais foram acasalados com fêmeas não tratadas uma semana antes do início do tratamento e uma semana após o tratamento. O extrato não interferiu na libido e conseqüentemente, não interferiu no acasalamento dos animais tratados. Da mesma forma, a gestação, os índices de perda na pré-implantação, implantação e reabsorção, bem como o número de corpo lúteo, implantes e reabsorção nas fêmeas acasaladas não diferiram significativamente daquelas do grupo controle. O número de ninhadas das fêmeas acasaladas uma semana antes do

tratamento e uma semana após o tratamento não foi estatisticamente diferente, nem quando comparado com o grupo controle, nem em relação ao número de machos e fêmeas. O desmame também não diferiu entre os grupos e o controle. O índice de reabsorção, que é relacionado a mortes embrionárias e pode ser usado para medir mutações letais dominantes, não foi significativamente alterado nas fêmeas acasaladas com os animais tratados. Os resultados sugeriram que o extrato, na dose avaliada, não apresentou genotoxicidade para as células germinais, não causou morte de embriões e não afetou seu desenvolvimento e fixação no útero (Sá, Leite et al. 2006).

A ação de um extrato hidroalcolólico (65%) comercial (DER não informada) em ratas prenhas normotensas e hipertensas foi avaliada. No experimento, 400 mg do extrato foram ressuspensos em água, e administrados aos animais, por gavagem, no primeiro, quinto, décimo e décimo quinto dias de gestação. Os fetos foram avaliados no 18º dia após a gestação. Não foram observadas alterações anatômicas nos fetos de todos os grupos, o que indica que o extrato não alterou o desenvolvimento embrionário. Da mesma forma, não houve alteração hepática. Contudo, nos grupos experimentais, foi observada presença de monócitos e linfócitos na veia centrolobular, sendo observado, nos grupos tratados, uma menor concentração de monócitos. A presença dessas células no lume da veia centrolobular corrobora a ausência de toxicidade fetal (Sguarezi, Gonçalves et al. 2017). Outro estudo avaliou um extrato seco de *M. glomerata* (DER não informada) em ratas normo e hipertensas. Os autores concluíram que achados anormais referentes a vasodilatação e hipotensão não foram promovidos pelo extrato, mas sim pela condição de hipertensão. O extrato não mostrou possibilidade de teratogenicidade. A análise histológica não mostrou alterações significativas em comparação com o grupo controle. A redução do peso dos ratos hipertensos, fetos e placentas foi determinada pela hipertensão e não pelo extrato (Fulanetti, Camargo et al. 2016). Esses estudos também não apresentam as informações necessárias para caracterização do extrato, no primeiro caso, qual a relação da dose testada com a humana e, no segundo caso, qual a parte da planta, o tipo de extrato e o DER.

3.3.6. Tolerância local

Nenhum dado disponível.

3.3.7. Outros estudos especiais

Nenhum dado disponível.

3.3.8. Conclusões

A documentação disponível mostra o uso de *M. glomerata* como droga vegetal, pode ser administrado quer como infuso, quer como decocto, não tendo sido identificados sinais preocupantes quanto à segurança clínica, quer na literatura consultada, quer em sistemas de farmacovigilância, dentre a literatura consultada.

Com base nos dados disponíveis em estudos não clínicos, extratos hidroalcoólicos de *M. glomerata* parecem ser seguros, no que se refere a toxicidade aguda e em doses repetidas. Um único caso, no qual foram testadas doses muito altas de extrato, mostrou efeitos tóxicos em ratas.

Não há dados conclusivos sobre extratos aquosos quanto à toxicidade aguda e de dose repetida.

3.4. Conclusões gerais sobre os dados não clínicos

Apesar dos dados não clínicos disponíveis relacionados a várias atividades de folhas e partes aéreas de *M. glomerata*, uma correlação direta de diversos desses resultados pode não ser possível. Contudo, há resultados relevantes que embasam o uso tradicional de extratos hidroalcoólicos de folhas de *M. glomerata* como expectorante e broncodilatador. Para extratos aquosos, obtidos por infusão ou decocção, o único trabalho obtido não mostrou qualquer ação significativa no que se refere a efeito miorreaxante. Dados específicos sobre farmacocinética não são disponíveis. Quanto à interação, devido à presença de cumarina e derivados, o uso concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais e anticoagulantes não é recomendado. Testes de ação carcinogênica não foram encontrados. Os resultados de testes de genotoxicidade referem-se a estudos preliminares nos quais pode ser observado efeito genotóxico em extratos aquosos, mas em concentração maior que a usualmente recomendada. O estudo realizado de micronúcleo em roedores, proposto no Guia 22/2019 (ANVISA 2019) como opção para confirmação de genotoxicidade, mostrou-se negativo. Estudos existentes sobre extratos hidroetanólicos, nas concentrações usuais humanas, não apresentaram efeito genotóxico.

Os dados de toxicidade reprodutiva encontrados na literatura dão a entender que extratos hidroalcoólicos de *M. glomerata*, nas doses e duração de tratamento testadas, podem ser considerados seguros, porém, não são dadas as informações necessárias para caracterização desses extratos ou das doses utilizadas, como anteriormente descrito.

4. Dados clínicos

4.1. Farmacologia clínica

4.1.1. Visão geral dos dados farmacodinâmicos em relação à(s) droga(s)/preparação(ões) vegetal(is) incluindo dados dos constituintes relevantes

Dados não disponíveis.

4.1.2. Visão geral dos dados farmacocinéticos em relação à(s) droga(s)/preparação(ões) vegetal(is) incluindo dados dos constituintes relevantes

O uso da cumarina é reportado de longa data, e por esse motivo, diversos estudos foram conduzidos com o objetivo de compreender o seu comportamento no organismo (Cohen, 1979). Uma vez absorvida, após a ingestão por via oral em humanos, apenas 2 a 6 % da cumarina ingerida atingem a circulação sistêmica na sua forma intacta, sendo rapidamente transformada a 7-hidroxicumarina em metabolismo de primeira passagem, através de um citocromo P450 específico (CYP2A6), atingindo o pico da concentração plasmática 30 min. após a ingestão (Leonart et al., 2017). A 7-hidroxicumarina é considerada o principal metabólito *in vivo* da cumarina, e alguns estudos apontam que essa substância é o fármaco efetivo, enquanto sua precursora, a cumarina, apenas um pró-fármaco (Hoult, Payá, 1996). Logo, modelos *in vitro* para o estudo da segurança do guaco não parecem os mais adequados para representar o comportamento no organismo humano, uma vez que o extrato ou solução de guaco adicionado ao meio celular alvo do teste contém moléculas que não sofrem biotransformação pelo organismo humano (Bertol, 2022).

No trabalho publicado por Gasparetto e colaboradores em 2012, os autores discutem as diferenças entre o metabolismo da cumarina, principal marcador relatado do guaco, nas espécies de ratos e camundongos em relação à humana. Considerando as

diferenças apresentadas pelos autores, deve-se ter cautela ao extrapolar os resultados observados frente à avaliação da segurança em modelos animais para o organismo humano. Enquanto em ratos e camundongos a cumarina, introduzida por via oral, sofre biotransformação pela via da 3,4-epoxidação, o que leva à formação de compostos tóxicos, em humanos, a via majoritária de metabolização é a 7-hidroxilação, com a formação de 7-hidroxicumarina que é facilmente excretada pela urina, o que foi confirmado por estudos farmacocinéticos (Gasparetto *et al.*, 2012). Assim, os metabólitos gerados pelos organismos animais e que promovem as ações tóxicas e/ou farmacológicas não são necessariamente os mesmos que os observados no organismo humano quando o guaco é administrado.

Recentemente, Gasparetto e colaboradores realizaram um estudo farmacocinético da cumarina e da 7-hidroxicumarina em humanos. Este estudo levou à conclusão de que a administração do xarope de guaco, na posologia do medicamento estudado (5 mL, 3 vezes ao dia), não proporciona níveis plasmáticos suficientes de cumarina e 7-hidroxicumarina para que isoladamente possam promover o efeito broncodilatador (Gasparetto, 2013).

4.2. Eficácia clínica

De acordo com Amaral e cols. (2006), um ensaio clínico mostrou que o infuso de *M. glomerata* (5, 10 e 15 g da droga vegetal em 200 mL de água) apresentou ação broncodilatadora inequívoca e efeito antitussígeno evidente (Amaral, Rodrigues et al. 2006), porém, não foram fornecidas informações detalhadas sobre o desenho do estudo.

Um extrato hidroalcoólico de *M. glomerata*, sob a forma de xarope (10% v/v) foi avaliado em 20 pacientes apresentando asma persistente, leve ou moderada, em um estudo randomizado, controlado. Os pacientes receberam três intervenções, em três dias diferentes: 1) 15 mL de xarope de *M. glomerata* e 4 jatos de solução salina em spray; 2) 4 jatos de solução de salbutamol 100 mg e 15 mL de xarope base; 3) 15 mL de xarope base e 4 jatos de solução salina em spray. Após 24 horas (*washout*), os pacientes receberam uma nova rodada de tratamento. Os resultados indicaram que o xarope e o placebo não mostraram diferenças significativas, enquanto o tratamento com salbutamol levou a resposta positivas, com efeito broncodilatador. Deste modo, não foi observado efeito broncodilatador nos pacientes tratados com o extrato de *M. glomerata* testado

(Garcia, Leonart et al. 2020). Contudo, é importante notar que foram utilizadas duas formas farmacêuticas e duas vias de administração muito distintas (xarope e spray) e, talvez, a comparação possa ter sido prejudicada, assim como também pelo pequeno número de participantes.

4.2.1. Estudos de dose resposta

Dados não disponíveis.

4.2.2. Estudos clínicos (estudos de caso e testes clínicos)

Conforme já detalhado no item 4.2, *M. glomerata* foi selecionada para o primeiro elenco de espécies a serem avaliadas pelo “Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais” da Central de Medicamentos (CEME) (Amaral, Rodrigues et al. 2006), criado em 1982 (Sousa 2017). De acordo com Amaral e cols. (2006), um ensaio clínico mostrou que o infuso de *M. glomerata* (5, 10 e 15 g da droga vegetal em 200 mL de água) foi seguro, com ação broncodilatadora inequívoca e efeito antitussígeno evidente (Amaral, Rodrigues et al. 2006). Contudo, os autores não forneceram dados adicionais, tais como o número de indivíduos envolvidos, duração do estudo e controles utilizados.

Quadro 5. Estudos clínicos com *M. glomerata*

Estudo	Tipo de estudo	Produto(s) testado(s)	Sujeitos	Crítérios de inclusão	Resultados	Análise estatística	Comentários
Avaliação da eficácia terapêutica de <i>M. glomerata</i> em doenças respiratórias (Amaral, Rodrigues et al. 2006)	Delineamento, tipo e duração do estudo não disponíveis	Infuso de <i>M. glomerata</i> (5, 10 e 15 g da droga vegetal em 200 mL de água), via oral. Duração do tratamento não disponível	Dados referentes a número de sujeitos, idade, gênero, desistências não disponíveis	Não disponíveis	Ações expectorante, broncodilatadora e antitussígena confirmadas	Não disponível	<i>Apesar de haver poucos dados disponíveis, o estudo fez parte de um programa governamental e gerou um relatório (parecer Técnico 07/90 (Amaral, Rodrigues et al. 2006).</i>
Avaliação da eficácia terapêutica de <i>M. glomerata</i>	Randomizado, duplo-cego, <i>cross-over</i>	Xarope contendo 10% de extrato hidroalcolólico de	12 voluntários, com idade média de 29 anos e índice de massa corporal igual a	Quadro de asma leve ou moderada	Ações expectorante, broncodilatadora e antitussígena não confirmadas	Significância foi considerada	<i>A comparação foi realizada entre duas formas farmacêuticas distintas. Dessa</i>

em asma leve	e unicêntrico	<i>M. glomerata</i> , via oral. Salbutamol (100 mg), sob a forma de spray nasal. Duração do tratamento de três dias	23,85. Dados sobre o gênero, não disponíveis			a para $p < 0,5$	<i>forma, a análise pode ter sido prejudicada.</i>
--------------	---------------	---	--	--	--	------------------	--

4.3. Estudos clínicos em populações especiais (ex. idosos e crianças)

Nenhum dado disponível.

Não foi encontrado nenhum estudo em populações especiais, buscando-se na literatura, apenas uma referência (ITF 2008) cita o uso infantil e esta literatura foi publicada há menos de 30 anos, conforme disponível no Quadro 2. Deste modo, não foram encontrados dados suficientes para o uso infantil da espécie.

De modo a complementar informações sobre o uso infantil da espécie, a Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (ABIFISA) apresentou um relatório de opinião especializada, conforme previsto na Instrução Normativa (IN) 4/2014. O relatório foi elaborado por quatro especialistas reconhecidos nacionalmente, com o intuito de demonstrar o uso infantil das espécies *Mikania glomerata* e/ou *Mikania laevigata*, na forma de xarope, de uso oral. A alegação de uso informada seria como expectorante e broncodilatadora nos quadros de tosse.

De acordo com o documento apresentado:

“Concentração da droga vegetal ou relação droga: derivado (RDE):

Para a espécie M. glomerata:

Xarope a 10% v/v contendo tintura (RDE 1:5) p/v: RDE final 1:50

Xarope a 2% v/v contendo extrato fluido (RDE 1:1): RDE final 1:50

Edulito a 10% v/v contendo tintura (RDE 1:5) p/v: RDE final 1:50

Tintura: Pesar 200 g de folhas secas rasuradas e colocar em frasco de vidro âmbar; em seguida adicionar 1000 mL de etanol a 70%, tampar bem o frasco e deixar a planta em maceração por 7 dias, agitando o frasco diariamente. Após esse período, filtrar em papel de filtro e envasar em frasco de vidro âmbar. Armazenar em locais frescos e ao abrigo da luz. Validade de 2 anos após o acondicionamento.

Extrato fluido: A partir de 1,0 kg de folhas secas rasuradas, preparar o 1,0 L de extrato fluido por percolação conforme descrito na Farmacopeia Brasileira. Após esse período, filtrar em papel de filtro e envasar em frasco de vidro âmbar. Armazenar em locais frescos e ao abrigo da luz. Validade de 2 anos após o acondicionamento.

Tempo de uso da forma farmacêutica padronizada a base de M. glomerata, por faixa etária: Sete a dez dias para todas as faixas etárias.

Crianças de 1 a 4 anos – 2,5 mL, 3 vezes por dia, por 7 a 10 dias.

Crianças de 4 a 12 anos – 5,0 mL, 3 vezes por dia, por 7 a 10 dias.

Adolescentes acima de 12 anos e adultos – 10 mL, 3 vezes por dia, por 7 a 10 dias.

Estimativa de número de pacientes tratados com as referidas formas farmacêuticas de M. glomerata: centenas a milhares de pacientes ao longo de 40 anos.”

Os dados apresentados podem auxiliar na comprovação de uso da espécie para crianças, porém, não são suficientes sozinhos para demonstrar a segurança e eficácia ou efetividade. De acordo com a IN 4/2014: “No caso da tradição de uso ser mantida oralmente, pode ser apresentado, como parte da documentação de comprovação de continuidade de uso, o relatório de opinião especializada. O Relatório de opinião especializada nunca será considerado como única fonte de comprovação de continuidade de uso seguro.”.

Como não há outros dados documentados que demonstrem o uso seguro e efetivo de insumos ativos obtidos da espécie por 30 anos para uso infantil, o relatório de opinião especializada não pode ser utilizado como a única fonte. Deste modo, de acordo com o previsto na legislação sanitária, não há ainda dados suficientes disponíveis para padronização do uso infantil irrestrito da espécie *M. glomerata*. Os dados apresentados são de grande relevância e poderão ser utilizados de modo adicional tão logo surjam novos estudos ou publicações sobre derivados da espécie para o uso infantil.

4.4. Conclusões gerais sobre a farmacologia e a eficácia clínica

Na literatura consultada foram encontrados dois estudos clínicos: um estudo com infuso de folhas de *M. glomerata* e um estudo com xarope contendo extrato hidroalcolólico de folhas de *M. glomerata*. Os resultados são controversos. Para o infuso, as ações broncodilatadora, expectorante e antitussígena foram confirmadas, embora não

se tenha informações disponíveis para avaliar o poder deste estudo, enquanto o xarope contendo o extrato hidroalcólico não apresentou atividade.

5. Segurança/Farmacovigilância clínica

5.1. Visão geral dos dados toxicológicos/segurança dos testes clínicos em humanos

Os dados dos estudos clínicos encontrados, embora bastante preliminares, indicaram inocuidade e segurança das preparações testadas. Não foram encontrados, na literatura pesquisada, muitos relatos de farmacovigilância ou dados de intoxicação a partir do uso de produtos contendo *M. glomerata* e suas preparações.

5.2. Exposição ao paciente

Além da presença no mercado e dos dados de estudos, não há dados concretos sobre a exposição ao paciente. De acordo com Balbino e Dias (2010), duas notificações de efeitos adversos foram enviadas à Anvisa: a primeira referiu-se à ocorrência de petéquias em uma criança de 7 anos após a ingestão de xarope contendo *M. glomerata*. A segunda referiu-se a uma reação alérgica desenvolvida após a ingestão de uma associação de *M. glomerata*, *Myroxylon balsamum* e *Cephaelis ipecacuanha* (Balbino and Dias 2010).

Assim, se os pacientes com intolerância conhecida a *M. glomerata*, ou plantas da família Asteraceae, forem excluídos, o uso tradicional é possível se a administração seguir as instruções especificadas na monografia.

Estudo clínico Fase I conduzido com soluções orais de *M. glomerata* e *M. laevigata* monitorou 19 voluntários por um período de 42 dias. Durante 14 dias, os voluntários fizeram uso da solução oral de uma das espécies, passando posteriormente para o uso da solução oral da outra espécie por mais 14 dias, com um período de 7 dias de *washout* entre a troca da medicação de uma espécie para a outra. O regime posológico adotado foi de 15 mL, 2 vezes ao dia nos primeiros 7 dias, e depois 30 mL, 2 vezes ao dia nos 7 dias seguintes. As doses administradas de cada marcador do guaco monitorado no estudo estão indicadas na Tabela 1 (Bertol, 2022).

Tabela 1 – Quantidades diárias dos metabólitos secundários administradas aos voluntários

ESPÉCIE	POSOLOGIA	METABÓLITO (mg/dia)				
		AC	AD	OC	CU	CA
<i>M. glomerata</i>	15 mL – 2 x	1,856	4,397	0,000	0,106	1,888
<i>M. laevigata</i>	15 mL – 2 x	0,719	0,254	0,310	3,595	1,418
<i>M. glomerata</i>	30 mL – 2 x	3,713	8,793	0,000	0,213	3,777
<i>M. laevigata</i>	30 mL – 2 x	1,438	0,507	0,621	7,190	2,835

LEGENDA: AC – ácido clorogênico; AD – ácido 3,5 dicafeoilquínico; OC. – ácido o-cumárico; CU – cumarina; CA – ácido caurenóico; N.A. – Não aplicável.

No estudo foram monitorados eventos adversos relatados, pressão arterial, parâmetros hematológicos e bioquímicos no sangue dos voluntários.

De forma geral, o estudo concluiu que ambas as espécies são seguras para uso humano dentro da posologia adotada para o estudo. As modificações observadas nos parâmetros avaliados, quando correlacionadas ao uso dos medicamentos, foram consideradas como seguras e toleráveis (Bertol, 2022).

5.3. Eventos adversos, eventos adversos graves e óbitos

Estudo clínico de Fase I conduzido com soluções orais das espécies *M. glomerata* e *M. laevigata* não encontrou eventos adversos e eventos adversos graves correlacionados ao uso do medicamento para os sistemas monitorados: neurológico, pele, musculoesquelético, gastrointestinal e cardiovascular (Bertol, 2022).

5.4. Achados laboratoriais

O estudo clínico Fase I conduzido por Bertol, em 2022, apresenta o monitoramento para hemograma completo, coagulograma, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, creatinina, ureia, albumina, proteína total, glicemia, colesterol, triglicerídeos, sódio e potássio no sangue dos voluntários do estudo. Além disso, foram monitoradas a pressão arterial sistólica e diastólica dos indivíduos.

Para a espécie *M. glomerata*, diferente do previamente reportado, não foram encontrados efeitos sobre os fatores de coagulação do sangue, o que demonstrou que a formulação estudada não apresentou ação anticoagulante em humanos. Também não foram encontrados efeitos significativos do uso do medicamento sobre os marcadores da função hepática monitorados e pressão arterial.

Para a espécie *M. laevigata*, de igual forma não foi identificado efeito anticoagulante da espécie no sangue dos voluntários estudados, além da ausência de efeitos sobre a pressão arterial dos voluntários. Entretanto, foram observados um maior número de efeitos sobre os parâmetros hematopoiéticos e da função hepática monitorados em relação à espécie *M. glomerata*. Os efeitos foram associados ao uso da medicação, entretanto não foram mudanças que levaram a uma alteração significativa nos resultados laboratoriais desses parâmetros em relação aos valores de referência para indivíduos saudáveis (Bertol, 2022).

5.5. Segurança em populações e situações especiais

O uso é contraindicado durante a gestação, lactação e para menores de 12 anos, devido à falta de dados adequados que comprovem a segurança nessas situações. O uso de preparações contendo etanol em concentração acima da considerada segura é especialmente contraindicado para menores de 18 anos, gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação (BRASIL, 2021).

5.5.1. Uso em crianças e adolescentes

Não foram encontradas informações completas conforme previsto na legislação sanitária que comprovem o uso tradicional ou estudos clínicos em crianças.

5.5.2. Contraindicações

Pacientes em tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais ou anticoagulantes orais, devido à presença de cumarina em *M. glomerata* (Knijff-Dutmer, Schut et al. 2003). Devido à falta de dados que comprovem a segurança, o uso dos extratos aquoso e hidroalcoólico é contraindicado para gestantes, lactantes e para menores de 12 anos (BRASIL 2018). Os extratos hidroalcoólicos, devido ao teor alcoólico, são

contraindicados, além de gestantes, lactantes e menores de 18 anos, para alcoolistas e diabéticos.

5.5.3. Advertências e precauções especiais de uso

Não usar por mais de 15 dias consecutivos, o tratamento pode ser repetido, se necessário, após intervalo de 5 dias (BRASIL, 2021).

5.5.4. Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

O extrato hidroalcoólico (70%) de partes aéreas de *M. glomerata*, (1,44 mg/mL de cumarina, DER 5:1), potencializou o efeito mutagênico induzido pela doxorrubicina em camundongos machos (Barbosa, Morais et al. 2012). Dessa forma, apesar da inexistência de dados em humanos, deve haver cautela no uso concomitante de *M. glomerata* e doxorrubicina. Metoxisaleno pode inibir a metabolização de cumarina presente no IFAV (Mäenpää, Juvonen et al. 1994).

Não utilizar em caso de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais, nem simultaneamente a anticoagulantes, pois as cumarinas podem potencializar esses efeitos e antagonizar a atividade da vitamina K. As saponinas presentes em *M. glomerata* aumentam a absorção da naftoquinona lapachol, princípio ativo de *Handroanthus impetiginosus* (BRASIL, 2021).

5.5.5. Fertilidade, gravidez e lactação

Os estudos não clínicos disponíveis não são suficientes para suportar uso na fertilidade, gravidez ou lactação.

5.5.6. Sobredosagem

Pode causar vômitos e diarreia quando utilizado além da dose recomendada (Martins, Castro et al. 2000). A frequência não é conhecida.

Doses acima das recomendadas, assim com o uso prolongado de extrato de guaco, podem provocar vômito, diarreia e taquicardia (BRASIL, 2021).

5.5.7. Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da capacidade mental

Dados não disponíveis.

5.5.8. Segurança em outras situações especiais

Dados não disponíveis.

5.6. Conclusões gerais sobre segurança clínica

Com base nos três estudos clínicos disponíveis, tinturas, extratos aquosos (infusão) e hidroalcóolicos de folhas de *M. glomerata* não apresentam toxicidade significativa quando utilizados na posologia, na via de administração e para as indicações terapêuticas testadas.

6. Conclusões gerais (Avaliação do risco-benefício)

Estudos clínicos para as preparações de *M. glomerata* são escassos e, dessa forma, o uso como medicamento fitoterápico, de acordo com a RDC nº 26/2014 não pode ser aplicado.

O uso tradicional das folhas de *M. glomerata* tem sido documentado em diversos artigos e livros, com indicações consistentes com os dados referentes a experimentos, realizados com certos extratos, como o etanólico, farmacológicos *in vivo* e *in vitro*, e substanciado pela presença em produtos no mercado brasileiro, embora estes produtos não tenham 30 anos de comercialização. Além disso, estudos pré-clínicos mostraram a segurança quanto à genotoxicidade de extratos aquosos e hidroalcóolicos, além de dados de segurança aguda e subcrônica de extratos hidroalcóolicos, como anteriormente detalhado. Assim, para extratos hidroalcóolicos e aquosos citados, os requisitos para o uso tradicional foram atendidos, de acordo com a RDC nº 26/2014, a saber, utilização por mais de 30 anos, sem relatos de genotoxicidade para os seguintes insumos farmacêuticos ativos vegetais: droga vegetal para preparo de infusão e decocção e tintura (DER 1:10), obtida com álcool a 70%.

Deste modo, recomenda-se a manutenção no registro simplificado dos seguintes IFAV:

1 - Droga vegetal para elaboração de infuso ou decocto. 2-3 g de folhas dessecadas em 150 mL de água fervente, como infusão ou decocção. Utilizar folhas secas e rasuradas. Administrar, logo após o preparo, três vezes ao dia.

2 - Tintura (DER1:10, obtida com álcool 70%). Tomar de 1 a 3 mL da tintura, diluídos em 50 mL de água, três vezes ao dia.

Sugere-se que as indicações propostas sejam como expectorante e broncodilatador, como hoje já presente no registro simplificado, ou ainda, da forma como foi recentemente discutida no FFFB: alívio sintomático de afecções produtivas das vias aéreas superiores. O uso de formulações contendo etanol dentro do limite considerado seguro seria permitido para adultos e crianças acima de 12 anos, conforme discutido neste relatório. Formulações contendo etanol acima do limite considerado seguro seria restrito ao uso adulto.

O marcador mais citado na literatura pesquisada é a cumarina (Castro, Pinto et al. 2006, Rocha, Lucio et al. 2008, Silva, Gomes et al. 2008, Bolina, Garcia et al. 2009, Czelusniak, Brocco et al. 2012, Silva, Silva et al. 2012). Com base na informação disponível, não há dados ainda suficientes para considerar a cumarina como um marcador ativo para drogas vegetais e fitoterápicos obtidos de *Mikania glomerata*. Considerando relatos recentes sobre a baixa concentração da cumarina na espécie, discussões maiores precisariam ser feitas para verificação se este seria o marcador mais adequado, ou qual outro poderia substituí-lo, esta discussão está sendo feita pela Farmacopeia Brasileira.

Cumarina está presente em cerca de 0,5% de folhas secas de *M. glomerata*; entretanto, concentrações mais altas normalmente são encontradas em folhas frescas (Cabral, Santos et al. 2001, Castro, Pinto et al. 2005, Gilbert, Ferreira et al. 2005).

Lista de referências

Aboy, A. L., G. G. Ortega, P. R. Petrovick, A. Langeloh and V. L. Bassani (2002). "Atividade antiespasmódica de soluções extrativas de folhas de *Mikania glomerata* Sprengel (guaco)." Acta Farmaceutica Bonaerense **21**(3): 185-191.

Albertasse, P. D., L. D. Thomaz and M. A. Andrade (2010). "Plantas medicinais e seus usos na comunidade da Barra do Jucu, Vila Velha, Espírito Santo." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **12**(3): 250-260.

Alonso, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1ª Reimpresión corregida y renovada. Editora: Corpus, 2007.

Almeida, C. L., R. M. Xavier, A. A. Borghi, V. F. Santos and A. C. H. F. Sawaya (2017). "Effect of seasonality and growth conditions on the content of coumarin, chlorogenic acid and dicaffeoylquinic acids in *Mikania laevigata* Schultz and *Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae) by UHPLC–MS/MS." International Journal of Mass Spectrometry **418**(1): 162-172.

Alvarenga, F. C. R., E. D. F. Garcia, E. M. A. F. Bastos, T. S. M. Grandi and M. G. R. Duarte (2009). "Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco." Revista Brasileira de Farmacognosia **19**(2 A): 442-448.

Amaral, A. C. F., A. G. Rodrigues, J. E. G. Ribeiro, M. G. DSantos and N. L. Netto Junior (2006). A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos. Brasília, Ministério da Saúde.

Amaral, M. D. P. H., F. Piresvieira, M. N. Leite, L. H. Amaral, L. C. Pinheiro, B. G. Fonseca, M. C. S. Pereira and E. V. Varejao (2009). "Determinação do teor de cumarina no xarope de guaco armazenado em diferentes temperaturas." Revista Brasileira de Farmacognosia **19**(2 B): 607-611.

Amaral, R. R., F. Arcenio Neto, E. S. Carvalho, L. A. Teixeira, G. L. Araújo, N. Sharapin, B. Testa, C. Gnerre and L. Rocha (2003). "Avaliação da atividade IMAO e antibacteriana de extratos de *Mikania glomerata* Sprengel." Revista brasileira de farmacognosia **13**(supl.1): 24-27.

ANVISA (2019). Estudos não clínicos necessários ao desenvolvimento de Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **22/2019**: 31.

Anvisalegis. Consulta Pública nº 1.293, de 28/11/2024. Disponível em: https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&link=S&tipo=CPB&numeroAto=00001293&seqAto=222&valorAno=2024&orgao=ANVISA/MS&cod_modulo=630&cod_menu=9783. Acesso em 04 set. 2025.

Balbach, A. (n/d). A flora nacional na medicina doméstica. São paulo, Ed. A Edificação do Lar.

Balbino, E. E. and M. F. Dias (2010). "Pharmacovigilance: A step towards the rational use of herbs and herbal medicines." Revista Brasileira de Farmacognosia **20**(6): 992-1000.

Barbieri, Andréa; Linsingen, Célia Regina Dias von. A ciência da fitoterapia: uma visão simples e científica. Herbarium Laboratório Botânico, 2012.

Barbosa, L. C., M. D. Morais, C. A. Paula, M. C. Silva Ferreira, A. A. Jordao, M. L. Andrade e Silva, J. K. Bastos, A. A. Silva Filho and A. Oliveira Cecchi (2012). "*Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae) Influences the Mutagenicity Induced by Doxorubicin without Altering Liver Lipid Peroxidation or Antioxidant Levels." Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A **75**(16-17): 1102-1109.

Bertol, G., Cobre, A. F., Pontarolo, R. (2021). "Differentiation of *Mikania glomerata* and *Mikania laevigata* species through mid-infrared spectroscopy and chemometrics guided by HPLC-DAD analyses." Revista Brasileira de Farmacognosia **31**(1): 442-452.

Bertol, G. (2022). Identificação das espécies de guaco (*Mikania glomerata* e *Mikania laevigata*) através de análises quimiométricas e avaliação da segurança em voluntários – estudo clínico randomizado – fase I. Doutorado Tese de Doutorado, Universidade Federal do Paraná.

Bertolucci, S. K. V., A. B. D. Pereira, J. E. B. P. Pinto, A. B. Oliveira and F. C. Braga (2013). "Seasonal variation on the contents of coumarin and kaurane-type diterpenes in *Mikania laevigata* and *M. glomerata* Leaves under different shade levels." Chemistry and Biodiversity **10**(2): 288-295.

Bertolucci, S. K. V., A. B. D. Pereira, J. E. B. P. Pinto, J. A. D. A. Ribeiro, A. B. Oliveira and F. C. Braga (2009). "Development and validation of an RP-HPLC method for quantification of cinnamic acid derivatives and kaurane-type diterpenes in *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata*." Planta Medica **75**(3): 280-285.

Boeger, M. R. T., Y. Alquini and R. R. B. Negrelle (2004). "Características anatômicas da região nodal de estacas em diferentes fases de desenvolvimento de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel - Asteraceae) e formação de raízes adventícias." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **6**(2): 1-6.

Bolina, R. C., E. D. F. Garcia and M. G. R. Duarte (2009). "Estudo comparativo da composição química das espécies vegetais *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker." Revista Brasileira de Farmacognosia **19**(1 B): 294-298.

Botsaris, A. S. (2007). "Plants used traditionally to treat malaria in Brazil: the archives of Flora Medicinal." Journal of ethnobiology and ethnomedicine **3**: 18.

Brandao, M. G. L., G. P. Cosenza, C. F. F. Grael, N. L. Netto Jr and R. L. M. Monte-Mor (2009). "Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia." Revista Brasileira de Farmacognosia **19**(2 A): 478-487.

BRASIL (1929). Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo, Companhia Editora Nacional.

BRASIL (2005). Aprova o fascículo 6 da parte II da 4ª edição da Farmacopeia Brasileira. 2005. RDC 313 de 25 de outubro de 2005. M. d. Saúde. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2008). Determina a publicação da "LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO". IN 05 (11 de dezembro de 2008). D.O.U. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2011). Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2011). Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2014). Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. RDC 26 de 13 de maio de 2014. D.O.U. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.

BRASIL (2017). Farmacopeia Brasileira (1o suplemento). Brasília, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2018). Formulario Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira - 1o suplemento. Brasília, Ministério da Saúde/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2018). Mikania glomerata Spreng., Asteraceae – Guaco. Brasília, Ministério da Saúde.

BRASIL (2019). Farmacopeia Brasileira. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL (2020). RENAME 2020 Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, Ministério da Saúde Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

BRASIL (2021). Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília, Agência nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde.

BRASIL (2021). Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. Brasília, Agência nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde.

Bueno, P. C. P. and J. K. Bastos (2009). "A validated capillary gas chromatography method for guaco (*Mikania glomerata* S.) quality control and rastreability: From plant biomass to phytomedicines." Revista Brasileira de Farmacognosia **19**(1 B): 218-223.

Cabral, L. M., T. C. Santos and F. Alhaique (2001). "Development of a Profitable Procedure for the Extraction of 2-H-1-Benzopyran-2- one (Coumarin) from *Mikania glomerata*." Drug Development and Industrial Pharmacy **27**(1): 103-106.

Capaldi, M. (2007). Reguladores vegetais no desenvolvimento de Plantas de Guaco (*Mikania glomerata* SPRENGEL). Mestrado Dissertação de mestrado, Universidade de Marília.

Capeleto, Ana Paula Da Silva et al. *Fitoterapia no SUS-Itajaí: guia para prescritores*. Itajaí: UNIVALI, 2022.

Cappelaro, E. A. and J. H. Yariwake (2015). "HS-SPME-GC-MS analysis of volatile and semi-volatile compounds from dried leaves of *Mikania glomerata* Sprengel." Química Nova **38**(3): 427-430.

Castro, E. M., J. E. B. P. Pinto, S. K. V. Bertolucci, M. R. Malta, M. D. G. Cardoso and F. A. D. M. Silva (2006). "Coumarin contents in young *Mikania glomerata* plants (guaco)

under different radiation levels and photoperiod." Acta Farmaceutica Bonaerense **25**(3): 387-392.

Castro, E. M. d., J. E. B. P. Pinto, H. C. d. Melo, Â. M. Soares, A. A. d. Alvarenga and É. d. C. Lima Júnior (2005). "Aspectos anatômicos e fisiológicos de plantas de guaco submetidas a diferentes fotoperíodos." Horticultura Brasileira **23**(3): 846-850.

Celeghini, R. M. S., J. H. Y. Vilegas and F. M. Lanças (2001). "Extraction and Quantitative HPLC Analysis of Coumarin in Hydroalcoholic: Extracts of *Mikania glomerata* Spreng. ("guaco") Leaves." Journal of the Brazilian Chemical Society **12**(6): 706-709.

Chaves, P. F. P., E. R. Adami, C. R. Corso, L. Milani, N. M. Turin Oliveira, L. C. M. Silva, A. Acco, M. Iacomini and L. M. C. Cordeiro (2020). "Carbohydrates from *Mikania glomerata* Spreng tea: Chemical characterization and hepatoprotective effects." Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre: 100227.

Cohen, A. J (1979). "Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man." Food and Cosmetics Toxicology **17**(3): 277–289.

Coimbra, R., 1942. Notas de Fitoterapia: Catálogo dos dados principais sobre plantas utilizadas em Medicina e Farmácia (Edição de C. S. Araújo), 1a ed. Ed. Laboratório Clínico Silva Araújo, Rio de Janeiro. 288 p. (Página 130-131).

Coletto, Loici Maria Marin et al. Plantas medicinais: nativas dos remanescentes florestais do Oeste do Paraná. Foz do Iguaçu: Itaipu Binacional, 2009.

Contin, D. (2009). Alterações anatômicas e fisiológicas em plantas de *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Shultz Bip. ex Baker, sob diferentes condições luminosas e nutricionais. Mestrado Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo.

Correa, A. S., R. Siqueira-Batista and L. E. M. Quintas (1999). Plantas Medicinais - Do cultivo à terapêutica. Petrópolis, Editora Vozes.

Costa, R. J., A. Diniz, M. S. Mantovani and B. Q. Jordao (2008). "In vitro study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linne and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays." Journal of Ethnopharmacology **118**(1): 86-93.

Cruz, M. G. D. L.. Plantas Medicinais de Mato Grosso: A Farmacopéia popular dos raizeiros. Cuiabá, MT: Carlini & Caniato, 2008.

Czelusniak, K. E., A. Brocco, D. F. Pereira and G. B. L. Freitas (2012). "Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker." Revista Brasileira de Plantas Medicinais **14**(2): 400-409.

Dalla Nora, G. D., T. Pastori, H. D. Laughinghouse Iv, T. S. do Canto-Dorow and S. B. Tedesco (2010). "Antiproliferative and genotoxic effects of *Mikania glomerata* (Asteraceae)." Biocell **34**(3): 95-101.

Dataplant. Base de dados bibliográfica das plantas nativas usadas pelos brasileiros. Disponível em: <https://www.dataplant.org.br/v3-novaversao-block/#/>. Acesso em 12 out 2023.

Della Pasqua, C. S. P., R. D. Iwamoto, E. Antunes, A. A. Borghi, A. C. H. F. Sawaya and E. C. T. Landucci (2019). "Pharmacological study of anti-inflammatory activity of aqueous extracts of *Mikania glomerata* (Spreng.) and *Mikania laevigata* (Sch. Bip. ex Baker)." Journal of Ethnopharmacology **231**: 50-56.

Di Stasi, L. C., G. P. Oliveira, M. A. Carvalhaes, M. Queiroz-Junior, O. S. Tien, S. H. Kakinami and M. S. Reis (2002). "Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest." Fitoterapia **73**(1): 69-91.

Dorigoni, P. A., P. C. Ghedini, L. F. Froes, K. C. Baptista, A. B. M. Ethur, B. Baldisserotto, M. E. Burger, C. E. Almeida, A. M. V. Lopes and R. A. Zachia (2001). "Levantamento de dados sobre plantas medicinais de uso popular no município de São João de Polesine, RS, Brasil. I - Relação entre enfermidades e espécies utilizadas." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **4**(1): 69-79.

Duarte, M. C. T., G. M. Figueira, B. Pereira, P. M. Magalhães and C. Delarmelina (2004). "Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcolicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP." Revista brasileira de farmacognosia **14**(supl): 6-8.

Duarte, M. C. T., G. M. Figueira, A. Sartoratto, V. L. G. Rehder and C. Delarmelina (2005). "Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants." Journal of Ethnopharmacology **97**(2): 305-311.

Duarte, M. C. T., E. E. Leme, C. Delarmelina, A. A. Soares, G. M. Figueira and A. Sartoratto (2007). "Activity of essential oils from Brazilian medicinal plants on *Escherichia coli*." Journal of Ethnopharmacology **111**(2): 197-201.

Duke, J. A.; Bogenschutz-Godwin, Mary Jo; Ottesen, Andrea R. Duke's Handbook of Medicinal Plants of Latin America. Editora CRC Press, 2008.

Fierro, I. M., A. C. B. Silva, C. S. Lopes, R. S. Moura and C. Barja-Fidalgo (1999). "Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*." Journal of Ethnopharmacology **66**(1): 19-24.

Floriano, R. S., R. M. Nogueira, M. Sakate, C. B. Laposy, Y. P. Motta, F. Sangiorgio, H. C. David and J. M. Nabas (2009). "Effect of *Mikania glomerata* (Asteraceae) leaf extract combined with anti-venom serum on experimental *Crotalus durissus* (Squamata: Viperidae) envenomation in rats." Revista de Biología Tropical **57**(4): 929-937.

Freitas, R. F., R. D. Pereira, J. A. Fonseca Veloso, H. F. Mota, B. C. Ferreira Mota and V. d. A. Royo (2014). "Estudo in vitro da atividade antifúngica do extrato de guaco (*Mikania glomerata*) contra *Candida albicans*." Conexão Ciência (Online) **9**(1): 31-38.

Freitas, T. P. (2006). Avaliação dos efeitos de *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker (Asteraceae) no processo inflamatório induzido pela exposição aguda ao carvão mineral. Mestrado Dissertação de mestrado, Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Freitas, T. P., P. C. Silveira, L. G. Rocha, G. T. Rezin, J. Rocha, V. Citadini-Zanette, P. T. Romão, F. Dal-Pizzol, R. A. Pinho, V. M. Andrade and E. L. Streck (2008). "Effects of *Mikania glomerata* Spreng. and *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (Asteraceae) extracts on pulmonary inflammation and oxidative stress caused by acute coal dust exposure." Journal of Medicinal Food **11**(4): 761-766.

Fulanetti, F. B., G. G. R. Camargo, M. C. Ferro and P. Randazzo-Moura (2016). "Toxic effects of the administration of *Mikania glomerata* Sprengel during the gestational period of hypertensive rats." Open Veterinary Journal **6**(1): 23-29.

Garcia, C. G., L. P. Leonart, L. Lenzi, G. Bertol, J. C. Gasparetto, J. A. Barros and R. Pontarolo (2020). "Evaluation of the Bronchodilator Effect of Guaco Syrup: a Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial." Revista Brasileira de Farmacognosia **30**(1): 111-117.

Garcia, D., M. V. Domingues and E. Rodrigues (2010). "Ethnopharmacological survey among migrants living in the Southeast Atlantic Forest of Diadema, São Paulo, Brazil." Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine **6**(29): 1-19.

Gasparetto, J. C., F. R. Campos, J. M. Budel and R. Pontarolo (2010). "*Mikania glomerata* Spreng e *Mikania laevigata* Sch Bip ex Baker, Asteraceae: Estudos agronômicos, genéticos, morfoanatômicos, químicos, farmacológicos, toxicológicos e uso nos programas de fitoterapia do Brasil." Revista Brasileira de Farmacognosia **20**(4): 627-640.

Gasparetto, J. C., T. M. Guimaraes De Francisco, F. R. Campos and R. Pontarolo (2011). "Development and validation of two methods based on high-performance liquid

chromatography-tandem mass spectrometry for determining 1,2-benzopyrone, dihydrocoumarin, o-coumaric acid, syringaldehyde and kaurenoic acid in guaco extracts and pharmaceutical preparations." Journal of Separation Science **34**(7): 740-748.

Gasparetto, J. C. *et al.* (2012) "*Mikania glomerata* and *M. laevigata*: clinical and toxicological advances." In: ACREE, B. Toxicity and Drug Testing. **1**: 297–320.

Gasparetto, J. C. (2013). Avaliação da biodisponibilidade dos principais metabólitos secundários do guaco a partir da forma farmacêutica xarope. Doutorado Tese de Doutorado, Universidade Federal do Paraná.

Gilbert, B., J. Ferreira and L. Alves (2005). Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba, Sépia Editora e Gráfica.

Herbarium. Introdução à Fitoterapia: utilizando Adequadamente as Plantas Medicinais. 2. ed. Colombo: Herbarium Lab. Bot. Ltda, 2011.

Hoult J. R. S., PayáM (1996). "Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential." General Pharmacology **27**(4): 713–722.

IPNI (2020). The International Plant Name Index. Disponível em: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>.

ITF (2008). "Índice Terapêutico Fitoterápico. Ervas medicinais". **1**:173.Koch, E., Biber, A (2007). "Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs® 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin." Phytomedicine **14** (1): 40–45.

Knijff-Dutmer, E. A., G. A. Schut and M. A. van de Laar (2003). "Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding." Annals of Pharmacotherapy **37**(1): 12-16.

Lanças, F. M., J. H. Y. Vilegas, E. C. Vasconcelos and R. M. S. Celeghini (1997). "Novas aplicações de sistemas sfe "home made": i. Plantas medicinais brasileiras." Ciência e Tecnologia de Alimentos **17**(4): 413-417.

Leonart, L. P. *et al* (2017). "New metabolites of coumarin detected in human urine using ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry." Molecules **22**(11): 1–12.

Lima, N. P., L. A. Biasi, F. Zanette and T. Nakashima (2003). "Produção de mudas por estaquia de duas espécies de guaco." Horticultura Brasileira **21**(1): 106-109.

Limberger, R. P., A. L. Aboy, V. L. Bassani, P. R. H. Moreno, M. R. Ritter and A. T. Henriques (2001). "Essential Oils from Four Mikania Species (Asteraceae)." Journal of Essential Oil Research **13**(4): 225-228.

Lorenzi, H. and F. Matos (2002). Plantas Medicinais no Brasil nativas e exóticas. Nova Odessa, Instituto Plantarum.

Luize, P. S., T. S. Tiunan, L. G. Morello, P. K. Maza, T. Ueda-Nakamura, B. P. Dias Filho, D. A. G. Cortez, J. C. P. De Mello and C. V. Nakamura (2005). "Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania (L.) amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*." Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas **41**(1): 85-94.

Luz Netto, N. Memento terapêutico fitoterápico do hospital das forças armadas. Brasília: EGGCF, 1998.

Mäenpää, J., R. Juvonen, H. Raunio, A. Rautio and O. Pelkonen (1994). "Metabolic interactions of methoxsalen and coumarin in humans and mice." Biochemical Pharmacology **48**(7): 1363-1369.

Machado, C. A.; Oliveira, C. B.; Czermainski, S. B. C., Cartilha das plantas medicinais da Política Intersetorial de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do Rio Grande do Sul: Projeto APLPMFITO/RS. Porto Alegre: ESP/SES/RS, 2021.

Maiorano, V. A., S. Marcussi, M. A. F. Daher, C. Z. Oliveira, L. B. Couto, O. A. Gomes, S. C. Franca, A. M. Soares and P. S. Pereira (2005). "Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*." Journal of Ethnopharmacology **102**(3): 364-370.

Martins, E. R., D. M. Castro, D. C. Castellani and J. E. Dias (2000). Plantas Medicinais. Viçosa, Editora UFV.

Matos, F. J. A. (1989). Plantas Medicinais - guia de seleção e emprego de plantas medicinais do Nordeste do Brasil. Fortaleza, IOCE.

Matos, F. J. A. (2000). Plantas Medicinais - Guia de Seleção e Emprego de Plantas Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil. Fortaleza, Imprensa Universitária - UFC.

MBG (2020). TROPICOS. Disponível em: <http://www.tropicos.org>, Missouri Notanical Garden.

Medeiros, F. D. (2006). Determinação da Variabilidade Sazonal de Marcadores Químicos de Plantas de Interesse Medicinal. Mestrado Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Paraíba.

Melo, L. V. and A. C. H. F. Sawaya (2015). "UHPLC MS quantification of coumarin and chlorogenic acid in extracts of the medicinal plants known as guaco (*Mikania glomerata* and *Mikania laevigata*)." Revista Brasileira de Farmacognosia **25**(2): 105-110.

Memento Terapêutico Fitoterápico. Farmácia verde. Ipatinga: [s.n.], 2000.

Milan, P., A. H. Hayashi and B. Appezzato-Da-Glória (2006). "Comparative leaf morphology and anatomy of three Asteraceae species." Brazilian Archives of Biology and Technology **49**(1): 135-144.

Miyano, D. M., T. Lima, F. R. Simões, M. A. La-Scalea, H. P. M. Oliveira and L. Codognoto (2014). "Electrochemical study of simple coumarin and its determination in

aqueous infusion of *Mikania glomerata*." Journal of the Brazilian Chemical Society **25**: 602-609.

Moraes, V. L., L. F. Santos, S. B. Castro, L. H. Loureiro, O. A. Lima, M. L. Souza, L. M. Yien, B. Rossi-Bergmann and S. S. Costa (1994). "Inhibition of lymphocyte activation by extracts and fractions of *Kalanchoe*, *Alternanthera*, *Paullinia* and *Mikania* species." Phytomedicine **1**(3): 199-204.

Moreira, M. R., A. B. Souza, S. Soares, T. C. Bianchi, D. Souza Eugênio, D. C. Lemes, C. H. G. Martins, T. Silva Moraes, D. C. Tavares, N. H. Ferreira, S. R. Ambrósio and R. C. S. Veneziani (2016). "ent-Kaurenoic acid-rich extract from *Mikania glomerata*: In vitro activity against bacteria responsible for dental caries." Fitoterapia **112**: 211-216.

Motta, Y. P., R. M. B. Nogueira, R. S. Floriano, C. B. Laposy, A. C. Camplesi, M. L. Correal and M. Sakate (2017). "Effects of *Mikania glomerata* Leaf Extract on Experimental *Bothropoides jararaca* Envenomation in Wistar Rats." Acta Scientiae Veterinariae **45**(1464): 1-7.

Motta, Y. P., M. Sakate, R. M. B. Nogueira, M. T. S. Peraçoli, F. Sangiorgio, R. S. Floriano and E. N. Takahagi (2014). "Quantificação de citocinas no soro e homogenato da pata na intoxicação experimental com veneno de *Bothropoides jararaca* em ratos Wistar tratados com soroterapia e *Mikania glomerata*." Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia **66**(5): 1413-1418.

Moura, R. S., S. S. Costa, J. M. Jansen, C. A. Silva, C. S. Lopes, M. Bernardo-Filho, V. Nascimento da Silva, D. N. Criddle, B. N. Portela, L. M. Rubenich, R. G. Araujo and L. C. Carvalho (2002). "Bronchodilator activity of *Mikania glomerata* Sprengel on human bronchi and guinea-pig trachea." Journal of Pharmacy and Pharmacology **54**(2): 249-256.

Mourão, V. B., G. M. Giralardi, L. M. G. Neves, F. O. G. Gaspi, R. A. F. Rodrigues, A. A. Alves, M. A. M. Esquisatto, M. V. Mazzi, F. A. S. Mendonça and G. M. T. Santos (2014). "Anti-hemorrhagic effect of hydro-alcoholic extract of the leaves of *Mikania glomerata*

in lesions induced by Bothrops jararaca venom in rats." Acta Cirurgica Brasileira **29**(1): 30-37.

Niehues, J., P. Bonetti, M. R. d. Souza, A. L. Maia, A. P. Piovezan and R. R. Peters (2011). "Levantamento etnofarmacológico e identificação botânica de plantas medicinais em comunidades assistidas por um serviço de saúde." ACM arq. catarin. med **40**(1): 34-39.

Oliveira, A. L., L. N. L. Pozza, D. N. Santos, E. S. Kamimura, E. Vicente and F. A. Cabral (2013). "Supercritical extraction of coumarin from guaco (*Mikania laevigata* and *Mikania glomerata*) for pharmaceutical applications." The Journal of Supercritical Fluids **83**(1): 65-71.

Oliveira, F., M. L. Saito and L. O. Garcia (1993). "Caracterização cromatográfica em camada delgada do extrato fluido de guaco: *Mikania glomerata* Sprengel." Lecta **11**(1): 433-456.

Oliveira, F. d., G. Akisue, M. K. Akisue and L. I. F. Jorge (1986). "Morfodiagnose de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker - guaco-do-mato - estudo do Axófito." 45-57.

Panizza, S. T., R. S. Veiga and M. C. Almeida (2012). Uso tradicional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. São Paulo, Conselho Brasileiro de Fitoterapia - CONBRAFITO.

Panizza, Sérgio Tinoco. Como prescrever ou recomendar plantas medicinais e fitoterápicos. São Luís, MA: CONBRAFITO, 2010.

Pasa, M. C. (2011). "Saber local e medicina popular: a etnobotânica em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil." Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi: Ciências Humanas **6**(1): 179-196.

Pedroso, A. P. D., S. C. Santos, A. A. Steil, F. Deschamps, A. Barison, F. Campos and M. W. Biavatti (2008). "Isolation of syringaldehyde from *Mikania laevigata* medicinal

extract and its influence on the fatty acid profile of mice." Rev. bras. farmacogn **18**(1): 63-69.

Pereira, A. M. S., A. Menezes Jr, F. L. A. Camara and S. Franca (1998). "Influence of fertilizer on coumarin content and biomass production in *Mikania glomerata* Sprengel." Journal of herbs, spices & medicinal plants **6**(1): 29-48.

Pereira, A. M. S., et al. Implementação da Fitoterapia no Município de Jardinópolis - SP. Ribeirão Preto: Legis Summa, 2008.

Plantas Medicinais e Fitoterápicos. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2011.

Radünz, L. L., P. A. Berbert and L. M. N. Gracia (2010). "Study of essential oil from guaco leaves submitted to different drying air temperature." Engenharia na Agricultura **18**(3): 241-247.

Radünz, L. L., E. C. Melo, L. C. A. Barbosa, R. P. Rocha and P. A. Berbert (2012). "Rendimento extrativo de cumarina de folhas de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) submetidas a diferentes temperaturas de secagem." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **14**(3): 453-457.

Rehder, V. L. G., A. Sartoratto and M. V. N. Rodrigues (2006). "Essential oils composition from leaves, inflorescences and seeds of *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker and *Mikania glomerata* Sprengel." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **8**: 116-118.

Reis, A. A., T. L. Ferraz, D. Martins, F. G. Cruz, M. L. S. Guedes and N. F. Roque (2008). "Preliminary studies on the volatile constitution of *Mikania* species." Revista Brasileira de Farmacognosia **18**(Suppl 0): 683-685.

Reis, M. C. P., LÉDA, Paulo Henrique O. Guia de Plantas Mediciniais e Aromáticas. Rio de Janeiro, 2008.

Rocha, L., E. M. A. Lucio, H. S. Franca and N. Sharapin (2008). "*Mikania glomerata* Spreng: desenvolvimento de um produto fitoterápico." Revista Brasileira de Farmacognosia **18**(SUPPL.): 744-747.

Rocha, R. P., E. C. Melo, L. C. A. Barbosa and L. L. Radünz (2011). "Effect of drying air temperature upon the essential oil content of *Mikania glomerata*." African Journal of Food Science and Technology **2**(8): 184-188.

Roque, N. F., W. Vilegas, T. L. Gianella, F. S. Knusen, G. P. Rondella, L. M. B. Torres, V. O. Ferro and O. F (1988). "Compostas medicinais do Brasil. 2 . Estudo químico de *Solidago microglossa*, *Mikania triangularis*, *M. diversifolia*, *M. smilacina*, *M. microlepis* e *Wedelia paludosa*." Suplemento Acta Amazonica **18**(1-2): 473-476.

Rufatto, L. C., A. Gower, J. Schwambach and S. Moura (2012). "Genus *Mikania*: Chemical composition and phytotherapeutical activity." Revista Brasileira de Farmacognosia **22**(6): 1384-1403.

Ruppelt, B. M. et al. Plantas medicinais utilizadas na região oeste do Paraná. Curitiba: Editora da UFPR, 2015.

Sa, R. C. S., M. N. Leite and R. N. Almeida (2010). "Toxicological screening of *Mikania glomerata* Spreng., Asteraceae, extract in male Wistar rats reproductive system, sperm production and testosterone level after chronic treatment." Revista Brasileira de Farmacognosia **20**(5): 718-723.

Sá, R. C. S., M. N. Leite, V. M. Peters, M. O. Guerra and R. N. Almeida (2006). "Absence of mutagenic effect of *Mikania glomerata* hydroalcoholic extract on adult wistar rats in vivo." Brazilian Archives of Biology and Technology **49**(4): 599-604.

Sa, R. C. S., M. N. Leite, M. M. Reporedo and R. N. Almeida (2003). "Evaluation of long-term exposure to *Mikania glomerata* (Sprengel) extract on male Wistar rats' reproductive organs, sperm production and testosterone level." Contraception **67**(4): 327-331.

Salgado, H. R. N., A. F. F. Roncari and R. R. D. Moreira (2005). "Antidiarrhoeal effects of *Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae) leaf extract in mice." Revista Brasileira de Farmacognosia **15**(3): 205-208.

Santana, L. C. L. R., M. R. M. Brito, G. L. S. Oliveira, A. M. G. L. Citó, C. Q. Alves, J. P. David, J. M. David and R. M. Freitas (2014). "*Mikania glomerata*: Phytochemical, Pharmacological, and Neurochemical Study." Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine **2014**(Article ID 710410): 11.

Santana, L. C. L. R., M. R. M. Brito, G. F. Sousa and R. M. Freitas (2013). "Propriedades físico-químicas e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico padronizado a 70% das folhas de *Mikania glomerata* (Asteraceae)." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **15**(4 Suppl 1): 742-750.

Santana, L. C. L. R., M. R. M. Brito, G. F. Sousa and R. M. Freitas (2014). "Estudo das propriedades físico-químicas e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico das folhas de *Mikania glomerata* Sprengel." Revista Brasileira de Plantas Mediciniais **16**(3): 670-678.

Santos, R. R., B. Turra, K. Simon, A. P. Damiani, G. Strapazon, R. T. Leandro, T. C. Vilela, M. Peterson, V. M. Andrade and P. d. A. Amaral (2019). "Evaluation of genotoxicity and coumarin production in conventional and organic cultivation systems of *Mikania glomerata* Spreng." Journal of Environmental Science and Health, Part B **54**(10): 866-874.

Santos, S. C. (2005). Caracterização cromatográfica de extratos medicinais de guaco: *Mikania laevigata* SCHULTZ BIP. EX BAKER e *M. glomerata* SPRENGEL e ação de *M. laevigata* na inflamação alérgica pulmonar. Mestrado Dissertação de Mestrado, Universidade do Vale do Itajaí.

Santos, S. C., C. L. Krueger, A. A. Steil, M. R. Kreuger, M. W. Biavatti and A. Wisniewski Junior (2006). "LC characterisation of guaco medicinal extracts, *Mikania*

laevigata and *M. glomerata*, and their effects on allergic pneumonitis." Planta Medica **72**(08): 679-684.

Sarojini, S., V. Ramesh and P. Senthilkumaar (2016). "Anticancer potential of aqueous extract of *Mikania glomerata* against H292 human lung cancer cell line." International Journal of Biomedical and Advance Research **7**(3): 135-140.

Sarojini, S., V. Ramesh and P. Senthilkumaar (2016). "Cytotoxicity effect of ethanolic extract of *Mikania glomerata* against A549 human lung cancer cell line." International Journal of Advances in Scientific Research **2**(7): 139-145.

Sarojini, S., P. Senthilkumaar and V. Ramesh (2016). "Impact of ethanolic extract of *Mikania glomerata* on human breast cancer (MCF 7) cell line." International Journal of Advances in Scientific Research **2**(4): 94-103.

Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Guia de Orientações para Implantação do Serviço de Fitoterapia. Rio de Janeiro, 2004.

Sguarezi, J. G. D., V. F. Gonçalves, T. Rocha, D. Y. Murakami, M. A. Uzuelle and P. R. Moura (2017). "Fitoterápicos na Rede Pública de Saúde (SUS) no Brasil: Um estudo toxicológico de *Mikania glomerata* em fetos de ratas Wistar." Revista Fitos **10**(4): 460-468.

Silva, C. R., V. S. Gomes, I. C. Kulkamp and L. A. Kanis (2008). "Método espectroscópico para determinação de cumarina em xarope de *Mikania glomerata* Sprengel." Revista Brasileira de Farmacognosia **18**(4): 594-599.

Silva Junior, A. A., M. R. Ritter, F. M. Zambonim, F. C. Deschamps, F. A. Tcacenco and F. C. Bertoldi (2015). "Um novo ecótipo de *Mikania glomerata* Spreng.(Asteraceae) rico em óleo essencial no sul do Brasil." Revista Fitos Eletrônica **9**(1): 19-28.

Silva Junior, Antonio Amaury. Essentia Herba - vol. 2. 1. ed. Florianópolis: Epagri, 2006.

Silva, L. S., L. S. Silva, L. Brumano, P. C. Stringheta, M. A. O. Pinto, L. O. M. Dias, C. S. M. Muller, E. Scio, R. L. Fabri, H. C. Castro and M. P. H. Amaral (2012). "Preparation of Dry Extract of Mikania glomerata Sprengel (Guaco) and Determination of Its Coumarin Levels by Spectrophotometry and HPLC-UV." *Molecules* **17**(9): 10344-10354.

Sousa, A. B. (2017, 30/12/2019). "Linha do Tempo – Plantas Medicinais e Fitoterápicos (<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnmpf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus/linha-do-tempo-plantas-medicinais-e-fitoterapicos>)." 2020.

Souza, D. H. d., C. H. Yamamoto, J. d. J. R. G. Pinho, M. S. Alves, A. d. L. A. d. Araújo and O. V. d. Sousa (2006). "Atividade antibacteriana frente ao *Streptococcus mutans* e estabilidade de produtos naturais contendo extrato de *Mikania glomerata* Sprengel." *HU rev* **32**(1): 11-14.

Souza, G. S., E. M. Castro, A. M. Soares, J. E. B. P. Pinto and M. G. Resende (2011). "Crescimento, teor de óleo essencial e conteúdo de cumarina de plantas jovens de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) cultivadas sob malhas coloridas." *Biotemas* **24**(3): 1-11.

Taleb-Contini, S. H., P. A. Santos, R. C. S. Veneziani, A. M. S. Pereira, S. C. França, N. P. Lopes and D. C. R. Oliveira (2006). "Differences in secondary metabolites from leaf extracts of Mikania glomerata Sprengel obtained by micropropagation and cuttings." *Revista Brasileira de Farmacognosia* **16**(supl): 596-598.

Teixeira, Z. S., M. S. B. Almeida, M. E. C. Rassy and E. T. Alves (1991). Plantas medicinais mais conhecidas na comunidade previdenciária e a realidade quanto ao seu uso. *Medicinas tradicionais e medicina ocidental na Amazônia*. D. Buchillet. Belém, Edições CEJUP: 383-412.

Teske, Magrid. & Trentini, Anny Magaly M. Herbarium Compêndio de Fitoterapia. Curitiba-PR.; Ed. Herbarium,1994.

Teske, Magrid. & Trentini, Anny Magaly M. Herbarium Compêndio de Fitoterapia. 3^a ed. Curitiba-PR.; Ed. Herbarium,1997.

Vilegas, J. H. Y., E. De Marchi and F. M. Lancas (1997). "Determination of coumarin and kaurenoic acid in *Mikania glomerata* ('guaco') leaves by capillary gas chromatography." Phytochemical Analysis **8**(2): 74-77.

WOL (2020). World Flora online, World Flora Consortium.

Yatsuda, R., P. L. Rosalen, J. A. Cury, R. M. Murata, V. L. G. Rehder, L. V. Melo and H. Koo (2005). "Effects of *Mikania* genus plants on growth and cell adherence of mutans streptococci." Journal of Ethnopharmacology **97**(2): 183-189.