

Monografias Bidens pilosa

Benjamin Gilbert
Lúcio Ferreira Alves
Rita de Fátima Favoreto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GILBERT, B., ALVES, L. F., and FAVORETO, R. F. Bidens pilosa. In: *Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II* [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022, pp. 73-96. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778.0005>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

***Bidens pilosa* L. - Picão**
Asteraceae (Compositae)



Bidens pilosa L.



B. pilosa na forma da foto à esquerda na página anterior, sem raios, se encontra largamente no Brasil desde o Rio de Janeiro até o Amapá e o Amazonas. A foto à direita ilustra a forma com raios brancos *Bidens pilosa* var. *radiata* (*Bidens alba*).

Palavras-chave: *Bidens pilosa*; picão; poliacetilenos; flavonoides; hepatite; malária.

Keywords: *Bidens pilosa*; beggar tick; picão; polyacetylenes; flavonoids; hepatitis; malaria.

Parte utilizada

Principalmente as folhas, mas todas as partes da planta, incluindo flores, sementes, raízes e a planta inteira são utilizadas na medicina tradicional. A planta também possui valor nutritivo, sendo empregada em temperos (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013).

Sinonímia

Bidens alausensis Kunth, *Bidens chilensis* DC, *Bidens pilosa* var. *alausensis* (Kunth) Sherff, *Bidens pilosa* var. *minor* (Blume) Sherff, *Bidens scandicina* Kunth, *Bidens leucanthema* (L.) Wild, *Bidens sundaica* var. *minor* Blume, *Bidens leucantha* Meyen, Walp, *Bidens leucanta* var. *pilosa* (L.) Griseb, *Bidens odorata* Cav., *Bidens pilosa* var. *radiata* (Sch. Bip.) J.A. Schmidt, *Bidens reflexa* Link (Lorenzi & Matos, 2008).

Nomes comuns

No Brasil: picão, picão-preto, carrapicho, carrapicho-de-agulha, carrapicho-de-duas-pontas, carrapicho-picão, coambi, cuambri, erva-picão, fura-capa, guambu, macela-do-campo, picão-amarelo, picão-das-horas, picão-do-campo, pico-pico, piolho-de-padre, espinho-de-agulha, carrapicho-de-cavalo, aceitilla, pirco (Lorenzi & Matos, 2008). Em países de língua inglesa: bur-marigold, beggar tick, black Jack, Spanish needles; na Venezuela: cadillo rocero; no Peru: amor seco, pirca; na China: pinyin, jin zhan yin pan (Hocking, 1997).

Variedades e espécies botânicas correlatas

Há uma forma de *Bidens* com os raios brancos que é descrita em algumas publicações com a nomenclatura *Bidens pilosa* var. *radiata*. Lorenzi e Matos (2008) a chamam de *Bidens alba*.

Distribuição geográfica

Acredita-se que a planta tenha se originado na América do Sul e a partir deste continente espalhou-se para o resto do mundo (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Silva *et al.*, 2011). A planta é considerada uma praga, como invasora tanto de culturas anuais

como de perenes do Centro-Sul do Brasil (Kissman & Groth, 1992; Lorenzi, 2000). A forma raiada é encontrada na região serrana do estado do Rio de Janeiro, de onde pode ter se originado.

Descrição botânica

Características macroscópicas

Planta herbácea ereta, anual, ramificada, com odor característico. Ela tem de 50 a 130cm de altura, ramificada desde a base. Os seus talos são tetragonais, as folhas são compostas, pinadas geralmente com dois pares de folíolos e um folíolo terminal. Os frutos são aquênios alongados, de cor preta, com ganchos aderentes numa das extremidades (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lorenzi & Matos, 2008; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

Características microscópicas

Em secção transversal, o talo apresenta uma estrutura primária, com uma fina capa cuticular da epiderme, córtex primário com desenvolvimento do colênquima angular nas aristas e parênquima cortical clorofiliano; condutores primários com reforços de fibras de esclerênquima, floema e xilema primários e uma ampliada zona de parênquima medular. A secção longitudinal do talo apresenta vasos de xilema de tipo escalariforme, reticulado e espiralado. A raiz mostra uma estrutura secundária, com um amplo córtex e parênquima incolor, presença de espaços esquizógenos e fibras corticais. O cilindro vascular está ajustado pelo floema e xilema secundários, separados pelo câmbio vascular. O xilema apresenta maior número de vasos do tipo reticulado. A secção transversal da folha apresenta uma estrutura bifacial de dicotiledônea, com presença de uma fina cutícula na epiderme; mesófilo composto de uma capa de parênquima clorofiliano paliçádico e parênquima clorofiliano lagunar. Em ambas as superfícies da epiderme, encontram-se tricomas cônicos pluricelulares grandes e pequenos. Ao nível da nervura central, a folha apresenta vasculares separados, presença de glândulas esquizógenas e reforços de colênquima até a superfície adaxial. A secção superficial da folha apresenta estômatos maiores do tipo anomocítico, em direção à superfície abaxial da folha (Arroyo, Bonilla & Ore, 2008).

Cultivo e propagação

O clima adequado para *Bidens pilosa* é muito sol e solo moderadamente seco. A planta multiplica-se por sementes e cresce espontaneamente em beiras de estrada, terrenos baldios e lavouras de todo o território brasileiro. É resistente às mais diferentes ad-

versidades com boa produção de sementes, eficientes mecanismos de dispersão de sementes e grande longevidade delas. Apresenta a produção de frutos polimórficos vindo a favorecer a adaptação a ambientes variados. A formação de sementes é intensa; uma planta simples pode chegar a produzir 3.000-6.000 sementes, e após a maturação, a maioria germina em três a quatro dias. A germinação dos aquênios ainda pode ocorrer após cinco anos enterrados profundamente no solo (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lorenzi, 2000).

Constituintes químicos principais

Diversas classes de substâncias químicas têm sido isoladas do gênero *Bidens*, principalmente poliacetilenos e flavonoides, estes últimos incluindo chalconas e auronas (Alvarez *et al.*, 1996; Brandão *et al.*, 1998; Chang *et al.*, 2004; Chiang *et al.*, 2004; Deba *et al.*, 2008; Geissberger & Séquin, 1991; Grombone-Guaratine *et al.*, 2005; Hoffmann & Hölzl, 1989; Lucchetti *et al.*, 2009; Sashida *et al.*, 1991; Tobinaga *et al.*, 2009; Trivedi *et al.*, 2011; Ubillas *et al.*, 2000; Wang, Wu & Shi, 2010; Wat *et al.*, 1979). Em duas revisões recentes – Bartolome, Villaseñor e Yang (2013) e Silva e colaboradores (2011) – é relatada a presença de cerca de duzentos metabólitos secundários isolados de *Bidens pilosa*, destacando, além das classes mencionadas, esteroides, terpenos, hidrocarbonetos alifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos (entre os quais derivados do ácido benzoico), aldeídos, cumarinas e outras classes de fenilpropanoides, porfirinas, substâncias nitrogenadas e sulfuradas.

Poliacetilenos

Bidens pilosa possui variedades químicas em que os poliacetilenos preponderantes variam, às vezes, com um anel benzênico como 7-fenilhepta-2,4,6-triino, e derivados dele portando uma hidroxila, glicosilada ou não, ou com uma das ligações triplas reduzida a dupla trans. Outras variedades são inteiramente alifáticas, a maioria conservando o total de 13 átomos de carbono em cadeia. Esses poliacetilenos são encontrados em todas as partes principais da planta, geralmente em maior concentração nas raízes (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

Flavonoides

Na revisão da ocorrência de flavonoides por Lucchetti e colaboradores (2009), incluem-se chalconas e auronas. As chalconas normalmente são penta-hidroxiladas em posições 2, 3, 4, 3', 4', às vezes glicosiladas em posições 3 e 4. As auronas, quando presentes, obedecem a um padrão de oxigenação e glicosilação semelhante. Entre muitos

derivados de flavonoides descritos para *B. pilosa*, os mais ativos contra malária eram os 3, 5, 7, 3', 4'-pentaoxigenados (derivados de quercetina), glicosilados em posição 7 (Krettli *et al.*, 2001). Entre outros flavonoides encontrados em *B. pilosa*, são as flavonas tri- e tetra-hidroxiladas luteolina e apigenina, as chalconas tetra- e penta-hidroxiladas, buteína e okanina, vários derivados da pentaoxigenada quercetina, alguns derivados hexaoxigenados de quercetagina, como a centaureína e sua aglicona, centaureidina (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Silva *et al.*, 2011).

Terpenoides

Lineares: fitol, esqualeno e β -caroteno.

Sesquiterpenoides

Biciclogermacreno, *E*-cariofileno, germacreno D, *Z*- γ -bisaboleno, β -gurjuneno, α -humuleno, δ -muuroleno, selina-3,7(11) -dieno (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

Triterpenoides

Lupeol, lupeol acetato, β -amirina, friedelina (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

Esteróis

Campesterol, fitosterina-B, β -sitosterol, β -sitosterol glucosídeo, estigmasterol.

Outras substâncias alifáticas

3-propil-3-(2,4,5-trimetoxi) benziloxi-pentan-2,4-diona (Kumar & Sinha, 2003).

Fenilpropanoides

Ácido *p*-cumárico, eugenol, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido clorogênico, esculetina (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

Outras substâncias aromáticas

Vanilina, ácido salicílico, ácido hidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido gálico (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

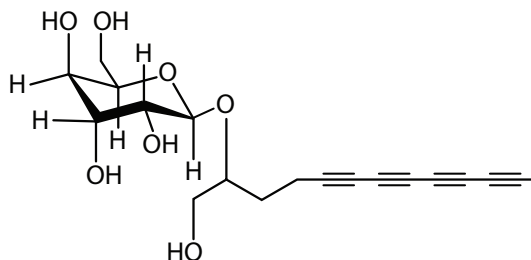
Porfirinas

Aristofil C, bidenfitina A e B, hidroxifeofitina A e B, feofitina A (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

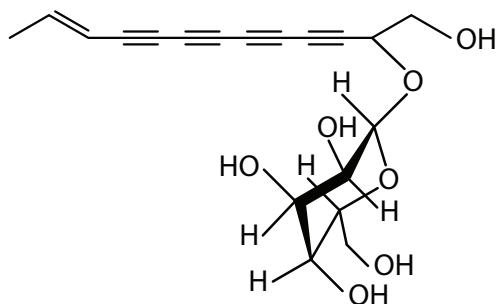
Ácidos graxos

Ácido linoleico, ácido linolênico (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Lucchetti *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).

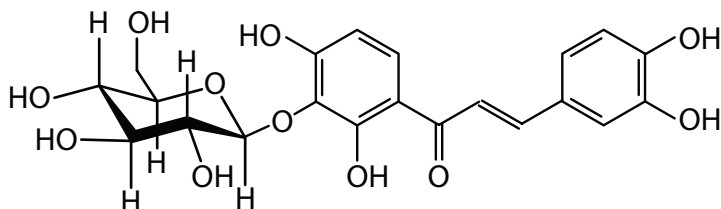
As propriedades farmacológicas de alguns desses constituintes serão discutidas em seguida.

Estruturas químicas

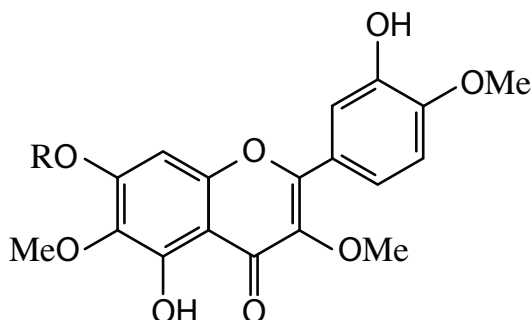
Citopiloino (2-O-β-D-glucopiranosil-trideca-3,5,7,9 tetraino-1,2-diol-



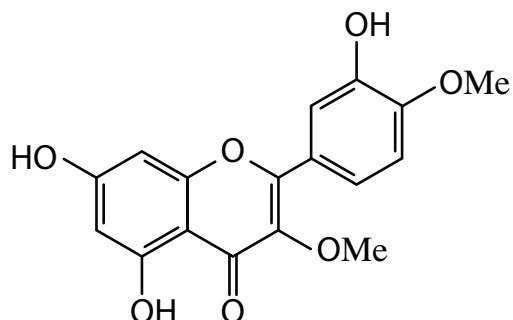
2-O-β-D-glucosiltrideca-11E-en-trideca-3,5,7,9-tetraeno)-1,2-diol



Chalcona (okanina-3'-O-β-D-glucopiranosídeo)



R= β -D-glucopiranosil- centaureína
(3,4'-dimetoxi -3',5,7-trihidroxi-flavona)



R= H centaureidina
(quercetina-3,4'-dimetil éter)

Usos medicinais

Usos tradicionais

O extrato é reconhecido como anti-inflamatório, o que apoia os usos tradicionais para reumatismo, asma e conjuntivite (Horiuchi & Seyama, 2008; Pereira *et al.*, 1999). Confirmados experimentalmente também incluem os usos populares contra malária (Andrade-Neto *et al.*, 2004; Brandão *et al.*, 1997; Krettli *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2004; Tobinaga *et al.*, 2009); como hipotensor e antipirético (Sundararanjan *et al.*, 2006); antibacteriano (Ashafa & Afolayan, 2009; Deba *et al.*, 2008; Rabe & Van Staden, 1997; Tobinaga *et al.*, 2009); antifúngico (Deba *et al.*, 2008); antiúlcera (Alvarez *et al.*, 1999; Tan, Dimo & Dongo, 2000); hepatoprotetor (que apoia a principal tradição no Brasil no tratamento de hepatite) (Suzigan *et al.*, 2009; Yuan *et al.*, 2008); cicatrizante (Hassan *et al.*, 2011) e antialérgico (Matsumoto *et al.*, 2009). Com menos evidência científica, há uma série de doenças que possivelmente se relacionam com as propriedades antimicrobianas e outras aqui relatadas. Na área gastrointestinal, incluem usos tais como: contra cólicas, em constipação, diarreia, enterite, náusea, gastrite, hemorroidas, úlcera gástrica, apendicite aguda. Na área broncopulmonar, abrangem: faringite, influenza, inflamação de garganta, hemorragia nasal, resfriado, tosse e tuberculose; e entre doenças genitourinárias: leucorreia, blenorragia, fibrose uterina, disfunções menstruais, complicações durante a gravidez e infecção renal. Também há aplicações em outras condições infecciosas e traumáticas, como: feridas, aftas, queimaduras, afecções dérmicas e infecção ocular. Há usos contra: vermes intestinais e até febre amarela, dor de cabeça e de dente, febre, otite e mordida de cobra (Abrogoua *et al.*, 2012; Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013; Almeida, 1993; Dimo *et*

al., 1998, 1999, 2001, 2002, 2003; Lucchetti *et al.*, 2009; Nguelefak *et al.*, 2005; Silva *et al.*, 2009; Taylor, 2003).

Em geral, as folhas são empregadas frescas ou em decocção (Bartolome, Villaseñor & Yang, 2013).

Usos às vezes em associação com *Cinnamoum zeylanicum* ou *Curcuma longa*, contra rinite, mucosite oral e diabetes tem apoio clínico (ver a seguir).

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais

A infusão das folhas é reconhecida no tratamento de icterícia (Anvisa, 2010).

Farmacologia

Na maioria dos estudos da ação farmacológica de extratos de *Bidens pilosa*, os autores identificaram substâncias, principalmente poliacetilenos e flavonoides, às quais atribuíram os efeitos observados. A diferença de tais substâncias de um estudo para outro demonstra a larga variação química dessa espécie e poderia requerer a definição de um padrão químico para cada uso medicinal. Por outro lado, a participação de poliacetilenos e flavonoides em conjunto é evidenciada em várias atividades farmacológicas, e a presença e o teor dessas duas classes químicas no extrato bruto, aquoso ou hidroalcoólico parecem ser o melhor guia na seleção de uma variedade para uso em fitoterapia clínica.

Outro complicador é a possível contaminação do material vegetal com fungos endofíticos, como *Botryosphaeria rhodina*, que podem introduzir uma variedade de substâncias biologicamente ativas nos extratos (Abdou *et al.*, 2010).

Atividade anti-hiperglicêmica e o efeito imunomodulador

A atividade hipoglicêmica em camundongos portadores de hiperglicemia foi atribuída por Rosa Ubillas e colaboradores (2000) a dois poliacetilenos, 2- β -D-glucopiranosiloxi-1-hidroxi-5(E)-trideceno-7,9,11-triino e 3- β -D-glucopiranosiloxi-1-hidroxi-6(E)-tetradeceno-8,10,12-triino. Outros autores confirmaram a atividade, mas identificaram 2 β -D-glucopiranosiloxi-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraino (citopiloína) como o poliacetileno mais ativo (Chiang *et al.*, 2007; Chien *et al.*, 2009). O mecanismo de ação foi relacionado ao estímulo da produção de insulina, atribuída a uma atividade imunomoduladora que revertia a ação autoimune, que os autores sugerem ser responsável pela inativação das células beta responsáveis pela produção de insulina (Chang *et al.*, 2004; Chang *et al.*, 2005; Chiang *et al.*, 2007; Chien *et al.*, 2009; Hsu *et al.*, 2009; Yang, 2006). A atividade imunomoduladora foi observada em ensaios com macrófagos esplênicos por Chung e colaboradores (2016).

A hipótese do envolvimento do sistema imunológico foi reforçada pela ausência de ação hipoglicêmica em camundongos tratados com estreptozotocina, portanto, sem células beta (Chang *et al.*, 2013).

Nesses estudos, fica evidente que os extratos com água quente e com álcool e água, usados popularmente, possuem atividade, apesar de alguns estudos de laboratório indicarem extratos com outros solventes.

Em artigo de revisão, Yang (2014) discute os aspectos botânico, químico, farmacológico e toxicológico relativos à diabetes dessa planta.

Atividade cocarcinogênica e antitumoral

Duas atividades distintas de *Bidens pilosa* associadas aos poliacetilenos têm sido demonstradas. As folhas secas administradas por via oral mostraram atividade cocarcinogênica em papilomas do esôfago induzidos por metil-n-amilnitrosamina em ratos (Mirvish *et al.*, 1985). Esse efeito parece estar associado ao poliacetileno β -D-glucopiranosiloxi-3-hidroxi-6-(E)-tetradecen-8,10,12-triino, isolado do extrato metanólico da planta inteira e que causou acentuada proliferação de linhagens celulares neoplásicas, entre elas UISO-SCT-1 e HCT-15 (Alvarez *et al.*, 1996).

Em contraste, vários autores demonstraram atividade inibidora de crescimento de tumores *in vitro* por extratos de *Bidens pilosa*. Assim, por exemplo, Sundararajan e colaboradores (2006) mostraram o efeito antitumoral do extrato hexânico e de uma fração solúvel em acetato de etila (planta inteira) em linhagens de células HeLa e KB; Kumari e colaboradores (2009) mostraram atividade antitumoral do extrato hexânico das folhas de *B. pilosa* contra HepG2-fígado e CaCO2-cólon ($IC_{50} = 0,49$ e $0,7\mu\text{g/ml}$, respectivamente), e Nakama e colaboradores (2011) pelo extrato aquoso das partes aéreas de *B. pilosa* contra células T leucêmicas. Kumari e colaboradores (2009) atribuíram a atividade a fenilhepta-1,3,5-triino.

Li-Wha Wu e colaboradores (2004), embora não encontrassem atividade significativa antitumoral *in vitro* a células KB e outras células tumorais padrões, mostraram uma atividade anti-angiogênica acentuada em linhagem celular primária umbilical humana (HUVEC), que seria importante em quimioterapia de câncer. O efeito foi relacionado a dois poliacetilenos, as agliconas 1,2-dihidroxitrideca-5,7,9,11-tetraína e 1,3-dihidroxi-6(E)-tetradecene-8,10,12-triina isolados da planta inteira de *B. pilosa* var. *radiata*.

Jianguo Wu e colaboradores (2013) demonstraram que a proliferação *in vitro* de células dos tumores experimentais MCF-7 (mama), RKO (colo retal), Hep-G2 (hepatoma) e MGC-803 (gástrico) era inibida por um extrato etanólico de *B. pilosa* var. *radiata* e por uma fração dele solúvel em acetato de etila. A atividade foi traçada principalmente ao

flavonoide pentaoxigenado, 5,7,4'-trihidroxi-3,3'-dimetoxiflavona associado à quercetina e a outros antioxidantes fenólicos presentes. A importância dos antioxidantes polifenólicos, principalmente flavonoides, já havia sido relatada por outros autores citados por Bartolome, Villaseñor e Yang (2013) na sua revisão sobre *B. pilosa*. A revisão lista sessenta flavonoides encontrados na planta, e destes apontam luteolina (Seelinger *et al.*, 2008), a chalcona buteína (Yit & Das, 1994) e a aglicona centaureidina (Beutler *et al.*, 1993, 1998; Chang *et al.*, 2007b) como as mais ativas contra tumores.

Em outro estudo *in vitro*, o extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* mostrou forte citotoxicidade em células de carcinoma humano (KB-3-1), com $IC_{50} = 99.56\mu\text{g/ml}$ (Singh *et al.*, 2017).

Kviecinski e colaboradores (2008) demonstraram a atividade antitumoral *in vivo* do extrato hidroalcoólico das partes aéreas secas (150-300mg/kg, intraperitoneal, durante nove dias) em carcinoma de Ehrlich ascítico em camundongos isogênicos. Os autores observaram um aumento de vida de 41%, reduções acentuadas da enzima lactato desidrogenase (LDH) e glutatona reduzida (GSH) ascítica, indicadores estes de células tumorais.

De maneira semelhante, Arroyo, Bonilla e Ore (2008) observaram a atividade antitumoral do extrato etanólico das folhas (50-200mg/kg, via oral por 22 semanas) em relação ao câncer de cólon em ratas induzido por 1,2-dimetilhidrazina (DMH). A administração do extrato apresentou um efeito de quimioproteção.

Também em estudos em tumores de pulmão, *in vitro*, nas linhagens celulares HepG2, A549 CNE e B16, foi avaliada a eficácia do extrato éter de petróleo de *B. pilosa*, que tem predominância de triterpenos. Ele mostrou $IC_{50} = 49\mu\text{g/ml}$ em células A549. O extrato em ensaios *in vivo* inibe o crescimento dos tumores A549 em camundongos (24, 35 e 53%, para dosagens orais de 90, 180 e 360mg/kg), indicando potencial agente antitumoral (Shen *et al.*, 2018).

Atividade antioxidante

As propriedades antioxidantes de extratos de *Bidens pilosa* foram investigadas por vários autores. Abajo e colaboradores (2004) e Yang e colaboradores (2006) mediram o efeito protetor contra hemólise de hemácias humanas induzida pela peroxidação lipídica por radicais derivados do dicloridrato de 2,2'-azobis-(2-amidinopropano). Chiang e colaboradores (2004), Deba e colaboradores (2008), Kviecinski e colaboradores (2011), Wu e colaboradores (2013), Singh e colaboradores (2017) e Shandukani e colaboradores (2018) mediram a capacidade sequestrante de radicais livres usando principalmente o radical estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) e avaliaram o poder antioxidante com vários biomarcadores de oxidação. Os estudos foram feitos com

extratos brutos da planta inteira, da parte aérea, das folhas, de frações desses extratos, de óleos essenciais das folhas e das flores e de numerosas substâncias isoladas. Entre as substâncias isoladas, quercetina e glicosídeos dela e os ácidos 3,4- e 4,5-dicafeoil-quinicos destacam-se pela ação antioxidante. Os monoterpenoides presentes nos óleos essenciais e outros flavonoides e fenólicos também contribuem.

Córtes-Rojas e colaboradores (2013) confirmaram a importância do conteúdo de flavonoides totais, polifenóis, para a atividade antioxidante em um estudo *in vitro* de seis exemplares de *Bidens pilosa* de diferentes localidades. Das várias partes da planta, as folhas apresentaram a melhor atividade. De diversos métodos de extraí-las, a maceração dinâmica a 45° C em etanol 70% (v/v) com planta/solvente 1/10 (w/v) produziu o extrato mais ativo.

Os autores sugerem que o conteúdo antioxidante aumenta a estabilidade dos poliacetilenos presentes, substâncias estas lábeis, mas associadas a atividades terapêuticas importantes.

Atividade anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória de *Bidens pilosa* é reconhecida por relativamente poucos autores e geralmente associada a outras atividades, tais como a da ação imunomoduladora. Assim, Pereira e colaboradores (1999) associaram a ação anti-inflamatória ao efeito imunomodulador do extrato metanólico das folhas secas de *B. pilosa* atribuído ao poliacetileno isolado 2-O- β -D-glucopiranosiloxi-trideca-11E-en-3,5,7,9 tetra-*n*-ol. Os estudos foram baseados em dois modelos *in vitro* com linfócitos humanos e murinos e em um modelo *in vivo* envolvendo a administração intraperitoneal do extrato em camundongos previamente injetados com o agente inflamatório zimosan, uma glicosana de levedura com glicose ligada 1-3. Yoshida e colaboradores (2006) demonstraram a inibição *in vitro* de ciclo-oxigenase (COX-2) e conseqüentemente de prostaglandina (PG)E₂. Kim e colaboradores (2006) mostraram o papel da flavona luteolina, que *in vitro* inibia vários fatores envolvidos em inflamação como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 e óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), estimulado pelo lipopolissacarídeo (LPS). Outro mecanismo evidenciado depois por Horiuchi e Seyama (2008) sugere a intervenção de ácido cafeico e flavonoides.

Efeito sobre deficiência hormonal

O extrato aquoso de *Bidens pilosa* apresenta eficácia no tratamento do olho seco, em ratos com deficiência androgênica induzida por finasterida, melhorando a quantidade aquosa de lágrimas, mantendo a estabilidade do filme lacrimal e inibindo a inflamação da glândula lacrimal (Zhang *et al.*, 2016).

Proteção contra efeito adverso de 5-fluorouracil

Ávila e colaboradores (2015) apresentam estudo com uma formulação do extrato glicólico de *Bidens pilosa* com um copolímero muco adesivo. Essa formulação aplicada em camundongos com mucosite, induzida no intestino pelo agente anticâncer 5-fluorouracil (5-FU), conseguiu mitigar alterações clínicas e patológicas visivelmente a 100mg/kg, levando ao restabelecimento da atividade proliferativa intestinal. Foram observados aumento dos níveis de Ki-67 (um indicador de proliferação celular) e modulação da expressão dos marcadores apoptóticos Bax, Bcl2 e p53, protegendo as células intestinais da morte celular. Além disso, esse tratamento regulou a peroxidação lipídica e o infiltrado inflamatório, sem mostrar efeitos tóxicos. Bastos e colaboradores (2016) repetiram esse estudo, mas com o acréscimo, ao extrato de *Bidens pilosa*, de um extrato de *Curcuma longa*, que previamente havia também mostrado um efeito protetor do intestino contra os efeitos adversos de 5-fluorouracil. O resultado positivo levou o grupo a avaliar essa associação em ensaio clínico Fase 1 (ver *Estudos clínicos em mucosite oral*, a seguir).

Antiparasitário

Uma fração proteica precipitada do extrato aquoso de *B. pilosa*, por acetona, mostrou-se capaz de controlar a infecção do parasita *Toxoplasma gondii in vitro* em células HeLa e *in vivo* em camundongos. A proteína isolada, maturase K, foi identificada como responsável pelo decréscimo no número de parasitas no cérebro (Mota *et al.*, 2019).

Atividade antimalárica

Brandão e colaboradores (1997) observaram que os extratos etanólicos da planta inteira, de folhas e raízes e das frações clorofórmica e butanólica inibiram o crescimento *in vitro* de *Plasmodium falciparum*. Em testes *in vivo*, as frações causaram redução parcial do *Plasmodium berghei* em camundongos.

O exame de nove outras espécies de *Bidens* mostrou que sete delas inibiram em 65-91% o crescimento do parasita *in vitro*, e estas sete continham teores significantes de poliacetilenos. No final, os autores concluíram que a atividade antimalárica estava associada à presença de poliacetilenos, em particular ao acetato de 1-fenil-1,3-diin-5-en-7-ol, 1-fenil-3, 5, 7-heptatriino, e em outro estudo, (*R*)-1,2-dihidroxitrideca-3,5,7,9,11-pentaíno, potencializada pelos flavonoides presentes nos extratos.

Esses flavonoides, entre eles quercetina-3,3'-dimetil éter 7-O-ramnopiranosil-(1-6)-D-glucopiranosídeo e um simples glucosídeo correspondente, além de sua atividade antimalárica própria, provavelmente têm o papel de estabilizar os poliacetilenos no

extrato ou fração. Assim, os vários estudos mostram que a atividade antimalárica do extrato etanólico de várias partes de *B. pilosa* e de outras espécies do gênero está relacionada à presença tanto de poliacetilenos como de flavonoides, que variam entre espécies e variedades regionais (Andrade Neto *et al.*, 2004; Krettli *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2004, Tobinaga *et al.*, 2009).

Atividade hipotensiva e vascular

O grupo de Théophile Dimo (1998, 1999, 2001, 2003) na República de Camarões mostrou que o extrato aquoso das folhas de *B. pilosa* atenuava a contração da aorta isolada de ratos induzidos por cloreto de potássio ou por norepinefrina. Foi demonstrado *in vivo* que a hipertensão arterial natural ou induzida pela ingestão de sal ou de frutose podia ser reduzida ao nível normal pela administração oral do extrato metanólico seco ressuspenso em água e dimetilsulfóxido (Nguelefack *et al.*, 2005).

O tratamento não teve efeito sobre a frequência cardíaca, nem sobre o volume da urina, podendo o efeito hipotensor decorrer da eficiência da bomba cardíaca e também da vasodilatação (Dimo *et al.*, 1999, 2003).

O uso tradicional de um suplemento nutricional consistindo de *Bidens pilosa* (planta inteira, 30%), *Moringa oleifera* (folhas, 20%) e sal marinho (50%) pela população da Costa do Marfim para controlar hipertensão foi confirmado em coelhos, usando um extrato aquoso da mistura moída. A dose máxima de 130mg/kg produziu uma redução de 50% na pressão sanguínea (Abrogoua *et al.*, 2012).

O efeito anti-hipertensivo do extrato com diclorometano-metanol, fração solúvel em acetato de etila de *B. pilosa*, *in vivo*, em ratos, foi medido em modelo L-NAME (éster metílico de nitroarginina, inibidor não específico de NO, 50mg/kg/dia). Um grupo de animais recebeu extrato de *B. pilosa* (75 e 150mg/kg/dia); outro, losartan (25mg/kg/dia), e o controle, somente veículo. Os resultados confirmam o efeito anti-hipertensivo, possivelmente pela presença de quercetina 3,3'-dimetil éter 7-O- β -D-glucopiranosídeo presente no extrato (Bilanda *et al.*, 2017).

Atividade antipirética

O extrato metanólico da planta inteira (200mg/kg peso, intraperitoneal) evidenciou atividade antipirética em coelhos injetados com levedura, equivalente ao grupo controle (paracetamol, 150mg/kg) no teste pirógeno (Sundararajan *et al.*, 2006).

Atividade antibacteriana e antifúngica

Deba e colaboradores (2008) mostraram que os óleos essenciais de folhas e flores de *B. pilosa* apresentavam uma significativa atividade medida por halos de inibição

em placa de ágar, contra seis espécies de bactérias (*Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus pumilus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas ovalis*) e três de fungos (*Corticium rolfsii*, *Fusarium solani* e *F. oxysporum*). Os halos de inibição com 400microg/disco de 6mm, de 10 a 20mm, comparam-se com os de 15-44mm do controle, ampicilina, a 30microg/disco. As atividades foram atribuídas principalmente ao β -cariofileno e α -pineno, os quais são os componentes mais abundantes do óleo essencial.

Os extratos de folhas (Deba *et al.*, 2008; Rabe & Staden, 1997), das flores (Deba *et al.*, 2008), da planta inteira (Khan, Kihara & Omoloso, 2001) e das raízes (Ashafa & Afolayan, 2009) mostraram atividade antimicrobiana. Os resultados variaram, sendo as bactérias Gram-positivas mais sensíveis que as Gram-negativas, com o extrato da planta inteira mostrando maior espectro de atividade que o das folhas. Ashafa e Afolayan (2009) destacaram a atividade do extrato metanólico das raízes, que a 10mg/ml inibia o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*, um valor comparável com o de cloranfenicol, um dos controles positivos. Esses trabalhos não identificam componentes ativos, mas em outros estudos a atividade antimicrobiana pôde ser atribuída aos poliacetilenos, entre eles (R)-1,2-dihidroxitrideca-3,5,7,9,11-pentaíno (Tobinaga *et al.*, 2009) e fenilheptatriino (Alvarez *et al.*, 1996), ambos também associados à atividade antimalárica. O primeiro destes tem atividadee contra *Staphylococcus aureus*, resistente ao antibiótico meticilina, e contra *Enterococcus faecalis*, resistente à vancomicina (Tobinaga *et al.*, 2009).

Em ensaios *in vitro*, o extrato hidroalcoólico das folhas de *Bidens pilosa* inibiu o crescimento de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (ORSA). A inibição ($p < 0.05$) apresentou maior eficácia que clorexidina 0.12%, e o extrato não apresentou toxicidade (Silva *et al.*, 2014).

O extrato metanólico das folhas de *B. pilosa* demonstrou atividade em diarreia bacteriana (Shandukani *et al.*, 2018).

Singh e colaboradores (2017) mostraram a atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* contra *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. luteus*, *E. coli* e o fungo *C. albicans*. No *E. coli*, a MIC foi 80 μ g/ml e o IC₅₀ = 110.04 μ g/ml.

A citopiloína, glicosídeo poliacetilênico bioativo, purificado de *B. pilosa*, apresentou em ensaios *in vitro* (células RAW 264.7) e *in vivo* (camundongo) atividade em infecção por *Candida parapsilosis* (Chung *et al.*, 2016).

Shu-Lin Chang e colaboradores (2007a, 2007b), nos seus estudos sobre a ação imunomoduladora de *Bidens pilosa*, observada no tratamento de diabetes (ver anteriormente), mostraram que o flavonoide centaureína, na dose de 20 μ g/camundongo, salvava 30% dos animais infectados com uma dose letal da bactéria intracelular *Listeria*

monocytogenes. Esta bactéria é um agente causador da listeriose, doença que provoca infecções no sistema nervoso central, como meningite, meningoencefalite e abscesso cerebral. O trabalho mostrou que o efeito se devia ao interferon IFN- γ induzido pela centaureína.

Atividade de proteção antiulcerogênica

As partes aéreas de *B. pilosa* apresentam atividade protetora contra diversos agentes causadores de úlcera gástrica. O extrato etanólico, na concentração de 0,5-2g/kg, reduziu o volume do suco gástrico, da secreção gástrica e da secreção de pepsina em ratos com o piloro ligado, além de apresentar atividade contra ulceração induzida pela indometacina e de inibir a hemorragia gástrica provocada pelo etanol. Essas propriedades se devem, pelo menos em parte, à presença de flavonoides, entre eles a quercetina. O efeito é dose dependente, com a concentração oral de 1g/kg apresentando uma inibição na formação das lesões de 77%, enquanto com 2g/kg a inibição foi de 83% (Alvarez *et al.*, 1999).

Tan, Dimo e Dongo (2000) também examinaram a capacidade de extratos das folhas feitos com metanol, ciclohexano e diclorometano de promover proteção gástrica contra vários modelos de úlcera. A atividade oral que variou com a dose e com o solvente usado para fazer o extrato foi atribuída a flavonoides – entre eles, chalconas.

Atividade hepatoprotetora

Em dois estudos semelhantes (Kwiecinski *et al.*, 2011; Yuan *et al.*, 2008), tratou-se de grupos de camundongos, via oral com o extrato bruto com etanol 90% da parte aérea de *Bidens pilosa* (após evaporação; veículo de administração não informado) ou intragástrica de um preparado dos *flavonoides totais* das folhas secas de *B. pilosa* (nas doses de 25, 50 e 100mg/kg), ambos diariamente durante dez dias, e depois com tetracloreto de carbono administrado via intraperitoneal. O dano hepático medido por biomarcadores e por exame histopatológico sofreu redução significativa nos grupos testes em comparação com os grupos controles. A atividade hepatoprotetora foi atribuída às propriedades antioxidantes exercidas pelos flavonoides e à inibição da expressão do fator de transcrição nuclear NF- κ B, que está envolvido na resposta celular a vários estímulos como estresse, radicais livres, oxidação do LDL etc. Os flavonoides foram identificados como: hiperosídeo, rutina, maritimetina, quercetina, okanina, iso-okanina, 7-O-(4''-6''- di acetil)- β -D-glucopiranosídeo (sic), (Z)-6-O-(3,6-di-O-acetil-D-glucopiranosil)-6,7,3',4'-tetrahidroxiaurona e 2',4',6'-trimetoxi-4-O-D-glucopiranosil-dihidrochalcona (Yuan *et al.*, 2008).

A planta *B. pilosa* apresentou efeito de proteção oral e tópica, no fígado, no rim e no

intestino, contra toxicidade induzida por tetracloreto de carbono, e exerceu atividade antimutagênica em animais (Pegoraro *et al.*, 2021).

Atividade cicatrizante

O efeito cicatrizante de extratos etanólicos das folhas de *B. pilosa* e de *Ocimum suave* foi testado na pele ferida de ratos. Os animais, divididos em quatro grupos, receberam aplicação tópica, duas vezes ao dia (até cicatrização completa), de água destilada, sulfato de neomicina, extrato de *Bidens pilosa* e extrato de *O. suave*. Durante três, seis e nove dias de tratamento, os animais tratados com os extratos apresentaram graus de epitelialização melhores ou comparáveis com neomicina e significativamente superior ao grupo com água destilada (Hassan *et al.*, 2011).

Atividade antiviral

A administração oral do extrato obtido das partes aéreas de *B. pilosa* com água quente apresenta atividade antiviral contra *Herpes simplex*, *in vitro* (Chiang *et al.*, 2003) e *in vivo* em camundongos (Nakama *et al.*, 2012). A atividade em camundongos infectados com o vírus (HSV-1 e HSV-2) foi relacionada pelos autores com propriedade imunomoduladora dos flavonoides e derivados do ácido cafeico presentes.

Função cognitiva, memória e envelhecimento

Em investigação do efeito do extrato etanólico da parte aérea de *B. pilosa* sobre envelhecimento da função cognitiva, em ratos adultos, por tratamento oral a doses 25, 50 e 100mg/kg, durante trinta dias, Wang e colaboradores (2019) mostraram que o extrato afeta a atividade espontânea, melhora a memória e pode ter vantagens potenciais para a melhoria da cognição em populações envelhecidas.

Obesidade

Liang e colaboradores (2016) avaliaram o efeito de *Bidens pilosa* em camundongos, observando o decréscimo da adipogênese e da acumulação lipídica. Os resultados mostraram supressão da adipogênese e o conteúdo lipídico em adipócitos, sugerindo que *B. pilosa* e o seu componente 2- β -D-glucopyranosiloxi-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraíno (GHT) apresentam efeitos antiobesidade.

Toxicologia

Os valores da toxicidade aguda de extratos de folhas de *Bidens pilosa* por via intraperitoneal em camundongos apresentaram $DL_{50} = 6,15\text{g/kg}$ para o extrato etanólico e $12,30\text{g/kg}$ para o extrato aquoso. As doses terapêuticas, substancialmente mais baixas,

assim, não oferecem perigo (Frida *et al.*, 2008).

Em um estudo com uma infusão de *B. pilosa* via oral em ratos, não foram encontrados efeitos adversos, aos níveis de 1 ou 2g/kg, nem agudos nem crônicos (diariamente por 28 dias). A aplicação de um gel na pele de coelhos não produziu irritação (Cardenas *et al.*, 2006).

Outro estudo em ratos, na dose única de 500mg/kg até 10g/kg, por via oral, não causou mortalidade. Em administração oral subcrônica de 200 até 800mg/kg/dia, durante 28 dias, também não houve mortalidade, mas foi observado aumento de peso do coração ao nível de 400mg/kg. A 800mg/kg, foram observadas alterações nos níveis séricos de alanina-amino transferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transpeptidase (GGT), e a creatina-quinase cardíaca (CKMB) também se alterou em todas as doses. Entretanto, não foram observadas alterações microscópicas do fígado, do rim ou do coração, e os autores concluíram que *Bidens pilosa* possui um alto índice de segurança (Ezeonwumelu *et al.*, 2011).

Costa e colaboradores (2008) examinaram efeitos mutagênicos de *Bidens pilosa*. A infusão era positiva no ensaio cometa, que registra quebras de uma cadeia de DNA, e negativo no ensaio micronuclear, que mostra quebras duplas de DNA. Os danos ao DNA são, portanto, somente de um fio e são reparáveis pela célula. Os autores recomendam cautela no uso medicinal da planta, para limitar a dose usada.

A fototoxicidade a culturas de microorganismos em luz ultravioleta de comprimento de onda maior foi detectada por Wat e colaboradores (1979), que atribuíram o efeito ao fenilheptatriino. Os autores sugerem que essa atividade proteja a planta na luz solar intensa.

Estudos clínicos

Alergia nasal (rinite)

Os dados clínicos encontrados se limitaram a um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado, de uma associação de partes iguais por peso de *Bidens pilosa* (folha e caule) com *Cinnamomum zeylanicum* (canela, casca) e *Malpighia glabra* (acerola, fruta) contra alergia nasal (rinite, *hay fever*). O produto, na dose de 450mg, três vezes ao dia, durante períodos de três dias, foi considerado eficaz e seguro (Corren *et al.*, 2008).

Diabetes

Realizou-se em estudo clínico piloto, com 14 voluntários com glicose sanguínea maior que 126mg/dl, divididos em dois grupos: um grupo com seis diabéticos, consumindo

somente a formulação de *B. pilosa* (probetacell), oral, na dose 400mg, por três a sete meses; outro grupo, com oito diabéticos, consumindo uma medicação antidiabética e a formulação *B. pilosa*. Os resultados concluem que *Bidens pilosa* estimula a produção de insulina pelas células beta e efetiva a redução de níveis de glicose circulante, sem ter qualquer efeito adverso com ou sem associação com uma medicação antidiabética industrializada (Lai *et al.*, 2015).

Mucosite oral

Estudo clínico, randomizado, fase I, para avaliar a eficácia mucoadesiva, contendo na formulação derivados de *Curcuma longa* e extrato de *Bidens pilosa*, contou com a participação de vinte pacientes saudáveis, em dois grupos: grupo 1 – formulação mucoadesiva contendo 10mg/ml de extrato de curcuminoides mais 20% v/v de extrato de *Bidens pilosa*; grupo 2 – formulação mucoadesiva contendo 20mg/ml de extrato de curcuminoides mais 40% v/v de extrato de *Bidens pilosa*. Os participantes enxaguaram a boca, três vezes ao dia, durante dez dias consecutivos. A formulação demonstrou segurança e tolerância em ambas as doses testadas, considerada adequada para evoluir na fase II contra mucosite oral (Santos Filho *et al.*, 2018).

Efeitos adversos

Não foram encontradas referências relativas a efeitos adversos.

Posologia

No tratamento de hepatite (icterícia), a infusão de 2g de folhas em 150ml de água é administrada em uma xícara (150ml), quatro vezes/dia (Anvisa, 2010).

Regulamentação

Essa espécie está na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rénisus) (Lucchetti *et al.*, 2009) e na resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

REFERÊNCIAS

- ABAJO, C. *et al.* *In vitro* study and immunomodulatory activity of aqueous infusion of *Bidens pilosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 93: 319-323, 2004.
- ABDOU, R. *et al.* Botryorhodines A–D, antifungal and cytotoxic depsidones from *Botryosphaeria rhodina*, an endophyte of the medicinal plant *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, 71: 110-116, 2010.
- ABROGOUA, D. P. *et al.* Effect on blood pressure of a dietary supplement containing traditional medicinal plants of Côte d'Ivoire. *Journal of Ethnopharmacology*, 141: 840-847, 2012.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 10, 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html>. Acesso em: 9 jun. 2022.
- ALMEIDA, E. R. *Plantas Medicinais Brasileiras, Conhecimentos Populares e Científicos*. São Paulo: Hemus, 1993.
- ALVAREZ, A. *et al.* Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. *Journal of Ethnopharmacology*, 67: 333-340, 1999.
- ALVAREZ, L. *et al.* Bioactive polyacetylenes from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 62: 355-357, 1996.
- ANDRADE-NETO, V. F. *et al.* Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytotherapy Research*, 18: 634-639, 2004.
- ARROYO, J.; BONILLA, P. & ORE, R. Estudio morfohistológico y efecto quimioprotector de las hojas de *Bidens pilosa* L. sobre el cáncer de colon inducido en ratas. *Anales Facultad de Medicina*, 69(2): 77-83, 2008.
- ASHAFA, A. O. T. & AFOLAYAN, A. J. Screening the root extracts from *Bidens pilosa* L. var. *radiata* (Asteraceae) for anti-microbial potentials. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(8): 568-572, 2009.
- ÁVILA, P. H. M. *et al.* Mucoadhesive formulation of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) reduces intestinal injury from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice. *Toxicology Reports*, 2: 563-573, 2015.
- BARTOLOME, A. P.; VILLASEÑOR, I. M. & YANG, W. C. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): botanical properties, traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-51, 2013.
- BASTOS, C. C. C. *et al.* Use of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) and *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) to treat intestinal mucositis in mice: Toxicopharmacological evaluations. *Toxicology Reports*, 3: 279-287, 2015.
- BEUTLER, J. A. *et al.* Centaureidin, a cytotoxic flavone from *Polymnia fruticosa*, inhibits tubulin polymerization. *Bioorganic, Medicinal Chemistry Letters*, 3: 581-584, 1993.
- BEUTLER, J. A. *et al.* Structure activity requirements for flavones cytotoxicity and binding to tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 2.333-2.338, 1998.
- BILANDA, D. C. *et al.* *Bidens pilosa* Ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 17(1): 479, 2017.

BRANDÃO, M. G. L. *et al.* Antimalarial activity of extracts and fractions from *Bidens pilosa* and other *Bidens* species (Asteraceae) correlated with the presence of acetylene and flavonoid compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 57: 131-138, 1997.

BRANDÃO, M. G. L. *et al.* Two methoxylated flavone glycosides from *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, 48: 397-399, 1998.

CÁRDENAS, M. B. *et al.* Toxicological evaluation of an infusion of *Bidens pilosa*. *Pharmacology online*, 3: 428-434, 2006.

CHANG, C. L. *et al.* The distinct effects of a butanol fraction of *Bidens pilosa* plant extract on the development of Th1-mediated diabetes and Th2-mediated airway inflammation in mice. *Journal of Biomedical Science*, 12: 79-89, 2005.

CHANG, C. L. T. *et al.* Anti-diabetic effect and mode of action of cytopiloyne. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-13, 2013.

CHANG, S. L. *et al.* Polyacetylenic compounds and butanol fraction from *Bidens pilosa* can modulate the differentiation of helper T cells and prevent autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Planta Medica*, 70: 1.045-1.051, 2004.

CHANG, S. L. *et al.* The effect of centaurein on interferon- γ expression and *Listeria* infection in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219(1): 54-61, 2007a.

CHANG, S. L. *et al.* Flavonoids, centaurein and centaureidin, from *Bidens pilosa*, stimulate IFN- γ expression. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2): 232-236, 2007b.

CHIANG, L. C. *et al.* Anti-*Herpes simplex* virus activity of *Bidens pilosa* and *Houttuynia cordata*. *The American Journal of Chinese Medicine*, 31(3): 355-362, 2003.

CHIANG, Y. M. *et al.* Metabolite profiling and chemopreventive bioactivity of plant extracts from *Bidens pilosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 409-419, 2004.

CHIANG, Y. M. *et al.* Cytopiloyne, a novel polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, functions as a T helper cell modulator. *Journal of Ethnopharmacology*, 110: 532-538, 2007.

CHIEN, S. C. *et al.* Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan. *Phytochemistry*, 70: 1.246-1.254, 2009.

CHUNG, C. Y. *et al.* Cytopiloyne, a polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, acts as a novel anti-candidal agent via regulation of macrophages. *Journal Ethnopharmacology*, 184: 72-80, 2016.

CORREN, J. *et al.* Clinical and biochemical effects of a combination botanical product (Clear-Guard™) for allergy: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutritional Journal*, 7: 20, 2008.

CORTÉS-ROJAS, D. F. *et al.* Bioactive compounds in *Bidens pilosa* L. populations: a key step in the standardization of phytopharmaceutical preparations. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23: 28-35, 2013.

COSTA, R. J. *et al.* *In vitro* study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the *comet*, and micronucleus assays. *Journal of Ethnopharmacology*, 118: 86-93, 2008.

DEBA, F. *et al.* Chemical composition and anti-oxidant, anti-bacterial and anti-fungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn. var. *radiata*. *Food Control*, 19: 346-352, 2008.

DIMO, T. *et al.* Effects of leaf aqueous extract of *Bidens pilosa* (Asteraceae) on KCl- and norepinephrine induced contractions of rat aorta. *Journal of Ethnopharmacology*, 60: 179-182, 1998.

DIMO, T. *et al.* Effets hypotensifs de l'extrait au méthanol de *Bidens pilosa* Linn chez les rats hypertendus. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – series III – Sciences de la Vie*, 322(4): 323-329, 1999.

DIMO, T. *et al.* Effects of the aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(3): 215-221, 2001.

DIMO, T. *et al.* Leaf methanol extract of *Bidens pilosa* prevents and attenuates the hypertension induced by high-fructose diet in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 183-191, 2002.

DIMO, T. *et al.* Possible mechanisms of action of the neutral extract from *Bidens pilosa* L. leaves on the cardiovascular system of anaesthetized rats. *Phytotherapy Research*, 17(10): 1.135-1.139, 2003.

EZEONWUMELU, J. O. C. *et al.* Biochemical and histological studies of aqueous extract of *Bidens pilosa* leaves from Ugandan Rift Valley in rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2: 302-309, 2011.

FRIDA, L. *et al.* *In vivo* and *in vitro* effects of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) leaf aqueous and ethanol extracts on primed-oestrogenized rat uterine muscle. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 5: 79-91, 2008.

GEISSBERGER, P. & SÉQUIN, U. Constituents of *Bidens pilosa* L.: do the compounds found so far explain the use of this plant in traditional medicine? *Acta Tropica*, 48: 251-261, 1991.

GROMBONE-GUARATINI, M. T. *et al.* Sesquiterpene and polyacetylene profile of the *Bidens pilosa* complex (Asteraceae: Heliantheae) from Southeast of Brazil. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33: 479-486, 2005.

HASSAN, K. A. *et al.* Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5: 132-136, 2011.

HOCKING, M. G. *A Dictionary of Natural Products*. Medford, Massachusetts: Plexus, 1997

HOFFMANN, B. & HÖLZL, J. Chalcone glycosides from *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, 28: 247-249, 1989.

HORIUCHI, M. & SEYAMA, Y. Improvement of the anti-inflammatory and anti-allergic activity of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff treated with enzyme (cellulosine). *Journal of Health Science*, 54: 294-301, 2008.

HSU, Y. J. *et al.* Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2): 379-383, 2009.

KHAN, M. R.; KIHARA, M. & OMOLOSO, A. D. Anti-microbial activity of *Bidens pilosa*, *Bischofia javanica*, *Elmellia papuana* and *Sigesbekia orientalis*. *Fitoterapia*, 72: 662-665, 2001.

KIM, J. S. *et al.* Luteolin inhibits LPS-stimulated inducible nitric oxide synthase expression in BV-2 microglial cells. *Planta Medica*, 72(1): 65-68, 2006.

KISSMANN, K. G. & GROTH, D. *Plantas Infestantes e Nocivas*. São Paulo: Basf Brasileira, 1992.

KRETTLI, A. U. *et al.* The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(8): 1.033-1.042, 2001.

KUMAR, J. K. & SINHA, A. K. A new disubstituted acetylacetone from the leaves of *Bidens pilosa* Linn. *Natural Product Research*, 17: 71-74, 2003.

KUMARI, P. *et al.* A promising anticancer and antimalarial component from the leaves of *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 75(1): 59-61, 2009.

KVIECINSKI, M. R. *et al.* Study of the anti-tumor potential of *Bidens pilosa* (Asteraceae) used in Brazilian folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 117: 69-75, 2008.

KVIECINSKI, M. R. *et al.* Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercitin-derived flavonoid with free-radical scavenger activity and hepatoprotective effects. *Libyan Journal of Medicine*, 6: 5.651, 2011.

LAI, B. Y. *et al.* *Bidens pilosa* formulation improves blood homeostasis and β -cell function in men: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/832314>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

LIANG, Y. C. *et al.* *Bidens pilosa* and its active compound inhibit adipogenesis and lipid accumulation via down-modulation of the C/EBP and PPAR γ pathways. *Scientific Reports*, 6: 24285, 2016.

LORENZI, H. *Plantas Daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2000.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LUCCHETTI, L. *et al.* *Bidens pilosa* L. (Asteraceae). *Revista Fitos*, 4: 60-70, 2009.

MATSUMOTO, T. *et al.* Effects of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff treated with enzyme on histamine-induced contraction of guinea pig ileum and on histamine release from mast cells. *Journal of Smooth Muscle Research*, 45: 75-86, 2009.

MIRVISH, S. S. *et al.* Test of catechol, tannic acid, *Bidens pilosa*, croton oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-n-amyl nitrosamine. *Journal of the National Cancer Institute*, 74: 1.283-1.290, 1985.

MOTA, C. M. *et al.* Acetonic fraction of *Bidens pilosa* enriched for maturase K is able to control cerebral parasite burden in mice experimentally Infected with *Toxoplasma gondii*. *Frontiers Veterinary Science*, 6: 55, 2019.

NAKAMA, S. *et al.* Anti-adult T-cell leukemia effects of *Bidens pilosa*. *International Journal of Oncology*, 38: 1.163-1.173, 2011.

NAKAMA, S. *et al.* Efficacy of *Bidens pilosa* extract against *Herpes simplex* virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-10, 2012.

NGUELEFACK, T. B. *et al.* Relaxant effects of the neutral extract of the leaves of *Bidens pilosa* Linn. on isolated rat vascular smooth muscle. *Phytotherapy Research*, 19: 207-210, 2005.

OLIVEIRA, F. Q. *et al.* New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylenes and flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology*, 93: 39-42, 2004.

PEGORARO, C. M. R. *et al.* Protective effects of *Bidens pilosa* on hepatotoxicity and nephrotoxicity

induced by carbon tetrachloride in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 44(1): 64-74, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1526182>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

PEREIRA, R. L. C. *et al.* Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from *Bidens pilosa* L. *Immunopharmacology*, 43: 31-37, 1999.

RABE, T. & VAN STADEN, J. Antibacterial activity of South Africa plants used for medicinal purposes. *Journal of Ethnopharmacology*, 56: 81-87, 1997.

SANTOS FILHO, E. X. D. *et al.* Randomized clinical trial of a mucoadhesive formulation containing curcuminoids (Zingiberaceae) and *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) extract (FITOPROT) for prevention and treatment of oral mucositis - phase I study. *Chemico-Biological Interactions*, 291: 228-236, 2018.

SASHIDA, Y. *et al.* New aurone glycosides and new phenylpropanoid glucosides from *Bidens pilosa*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 39: 709-711, 1991.

SEELINGER, G. *et al.* Review: anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*, 13: 2.628-2.651, 2008.

SHANDUKANI, P. D. *et al.* Antibacterial activity and *in situ* efficacy of *Bidens pilosa* Linn and *Dichrostachys cinerea* Wight et Arn extracts against common diarrhoea-causing waterborne bacteria. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 18(1): 171, 2018.

SHEN, Y. *et al.* Anticancer effect of petroleum ether extract from *Bidens pilosa* L and its constituent's analysis by GC-MS. *Journal Ethnopharmacology*, 217: 126-133, 2018.

SILVA, F. L. *et al.* Compilation of secondary metabolites from *Bidens pilosa* L. *Molecules*, 16: 1.070-1.102, 2011.

SILVA, J. J. *et al.* *In vitro* screening antibacterial activity of *Bidens pilosa* Linné and *Annona crassiflora* Mart. against oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) from the aerial environment at the dental clinic. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 56(4): 333-40, 2014.

SINGH, G. *et al.* Pharmacological potential of *Bidens pilosa* L. and determination of bioactive compounds using UHPLC-QqQLIT-MS/MS and GC/MS. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 17(1): 492, 2917.

SUNDARARAJAN, P. *et al.* Studies of anticancer and antipyretic activity of *Bidens pilosa* whole plant. *African Health Sciences*, 6: 27-30, 2006.

SUZIGAN, M. I. *et al.* An aqueous extract of *Bidens pilosa* L. protects liver from cholestatic disease: experimental study in young rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 24: 347-352, 2009.

TAN, P. V.; DIMO, T. & DONGO, E. Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 73: 415-421, 2000.

TAYLOR, L. *Technical Data Report for Picão Preto, Bidens pilosa, em Herbal Secrets of the Rainforest*. 2. ed. Austin: Sage, 2003.

TOBINAGA, S. *et al.* Isolation and identification of a potent anti-malarial and anti-bacterial polyacetylene from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 75(6): 624-628, 2009.

TRIVEDI, P. *et al.* HPLC method development and validation of cytotoxic agent phenyl-heptatriyne in *Bidens pilosa* with ultrasonic-assisted cloud point extraction and preconcentration. *Biomedical Chromatography*, 25: 697-706, 2011.

UBILLAS, R. P. *et al.* Antihyperglycemic acetylenic glucosides from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 66: 82-83, 2000.

WANG, G. W. *et al.* Effects of ethanol extract from *Bidens pilosa* L. on spontaneous activity, learning and memory in aged rats. *Experimental Gerontology*, 125: 110651, 2019.

WANG, R.; WU, Q. X. & SHI, Y. P. Polyacetylenes and flavonoids from the aerial parts of *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 76: 893-896, 2010.

WAT, C. K. *et al.* Ultraviolet-mediated cytotoxic activity of phenylheptatriyne from *Bidens pilosa* L. *Journal of Natural Products*, 42: 103, 1979.

WU, J. *et al.* Investigation of the extracts from *Bidens pilosa* Linn. var. *radiata* Sch. Bip. for antioxidant activities and cytotoxicity against human tumor cells. *Journal of Natural Medicine*, 67: 17-26, 2013.

WU, L. *et al.* Polyacetylenes function as anti-angiogenic agents. *Pharmaceutical Research*, 21(11): 2.112-2.119, 2004.

YANG, H. *et al.* Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 44: 1.513-1.521, 2006.

YANG, W. C. Botanical, pharmacological, phytochemical and toxicological aspects of the anti-diabetic plant *Bidens pilosa* L. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.

YIT, C. C. & DAS, N. P. Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation. *Cancer Letters*, 82: 65-72, 1994.

YOSHIDA, N. *et al.* *Bidens pilosa* suppresses interleukin-1 β -induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of mitogen activated protein kinases phosphorylation in normal human dermal fibroblasts. *Journal Dermatology*, 33: 676-683, 2006.

YUAN, L. *et al.* Protective effects of total flavonoids of *Bidens pilosa* L. (TFB) on animal liver injury and liver fibrosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 539-546, 2008.

ZHANG, C. *et al.* The effect of the aqueous extract of *Bidens pilosa* L. on androgen deficiency dry eye in rats. *Cellular Physiology Biochemistry*, 39: 266-277, 2016.

