

Bidens pilosa L. Asteraceae (Compositae; subfamília Heliantheae)

Benjamin Gilbert; Lucio Ferreira Alves e Rita Favoreto

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ.

Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos 21041-250

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Correspondência: E-mail: gilbert@far.fiocruz.br

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

Key words: *Bidens pilosa*; beggar tick; polyacetylenes; flavonoids; hepatitis, malaria.

Resumo

Bidens pilosa, picão, ocorre em toda a faixa tropical e subtropical do mundo. No Brasil, é usado popularmente no tratamento de icterícia e malária. Outras doenças e condições em que acha emprego popular incluem reumatismo, asma e conjuntivite, hipertensão, febre, infecções bacterianas e por fungos, contra úlceras, alergia e como cicatrizante. Esses usos que têm apoio experimental parecem associados principalmente à presença de poliacetilenos e flavonoides na planta.

Abstract

Bidens pilosa, beggar tick, occurs in all the tropical and subtropical regions of the world. In Brazil it is mainly used popularly in the treatment of jaundice and malaria. Other diseases and conditions in which it is used include rheumatism, asthma e conjunctivitis, hypertension fever, for infections both by bacteria and fungi, against ulcers, allergies and as a healing agent. These uses, which all have experimental support, appear to be associated principally with the presence in the plant of polyacetylenes and flavonoids.



A forma de *Bidens* com os raios brancos ocorre em algumas publicações com a nomenclatura *Bidens pilosa* var. *radiata*. Lorenzi e Matos (2008) a chamam de *Bidens alba*. *B. pilosa* na forma à esquerda, sem raios, encontra-se largamente no Brasil desde Rio de Janeiro até Amapá e Amazonas.

Partes utilizadas

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 e 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.) Willd., *Bidens sunaica* var. *minor* Blume, *Bidens leucanta* Meyen & Walp., *Bidens leucantavar. pilosa* (L.) Griseb, *Bidens odorata* Cav., *Bidens pilosa* var. *radiata* (Sch. Bip.) J.A.Schmidt, *Bidens reflexa* Link (Lorenzi e Matos, 2008).

Nomes comuns

No Brasil: picão, picão-preto, carrapicho, carrapicho-de-agulha, carrapicho-de-duas-pontas, carrapicho-picão, coambi, cuambri, erva-picão, fura-capá, 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 e 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.

Distribuição geográfica

Acredita-se que a planta tenha se originado na América do Sul de onde se espalhou para o resto do mundo (Bartolome, Villaseñor e Yang 2013 e Silva et. al., 2011). É considerada uma praga invasora tanto de culturas anuais como de perenes do Centro Sul do Brasil (Kissman e Groth, 1992 e Lorenzi, 2000).

Descrição botânica da planta

Planta herbácea ereta, anual, ramificada, com odor característico, de 50-130 cm de altura, ramificada

desde a base. Seus talos são tetragonais, as folhas são compostas, pinadas geralmente com dois pares de folíolos e um folíolo terminal. A forma com raios brancos e discos amarelos, encontrada em altitudes maiores é descrita por Lorenzi e Matos (2008) como sendo a espécie *Bidens alba* (L.) DC, popularmente chamada pelos mesmos nomes comuns. A forma com somente os discos amarelos é encontrada mais nas baixadas. Os frutos são aquênios alongados, de cor preta com ganchos aderentes numa das extremidades (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013; Lorenzi e Matos, 2008; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

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, e é resistente às mais diferentes adversidades com boa produção de sementes, eficientes mecanismos de dispersão de sementes e grande longevidade das mesmas. 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 3000-6000 sementes e, após a maturação, a maioria germina em 3 a 4 dias. A germinação dos aquênios ainda pode ocorrer após cinco anos enterrados profundamente no solo (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013 e Lorenzi, 2000).

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; os 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; o 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 apresentou estômatos maiores do tipo anomocítico, em direção à superfície abaxial da folha (Arroyo, Bonilla e Ore, 2008).

Componentes 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 e Séquin, 1991; Grombone-Guaratine et. al., 2005; Hoffmann e Hölzl 1989; Lucchetti et. al., 2009; Sashida et. al., 1991; Tobinaga et. al., 2009; Trivedi et. al., 2011; Ubillas et. al., 2000; Wang, Wu e Shi, 2010 e Wa et. al., 1979). Em duas revisões recentes, Bartolome, Villaseñor e Yang, (2013) e (Silva et. al., 2011), é relatada a presença de cerca de 200 metabólitos secundários isolados de *Bidens pilosa*, destacando, além das classes mencionadas, esteroides, terpenos, hidrocarbonetos alifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos, 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 e Yang, 2013; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

Flavonóides:

Na revisão da ocorrência de flavonoides por Lucchetti e colaboradores (2009), incluem-se chalconas e auronas. As chalconas, normalmente, são pentahidroxiladas 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 estavam os 3, 5, 7, 3', 4'-penta oxigenados (derivados de quercetina) glicosilados em posição 7 (Krettli et. al., 2001). Entre outros flavonoides encontrados em *B. pilosa*, encontram-se as flavonas tri- e tetra-hidroxiladas luteolina e apigenina, as chalconas tetra- e penta-hidroxiladas, buteina e okanina, vários derivados da penta-oxigenada quercetina, alguns derivados hexa-oxigenados de quercetina como a centaureína e sua aglicona, centaureidina (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013 e Silva et. al., 2011).

Terpenoides:

Lineares: fitol, esqualeno e β -caroteno.

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

Triterpenoides: lupeol, lupeol acetato, β -amirina, friedelina (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

Esterois: campesterol, fitosterina-B, β -sitosterol, β -sitosterol glucosídeo, estigmasterol,

Fenilpropanóides: ácido *p*-cumárico, eugenol, ácido ferúlico, ácido caféico, ácido clorogênico,

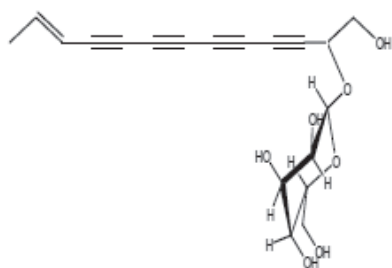
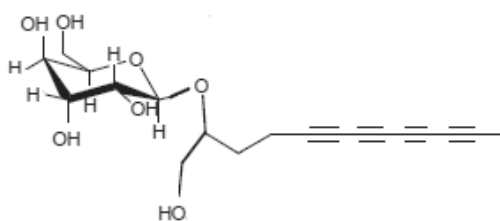
esculetina (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

Outras substâncias aromáticas: vanilina, ácido salicílico, ácido hidroxibenzoico, ácidovanílico, ácido gálico (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

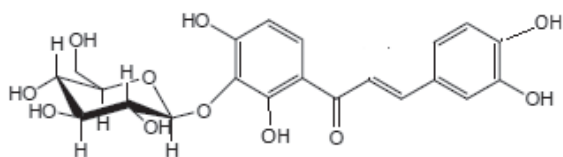
Porfirinas: aristofil C, bidenfitina A e B, hidroxi-feofetina A e B, feofetina A (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

Ácidos graxos: ácido linoléico, (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013; Lucchetti et. al., 2009 e Silva et. al., 2011).

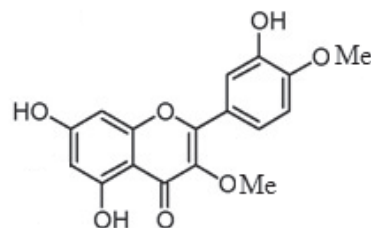
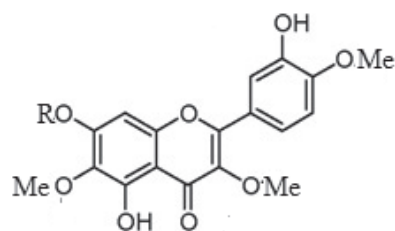
As propriedades farmacológicas de alguns desses constituintes serão discutidas em seguida.



Citopiloino (2-β-D-glucopiranosiloxi-2-O-β-D-glucosiltrideca-11E-en-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraeno)3,5,7,9-tetraen-1,2-diol



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



R= b-D-glucopiranosil- centaureina

R= a-L-ramnopiranosil-(1-6)-b-D-

R= H centaureidina glucopiranosil-

R= b-D-glucopiranosil-

Usos medicinais

Usos apoiados por dados clínicos

Não foram encontradas informações sobre registros clínicos.

Usos descritos em farmacopeias e documentos oficiais

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

Propriedades medicinais apoiadas por evidência científica:

O extrato é reconhecido como anti-inflamatório, o que apoia os usos tradicionais para reumatismo, asma e conjuntivite (Horiuchi e Seyama 2008; Pereira et. al., 1999). Também foram confirmados experimentalmente 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 e Tobinaga et. al., 2009), como hipotensora e antipirética (Sundararanjan, Dey e Smith, 2006), antibacteriana (Ashafa e Afolayan, 2009; Deba et. al., 2008; Rabe e von Staden 1997 e Tobinaga et. al., 2009), antifúngica (Deba et. al., 2008), antiúlcera (Alvarez et. al., 1999 e Tan, Dimo e Dongo, 2000), hepatoprotetora (que apoia a principal tradição no Brasil no tratamento de hepatite) (Suzigan et. al., 2009 e Yuan et. al., 2008), cicatrizante (Hassan et. al., 2011) e antialérgica (Matsumoto et. al., 2009).

Usos tradicionais com menos evidência científica

O uso medicinal popular abrange uma série de doenças que, possivelmente, relacionam-se com as propriedades antimicrobianas e outras acima relatadas. Na área gastrointestinal, incluem-se usos tais como contra cólicas, constipação, diarreia, enterite, náusea, gastrite, hemorroidas, úlcera gástrica, apendicite aguda. Na área bronco-pulmonar, abrangem faringite, influenza, inflamação de garganta, hemorragia nasal, resfriado, tosse e tuberculose e entre doenças gênito-urinárias, 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 e Yang, 2013; De Almeida, 1993; Dimo et. al. 1998, 1999, 2001, 2002 e 2003; Luchetti et. al., 2009; Nguelefak et. al., 2005; Silva et. al., 2011 e Taylor, 2003).

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

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 variação dessas substâncias de um estudo para outro demonstra a larga variação química da espécie e poderia complicar a definição de uma variedade química padrão para cada uso medicinal. Por outro lado, a participação de poliacetilenos e flavonoides em conjunto são presenciados em várias atividades farmacológicas e a presença e teor dessas duas classes químicas no extrato bruto, aquoso ou hidroalcoólico parece 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 antihiperglicêmica e o efeito imunomodulador

A atividade hipoglicêmica em camundongos portadores de hiperglicemia foi atribuída por 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 essa atividade, mas identificaram 2-β-D-glucopiranosiloxi-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraino (citopiloína) como o poliacetileno mais ativo (Chiang et. al., 2007 e Chien et. al., 2009). O mecanismo de ação foi relacionado ao estímulo da produção de insulina, atribuída a uma atividade imunomoduladora, revertendo a ação autoimune, que os autores sugerem ser responsável pela inativação das células beta responsáveis pela produção de insulina; (Chang et. al., 2004 e 2005; Chiang et. al., 2007; Chien et. al., 2009; Hsu et. al., 2009 e Yang, 2006) hipótese esta reforçada pela ausência de ação hipoglicêmica em camundongos tratados com estreptozocina e, portanto, sem células beta (Chang et. al., 2013).

Nesses estudos, torna-se evidente que os extratos com água quente e com álcool e água, usados popularmente, possuem atividade, apesar de alguns estudos de laboratório indicarem a extração com

outros solventes. Em uma revisão recente, Yang (2014) discute os aspectos botânico, químico, farmacológico e toxicológico relativo à atividade dessa planta contra o diabetes.

Atividade cocarcinogênica e antitumoral

Duas atividades distintas de *Bidens pilosa* associadas a 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 linhas de células 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 et. al., 2009) mostraram atividade antitumoral do extrato hexânico das folhas de *B. pilosa* contra Hep-G2-fígado e Caco2-colon (IC_{50} , 0,49 e 0,7 μ g/ml. A atividade terapêutica foi atribuída ao fenilhepta-1,3,5-triino.

Nakama e colaboradores (2011) também avaliaram a propriedade farmacológica do extrato aquoso das partes aéreas de *B. pilosa* contra células T leucêmicas. Wu e colaboradores (2004), embora não encontrassem atividade significativa antitumoral *in vitro*, as células KB e outras células tumorais padrões, mostraram uma atividade antiangiogênica acentuada em uma linha de células primárias umbilicais humanas (HUVEC), que seria importante em quimioterapia de câncer. O efeito foi relacionado a dois poliacetilenos, às 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*.

Wu et. al (2013) demonstraram que a proliferação *in vitro* de células dos tumores experimentais MCF-7 (mama), RKO (colorectal), 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 associada à quercetina e 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*. Bartolome, Villaseñor e Yang (2013) listam 60 flavonoides encontrados na planta e destes apontam luteolina (Seelinger et. al., 2008), a chalcona buteína (Yit e Das, 1994) e a aglicona centaureidina (Beutler et. al., 1998; Chang, 2007 b) como as mais ativas contra tumores.

Kwiecinski e colaboradores (2008) demonstraram a atividade antitumoral *in vivo* do extrato hidroalcoólico das partes aéreas secas (150-300mg/kg, via i.p. durante 9 dias) em carcinoma de Ehrlich ascítico em camundongos isogênicos. Observou-se um aumento de vida de 41% e reduções acentuadas da enzima lactato desidrogenase (LDH) e de 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 (50-200 mg/kg, via oral por 22 semanas) frente ao câncer de cólon induzido em ratas por 1,2-dimetilhidrazina (DMH). A administração do extrato apresentou um efeito quimioprotetor.

Atividade antioxidante

As propriedades antioxidantes de extratos de *B. pilosa* foram investigadas por vários autores. (Abajo et al., 2004) e (Yang et al., 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 et. al., 2004); (Deba et. al., 2008); (Kwiecinski et. al., 2011) e (Wu et. al., 2013), mediram a capacidade de sequestro 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 ou da parte aérea, de frações desses extratos, de óleos essenciais das folhas e das flores e de numerosas substâncias isoladas. Entre as substâncias isoladas, quercetina e glicosídeos e os ácidos 3,4- e 4,5-dicafeoil-quínicos destacam-se pela ação antioxidante. Os monoterpenoides dos óleos essenciais e outros flavonoides e fenólicos também contribuem para essa atividade.

Córtes-Rojas et. al. (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 apresentam a melhor atividade e de diversos métodos de extraí-las, a maceração dinâmica a 45°C em etanol 70% (v/v) com planta/solvente 1/10 (w/v) produz o extrato mais ativo. Os autores sugerem que o conteúdo antioxidante aumenta a estabilidade dos poliacetilenos presentes, substâncias estas lábeis e associadas a outras 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 ação imunomoduladora. Assim, (Pereira et al., 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-glucopiranosilo-trideca-11E-en-3,5,7,9-tetraol. Os autores basearam-se 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 zimosana, uma 1,3-β-D-glicosana. (Yoshida et. al., 2006) demonstraram a inibição *in vitro* de COX-2 e conseqüentemente de prostaglandina (PG)₂ (Kim et. al., 2006) mostraram o papel da flavona luteolina que *in vitro* inibia vários fatores envolvidos em inflamação como TNFα, interleucina-6 e óxido nítrico sintetase induzida (iNOS), estimulado por lipopolisacarídeos (LPS).

Outro mecanismo evidenciado depois por Horiuchi e Seyama (2008) sugerem a intervenção de ácido cafeico e flavonoides.

Atividade antimalárica

Brandão et. al. (1997) observaram que os extratos etanólicos da planta inteira, das folhas e raízes e das frações clorofórmica e butanólica inibiram o crescimento *in vitro* de *Plasmodium falciparum*. As frações causaram *in vivo* uma redução parcial do parasita 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-heptatrieno e, em outro estudo, (R)-1,2-dihidroxitrideca-3,5,7,9,11-pentaino, potencializada pelos flavonoides presentes nos extratos.

Esses flavonoides entre eles, quercetina-3,3'-dimetil éter 7-O-ramnopiranosil-(1-6)-β-D-glucopiranosídeo e um simples glucosídeo correspondente, além de sua atividade antimalárica própria, também 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 e Tobinaga et. al., 2009).

Atividade hipotensiva e vascular

O grupo de Dima e Colaboradores (1998, 1999, 2001 e 2003), na República de Camarões, mostrou que o extrato aquoso das folhas de *B. pilosa* atenuava a contração da aorta isolada de ratos induzida 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 resuspenso 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 pela vasodilatação (Dimo et. al., 1999 e 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 de Costa de 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).

Atividade antipirética

O extrato metanólico (200 mg/kg peso i.p.) da planta inteira evidenciou atividade antipirética em coelhos injetados com levedura, equivalente ao grupo controle (paracetamol, 150 mg/kg) no teste do pirogênio (Sundararanjan et. al., 2006).

Atividade antibacteriana e antifúngica

Deba et. al. (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 400µg/disco de 6mm, de 10 a 20 mm comparam com os de 15 a 44 mm do controle, ampicilina, a 30µg/disco. Essas atividades foram atribuídas principalmente ao β-cariofileno e α-pineno, componentes mais abundantes do óleo essencial.

Extratos de folhas (Rabe e Staden, 1997 e Deba et. al., 2008), das flores (Deba et. al., 2008) da planta inteira (Khan, Kihara e Omoloso, 2001) e das raízes (Ashafa e Afolayan., 2009) mostram atividade antimicrobiana. Os resultados variaram, sendo as bactérias gram-positivas mais sensíveis que as gram-negativas, e o extrato da planta inteira mostrando maior espectro de atividade que o das folhas. Ashafa et. al., (2009) destaca 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. Estes 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-pentaino (Tobinaga et. al., 2009) e fenilheptatriino (Alvarez et. al., 1996), ambos também associados à atividade antimalárica. O primeiro destes tem atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente ao antibiótico metilicina e contra *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (Tobinaga et. al., 2009).

Chang et. al. (2007a e 2007b), nos seus estudos sobre a ação imunomoduladora de *Bidens pilosa*, observada no tratamento de diabetes, mostraram que o flavonoide centaureina na dose de 20 µg/camundongo salvava 30% dos animais infectados com uma dose letal da bactéria intracelular *Listeria monocytogenes*, agente causador da listeriose, uma doença que provoca infecções no sistema nervoso central, como meningite, meningoencefalite e abscesso cerebral. O trabalho mostrou que o efeito se devia a interferon IFN-γ induzido pela centaureina.

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 à 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 as chalconas.

Atividade hepatoprotetora

Em dois estudos semelhantes, (Kwiecinski et. al., 2011 e Yuan et. al., 2008) grupos de camundongos foram tratados 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 10 dias e depois com tetracloreto de carbono intraperitonealmente. O dano hepático medido por biomarcadores e por exame histopatológico sofreu redução significativa nos grupos teste em comparação com 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: Yuan e colaboradores, (2008) como hipeosideio, rutina, maritimetina, quercetina, okanina, *iso*-okanina, 7-O-(4''-6''-diacetil) - β -D-glucopiranosídeo, (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.

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 4 grupos receberam aplicação tópica duas vezes ao dia até cicatrização completa, de água destilada, sulfato de neomicina, o extrato de *Bidens pilosa*, e o extrato de *O. suave*. Durante 3, 6 e 9 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 a propriedade imunomoduladora dos flavonoides e derivados do ácido cafeico presentes.

Toxicologia

Os valores da toxicidade aguda de extratos de folhas de *Bidens pilosa* por via intraperitoneal em camundongos apresentaram $DL_{50} = 6,15$ g/kg para o extrato etanólico e 12,30 g/kg para o extrato aquoso. As doses terapêuticas, substancialmente mais baixas, assim não oferecem perigo (Frida et. al., 2008). Por via oral em dose única de 500mg/kg até 10g/kg em ratos, não ocorreu mortalidade. Em administração oral sub-crônica de 200 até 800mg/kg/dia durante 28 dias, também não houve mortalidade, mas foi observado aumento do peso do coração ao nível de 400mg/kg e a 800mg/kg alterações nos níveis séricos de alanina-amino transferase-ALT, aspartato aminotransferase-AST, gama glutamil transpeptidase-GGT. Creatina-quinase cardíaca-CKMB também se alterou a todas as doses. Entretanto, não foram observadas alterações microscópicas do fígado, rim ou coração, e os autores concluíram que *Bidens pilosa*

possui um alto índice de segurança (Ezeonwumelu et. al., 2011).

Costa et. al. (2008) examinaram efeitos mutagênicos de *Bidens pilosa*. A infusão era positivo no ensaio “comet”, um ensaio de eletroforese que registra quebras de um fio de DNA (Nhandakumar et al. 2011), e negativo no ensaio micronuclear, que mostra quebras duplas de DNA. Os danos ao DNA são 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 em culturas de micro-organismos em luz ultravioleta de comprimento de onda maior foi detectada por (Wat et. al., 1979) que atribuíram o efeito a fenilheptatriino. Os autores sugerem que essa atividade proteja a planta na luz solar intensa.

Regulamentações

Esta espécie está relacionada na lista RENISUS (Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS) (Lucchetti et. al., 2009) e na Resolução RDC N° 10, de 9 de Março 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Farmacologia clínica

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. O produto, na dose de 450mg três vezes ao dia durante períodos de três dias, foi considerado eficaz e seguro (Corren et. al., 2008).

Efeitos adversos

Não foram encontradas referências relativas a efeitos adversos.

Posologia

No tratamento de hepatite (icterícia) a infusão de 2g folhas em 150mL de água é administrada em uma xícara (150mL) 4 vezes ao dia (ANVISA, 2010).

Referências

Abajo, C.; Boffill. M.A.; del Campo, J.; Méndez, M.A.; González, Y.; Mitjans, M.; Vinardell, M.P. 2004 - *In vitro* study and immunomodulatory activity of aqueous infusion of *Bidens pilosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 93, p. 319-323.

Abdou, R.; Scherlach, K.; Dahse, H.M.; Sattler, I.; Hertweck, C. 2010 - Botryorhodines A–D, antifungal and cytotoxic depsidones from *Botryosphaeria rhodina*, an endophyte of the medicinal plant *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, v.71, p. 110-116.

Abrogoua, D.P.; Dano, D.S.; Manda, P.; Adepo, A.J.P.; Kablan, B.J.; Goze, N.B.; Ehoulé, K. 2012 - Effect on blood pressure of a dietary supplement containing traditional medicinal plants of Côte d'Ivoire. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 141, p. 840–847.

Alvarez, L.; Marquina, S.; Villareal, M.L.; Alonso, D.; Aranda, E.; Delgado, G. 1996 - Bioactive polyacetilenes from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, v.62, p. 355-357.

Alvarez, A.; Pomar, F.; Sevilla, M.A.; Montero, M.J. 1999 - Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. *Bip. Journal of Ethnopharmacology*, v. 67, p.333–340.

Andrade-Neto, V.F.; Brandão, M.G.; Oliveira, F.Q.; Casali, V.W.; Njaine, B.; Zalis, M.G.; Oliveira, L.A.; Krettli, A.U. - 2004. Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytotherapy Research*, v.18, p.634–639.

ANVISA 2010. Resolução RDC N° 10, 9 de Março 2010, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

- Arroyo, J.; Bonilla, P.; Ore, R. 2008 - Estudio morfohistológico y efecto quimioprotector de las hojas de *Bidens pilosa* L. sobre el cáncer de colon inducido en ratas. *Anais Faculdade de Medicina*, v. 69(2), p.77-83.
- Ashafa, A.O.T.; Afolayan, A.J. 2009 - Screening the root extracts from *Bidens pilosa* L. var. *radiata* (Asteraceae) for anti-microbial potentials. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 3(8), p.568-572.
- Bartolome, A.P.; Villaseñor, I.M.; Yang, W.C. 2013 - *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): Botanical properties, traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-51.
- Beutler, J.A.; Cardellina, J.H.II; Lin, C.M.; Hamel, E.; Cragg, G.M.; Boyd, M.R. 1998 -Centaureidin, a cytotoxic flavone from *Polymnia fruticosa*, inhibits tubulin polymerization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 3, p. 581-584.
- Brandão, M.G.L.; Krettli, A.U.; Soares, L.S.R.; Nery, C.G.C.; Marinuzzi, H.C. 1997 - 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*, v. 57, p. 131-138.
- Brandão, M.G.L.; Nery, C.G.C.; Mamão, M.A.S.; Krettli, A.U. 1998 - Two methoxylated flavone glycosides from *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, v. 48, p. 397-399.
- Chang, S.L.; Chang, C.L.; Chiang, Y.M.; Hsieh, R.H.; Tzeng, C.R.; Wu, T.K.; Syhtwu, H.K.; Shyur, L.F.; Yang, W.C. 2004 - 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*, v. 70, p.1045-1051.
- Chang, C.L.; Kuo, H.K.; Chang, S.L.; Chiang, Y.M.; Lee, T.H.; Wu, W.M.; Shyur, L.F.; Yang, W.C. 2005 - 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*, v. 12, p.79-89.
- Chang, S.L.; Yeh, H.H.; Lin, Y.S.; Chiang, Y.M.; Wu, T.K.; Yang, W.C. 2007a - The effect of centaurein on interferon- γ expression and *Listeria* infection in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 219(1), p.54-61.
- Chang, S.L.; Chiang, Y.M.; Chang, C.L.T.; Yeh, H.H.; Shyur, L.F.; Kuo, Y.H.; Wu, T.K.; Yang, W.C. 2007b - Flavonoids, centaurein and centaureidin, from *Bidens pilosa*, stimulate IFN-gamma expression. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 112(2), p. 232-236.
- Chang, C.L.T.; Liu, H.Y.; Kuo, T.F.; Hsu, Y.J.; Shen, M.Y.; Pan, C.Y.; Yang, W.C. 2013 - Anti-diabetic effect and mode of action of cytopiloyne. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, article ID 685642, p.1-13.
- Chiang L.C.; Chang, J.S.; Chen, C.C.; NG, L.T.; Lin, C.C. 2003 - Anti-*Herpes simplex* virus activity of *Bidens pilosa* and *Houttuynia cordata*. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 31(3), p. 355-362.
- Chiang, Y.M.; Chuang, D.Y.; Wang, S.Y.; Kuo, Y.H.; Tsai, P.W.; Shyur, L.F. 2004 - Metabolite profiling and chemopreventive bioactivity of plant extracts from *Bidens pilosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 95, p.409-419.
- Chiang, Y. M.; Chang, C. L.; Chang, S.; Yang, W.; Shyur, L. 2007 - Cytopiloyne, a novel polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, functions as a T helper cell modulator. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 110, p.532-538.
- Chien, S.C.; Young, P.H.; Hsu, Y.J.; Chen, C.H.; Tien, Y.J.; Shiu, S.Y.; Li, T.H.; Yang, C.W.; Marimuthu, P.; Tsai, L.F.L.; Yang, W.C. 2009 - Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan. *Phytochemistry*, v. 70, p. 1246-1254.
- Corren, J., Lemay, M., Lin, Y., Rozha, L., Randolph, K. 2008 - Clinical and biochemical effects of a combination botanical product (Clear-Guard™) for allergy: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutritional Journal*, v.7, p. 20.
- Cortés-Rojas, D.F.; Chagas-Paula, D.A.; Costa, F.B.; Souza, C. R.F.; Oliveira, W.P. 2013 - Bioactive

compounds in *Bidens pilosa* L. populations: a key step in the standardization of phytopharmaceutical preparations. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.23, p.28-35.

Costa, R.J., Diniz, A., Mantovan, M.S., Jordão, B.Q. 2008 – *In vitro* study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 118, p. 86-93.

De Almeida, E.R. 1993 -*Plantas Mediciniais Brasileiras, Conhecimentos Populares e Científicos*. Hemus Editora Ltda. São Paulo.

Deba, F.; Xuan, T.D.; Yasuda, M.; Tawata, S. 2008 - Chemical composition and anti-oxidant, anti-bacterial and anti-fungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn.var. *radiata*. *Food Control*, v. 19, p. 346-352.

Dimo, T.; Rakotonirina, S.; Kamgang, R.; Tan, P.V.; Kamanyi, A.; Bopelet, M. – 1998. Effects of leaf aqueous extract of *Bidens pilosa* (Asteraceae) on KCl- and norepinephrine induced contractions of rat aorta. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 60, p.179–182.

Dimo, T.; Nguelefack, T.B.; Kamtchouing, P.; Dongo, E.; Rakotonirina, A.; Rakotonirina, S. V. 1999 - 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*, v. 322(4), p.323-329.

Dimo, T.; Azay, J.; Tan, P.V.; Pellecuer, J.; Cros, G.; Bopelet, M.; Serrano, J.J. 2001 – Effects of the aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 76(3), p.215-221.

Dimo, T.; Rakotonirina, S.V.; Tan, P.V.; Azay, J.; Dongo, E.; Cros, G. 2002 – Leaf methanol extract of *Bidens pilosa* prevents and attenuates the hypertension induced by high-fructose diet in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 83, p.183–191.

Dimo, T.; Nguelefack, T.B.; Tan, P.V.; Yewah, M.P.; Dongo, E.; Rakotonirina, S.V.; Kamanyi, A.;

Bopelet, M. 2003 - Possible mechanisms of action of the neutral extract from *Bidens pilosa* L. leaves on the cardiovascular system of anaesthetized rats. *Phytotherapy Research*, v. 17(10), p.1135–1139.

Ezeonwumelu, J.O.C.; Julius, A.K.; Muhoho, C.N.; Ajayi, A.M.; Oyewale, A.A.; Tanayen, J.K.; Balogun, S.O.; Ibrahim, A.; Adzu, B. 2011 - Biochemical and Histological Studies of Aqueous Extract of *Bidens pilosa* Leaves from Ugandan Rift Valley in Rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, v. 2, p. 302-309.

Frida, L.; Rakotonirina, S.; Rakotonirina, A.; Savineau, J.P. 2008 - *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*, v. 5, p. 79-91.

Geissberger, P.; Séquin, U. 1991 – Constituents of *Bidens pilosa* L.: Do the compounds found so far explain the use of this plant in traditional medicine? *Acta Tropica*, v. 48, p. 251-261.

Grombone-Guaratini, M.T.; Silva-Brandão, K.L.; Solferini, V.N.; Semir, J. Trigo, J.R. 2005 - Sesquiterpene and polyacetylene profile of the *Bidens pilosa* complex (Asteraceae: Heliantheae) from Southeast of Brazil. *Biochemical Systematics and Ecology*, v.33, p.479-486.

Hassan, K.A.; Deogratus, O.; Nyafuono, J.F.; Francis, O.; Engeu, O.P. 2011 - Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 5, p. 132-136.

Hoffmann, B.; Hölzl, J. 1989 - Chalcone glycosides from *Bidens pilosa*. *Phytochemistry*, v. 28, p. 247-249.

Horiuchi, M.; Seyama, Y. 2008 - Improvement of the anti-inflammatory and anti-allergic activity of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff treated with enzyme (cellulosine). *Journal of Health Science*, v. 54, p.294-301.

Hsu, Y.J.; Lee, T.H.; Chang, C.L.; Huang, Y.T.; Yang, W.C. 2009 - Anti-hyperglycemic effects and

- mechanism of *Bidens pilosa* water extract. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 122(2), p.379-383.
- Khan, M.R., Kihara, M., Omoloso, A.D. 2001 – Antimicrobial activity of *Bidens pilosa*, *Bischofia javanica*, *Elmellia papuana* and *Sigesbekia orientalis*. *Fitoterapia* v. 72, p. 662-665.
- Kim, J.S.; Lee1, H.J.; Lee, M.H.; Kim, J.; Jin, C.; Ryu, J.H. 2006 – Luteolin inhibits LPS-stimulated inducible nitric oxide synthase expression in BV-2 microglial cells. *Planta Medica*, v.72(1), p. 65-68.
- Kissmann, K. G.; Groth, D. 1992. *Plantas infestantes e nocivas*. Editora BASF Brasileira. 798p. São Paulo, SP.
- Krettli, A. U.; Andrade-Neto, V.F.; Brandão, M. G. L.; Ferrari, W.M.S. 2001 - The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 96 (8), p. 1033-1042.
- Kumari, P.; Misra, K.; Singh Sisodia, B.S.; Faridi, U.; Srivastava, S.; Luqman, S.; Darokar, M.P.; Negi, A.S.; Gupta, M. M.; Singh, S. C.; Kumar, J.K. 2009 - A promising anticancer and antimalarial component from the leaves of *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, v. 75(1), p. 59-61.
- Kwiecinski, M.R.; Felipe, K.B.; Schoenfelder, T.; Wiese, L.P.L.; Rossi, M.H.; Gonzalez, E.; Felicio, J.A.; Wilhelm Filho, D.; Pedrosa, R.C. 2008 - Study of the anti-tumor potential of *Bidens pilosa* (Asteraceae) used in Brazilian folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 117, p. 69-75.
- Kwiecinski, M.R.; Felipe, K.B.; Correia, J.F.G.; Ferreira, E.A.Rossi, M.H.; Gatti, F.M.; Wilhelm Filho, D.; Pedrosa, R.C. 2011 - Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free-radical scavenger activity and hepatoprotective effects. *Libyan Journal of Medicine*, v. 6, p. 5651.
- Lorenzi, H. 2000 -*Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais*. Nova Odessa, 2ª. edição, Instituto Plantarum, 440 p., São Paulo.
- Lorenzi, H.; Matos, F.J.A. 2008- *Plantas Mediciniais no Brasil*, 2ª edição, Instituto Plantarum, Editora Nova Odessa, SP.
- Lucchetti, L.; Teixeira, D.F.; Barbi, N.S.; Silva, A. J. R. 2009 - *Bidens pilosa* L. (Asteraceae), *Revista Fitos*, v. 4, p.60-70.
- Matsumoto, T.; Horiuchi, M.; Kamata, K.; Seyama, Y. 2009 - 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*, v. 45, p. 75-86.
- Mirvish, S.S.; Salmasi, S.; Lawson, T.A.; Pour, P.M.; Sutherland, D. 1985 -Test of catechol, tannic acid, *Bidens pilosa*, croton oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-n-aminonitrosamine. *Journal of the National Cancer Institute*, v.74, p.1283-1290.
- Nakama, S.; Ishikawa, C.; Nakachi S.; Mori, N. 2011- Anti-adult T-cell leukemia effects of *Bidens pilosa*. *International Journal of Oncology*, v. 38, p. 1163-1173.
- Nakama, S.; Tamaki, K.; Ishikawa, C.; Tadano, M.; and Mori, N. 2012 - Efficacy of *Bidens pilosa* extract against herpes simplex virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. p.1-10.
- Nandhakumar, S.; Parasuraman, S.; Shanmugam, M.M.; Ramachandra Rao, K.; Chand, P. Bhat, B.V. 2011 - Evaluation of DNA damage using single cell gel electrophoresis (Comet Assay). *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy*, v. 2, p. 107-111.
- Nguelefack, T.B.; Dimo, T.; Mbuyo, E.P.; Tan, P.V.; Rakotonirina, S.V.; Kamanyi, A. 2005 - Relaxant effects of the neutral extract of the leaves of *Bidens pilosa* Linn. on isolated rat vascular smooth muscle. *Phytotherapy Research*, v. 19, p. 207-210.
- Oliveira, F.Q.; Andrade-Neto, V.; Krettli, A.U.; Brandão, M.G.L. 2004 - New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract

correlated with polyacetylene and flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 93, p. 39–42

Pereira, R.L.C.; Ibrahim T.; Lucchetti, L.; Silva, A.J.R.; Moraes, V.L.G. 1999 - Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from *Bidens pilosa* L. *Immunopharmacology*, v. 43, p. 31–37.

Rabe, T.; von Staden J. 1997 - Antibacterial activity of South Africa plants used for medicinal purposes. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 56, p. 81-87.

Sashida, Y.; Ogawa, K.; Kitada, M.; Karikome, H.; Mimaki, Y.; Shimomura, H. 1991 - New aurone glycosides and new phenylpropanoid glucosides from *Bidens pilosa*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, v. 39, p. 709-711.

Seelinger, G.; Merfort, I.; Wölfle, U.; Schempp, C.M. 2008 - Review: Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*, v. 13, p.2628-2651.

Silva, F.L.; Fischer, D.C.H.F.; Tavares, J.F.; Silva, M.S.; Athayde-Filho, P.F.; Barbosa-Filho, J.M. 2011 - Compilation of secondary metabolites from *Bidens pilosa* L. *Molecules*, v. 16, p. 1070-1102.

Suzigan, M.I.; Battochio, A.P.R.; Coelho, K.L.R.; Coelho, C.A.R. 2009 – An aqueous extract of *Bidens pilosa* L. protects liver from cholestatic disease. Experimental study in young rats. *Acta Cirurgica Brasílica* v. 24, v. 347-352.

Sundararajan, P.; Dey, A.; Smith, A.; Doss, A.G.; Rajappan, M.; Natarajan, S. 2006 - Studies of anti-cancer and antipyretic activity of *Bidens pilosa* whole plant. *African Health Sciences*, v. 6, p.27-30.

Tan, P. V.; Dimo, T.; Dongo, E. 2000 – Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.73, p.415-421.

Taylor, L. 2003 -*Technical Data Report for Picão Preto, Bidens pilosa, em Herbal Secrets of the Rainforest*, 2ª edição, Sage Press, Austin, TX.

Tobinaga, S.; Sharma, M.K.; Aalbersberg, W.G.; Watanabe, K.; Iguchi, K.; Narui, K.; Sasatsu M.; Waki, S. 2009 - Isolation and identification of a potent anti-malarial and anti-bacterial polyacetylene from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, v. 75(6), p. 624-628.

Trivedi, P.; Kumar, J.K.; Negi, A.S.; Shanker, K. 2011 -HPLC method development and validation of cytotoxic agent phenyl-heptatriyne in *Bidens pilosa* with ultrasonic-assisted cloud point extraction and preconcentration. *Biomedical Chromatography*, v. 25, p. 697–706.

Ubillas, R.P.; Mendez, C.D.; Jolad, S.D.; Luo, J.; King, S.R.; Carlson, T.J.; Fort, D.M. 2000 - Antihyperglycemic acetylenic glucosides from *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, v. 66, p.82-83.

Wang, R.; Wu, Q.X.; Shi, Y.P. 2010 -Polyacetylenes and flavonoids from the aerial parts of *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, v. 76, p. 893-896.

Wat, C.K.; Biswas, R.K.; Graham, E.A.; Bohn, L.; Towers, G.H.N.; Waygood, E.R. 1979 -Ultraviolet-Mediated Cytotoxic Activity of Phenylheptatriyne from *Bidens pilosa* L. *Journal of Natural Products*, v. 42, p.103.

Wu, J.; Wan, Z. X.; Yi, J.; Wu, Y. B.; Peng, W.; Wu, J. Z. 2013 - 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*, v. 67, p. 17-26.

Wu, L.; Chiang, Y.; Chuang, H.; Wang, S.; Yang, G.; Chen, Y.; Lai, L.; Shyur, L. 2004 - Polyacetylenes function as anti-angiogenic agents. *Pharmaceutical Research*, v. 21(11), p. 2112-2119.

Yang, W. C. 2014 - Botanical, Pharmacological, Phytochemical and Toxicological Aspects of the Anti-diabetic plant *Bidens pilosa* L. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 698617.

Yang, H.; Chen, S.; Chang, N.; Chang, J.; Lee, M.; Tsai, P.; Fua, H.; Kao, W.; Chiang, H.; Wang, H.; Hseu, Y. 2006 - Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. *Food and Chemical Toxicology*, v. 44, p.1513-1521.

Yit, C.C., Das NP. 1994 - Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell Proliferation. *Cancer Letters*, v. 82, p. 65-72.

Yoshida, N.; Kanekura, T.; Higashi, Y.; Kanzaki, T. 2006 - *Bidens pilosa* suppresses interleukin-1 β -induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of mitogenactivated protein kinases phosphorylation in normal human dermal fibroblasts. *Journal of Dermatology*, v. 33, p. 676-683.

Yuan, L.; Chen, F.; Ling, L.; Dou, P.; Bo, H.; Zhong, M.; Xia, L. 2008 - Protective effects of total flavonoids of *Bidens pilosa* L (TFB) on animal liver injury and liver fibrosis. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 116, p. 539-546.