

# PROPRIEDADES NEUROFARMACOLÓGICAS DA PLANTA *Bacopa monnieri*

Giovana Matos Galana<sup>1</sup>; Laura Abe Munhoz<sup>1</sup>; Juliana Ferreira<sup>2,5</sup>; Cecília de Souza<sup>3,5</sup>; Catarina Akiko Miyamoto<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> Graduando em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; <sup>2</sup> Doutora em Engenharia e Ciência de Alimentos – UNESP; <sup>3</sup> Química – UFMS, Mestre em Química em Rede Nacional – UFMS; <sup>4</sup> Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP, pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; <sup>5</sup> Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

\* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

## RESUMO

A *Bacopa monnieri* é constituída por moléculas farmacologicamente ativas, com diferentes características químicas importantes como saponinas triterpenóides, alcaloide brahmína, bacosideo A e B, D-manitol, estigmastanol, pseudojúbogenina, entre outros. Os atributos das saponinas “bacosideo”, principalmente o bacosideo A, é o principal constituinte bioativo causador do efeito cognitivo da *Bacopa*. É uma planta medicinal herbácea que se desenvolve em áreas úmidas e pantanosas de todo território indiano. Conhecida como erva nootrópica, potencializadora de memória e planta da inteligência é usada no tratamento de distúrbios nervosos, melhora do aprendizado, da concentração e da memória, podendo ainda ser indicada para alívio de ansiedade, distúrbios de pele, asma e epilepsia. Tem papel importante no tratamento do envelhecimento, pois auxilia no reparo de neurônios deteriorados. Seus inúmeros mecanismos de ação têm efeitos cognitivos, abrangendo neuroproteção antioxidante, modulação de neurotransmissores, aumento do fluxo cerebral. Os metabólitos da *Bacopa* estabelecem relações com os sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos, porém o mecanismo de maior importância corresponde ao da comunicação neural que se remete ao aumento do crescimento de terminações nervosas, os dentritos.

**PALAVRAS-CHAVE:** bacosideo; erva nootrópica; neuroproteção.

## 1 INTRODUÇÃO

A *Bacopa monnieri* (BM), da família Scrophulariaceae, é uma planta medicinal herbácea perene e semi-suculenta que se desenvolve em áreas úmidas e pantanosas em toda Índia (DAVIDSON-HUNT, 2000). Faz parte da medicina ayurvédica e é conhecida como Brahmi, erva nootrópica e potencializadora de memória em crianças e adultos (JEYASRI et al., 2020; GOHIL; PATEL, 2010; WATKINS, 1997).

A BM é constituída de vários metabólitos, como saponinas, alcaloides e

esteróis (AL-SANAFI, 2013). Esses inúmeros princípios ativos propiciam essa planta a apresentar diversos mecanismos de ação referentes aos efeitos cognitivos, dentre os quais se englobam inibição da acetilcolinesterase, ativação da colina acetiltransferase, neuroproteção antioxidante, modulação de neurotransmissores e aumento do fluxo sanguíneo cerebral (AGUIAR; BOROWSKI, 2013).

Os metabólitos da BM relacionam-se com os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, porém o mecanismo de maior importância refere-se ao da comunicação neural, que se destina ao

aumento do crescimento de terminações nervosas, os dendritos. As saponinas bacosídeo, principalmente o bacosídeo A, é o principal constituinte bioativo causador do seu efeito cognitivo (SINGH; DHAWAN, 1997).

A BM tem papel importante no tratamento de distúrbios do envelhecimento (ERNST, 2006), uma vez que auxilia no reparo de neurônios deteriorados, na síntese neural e otimiza a função cerebral (DEVISHREE et al., 2017). Essa planta tem sido utilizada para aperfeiçoar a memória e o intelectual de pacientes acometidos com a doença de Alzheimer (DA), síndrome progressiva que destrói a memória, raciocínio, planejamento, linguagem e percepção (DEVISHREE et al., 2017).

As propriedades antioxidantes da BM, por inibição dos radicais livres, protegem o organismo de inúmeras enfermidades, tais como aterosclerose, diabetes mellitus, hipertensão, artrite, DA, gastrite isquêmica e AIDS (DEEPAK, 2003; KIKUSAKI; NAKATANI, 1993).

As propriedades anti-inflamatórias da BM são devido à inibição da síntese de prostaglandina e subsequente manutenção das membranas lisossômicas. Especificamente no estômago, isto diminui a irritabilidade gástrica em doses anti-inflamatórias (HOLCOMB et al., 2006; JAIN et al., 1994).

Os metabólitos cucurbitacinas são responsáveis pelas propriedades anticancerígenas e citotóxicas da BM por estimular a parada do ciclo celular na fase G2/M e o aparecimento de células proliferativas (MALLICK, 2015; ROHINI, 2008).

As atividades da BM são compatíveis ao tratamento de várias doenças; algumas de suas atividades potenciais incluem nootrópicas, neuro-protetora, melhora da memória, antienvhecimento, anti-Alzheimer, anti-amnéicas, cardio-protetora, anti-inflamatória, antioxidantes, hepatoprotetoras, antitumoral, anti-artrítica, citotóxica e quimio preventiva

(SAHA et al., 2020).

O objetivo deste trabalho é descrever as propriedades farmacológicas e o potencial terapêutico do bacosídeo, responsável pelos efeitos neurofarmacológicos da planta *Bacopa monnieri*.

O estudo baseou-se em pesquisa bibliográfica de artigos científicos indexados em plataformas especializadas como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Priorizaram-se artigos recentes (2012-2022), porém os mais antigos de relevância foram incluídos. Para tanto, utilizaram-se as palavras-chave *Bacopa monnieri*, bacosídeo, propriedades farmacológicas bacosídeo, efeitos colaterais bacosídeo, toxicologia bacosídeo, entre outras.

## 2 BACOSÍDEOS

As saponinas triterpenóides do tipo damarano, conhecidas como bacosídeos, com jujubogenina ou pseudojujubogenina como unidades de aglicona, são as principais moléculas que apresentam atividades nootrópicas, além de várias outras (KAMKAEW et al., 2011).

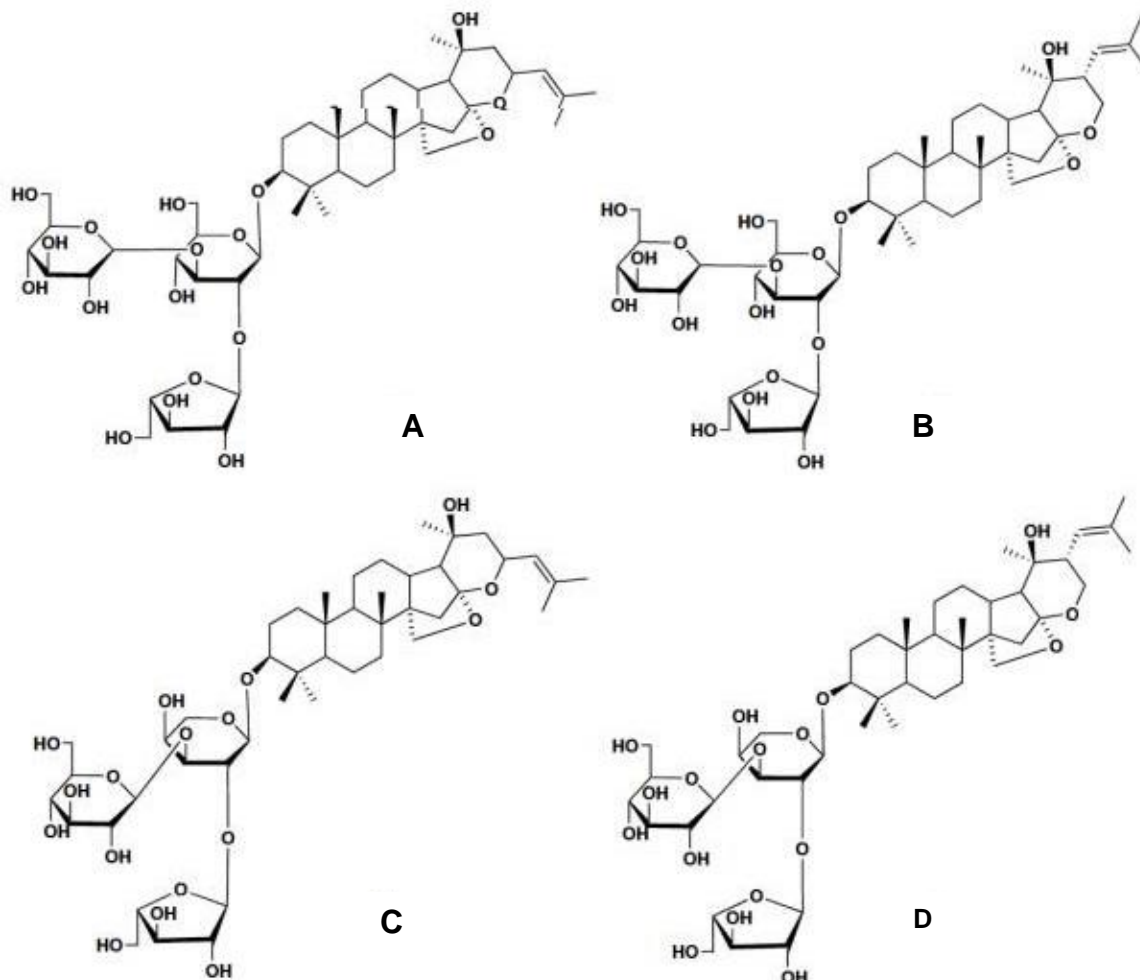
Os principais bacosídeos presentes em *Bacopa monnieri* são bacopasídeo I, bacosídeo A3, bacopasídeo II, isômero bacopasaponina C (ou bacopasídeo X) e bacopasaponina C. A mistura dos quatro últimos corresponde ao bacosídeo A (Figura 1; RASTOGI et al., 2012; DEEPAK et al., 2005). O Quadro 1 apresenta a unidade aglicona de cada constituinte do bacosídeo A.

Os bacosídeos são conhecidos por apresentar a atividade biológica nootrópica (KAMKAEW et al., 2011; SHARATH et al., 2010). Dentre as atividades, incluem-se (i) reparo de neurônios danificados por ampliar a atividade da quinase e a síntese neural e (ii) recomposição da atividade sináptica e subsequente melhora da transmissão do impulso nervoso (KISHORE; SINGH, 2005).

Os bacosídeos A e B são os componentes químicos ativos que agem na

melhora da memória e de aprendizagem (CHOWDHURI et al., 2002).

**Figura 1. Estruturas moleculares das quatro saponinas que constituem o bacosideo A.** A. Bacosideo A3. B. Bacopaside II. C. Bacopasideo X. D. Bacopasaponina C.



Fonte: Adaptado de Deepak et al., 2005.

**Quadro 1. Unidade aglicona de cada constituinte do bacosideo A.**

Nome	Aglicona	Porção de açúcar
Bacosideo A3	Jujubogenina	3-β-[O-β-D-glucopiranosil(1→3)-O-[α-L-arabinofuranosil(1→2)-O-β-D-glucopiranosil]oxi]
Bacopasideo II	Pseudojujubogenina	3-O-[α-L-arabinofuranosil-(1→2)]-β-D-glucopiranosil-(1→3)-β-D-glucopiranosideo
Bacopasideo X (isômero Jujubogenina da Bacopasaponina C)	Jujubogenina	3-O-[α-L-arabinofuranosil-(1→2)]-β-D-glucopiranosil-(1→3)-α-L-arabinopiranosideo
Bacopasaponina C	Pseudojujubogenina	3-O-[β-D-glucopiranosil(1→3)]-α-L-arabinofuranosil(1→2)-α-L-arabinopiranosideo

Fonte: Adaptado de Sekhar; Viswanathan; Baby, 2019.

### 3 PROPRIEDADES NEUROFARMACOLÓGICAS DOS BACOSÍDEOS

As desordens neurodegenerativas são caracterizadas pela perda progres-

siva dos neurônios devido à diminuição dos níveis de acetilcolina (ACh) e da atividade da enzima colina acetil transferase (BANERJEE et al., 2021).

Os bacosídeos apresentam várias

atividades farmacológicas envolvidas no recurso terapêutico de doenças diversas, dentre as quais se destacam inibição da acetilcolinesterase (AChE), ativação da colina acetil transferase, intensificação do fluxo sanguíneo do cérebro, preservação da neuro degeneração, anti-epiléptico e antioxidante (SAHA et al., 2020; AGUIAR; BOROWSKI, 2013; RASTOGI et al., 2012).

### 3.1 Inibição da acetilcolinesterase

Estudos *in vivo* em ratos albinos mostram que o extrato etanólico de BM atinge todas as regiões do cérebro e é capaz inibir a AChE. A dose oral de 100 mg/kg de peso corporal inibe essa enzima de forma distinta em várias regiões

do cérebro, como córtex cerebral (51,6%), cerebelo (51%), ponte (44%), tálamo (41,6%), hipocampo (38,1%), tronco cerebral (34,3%) e corpo estriado (24,9%) (Tabela 1). Estes dados são confirmados por estudos de cinética enzimática *in vivo*, uma vez que há diferenças nos valores de Km em cada região do cérebro devido ao extrato de BM com valores constantes de V<sub>máx</sub> (grupo controle e tratado com BM). Observa-se maior Km no córtex cerebral e menor no tronco cerebral (Tabela 1). Conclui-se então que o extrato de BM induz inibição competitiva da AChE em todas as regiões do cérebro estudadas (AHRIWAR et al., 2012).

**Tabela 1. Atividade *in vivo* dos grupos controle e expostos à BM (100 mg/kg peso corpóreo) da acetilcolinesterase (atividade/mg proteína/min.), Km e V<sub>máx</sub>. da AChE das regiões cerebrais testadas em ratos albinos**

Regiões do cérebro	Atividade AChE		Km (10 <sup>-3</sup> M)		V <sub>máx</sub> . dos dois grupos
	Controle	BM	Controle	BM	
Córtex	1,35 ± 0,51	0,65 ± 0,5*** (-51,6%)	1 ± 0,5**	1,11 ± 0,54** (+11%)	0,4
Corpo estriado	2,04 ± 0,63	1,53 ± 0,7* (-24,9%)	0,83 ± 0,25*	1,13 ± 0,41* (+50%)	0,23
Cerebelo	0,89 ± 0,61	0,43 ± 0,25** (-51%)	0,46 ± 0,32***	0,54 ± 0,45* (+17%)	0,27
Tálamo	0,79 ± 0,60	0,46 ± 0,35*** (-41,6%)	0,68 ± 0,51***	1 ± 0,45* (+47%)	0,33
Ponte	1,60 ± 0,65	0,88 ± 0,55*** (-44,8%)	0,50 ± 0,35***	0,89 ± 0,61*** (+78%)	0,25
Hipocampo	1,81 ± 0,54	1,12 ± 0,52* (-38,1%)	0,67 ± 0,61***	0,76 ± 0,62*** (+13%)	0,25
Tronco	1,44 ± 0,67	0,95 ± 0,42* (-34,3%)	0,20 ± 0,12**	0,26 ± 0,23*** (+30%)	0,20

Valores expressos com média ± DP de cinco animais em cada grupo, analisados por student's t-test (\*\* = p<0.001; \* = p<0.01; \* p<0.05), comparados entre os respectivos grupos controle e tratados com BM.

Fonte: Adaptado de Ahirwar et al., 2012.

### 3.2 Ativação da colina acetil transferase

Os mecanismos neuroprotetores de bacosídeos purificados [compostos por bacosídeo I (5,37%), bacosídeo A3 (5,59%), bacosídeo II (6,9%), o isômero bacosaponina C (7,08%) e bacosaponina C (4,18%) (RASTOGI et al., 2012)] administrados por via oral, nas doses em mg/kg por dia, de 50, 100, 200, 400 e 800, durante três meses, são

estudados sobre a lipofuscina (biomarcador de envelhecimento), estresse oxidativo, ACh, níveis de monoamina e déficits comportamentais no cérebro de rato envelhecido. Verifica-se que BM restaura as concentrações de ACh e AChE em ratos jovens (RASTOGI et al., 2012).

O aumento da concentração de ACh pela BM é devido à ativação da colina acetil transferase (responsável pela

síntese de ACh) e não pela inibição da AChE. Por outro lado, a expressão regulada da AChE é em resposta ao aumento dos níveis de ACh (AHRIWAR et al., 2012; DAS et al. 2002).

A BM protege a integridade dos neurônios hipocâmpais CA3 contra alterações estruturais relacionadas à idade e abolem os déficits de GPx em ratos de meia-idade, porém não melhora significativamente a atividade da superóxido dismutase (SOD) e da catalase (CAT) (AHRIWAR et al., 2012; DAS et al. 2002).

### 3.3 Atividade antioxidante

As propriedades antioxidantes da BM podem proporcionar proteção contra danos devido aos radicais livres (superóxidos, peróxidos e radicais hidroxil) em doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer (VOHRA et al., 1997).

Os bacosídeos apresentam atividade antioxidante no hipocampo, córtex frontal e estriado em estudos com animais (BHATTACHARYA et al., 2000) pela modulação da expressão de certas enzimas envolvidas na produção e remoção de espécies reativas de oxigênio no cérebro. Mais especificamente, tem-se demonstrado que o bacosídeo A3 do extrato alcoólico de toda a planta inibe os superóxidos liberados pelas células polimorfonucleares no ensaio com nitroazul de tetrazolio (PAWRAR et al., 2001).

### 3.4 Preservação da neuro degeneração

Ratos Wistar (dois meses e meio de idade) tratados com extrato de BM [20 mg/kg, 40 mg/kg e 80 mg/kg (n = 8 para cada dose)], por 2, 4 e 6 semanas, apresentam melhora no desempenho de aprendizagem espacial e maior retenção de memória. Além disso, observa-se que há aumento significativo no comprimento e no número de pontos de ramificação dendríticos nos neurônios amigdaloides basolaterais nos ratos tratados com maiores doses de BM (40 mg/kg e 80 mg/kg)

e por períodos mais longos (4 e 6 semanas) (VOLLALA; UPADHYA; NAYAK, 2011).

### 3.5 Modulação de neurotransmissores

A BM manifesta suas ações nootrópicas por meio da ação dos neurotransmissores ACh, serotonina (5-HT) e dopamina. Os níveis de expressão de triptofano hidroxilase (TPH2) e do transportador de 5-HT são verificados em ratos tratados (via oral) com extrato da folha de BM (31% bacosídeos, 40 mg/kg de peso corpóreo) durante 15 dias e submetidos ao teste de evasão passiva em um labirinto Y e placa de furo. Verifica-se que o desempenho dos ratos melhora significativamente em sete das oito medidas de latência e aquisição quando comparados aos dos grupos controles. Os dados laboratoriais mostram que os níveis de (i) 5-HT quase dobra e retorna ao nível basal após o período de tratamento; (ii) ACh aumenta, mas não significativamente; (iii) dopamina diminui aproximadamente 9% e (iv) os níveis de mRNA de TPH2 e 5-HT quase dobram e voltam à linha de base, 24 dias após o término da administração do extrato de BM. Esses resultados sugerem que a BM melhora o aprendizado e a memória, possivelmente por um mecanismo que envolve 5-HT e TPH2 (CHARLES et al., 2011).

### 3.6 Intensificação do fluxo sanguíneo do cérebro

A BM tem sido utilizada para melhorar o fluxo sanguíneo. Em estudo realizado com ratos, compara-se o efeito da BM por via oral diária (40 mg/kg) e Ginkgo biloba (60 mg/kg) no fluxo sanguíneo cerebral (CBF) (KAMKAEW et al., 2013). Em teste de 8 semanas, os ratos tratados com BM apresentam aumento significativo de 25% na CBF, enquanto a Ginkgo biloba tenha aumentado em 29% (embora em uma dosagem 20 mg maior). A administração crônica oral de BM não apresenta efeito na pressão

arterial, porém a infusão intravenosa diminui a pressão arterial diastólica ~31 mmHg com 40 mg/kg de cada extrato, o que corresponde à diminuição de CBF em 15% (KAMKAEW et al., 2011).

### 3.7 Atividade antiepiléptica

*B. monnieri* é indicado para melhorar a epilepsia, um distúrbio neuronal marcado por perda de memória e problemas de aprendizagem. A epilepsia, que origina as convulsões, é prevenida pelo bacosídeo A que diminui o comprometimento do sistema nervoso periférico (SNP). Este dado é obtido por estudos com extrato de BM conduzido em oito distintos grupos de ratos ((i) grupo epilético tratado com extrato de n-hexano (nHE), (ii) grupo epilético pré-tratado com extrato de acetato de etila, (iii) epilético grupo pré-tratado com extrato de clorofórmio (CE), (iv) grupo epilético pré-tratado com extrato aquoso (AE), (v) grupo epilético pré-tratado com DP, (vi) grupo epilético pré-tratado com extrato de n-butanol (n-BE), (vii) grupo epilético induzido por pentilenotetrazol (PTZ) (60 mg/kg), e (viii) ratos controle tratados com solução salina, uma semana antes da injeção de PTZ (MATHEW et al., 2010).

## 4 EFEITOS ADVERSOS DOS BACOSÍDEOS

Efeitos colaterais adversos dos bacosídeos são dificilmente observados em humanos. Podem ocorrer náusea, aumento da motilidade intestinal e perturbação gastrointestinal. Em ratos, é estabelecido LD<sub>50</sub> de 2400 mg/kg, após dose única de administração oral e NOAEL (*no observable adverse effect level*) de 500 mg/kg com administração oral durante 14 dias com base em (i) leve redução do peso corporal em ratos machos (ii) os ratos se alimentam menos do que os controles (-19% machos, -16% fêmeas); (iii) não alteração dos parâmetros hematológicos em grande parte do

grupo e (iv) alterações moderadas, mas significativas na alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, albumina, globulina, nitrogênio de ureia, ureia e sódio, embora ainda dentro da faixa normal para controles. Além disso, após 90 dias, observa-se leve aumento, porém significativo, de peso do fígado (ALLEN et al., 2007).

A comparação de NOAEL (500 mg/kg) estabelecido para ratos (ALLEN et al., 2007) equivale a 50 mg/kg de peso em humanos, pela administração da dose de 3000 mg de BM, por dia, por um indivíduo de 60 kg. Sem contabilizar as consideráveis diferenças metabólicas entre roedores e humanos, um indivíduo precisaria de 25 g de BM para atingir o nível NOAEL, e 120 gramas para alcançar o LD<sub>50</sub> em ratos. O alto índice terapêutico para aprimoramento cognitivo fornece um buffer razoável, mas mais pesquisas devem ser feitas, particularmente em ensaios clínicos longitudinais (RAUF et al., 2012).

BM causa redução na motilidade, viabilidade, morfologia e número de espermatozoides em camundongos epididymis sem qualquer redução na libido, porém com alternâncias histológicas de túbulos seminíferos e supressão significativa da fertilidade de camundongos machos. Observa-se que o efeito antifertilidade é reversível, com parâmetros normalizados após 56 dias da retirada da droga (SINGH; SINGH, 2009).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há séculos, *Bacopa monnieri* tem sido usado como uma droga de renome no sistema ayurvédico tradicional indiano. Esta erva medicinal com fitofarmacêutica importante tem sido popularmente conhecida como *Brahmi*. Nos últimos anos, *B. monnieri* tem sido extensivamente estudado por seus constituintes bioativos, responsáveis pelo efeito de aumento da memória e por seus diversos outros efeitos terapêuticos.

Os estudos têm demonstrados que as propriedades neurofarmacológicas da BM são atribuídas principalmente aos bacosídeos, saponinas triterpenóides do tipo damarano. Esses apresentam propriedades neuroprotetoras devido à sua atividade antioxidante nos centros de memória do cérebro. Além disso, tem se mostrados que apresenta altos níveis de LD<sub>50</sub> e de NOAEL em ratos, e raros efeitos colaterais adversos em humanos.

A pesquisa a respeito da BM ainda está em estágio muito precoce, porém resultados preliminares como esses começaram a abrir portas para a pesquisa. É fundamental que estudos de muito mais longo prazo sejam conduzidos em humanos.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, S; BOROWSKI, T. Neuropharmacological review of the nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation*. v.16, p.313-326, 2013.

AHRIWAR, S. et al. Anticholinesterase Efficacy of *Bacopa monnieri* against the Brain Regions of Rat - A novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Asian J. Exp. Sci.*, v. 26, n. 1, p. 65-70, 2012.

ALLAN, J. et al. Safety evaluation of a standardized phytochemical composition extracted from *Bacopa monnieri* in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*, v.45, p.1928-1937, 2007.

AL-SNAFI, A. E. The pharmacology of *Bacopa monniera*. A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, v. 4, n. 12, p. 9475-9492, 2013.

BHATTACHARYA, S. K. et al. Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytother. Res*, v. 14, p.174-179, 2000.

CALABRESE, C. et al. Effects of a

standardized extract of *Bacopa monnieri* on cognitive performance, anxiety and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Alternate. Complement. Med.* v.14, p. 707-713, 2008.

CHARLES, P. D. et al. *Bacopa monniera* leaf extract up-regulates tryptophan hydroxylase (TPH2) and serotonin transporter (SERT) expression: Implications in memory formation. *J Ethnopharmacol*, v. 134, p. 55-6, 2011.

CHOWDHURI, D. K. et al. Antistress effects of *Bacopa monnieri* bacosides: modulation of Hsp 70 expression, superoxide dismutase and cytochrome P450 activity in rat brain. *Research in Phytotherapy*. v.16, n.7, p.639-645, 2002.

DAS, A. et al. Comparative study in rodents of standardized extracts of *Bacopa monniera* and *Ginkgo biloba*. *Pharmacol Biochem Beha*, v. 73, p. 893-900, 2002.

DAVIDSON-HUNT, I. Ecological Ethnobotany: Stumbling Toward New Practices and Paradigms. *MASA J.* v. 16, p.1-13, 2000.

DEEPAK, M.; AMIT, A. The need to establish 'bacoside A and B' identities? The main putative bioactive saponins of the Indian medicinal plant. *Phytomedicine*. v.11, p.264-268, 2003.

DEEPAK, M. et al. Quantitative determination of the main bacoside A saponin mixture in *Bacopa monnieri* by HPLC. *Phytochem Anal.* v.16, p. 24-29, 2005.

DEVISHREE, R. A. et al. Short-term effect of *Bacopa monnieri* on memory-A brief review. *J. Pharmacy. Res.* v.11, p.1447-1450, 2017.

ERNST, E. Herbal Remedies for Anxiety – A Systematic Review of Controlled Clinical Trials. *Phytomedicine*. v. 13, p.

205-208, 2006.

GOHIL, K.; PATEL, J. A. A review of *Bacopa monniera*: Current research and future perspectives. *Int. J. Green Pharma.* v. 4, p. 1–9, 2010.

HOLCOMB, L. A. et al. *Bacopa monniera* extract reduces amyloid levels in PSAPP mice. *J. Alzheimers Dis.* v. 9, p. 243-251, 2006.

JAIN, P. et al. Anti-inflammatory effects of an Ayurvedic drug, Brahmi Rasayan, on rodents. *Indian J. Exp. Biol.* v. 32, p. 633-636, 1994.

JANANI, P; SIVAKUMARI, K.; PARTHASARATHY, C. Hepatoprotective activity of bacoside A against N-nitrosodiethylamine-induced liver toxicity in adult rats. *Cell Biol. Toxicol.* v. 25, p. 425–434, 2009.

JEYASRI, R. et al. *Bacopa monnieri* and its inferred bioactive compounds multi-targeted treatment strategy for neurological diseases: a chemoinformatics and systems pharmacology approach. *Biomolecules.* v.10, n.4, p. 536, 2020.

KAMKAEW, N. et al. *Bacopa monnieri* increases cerebral blood flow in rats independent of blood pressure. *Phytother. Res.* v. 27, p. 135-138, 2013.

KAMKAEW, N. et al. Parkington HC. Tare M. Chootip K. *Bacopa monnieri* and its constituents is hypotensive in anaesthetized rats and vasodilator in various artery types. *J Ethnopharmacol.* v. 137, p.790-795, 2011.

KIKUSAKI, H; NAKATANI; N. Antioxidant effect of some constituents of ginger. *J. Food Sci.* v. 58, p. 1407-1410, 1993.

KISHORE, K; SINGH; M. Effect of bacosides, alcoholic extract of *Bacopa*

*monniera* Linn. (brahmi), on experimental amnesia in mice. *Indian Journal of Experimental Biology.* v. 43, no. 7, p. 640-645, 2005.

MALLICK, M. N. et al. Evaluation of the anticancer potential of *Bacopa monnieri* L. against MCF-7 and MDA-MB 231 cell lines. *J. Farmácia. Bioally. Sci.* v. 7, p.325, 2015.

MUKHERJEE, S. et al. Comparative evaluation of the free radical quenching potential of Brahmi (*Bacopa monnieri*) and Mandookparni (*Centella asiatica*). *Yea;* v. 32, p. 258-264, 2011.

PAWAR, R. et al. Dammarane triterpene saponin from *Bacopa monniera* as the superoxide inhibitor in polymorphonuclear cells. *Planta Med.* v. 67, p. 752–754, 2001, doi: 10.1055/s-2001-18351.

RASTOGI, M. et al. Agrawal A. Dubey GP. Prevention of age-associated neurodegeneration and promotion of healthy brain aging in female Wistar rats by long-term use of bacosides. *Biogerontologia.* v.13, p.183-195., 2102

RAUF, K. et al. Effect of acute and sub-chronic use of *Bacopa monnieri* on dopamine and serotonin turnover in mice whole brain. *AJPP.* v.6, p. 2767–2774, 2012.

ROHINI, G; DEVI, S. *Bacopa monniera* extract induces apoptosis in murine sarcoma cells (s-180) *Phytother.* v. 12, p. 1595-1598, 2008.

SAHA, P. S. In Vitro Propagation, Phytochemical and Neuropharmacological Profiles of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.: A Review. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238420/>>. Accessed on 19 Feb 2022.

SARAF, M. K. et al. *Bacopa monniera*

attenuates scopolamine-induced spatial memory impairment in mice. Add-on based on Evid Alternat Med; v. 2011, p. 236186, 2011.

SEKHAR, V. C.; VISWANATHAN, G.; BABY, S. Insights into the Molecular Aspects of Neuroprotective Bacoside A and Bacopaside I. Current Neuropharmacology, v. 17, p. 438-446, 2019.

SINGH, H. K.; DHAWAN, B. N. Neuro-psycho pharmacological effects of the Ayurvedic nootropic Bacopa monniera Linn. (Brahmi) Indian J. Pharm. v. 29, p. 359, 1997.

SINGH, A; SINGH, S. K. Evaluation of antifertility potential of Brahmi in male mouse. Contraception, v. 79, p.71-7, 2009.

VOHRA, S. B. et al. Analgesic activity of bacosine, a new triterpene isolated from Bacopa monnieri. Fitoterapia, v. 68, p. 361-365, 1997.

VOLLALA, V. R; UPADHYA, S., NAYAK, S. Enhancement of basolateral amygdaloid neuronal dendritic arborization following Bacopa monniera extract treatment in adult rats. Clinics (Sao Paulo), v.66, p. 663-671, 2011.

VOLLURI, S. S. In vitro antioxidant activity and estimation of total phenolic content in methanolic extract of Bacopa monniera. Rasayan J. Chem, v.4, p. 381-38, 2011.

WATKINS, P. B. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small intestine. Adv Drug Deliv Rev. v. 27, p. 161-170, 1997.