



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Graduação em Farmácia**

Talita Rons Lamor Pinheiro Da Silva

Relatório de avaliação sobre *Bidens pilosa* L.

**Brasília
2023**

Talita Rons Lamor Pinheiro Da Silva

Relatório de avaliação sobre *Bidens pilosa* L.

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutica pela Universidade de Brasília.

Orientadora: Dra. Damaris Silveira

Brasília
2023



Trabalho de Conclusão de Curso de autoria de Talita Rons Lamor Pinheiro Da Silva, intitulada “Relatório de avaliação sobre *Bidens pilosa L.*”, apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Universidade de Brasília, em 14 de fevereiro de 2023, defendida e aprovada pela banca examinadora abaixo assinada:

Prof^ª. Dra. Dâmaris Silveira
Orientadora
Departamento de Farmácia/Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

Prof. Dr Omar Enrique Estrada-Semprun
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/Faculdade de Ciências da Saúde- UnB

MSc Joel Antônio Cordeiro de Abreu
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/Faculdade de Ciências da Saúde- UnB

Brasília
2023

Dedico esse trabalho aos meus avós Núbia Marrocos Pinheiro e Hermenegildo Pinheiro. Eles estão com Deus agora, mas o amor deixado foi o motor que não me deixou parar. Jamais esquecerei o que fizeram por mim. Gratidão foi o que me ensinaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas inúmeras vezes que achei que iria falhar, e Ele me sustentou. Sem o Senhor, nada disso seria possível. Vejo as Suas mãos em todo o processo.

Agradeço a minha mãe Vânia, que sempre me incentivou e me fez acreditar que o impossível é possível. Sua força e determinação, me inspiram a continuar.

Agradeço a minha irmã Sara pela amizade e pelas conversas que aliviaram meu espírito. Sua sabedoria e discernimento foram alentos nos momentos difíceis.

Agradeço a meu cunhado Marcelo, pelo companheirismo e por sempre estar disposto a ajudar.

Agradeço aos meus sobrinhos, Miguel, Luísa e Mateus, pela alegria e pensamento positivo que no final tudo vai dar certo.

Agradeço à professora Damaris por acreditar em mim e pelas valiosas lições a mim oferecidas.

Porque Dele, e **por Ele**, e para **Ele são todas as coisas**; glória, pois, a **Ele** eternamente.

Amém.

[Romanos 11:36]

SILVA, Talita Rons Lamor Pinheiro da. **Relatório de avaliação sobre *Bidens pilosa* L.** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2023.

RESUMO

Para nortear quais espécies vegetais poderiam ser utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS), o Ministério da Saúde, em 2008, publicou a RENISUS (Relação Nacional de Plantas de Interesse para o SUS) uma lista com 71 plantas de interesse para o SUS. Uma das espécies consideradas de interesse foi *Bidens pilosa* L. Com forte utilização na medicina tradicional, se faz necessário uma revisão da literatura para abordar estudos que evidenciem a variedade de atividades farmacológicas da planta. A presente revisão de literatura foi realizada utilizando Researchgate, Periódicos Capes, Pubmed, Scielo e Science Direct, além de mecanismos de pesquisa como o Google, Scholar Google, Mendeley. As atividades biológicas foram manifestadas principalmente na forma de extratos alcoólicos, aquosos, decoctos e infusões. A planta é utilizada em diversas regiões do Brasil e ao redor do mundo para diversas finalidades terapêuticas. Os dados clínicos são escassos, assim como avaliações sobre toxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade. Para os dados não-clínicos foram obtidos resultados significativamente positivos para a atividade hepatoprotetora, antimicrobiana, anti-inflamatória, anti-lipidêmica, hipoglicemiante, analgésica, citotóxica, antitumoral, alelopática, nematicida, antiparasitária, antioxidante, além de ação digestiva, probiótica, inibição enzimática, dentre outras atividades, representando um caminho favorável para a realização de mais estudos, com o objetivo de validar o uso, de forma segura e eficaz, em humanos.

Palavra-chave: *Bidens pilosa* L.; picão preto; planta medicinal.

ABSTRACT

To guide which plant species could be used, the Ministry of Health, in 2008, published the RENISUS (National List of Plants of Interest to the SUS) a list of 71 plants of interest to the SUS. One of the species considered of interest was *Bidens pilosa* L. With strong use in traditional medicine, it is necessary to review the literature to address studies that show the variety of pharmacological activities of the plant. This literature review was carried out using Researchgate, Periódicos Capes, Pubmed, Scielo and Science Direct. In addition several search engines were used such as Google, Scholar Google, Mendeley. The biological activities were manifested mainly in alcoholic and aqueous extracts, decoctions and infusions. The plant is used in various regions of Brazil and worldwide for various therapeutic purposes. Clinical data are scarce, as well as data on toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity. However, non-clinical data showed significantly positive results, for hepatoprotective, antimicrobial, anti-inflammatory, anti-lipidemic, hypoglycemic, analgesic, cytotoxic, antitumor, allelopathic, nematocidal, antiparasitic, antioxidant activity, in addition to digestive, probiotic, enzyme inhibition, among other activities, representing a favorable way to carry out more studies, aiming to validate the usage, in a safe and effective way, by humans.

Key word: *Bidens pilosa* L.; black jack; Medicinal plant.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Visão geral dos dados históricos.....	33
Quadro 2: Visão geral das evidências no período do uso medicinal.....	35
Quadro 3: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade hepatoprotetora)	42
Quadro 4: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antimicrobiana).....	51
Quadro 5: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Ação digestiva).....	56
Quadro 6: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade anti-inflamatória)	57
Quadro 7: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade anti-lipidêmica).....	60
Quadro 8: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade hipoglicemiante)	65
Quadro 9: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade analgésica)	68
Quadro 10: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade citotóxica)....	70
Quadro 11: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antitumoral) ..	70
Quadro 12: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antiparasitária).....	76
Quadro 13: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antioxidante) .	79
Quadro 14: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Outras atividades).....	844
Quadro 15: Visão geral dos estudos clínicos de segurança com <i>Bidens pilosa</i>	93

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

A549	-	Câncer de pulmão
ADE	-	Água destilada esterilizada
AGECO	-	Ageratum conyzoides
AgNPs	-	Atividades antimicrobiana de nanopartículas de prata
ALP	-	Fosfatase alcalina
ALT	-	Alanina aminotransferase 93
ANTDJ	-	Anthocleista djalonensis
AST	-	Aspartato aminotransferase
B16	-	Célula de melanoma maligno
BIDPI	-	Bidens pilosa
BP	-	<i>B. pilosa</i>
BPA	-	Extratos aquosos
BPE	-	Etanólico
BPE	-	Fungos de captura de nematoides
BPM	-	<i>B. pilosa</i> L. var. menor
BPP	-	<i>B. pilosa</i> L. var. pilosa
BPR	-	<i>Bidens pilosa</i> L. var. radiata
CBM	-	Concentrações bactericidas mínimas
CBM	-	Concentração Bactericida Mínima
CG-EM	-	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
CHCl3	-	Clorofórmio
CHCl3	-	Frações clorofórmio
CIM	-	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	-	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMB	-	Inibitória mínima bactericida
CNE-2	-	Carcinoma nasofaríngeo
CP	-	Citopiloína
CP	-	Citopiloína
DAD	-	Detector de arranjo de fotodiodos
DER	-	Droga vegetal: extrato
DOX	-	Controle positivo - doxorrubicina
DPPH	-	1,1-difenil-2-picril-hidrazila
DSR	-	Droga vegetal: solvente
EAC	-	Celular carcinoma ascite de Ehrlich
EAC	-	Controle negativo - administração
EMA	-	Agência Europeia de Medicamentos
EtOAc	-	Acetato de etila
EtOAc	-	Acetato de etil
EtOAc	-	Acetato de etila
GSH	-	Glutaciona citosólica
GSH	-	Glutaciona intracelular
HAE	-	Extrato hidroalcoólico bruto
HDL-colesterol	-	Lipoproteína de alta densidade
HEA	-	Extrato hexano, acetato de etila e acetona
HEA	-	Extrato hidroalcoólico
HepG-2	-	Hepatocarcinoma humano
HIV/AIDS	-	Virus da Imunodeficiência humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
K562	-	Leucemia mieloide crônica
KTC	-	Cetoconazol

L1210	-	Células linfoblásticas leucêmicas
L-NAME		Éster metílico de N-nitro-L-arginina, inibidor não específico de óxido nítrico
LPS	-	Lipopolissacarídeo
MeOH	-	Metanol
MeOH	-	Metanol
MeOH	-	Metanol
WHO	-	World Health Organization

CIM	-	Concentração inibitória mínima
MTT	-	Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-il-2,5-difenil-tetrazolio
MTT	-	Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio
P3HR1	-	Célula leucêmica
PEEBP	-	Bidens pilosa
PHA	-	Fitohemaglutinina
PIC	-	Inibição do crescimento micelial
PPAR γ	-	Peroxisome proliferator-activated receptor-alfa
Raji	-	Linfoma não Hodgkin
STZ	-	Estreptozocina
TBA,	-	Ácido tiobarbitúrico
U937	-	Linfoma histiolítico

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVO	15
3.	MÉTODO	16
4.	RESULTADO E DISCUSSÃO	20
5.	CONCLUSÃO	97
6.	LISTA DE REFERÊNCIAS	100

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais e fitoterápicos cresceu significativamente no mundo e ganhou evidência quando, em 1978, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a sua importância na terapia, recomendando que expandisse os conhecimentos sobre as formas de uso (WHO, 1978). Por esta razão, a OMS, junto aos países membros, recomenda que sejam definidos alguns aspectos, tais como critérios científicos e métodos para assegurar a qualidade das preparações com plantas medicinais e sua eficácia no tratamento de condições específicas e enfermidades, além de selecionar métodos para o uso seguro e efetivo de produtos fitoterapêuticos por diferentes profissionais de saúde (MIGUEL; MIGUEL, 2004). A OMS expressou, ainda, a necessidade de valorizar esses recursos terapêuticos no âmbito sanitário. Vale ressaltar que 80 % da população mundial utilizam práticas tradicionais na assistência primária à saúde, e dessas, cerca de 65% utilizam plantas e derivados no seu cuidado com a saúde (OMS, 2013). Também é válido dizer que a maioria das espécies vegetais medicinais do mundo é oriunda dos países em desenvolvimento (ALONSO, 2004).

A medicina tradicional brasileira nasceu de uma mistura de conhecimentos oriunda dos diversos povos que deram origem ao Brasil. É uma mescla dos conhecimentos dos povos originários que aqui habitavam, com aquele trazido pelos europeus e africanos. No Brasil, a importância das plantas medicinais foi reconhecida pelo Ministério da Saúde, que publicou diversas políticas públicas com o intuito de inserir o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS), no qual o monitoramento da qualidade destes é de responsabilidade do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2016). A cadeia produtiva de plantas medicinais envolve diversos setores, tanto os governamentais como os não governamentais; logo, para buscar iniciativas conjuntas, o Ministério da Saúde lançou a Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (2001), organizou o Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica (2003), elaborou o Diagnóstico Situacional de Programas de Fitoterapia no SUS (2004/05) (GIRÃO; RODRIGUES, 2005), publicou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (2006) (BRASIL, 2015) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (2006) e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (2008) (BRASIL, 2009) com o objetivo de garantir acesso ao uso racional das plantas medicinais e dos fitoterápicos (AMARAL *et al.*, 2006; BRASIL, 2006).

A PNPIC (Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares) estabelece a importância de resgatar e valorizar o conhecimento tradicional e promover a troca de

informações entre grupos usuários, detentores de conhecimento tradicional, pesquisadores técnicos, trabalhadores em saúde e representantes da cadeia produtiva em plantas medicinais e fitoterápicos e promover pesquisa e desenvolvimento tecnológico com base no uso tradicional das plantas medicinais, objetivando as necessidades epidemiológicas da população (BRASIL, 2015).

Com o objetivo de nortear quais espécies vegetais que poderiam ser utilizadas no SUS, o Ministério da Saúde, em 2008, publicou uma lista com 71 plantas de interesse para o SUS - a RENISUS (Relação Nacional de Plantas de Interesse para o SUS), que teve como foco selecionar espécies medicinais utilizadas por comunidades em todo território nacional e incentivar pesquisas que, em curto ou médio prazo, poderiam desencadear o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos para a incorporação no SUS. Uma das espécies consideradas de interesse foi *Bidens pilosa* L.

Dessa forma, considerando que *Bidens pilosa* L é uma espécie de interesse para a Saúde Pública no Brasil e que é importante avaliar as evidências científicas que corroboram sua utilização na terapêutica, esse trabalho foi realizado com o seguinte objetivo:

2. OBJETIVO

Elaborar um relatório de avaliação sobre a espécie *Bidens pilosa* L. (Asteraceae), quanto à informação acumulada sobre seu uso medicinal.

3. MÉTODO

Para a elaboração do relatório de avaliação, foi utilizado o modelo da Agência Europeia de Medicamentos - EMA (UE, 1995), considerado válido, pela Anvisa, para a avaliação de evidências sobre uso, toxicidade, eficácia e tradicionalidade de uso de fitoterápicos para fins de registro de Medicamentos Fitoterápicos ou notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (ANVISA, 2010; 2014)

Na avaliação foi ainda utilizada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 26, de 13 de maio de 2014 (ANVISA, 2014), que determina que para fins de registro de fitoterápicos as seguintes informações devem estar disponíveis:

- a. Quando a droga vegetal ou o derivado que se pretende registrar constar tanto da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado brasileira, quanto de monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, devem ser seguidas as especificações da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado brasileira.
- b. Quando existirem em documentação técnico-científica ensaios não clínicos e clínicos publicados, esses devem ser apresentados à Anvisa para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade do estudo. Sendo válidos, não precisam ser realizados novos estudos pelo solicitante do registro, devendo ser apresentada à Anvisa a cópia de toda a documentação técnico-científica a eles correspondente.
- c. Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme a IN n° 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas
- d. Para o registro de associações, todos os dados de segurança e eficácia deverão ser apresentados para a associação que se pretende registrar.

De acordo com o mesmo Guia (ANVISA, 2014), para que uma droga vegetal possa ser considerada para notificação como Produto Tradicional Fitoterápico, as seguintes informações devem estar disponíveis:

- a. segurança e a efetividade dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser comprovadas por uma das opções seguintes: I - comprovação de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos; ou II - registro simplificado, que deverá ser comprovado por: a) presença na Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN n° 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; ou b) presença nas monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia (*Community herbal monographs with traditional use*) elaboradas pelo HMPC do EMA.
- b. O tempo de uso tradicional deverá ser comprovado para o IFAV na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essas alterações não promoveram mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto.
- c. As seguintes informações devem ser apresentadas para a droga ou derivado vegetal que se pretende registrar: I - modo de preparo; e II - concentração da droga vegetal ou relação droga: derivado, quando se tratar de derivado.

d. Quando a droga vegetal ou o derivado que se pretende registrar constar tanto da Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado brasileira, quanto de monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia, devem ser seguidas as especificações da Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado brasileira.

e. O uso tradicional deverá ser comprovado por meio de documentações técnico-científicas, e em pelo menos três delas deverão constar as seguintes informações: I - nomenclatura botânica e parte da planta utilizada; II - droga ou derivado vegetal utilizado; e III - alegações de uso e via de administração.

Para a elaboração do relatório, uma busca bibliográfica foi realizada utilizando ferramentas de busca e bancos de dados, a saber: Google Acadêmico (<http://scholar.google.com.br>), Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e Periódicos Capes (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>), Researchgate (<http://www.researchgate.net>), Sciencedirect (<http://www.sciencedirect.com>). A data da busca dos trabalhos foi 14 de agosto de 2022.

Os descritores utilizados foram “*Bidens pilosa*” ou “picão preto” com a seguinte estratégia de busca = “*Bidens pilosa*”[All Fields] OR “picão preto”[All Fields] baseando-se no site Reflora para busca das diferentes sinonímias botânicas da espécie *Bidens pilosa*.

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

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

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

Além dos artigos, foram buscadas informações nos livros:

1. Miguel MD, Miguel OG. Desenvolvimento de fitoterápicos. 1º. Editora T, São Paulo; 2004. 18 p.

2. Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BE, Stehmann JR. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul. 1°. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 1986. 118–119 p.
3. López NM, Bustamante GÁ, Abad AA. Plantas Medicinales - Guia para su uso en la atención primaria de salud. Rosario: Corpus; 2008. 73–74 p.
4. Panizza ST, Veiga RDS, Almeida MC De. Uso Tradicional de Plantas medicinais e Fitoterápicos. São Luís: Conbrafito; 2012. 7–9 p.
5. Martins ER, Castro DM, Castellani DC, Dias JE. Plantas Mediciniais. Viçosa: Imprensa universitária- Universidade Federal de Viçosa; 1995. 157–158 p.
6. Brasil. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica; 2015. 13–15 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf
7. Corrêa AD, Siqueira-Batista R, Quintas LEM. Plantas Mediciniais- do cultivo à terapêutica. 2°. Petrópolis: Editora Vozes; 1998. 170–171 p.
8. Kinupp VF, Lorenzi H. Plantas alimentícias não convencionais (PANC) no Brasil - guia de identificação, aspectos nutricionais e receitas ilustradas. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora; 2014. 174–175 p.
9. Brasil. Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 99 p.
10. Brasil. Proposta de Política Nacional de Plantas Mediciniais e Medicamentos Fitoterápicos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 7–34 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_18.pdf
11. Brasil. Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 10 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf
12. Brasil. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. 2°. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021.
13. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus; 2004. 1360 p.
14. Cruz MGD La. Plantas Mediciniais de Mato Grosso - A farmacopéia popular dos raizeiros. Cuiabá: Carlini e Caniato; 2008. 115 p.

15. Corrêa Júnior C, Ming LC, Scheffer MC. Cultivo de Plantas Medicinais Condimentares e Aromáticas. 2º. Jaboticabal: Unesp; 1994. 138 p.

16. Guarim Neto G. Plantas utilizadas na medicina popular do Estado de Mato Grosso. Brasília: Ministério a Ciência e Tecnologia; 1987. 23 p.

17. Mesa JTR y. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Havana; 1945. 872 p.

18. Alice CB, Siqueira NCS, Mentz LA, Silva GADAB José KFD. Plantas medicinais de uso popular: atlas farmacognóstico. Canoas: Editora da ULBRA; 1995. 48–49 p.

19. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA; 2008. 124 p.

20. Conceição M. As plantas medicinais no ano 2000. Brasília: Editerra; 1987. 182–183 p.

21. CFF. Plantas medicinais e fitoterápicos. Comissão assessora de plantas medicinais e fitoterápicos [Internet]. São Paulo: Conselho de farmácia do Estado de São Paulo; 2019. 34–35 p. Available from: <https://www.crfsp.org.br/images/cartilhas/PlantasMedicinais.pdf>

22. Gupta MP. Plantas medicinales iberoamericanas. Bogotá: Convênio Andres Bello; 2008. 156–170 p.

23. Taylor L. Herbal secrets of the rainforest - the healing power of over 50 medicinal plants you should know about. Prima health; 1998. 190–93 p.

24. Arrúa RLG de, Zárata CIC de, González YP, Zalema GG, Rojas GED de, García MGG de. Catalago ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay. Asunción: Facultad de Ciencias Químicas -Una e Agencia de Coperación Internacional del Japón; 2011. 95–96 p.

- Mecanismos de pesquisa usados: Google, Scholar Google, Mendeley, Periódicos Capes.
- Bases de dados científicas: PubMed, Researchgate , Science Direct, Scielo, Scholar Google
- Dados das autoridades reguladoras: Bulário eletrônico (http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp); Consulta a produtos (<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>)
- Outros recursos: Consolidado de normas da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Consolidado+de+normas+da>

+COFI D+%28Vers%C3%A3o+V%29/3ec7b534-a90f-49da-9c53-
ce32c5c6e60d?version=1.0

Os resultados da busca são apresentados na Figura 1.

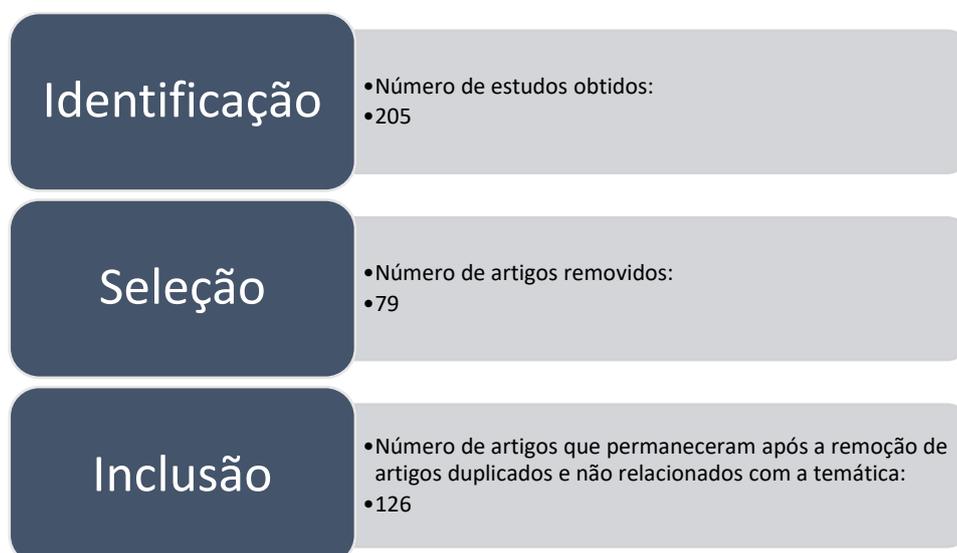


Figura 1. Esquema utilizado para a seleção das fontes de consulta sobre *Bidens pilosa* L.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Com base na documentação coletada, um relatório de avaliação seguindo o modelo EMA foi construído.

Relatório de avaliação sobre *Bidens pilosa* L.

1. Introdução

Bidens pilosa L. (Asteraceae) é uma espécie encontrada em praticamente todo território brasileiro, principalmente na região Centro-Sul (REFLORA, 2022). Também pode ser encontrada em outros habitats tropicais ao redor do mundo, possuindo ampla distribuição nos trópicos e subtropicais (ALICE *et al.*, 1995; SILVA; BARBOSA; BARROS, 2014). É considerada uma planta cosmopolita tropical (PANIZZA; VEIGA; ALMEIDA, 2012). Esta espécie foi incluída na RENISUS (BRASIL, 2020), pois é muito utilizada na medicina popular no Brasil.

Esta espécie é naturalizada no Brasil (REFLORA, 2022). A planta é encontrada em todas as regiões geográficas: Norte (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins); Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe); Centro-Oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso); Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo), Sul (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina) (REFLORA, 2022). Possui uso tradicional em diversas regiões do mundo como remédio (BALLARD, 1986; POZHARITSKAYA *et al.*, 2010). Praticamente todas as partes das plantas possuem uso e utilidade específica. Pode ser utilizada a planta toda, assim como suas partes, tais como flores, sementes, raízes, e principalmente as folhas (CHRISTOFFOLETI, 2001; STANSKI; NOGUEIRA; LUZ, 2016).

Bidens pilosa L é uma planta herbácea, com um porte pequeno, chegando até 1,0 m de altura. As folhas apresentam uma lâmina foliar composta por pecíolo e limbo com três folíolos. Também é observada a presença de folhas simples. Outra característica da planta é que apresenta formato lanceolado, ápice agudo, base atenuada e margem serrilhada. Em relação a enervação, a folha é peninérvea (SÁ; SILVA; RANDAU, 2017; STANSKI; NOGUEIRA; LUZ, 2016). As flores são dispostas em capítulos, poucos, pedunculados, reunidos em corimbos de 30 a 40 flores amareladas ou esbranquiçadas. A inflorescência é amarela e os frutos apresentam coloração mais escura quando estão maduros (SÁ; SILVA; RANDAU, 2017). O fruto é do tipo aquênio com três sementes (CORRÊA; SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1998) e são aderentes (carrapicho) (KINUPP; LORENZI, 2014), reto, deprimido, com duas ou três aristas apicais cobertas de pelos (PANIZZA; VEIGA; ALMEIDA, 2012; SIMÕES *et al.*, 1986). Seu crescimento ocorre espontaneamente, multiplicando-se por semente (KINUPP; LORENZI, 2014; MARTINS *et al.*, 1995)

Bidens pilosa L. é a nomenclatura mais aceita ao fazer referência à espécie vegetal (REFLORA, 2022; TROPICOS, 2022). Porém, existem outros sinônimos relevantes como *Bidens affinis* Klotzsch & Otto; *Bidens alausensis* Kunth; *Bidens chilensis* DC.; *Bidens dichotoma* Desf.; *Bidens hirsuta* Nutt.; *Bidens hispida* Kunth; *Bidens leucantha* (L.) Willd.; *Bidens leucantha* f. *discoidea* Sch. Bip.; *Bidens leucantha* var. *pilosa* (L.) Griseb.; *Bidens montaubani* Phil.; *Bidens odorata* Cav.; *Bidens pilosa* f. *discoidea* Sch. Bip.; *Bidens pilosa* f. *indivisa* Sherff; *Bidens pilosa*

var. *alausensis* (Kunth) Sherff; *Bidens pilosa* var. *calvicola* (Greenm.) Sherff; *Bidens pilosa* var. *discoidea* (Sch. Bip.) J.A. Schmidt; *Bidens pilosa* var. *dubia* (Cass.) O. E. Schultz; *Bidens pilosa* var. *minor* (Blume) Sherff; *Bidens pilosa* L. var. *pilosa*; *Bidens pilosa* var. *radiata* Sch.Bip.; *Bidens pilosa* var. *subbiternata* Kuntze; *Bidens pinnata* Noronha; *Bidens reflexa* Link; *Bidens scandicina* Kunth; *Bidens sundaica* Blume; *Bidens sundaica* var. *minor* Blume; *Coreopsis leucantha* L.; *Bidens pilosus* L (REFLORA, 2022).

Sinonímia vernacular

Quanto ao nome popular, no Brasil, *Bidens pilosa* é conhecido principalmente como picão-preto (CHRISTOFFOLETI, 2001; SÁ; SILVA; RANDAU, 2017). Em algumas regiões é chamado de picão, picão-amarelo, picão-das-horas, espinho-de-agulha, carrapicho-de-cavalo, aceitilla, pirco, cuambú, amor-de-burro, amor-seco, carrapicho-cuambu, carrapicho-picão, cuambú, erva-pilão, fura-capá, furacapa, paconca, picão, picacho, picacho-negro, carrapicho, carrapicho-de-agulha, coambi, cuambri, fura-capá, picão-do-campo, pico-pico, carrapicho-de-duas-pontas, erva-picão, guambu, macela-do-campo, piolho-de-padre, amor-de-burro, amor-seco, carrapicho-cuambu, carrapicho-picão, cuambú, erva-pilão (CHRISTOFFOLETI, 2001).

2. Composição química da droga vegetal

A análise preliminar de extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* mostrou a presença de flavonoides, alcaloides, triterpenos, esteroides, lactonas e lactonas sesquiterpênicas (STAR *et al.*, 2017). Em outro trabalho, uma triagem fitoquímica dos extratos clorofórmico, aquoso e etanólico de folhas de *B. pilosa* revelou a presença de flavonoides, alcaloides, fenólicos, saponinas, terpenoides, glicosídeos cardiotônicos e taninos (FALOWO; OLADUNMOYE, 2018).

A análise farmacognóstica dos extratos hexânico, diclorometanólico, acetato de etila e metanólico de folhas de *B. pilosa* coletadas na África Ocidental revelou a presença de carboidratos, alcaloides, flavonoides e outros compostos fenólicos, antocianinas, quinonas, terpenoides, triterpenoides, esteroides e glicosídeos cardíacos. Alcaloides, glicosídeos cardíacos e terpenoides foram detectados em todos os extratos. Saponinas não foram detectadas. Taninos estavam presentes em todos os extratos, exceto no extrato hexânico. Esteroides e triterpenoides foram detectados em todos os extratos, exceto no extrato metanólico. Os autores relataram que detectaram carboidratos, antocianinas e betacianinas no extrato hexânico. Contudo essas informações são controversas, considerando a característica polar dessas classes de compostos. Quinonas foram detectadas nos extratos hexânico e metanólico. No extrato metanólico também foram detectados flavonoides e carboidratos (AJANAKU *et al.*, 2018).

A triagem fitoquímica qualitativa de frações (metanol, diclorometano, acetato de etila e hexano) do extrato metanólico bruto obtido da maceração conjunta do caule e da raiz de *B. pilosa*, indicou a presença de glicosídeos cardiotônicos, terpenoides, flavonoides e alcaloides (AJANAKU *et al.*, 2019).

Foi realizada uma análise farmacognóstica de um extrato hidroalcolólico (etanol 70 %) das partes aéreas de *B. pilosa*, na proporção droga vegetal: solvente (DSR) (1:100). Tal extrato indicou a presença de alcaloides, taninos, terpenoides e saponinas enquanto em um extrato HEA (hexano, acetato de etila e acetona 1:1:1, preparado com DSR 1:3,4, foram detectados alcaloides, flavonoides e taninos (KHANAL *et al.*, 2019).

Os extratos etanólico, aquoso e clorofórmico de folhas de *B. pilosa* foram analisados quantitativamente. No extrato etanólico, a concentração de tanino foi 23,5 mg/g, o teor de glicosídeos cardiotônicos foi 20,5 mg/g. No extrato aquoso, foi detectada uma concentração de esteroides igual a 7,1 mg/g, e para os glicosídeos cardiotônicos 16,2 mg/g. No extrato clorofórmico foram detectados saponinas (15,6 mg/g), taninos (12,6 mg/g), flavonoides (8,4 mg/g) e alcaloides (13,0 mg/g) (OWOYEMI; OLADUNMOYE, 2017).

Compostos graxos

Uma triagem fitoquímica, por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), de frações de extratos metanólicos, obtidos a partir da maceração conjunta do caule e da raiz de *B. pilosa* indicou a presença de cis-9-hexadecenal; (Z)-9-octadecenoato de 2-hidroxieta; octadecanal; ácido oleico (AJANAKU *et al.*, 2019).

Em um extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* foram identificados 3,7,11-trimetil-(Z, E) 1,3,6,10-dodecatetraeno; octahidro-1,4,9,9-tetrametil-1H-3A,7- metanozuleno; 9-diazo-9H-fluoreno; 1-octadecino; ácido N-hexadecanoico e 3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecen-1-ol (SINGH *et al.*, 2017).

A análise, por CG-EM, de um extrato HEA (hexano, acetato de etila e acetona 1:1:1), de partes aéreas de *B. pilosa* permitiu a detecção de 9- diazo-9H-fluoreno- (11,66%), 7-hexileicosano (11,35%), 10-metileicosano (11,21%), 2-metilnonadecano (8,06%), éster metílico do ácido 11-octadecenoico (4,80%), 5,9,13-trimetil-4,8,12-Tetradecatrienal (2,95%), éster metílico do ácido 14-metilpentadecanoico (1,99%), 1-iodo-2-metilundecano (1,32%), éster 2,3-diidroxi-propílico do ácido hexadecenoico (0,82%), 2-metil-(Z,Z)3,13-octadecadienol (0,78%), 2-metileicosano (0,74%), éster metílico do ácido 15-metilhexadecenoico (0,65%), cis- α -bisaboleno (0,59%), 3-metileicosano (0,51%), 2,21-dimetildocosano (0,36%), bis-O-(9-borabicyclo[3.3.3]non-9-il)-di-O-metilpentaeritritol (0,21%) (KHANAL *et al.*, 2019).

A partir do extrato etanólico de partes aéreas de *B. pilosa*, ácido butanodioico e 1-fenil-1,3,5-heptatriina foram isolados (WANG *et al.*, 1997).

Do extrato éter de petróleo de partes aéreas de *B. pilosa* foram obtidas misturas de triglicerídeos, ceras e alcanos (GEISSBERGER; SÉQUIN, 1991).

Flavonoides e outros compostos fenólicos

Na fração acetato de etila do extrato metanólico de *B. pilosa* (a parte da planta não foi informada) foram identificados: ácido cafeico, ácido 3-O-cafeoilquínico, ácido 5-O-cafeoilquínico,

ácido 4-O-cafeoilquínico, ácido 3,4-di-O-cafeoilquínico, ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico, ácido 4,5-di-O-cafeoilquínico, ácido 3,4,5-tri-O-cafeoilquínico; rutina, quercetina-3-galactosídeo, quercetina-3-glicosídeo, quercetina-3-O-(cafeoil)-glicosídeo, quercetina-dimetileter, quercetina-3,4-dimetileter-7-O-rutinosídeo, quercetina-3,4-dimetileter-7-O-glicosídeo, quercetina-3-O-(p-cumaril)-glicosídeo, quercetina-3-O-(feruloil)-glicosídeo, quercetina-3-O-pentose; luteolina, luteolina-7-O-glicosídeo, luteolina-7-O-(diacetil)-glicosídeo, luteolina-7-O-(acetil)-glicosídeo; okanina-O-glicosídeo, okanina-4-O-(acetil)-glicosídeo, okanina-4-O-(diacetil)-glicosídeo, okanina-4-(triacetil)-glicosídeo (LIANG; XU, 2016).

Em extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* foram identificados ácido quínico, ácido 3-cafeoilquínico, ácido 4-cafeoilquínico e ácido 5-cafeoilquínico, 3,4-ácido dicafeoilquínico, ácido 3,5-dicafeoilquínico e ácido 4,5-dicafeoilquínico; catequina, quercetina, quercetina-3-O-robinobiosídeo, quercetina-3-O-glicosídeo, rutina, miricetina e kaempferol (MOYO *et al.*, 2020). Em outro estudo, 28 diferentes flavonoides, derivados de kaempferol, quercetina e okanina foram identificados em extrato aquoso de caules e folhas de *B. pilosa* (GBASHI *et al.*, 2017). Pela mesma técnica foi obtido um extrato aquoso de folhas de *B. pilosa*, no qual foram identificados ácidos hidroxilcinamoiltartáricos, incluindo ácido caftárico e glicosídeos de ácido caftárico, fertárico e chicórico (KHOZA *et al.*, 2016).

Em um extrato etanólico de partes áreas de *B. pilosa*, foram identificados ácido p-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido vanílico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico; quercetina-3,3'-dimetiléter, quercetina acetildi-hexosídeo; quercetina-7-O- α -L-rhamnopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glicopiranosídeo, quercetina-3-O- β -D-glicopiranosídeo, quercetina-7-O- β -D-glicopiranosídeo, quercetina 3,3'-dimetil éter-7-O- β -D-glicopiranosídeo, quercetina-3,4'-dimetil éter-7-O- α -L-rhamnopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -glicopiranosídeo; luteolina-5-O- β -D-glicopiranosídeo; astilbina; rutina; esculetina; kaempferol-3-O- β -D-glicopiranosídeo; isorhamnetina-3-O- β -D-glicopiranosídeo (CHEN *et al.*, 2016).

Em outro estudo, utilizando o extrato etanólico de *B. pilosa* (planta inteira), 6 compostos foram isolados: quercetina, isoquercitrina, vitexina, astragalina, 5,6,7,4'-tetrametoxiflavona e 5,3',4'-trihidroxi-3,7-dimetoxiflavona (YI *et al.*, 2016).

Os extratos brutos etanólicos (planta inteira, folhas e raízes) e as frações clorofórmio e butanol de *B. pilosa* foram submetidos a análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), usando um detector de arranjo de fotodiodos (DAD), que mostrou a presença de fenilacetileno e flavonoides nos extratos de folhas e raízes. A fração clorofórmica de raízes continha um componente majoritário identificado como 1-fenil-1,3-diin-5-en-7-ol-acetato. (BRANDÃO *et al.*, 1997).

A partir do extrato etanólico de partes aéreas de *B. pilosa*, cinco flavonoides, denominados (Z)-6-O-(3",4",6"-triacetil- β -D-glicopiranosil)-6,7,3',4'-tetraidroxiaurona; (Z)-6-O-(2",4",6"-

triacetil- β -D-glicopiranosil)-6,7,3',4'-tetraidroxiaurona; okanina 4'-O- β -D-(4'',6''-diacetil)-glicopiranosídeo; iso-okanina 7-O- β -D-(2'',4'',6''-triacetil)-glicopiranosídeo e quercetina 3,4'-dimetil eter-7-O-rutinosídeo. Também foram detectados: (Z)-6-O-(4'',6''-diacetil— β -D-glicopyranosil)-6,7,3',4'-tetraidroxiaurona; okanina 4'-O- β -D-(3'',4'',6''-triacetil)-glicopiranosídeo; luteolina; ácido 4-O-(2-O-acetil-6-O-*p*-cumaroil- β -D-glicopiranosil)-*p*-cumárico (WANG *et al.*, 1997).

Dos extratos n-hexano, clorofórmio e aquoso de folhas de *B. pilosa* foram isolados 4-O-cafeoil-2-C-metil-D-eritronato de metila; 4-O-metilokanina; 4-metoxiokanina; centaureidina; jaceidina; 3-O-cafeoil-2-C-metil-D-eritrono-1,4-lactona; 3,4-di-O-cafeoilquinato de metila; 4,5-di-O-cafeoilquinato de metila; 3,5-di-O-cafeoilquinato de metila; 5-O-E-cafeoilquinato de metila. (VAN NGUYEN THIEN *et al.*, 2017)

Em extratos hidrometanólicos de folhas de *B. pilosa* foram identificados de ácido dicafeoilquínico e ácido chicórico de seus isômeros (GBASHI *et al.*, 2016).

A partir da fração butanólica de um extrato aquoso de *B. pilosa* (planta inteira) foram isolados centaureína e centaureidina (CHANG *et al.*, 2007)

Em uma fração butanólica do extrato metanólico a partir da planta inteira, foram caracterizados quercetina-3-O-rabinobiosídeo, rutina; ácido clorogênico; ácido 3,4-di-O-cafeoilquínico; ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico; ácido 4,5-di-O-cafeoilquínico; jaceína, centaureína. (CHIANG *et al.*, 2004)

Óleo essencial

A análise de um óleo essencial obtido de raízes de *B. pilosa* mostrou que os principais componentes presentes foram: octadecadienol, acetato de bornila, n-hexadecanol, acetato de 7-fenilhept-2-en-4,6-dienila, α -pineno, canfeno, α -copaeno, acetato de cis-crisantenila, isobutirato de eugenol, acetato de actadienila e isoborneol (VERMA *et al.*, 2016).

No óleo essencial extraído de folhas e galhos de *B. pilosa*, o composto mais abundante foi β -cariofileno com 0,05% (OCHENG *et al.*, 2015).

Triterpenoides e esteroides

O extrato éter de petróleo de *B. pilosa* (parte da planta não informada) foi submetido a uma análise por CG-EM que mostrou a presença de 4,22-colestadien-3-ona (4,8%); estigmasterol (4,6%); friedelan-3-ona (3,3%); ergosta-4,6,22-trien-3-ona (3,2%); e estigmast-4-en-3-ona (2,9%). Cerca de 50% dos componentes identificados foram triterpenos ou fitoesteróis, e o restante principalmente composto por hidrocarboneto alifático, álcool, aldeído e éster (SHEN *et al.*, 2018).

Do extrato éter de petróleo de partes aéreas de *B. pilosa* foram obtidos fenileptatriina; ácido linoleico; ácido α -linolênico; esqualeno; friedelina; friedelan-3- β -ol; estigmasterol; β -sitosterol; campesterol; além de misturas de triglicerídeos, ceras e alcanos (GEISSBERGER; SÉQUIN, 1991)

Outros compostos

Uma triagem fitoquímica, por CG-EM, de frações do extrato metanólico obtido da maceração conjunta do caule e da raiz de *B. pilosa* indicou a presença de 4-(dimetilamino)-benzaldeído; 4,6,7-trimetoxi-2,3-diidrofuro(2,3- β)-quinolona (AJANAKU *et al.*, 2019)

Da fração acetato de etila de um extrato metanólico de *B. pilosa* (planta inteira) foram isolados três compostos acetilênicos glicosilados (polinos): citopiloína; 2- β -D-glicopiranosiloxi-1-hidroxi-5(E)-tridecen-7,9,11-triino; e 3- β -D-glicopiranosiloxi-1-hidroxi-6(E)-tetradecen-8,10,12-triino (YANG *et al.*, 2019) (CHIANG *et al.*, 2007)

Em uma fração butanólica do extrato metanólico o composto heptanil 2-O- β -xilofuranosil-(1 \rightarrow 6)- β -glicopiranosídeo foi caracterizado (CHIANG *et al.*, 2004)

Derivados vegetais

Os derivados vegetais mais citados para essa droga vegetal são o infuso e o decocto. De acordo com o Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, 2ª ed (ANVISA, 2021), *Bidens pilosa* L. (partes aéreas) deve ser utilizada em sua forma rasurada, como infusão. É indicada como auxiliar no tratamento sintomático da icterícia, consumindo oralmente 150 mL do infuso, duas a quatro vezes ao dia. É permitido o uso adulto e pediátrico acima de 12 anos; é contraindicado para pessoas que apresentam hipersensibilidade aos componentes da formulação e às espécies da família Asteraceae. Também é contraindicado durante a gestação, lactação e para menores de 18 anos, devido à falta de dados adequados que comprovem a segurança nessas situações. Não é recomendado utilizar em gestantes por possuir efeitos ocitócicos. O uso não deve ultrapassar 15 dias. Devido à presença de cumarinas, deve ser evitado associá-lo com anticoagulantes. Pode causar hipoglicemia em diabéticos utilizando hipoglicemiantes orais. Pode causar hipotensão arterial em hipertensos em uso de anti-hipertensivos. Em altas dosagens pode provocar irritação da bexiga e das vias urinárias. Não utilizar em doses acima das recomendadas (ANVISA, 2021).

A indicação para icterícia e outras afecções hepáticas é citada por vários autores.

Todas as partes de *Bidens pilosa*, ainda em forma de infusão, podem ser utilizadas por via oral, em forma de chá, e por via tópica como cicatrizante de feridas. Além da infusão, pode ser utilizado em forma de decocto, tintura, cataplasma, suco e vinho medicinal (BORGES *et al.*, 2013).

O infuso também pode ser utilizado para problemas no fígado como icterícia e hepatite. Para isso se utiliza uma xícara de café da planta inteira picada em meio litro de água (CORRÊA JÚNIOR; MING; SCHEFFER, 1994). O infuso também é indicado para o tratamento renal (GUARIM NETO, 1987). Sua infusão é também empregada por indígenas como diurética, emenagoga, antidisentérica e para o tratamento da icterícia (LORENZI; MATOS, 2008).

Também há relatos da sua utilização no Mato Grosso do Sul, em Ponta Porã para icterícia; diabetes; disenteria; gonorreia; malária; tosse; gases no estômago; erisipela e feridas (PEREIRA *et al.*, 2009). Ainda no Mato Grosso, mais especificamente em Cuiabá, a planta é utilizada para icterícia,

hepatite, amarelão, problemas no fígado e rim. Seu uso, geralmente está associado com carvão-branco (CRUZ, 2008).

Em comunidades do Sul do país, a planta inteira é usada na forma de para problemas do trato urinário, infecções renais, colecistite, tosse, bronquite; doença reumática na forma de cataplasma; é utilizada em hepatite, cirrose e em ferimentos; o xarope pode ser utilizado em tosse alérgica, bronquite, catarro pulmonar, dor de garganta; a tintura é utilizada em infecções urinárias; o vinho medicinal em infecções vaginais; sob a forma de suco em dor e inflamação (BORGES *et al.*, 2013).

Também há referências sobre o seu uso contra cólera, como antisséptico e contra o aparecimento de úlceras. Para isso duas colheres de folhas da planta, são vertidas em um litro de água fervendo. A infusão obtida deve ser utilizada oralmente, duas a três vezes por dia. O infuso também pode ser utilizado para fazer gargarejos de duas a três vezes por dia (LÓPEZ; BUSTAMANTE; ABAD, 2008).

Para uso tópico com finalidades dermatológicas, antibacteriana, antifúngica e antisséptica é usada a maceração da planta, e depois filtração com um pano para obtenção do sumo, no qual deve ser colocado sobre a região afetada de duas a três vezes por dia. Outra forma de utilizar *B. pilosa* é por via oral, no qual se consome uma colher de mel de abelha com 25 a 30 gotas do sumo obtido da mesma forma que dito anteriormente (LÓPEZ; BUSTAMANTE; ABAD, 2008).

Para ser utilizada de forma oral, deve-se preparar uma infusão, na qual a partir de uma xícara da planta picada, toma-se uma xícara de chá a cada quatro horas. Para uso tópico, prepara-se o banho, utilizando a infusão duas vezes ao dia (indicado para caso vulnerário e antisséptico) (MARTINS *et al.*, 1995).

Na literatura também é descrito que o extrato etanólico da planta inteira de *B. pilosa* apresenta um amplo espectro de atividade antibacteriana (KHAN; KIHARA; OMOLOSO, 2001).

A decocção alcoólica de raízes é utilizada para o tratamento contra vermes e hepatite (TAYLOR, 1998).

A infusão das partes aéreas da planta é utilizada como expectorante, para o tratamento de cólicas, como abortivo e contraceptivo, em decocção como diurético (ARRÚA *et al.*, 2011)

Combinações de droga(s) vegetal(is) e/ou derivado(s) vegetal(is)

Esse relatório de avaliação refere-se somente a monopreparações contendo droga vegetal e derivados vegetais de *Bidens pilosa* L.

1.2. Metodologia de pesquisa e avaliação

A presente revisão de literatura foi realizada utilizando os seguintes bancos de dados: Researchgate, Periódicos Capes, Pubmed, Scholar Google, Scielo e Science Direct. A data da busca dos artigos foi 14 de agosto de 2022.

Os descritores utilizados foram “*Bidens pilosa*” ou “*picão preto*” com a seguinte estratégia de busca =“*Bidens pilosa*”[All Fields] OR “*picão preto*”[All Fields] baseando-se no site Reflora para busca das diferentes sinonímias botânicas da espécie *Bidens pilosa*.

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

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

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

Além dos artigos, foram buscadas informações nos livros:

1. Miguel MD, Miguel OG. Desenvolvimento de fitoterápicos. 1°. Editora T, editor. São Paulo; 2004. 18 p.
2. Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BE, Stehmann JR. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul. 1°. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 1986. 118–119 p.
3. López NM, Bustamante GÁ, Abad AA. Plantas Medicinales - Guia para su uso en la atención primaria de salud. Rosario: Corpus; 2008. 73–74 p.
4. Panizza ST, Veiga RDS, Almeida MC De. Uso Tradicional de Plantas medicinais e Fitoterápicos. São Luís: Conbrafito; 2012. 7–9 p.
5. Martins ER, Castro DM, Castellani DC, Dias JE. Plantas Mediciniais. Viçosa: Imprensa universitária- Universidade Federal de Viçosa; 1995. 157–158 p.
6. Brasil. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica; 2015. 13–15 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf
7. Corrêa AD, Siqueira-Batista R, Quintas LEM. Plantas Mediciniais- do cultivo à terapêutica. 2°. Petrópolis: Editora Vozes; 1998. 170–171 p.
8. Kinupp VF, Lorenzi H. Plantas alimentícias não convencionais (PANC) no Brasil - guia de identificação, aspectos nutricionais e receitas ilustradas. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora; 2014. 174–175 p.

9. Brasil. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 99 p.
10. Brasil. Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 7–34 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_18.pdf
11. Brasil. Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 10 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf
12. Brasil. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. 2°. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021.
13. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Buenos Aires: Corpus; 2004. 1360 p.
14. Cruz MGD La. Plantas Medicinais de Mato Grosso - A farmacopéia popular dos raizeiros. Cuiabá: Carlini e Caniato; 2008. 115 p.
15. Corrêa Júnior C, Ming LC, Scheffer MC. Cultivo de Plantas Medicinais Condimentares e Aromáticas. 2°. Jaboticabal: Unesp; 1994. 138 p.
16. Guarim Neto G. Plantas utilizadas na medicina popular do Estado de Mato Grosso. Brasília: Ministério da Ciência e Tecnologia; 1987. 23 p.
17. Mesa JTR y. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Havana; 1945. 872 p.
18. Alice CB, Siqueira NCS, Mentz LA, Silva GADAB José KFD. Plantas medicinais de uso popular: atlas farmacognóstico. Canoas: Editora da ULBRA; 1995. 48–49 p.
19. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA; 2008. 124 p.
20. Conceição M. As plantas medicinais no ano 2000. Brasília: Editerra; 1987. 182–183 p.
21. CFF. Plantas medicinais e fitoterápicos. Comissão assessora de plantas medicinais e fitoterápicos [Internet]. São Paulo: Conselho de farmácia do Estado de São Paulo; 2019. 34–35 p. Available from: <https://www.crfsp.org.br/images/cartilhas/PlantasMedicinais.pdf>
22. Gupta MP. Plantas medicinales iberoamericanas. Bogotá: Convênio Andres Bello; 2008. 156–170 p.
23. Taylor L. Herbal secrets of the rainforest - the healing power of over 50 medicinal plants you should know about. Prima health; 1998. 190–93 p.
24. Arrúa RLG de, Zárate CIC de, González YP, Zalema GG, Rojas GED de, García MGG de. Catalogo ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay. Asunción: Facultad de Ciencias Químicas -Una e Agencia de Cooperación Internacional del Japón; 2011. 95–96 p.

- Mecanismos de pesquisa usados: Google, Scholar Google, Mendeley, Periódicos Capes.
- Bases de dados científicas: PubMed, Researchgate, Science Direct, Scielo, Scholar Google
- Dados das autoridades reguladoras: Bulário eletrônico (http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp); Consulta a produtos (<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>)
- Outros recursos: Consolidado de normas da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Consolidado+de+normas+da+COFI+D+%28Vers%C3%A3o+V%29/3ec7b534-a90f-49da-9c53-ce32c5c6e60d?version=1.0>)

2. Dados sobre o uso medicinal

Informações sobre os produtos no mercado

Dados não disponíveis

Informações sobre os produtos no mercado brasileiro

Dados não disponíveis

Informações sobre as combinações relevantes de fitoterápicos comercializados no Brasil

Dados não disponíveis.

Informações de outros produtos comercializados no Brasil

Dados não disponíveis.

Informações sobre produtos no mercado fora do Brasil

Dados não disponíveis.

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

Bidens pilosa é utilizada na medicina tradicional de diversas regiões do mundo (POZHARITSKAYA *et al.*, 2010), podendo ser encontrada em habitats tropicais, possuindo ampla distribuição nos trópicos e subtropicais. (GILBERT; ALVES; FAVORETO, 2013; SILVA; BARBOSA; BARROS, 2014). As folhas, ramos e flores jovens do picão-preto são utilizadas na medicina caseira e também na culinária, principalmente em zonas rurais do Brasil. Há relatos do seu uso como chá gelado, em risotos e a utilização das folhas refogadas (KINUPP; LORENZI, 2014). Praticamente todas as partes das plantas possuem usos específicos. Pode ser utilizada a planta inteira, assim como flores, sementes, raízes, e principalmente as folhas (CHRISTOFFOLETI, 2001; STANSKI; NOGUEIRA; LUZ, 2016).

É importante citar que a planta inteira pode ser utilizada em infecções, ferimentos, tosse e como anti-inflamatório (BORGES *et al.*, 2013), assim como pode também ser utilizada como hepatoprotetora (BORGES *et al.*, 2013; PLANTAMED, [s.d.])

Na medicina tradicional brasileira, é utilizada contra febres, blenorragias, leucorreia, diabetes, icterícia, problemas do fígado e infecções urinárias e vaginais. (LORENZI; MATOS, 2008)

Esta planta possui uma longa história de uso na medicina caseira entre os povos indígenas da Amazônia, na qual todas as suas partes são utilizadas contra angina, diabetes, disenteria, aftosa, hepatite, laringite, verminose e hidropsia (LORENZI; MATOS, 2008).

Ainda na região do Amazonas, *B. pilosa* vem sendo usada para doenças do fígado, no tratamento da malária, da afta bucal, angina, diabetes, problemas menstruais, disenteria, dismenorreia, conjuntivite, edemas, hepatites, icterícia, laringite, verminoses e febre aftosa em gado bovino. (BORGES *et al.*, 2013; LUCHETTII *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Na região do Sul do país, também há relatos de uso para tosse, dor de cabeça, dor no estômago, inflamação, diabetes, hepatites, cirrose, doença reumática, colecistite, cervicite uterina, problemas renais, infecções urinárias, infecções vaginais e uterinas, cicatrização de feridas, para problemas relacionados com varizes e erupções cutâneas, bronquite e outros problemas pulmonares (BORGES *et al.*, 2013). Mais especificamente no Paraná, a planta é consumida para problemas relacionados ao fígado: icterícia e hepatite (CORRÊA JÚNIOR; MING; SCHEFFER, 1994). Também há mais relatos na região sobre o uso contra as manifestações de icterícia, e seu decocto utilizado como cicatrizante e para inflamação da boca e garganta (SIMÕES *et al.*, 1986). Em Pernambuco, a infusão da planta é utilizada, em institutos holísticos de saúde, para esteatose hepática e como estímulo para o fígado (DAMASCENO *et al.*, 2019). No Mato Grosso a planta é utilizada para o tratamento de icterícia, hepatite (CRUZ, 2008; GUARIM NETO, 1987) e no tratamento renal (GUARIM NETO, 1987).

Popularmente, a planta é recomendada para a cura da icterícia e nas doenças das vias urinárias. Também é utilizada contra dores no estômago e do intestino provocadas por flatulências, na gripe e em febre no geral. Além de ajudar na função hepática, diurese normal, leucorreia, diabete e inflamação na garganta (CONCEIÇÃO, 1987). A planta inteira pode ser utilizada para problemas hepáticos e das vias urinárias, além de possuir propriedades diuréticas e depurativas e ser usada contra diabetes, disenteria e, externamente, contra micoses, como vulnerário e antisséptico (MARTINS *et al.*, 1995). A planta é empregada como auxiliar no tratamento de afecções hepáticas e biliares, inflamações bucais, escorbuto, parasitoses intestinais e diabetes *melitus*. Para uso externo, tem ação antimicrobiana em abscessos e furúnculos, também é utilizada em hemorroidas (CORRÊA; SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1998). O decocto de ramos e folhas é usado externamente como vulnerário, cicatrizante e em gargarejos nas anginas e amigdalites; cataplasma são usados em glândulas ingurgitadas; e o suco é utilizado internamente para o tratamento da icterícia (MENTZ; LUTZEMBERGER; SCHENKEL, 1997). O extrato é reconhecido como anti-inflamatório, sendo utilizado tradicionalmente para reumatismo, asma e conjuntivite (GILBERT; ALVES; FAVORETO, 2022).

A planta é utilizada em várias partes do mundo, como no México, onde o caule é utilizado como antidiabético, as folhas oralmente como antiemético, antipirético e tranquilizante; também é

utilizada localmente para dor nos rins, para curar feridas e parar o susto; a planta inteira é usada como anti-inflamatória; a raiz, oralmente, é utilizada para dor de cabeça. A planta é utilizada para banhos com o objetivo de aliviar a irritação da pele (MAKABIR, 1990). No México também se utiliza a planta como hipoglicemiante, diurética, antisséptica, anti-hemorroidal e em gastroenterites. (SIMÕES *et al.*, 1986)

Há relatos de uso para tuberculose no Gana (NGUTA *et al.*, 2015), para diabetes na Nigéria, (KADIRI *et al.*, 2015), para malária em Camarões (OLIVIER *et al.*, 2016); como anticoagulante na gravidez na cidade de Dávao, nas Filipinas (GUEVARA; GARCIA, 2018). Em Benin, *B. pilosa* é amplamente utilizada tanto para fins nutricionais quanto medicinais (SANOUSI *et al.*, 2015). E há relatos que no continente africano, há países que utilizam como antifebril e externamente em feridas e úlceras (SIMÕES *et al.*, 1986).

Na literatura, a planta também é utilizada como odontálgica (MESA, 1945). Na medicina tradicional cubana, a decocção das folhas é usada para tratar amigdalites e aftas como gargarejos, e a infusão das folhas é utilizada no tratamento de úlceras do trato gastroduodenal (GUPTA, 2008). No México, a planta inteira seca é usada para tratar diabetes, hemorroidas e desordens estomacais (GUPTA, 2008). Na tribo Cuna, as folhas trituradas são usadas para dores de cabeça (TAYLOR, 1998).

Quadro 1. Visão geral dos dados históricos.

Derivado vegetal	Uso documentado /Uso tradicional	Forma farmacêutica	Referência
Planta Inteira	manifestações da icterícia.	Suco	Simões <i>et al.</i> (1986)
	Cicatrizante.	Decocto	Simões <i>et al.</i> (1986)
	inflamações da boca e garganta.	Decocto na forma de gargarejos	Simões <i>et al.</i> (1986)
	hepatite e cirrose.	Cataplasma- Aplicar o cataplasma sobre a área inflamada por quatro horas, uma vez ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
	ferimentos.	Cataplasma- Aplicar o cataplasma sobre a ferida uma vez ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
	tosse alérgica, bronquite, catarro pulmonar e dor de garganta.	Xarope a partir de infusão preparada com 1 copo de planta para 2 copos de água. Tomar uma colher de sopa, três vezes ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
	problemas hepáticos, diuréticos, depurativos, diabetes e disenteria.	Infusão- 1 xícara (café) da planta picada em meio litro d'água. Tomar 1 xícara (café) a cada 4 horas	Martins <i>et al.</i> (1995)
	uso externo: micoses, vulnerário e antisséptico.	Infusão- utilizar 2 vezes ao dia no banho.	Martins <i>et al.</i> (1995)
	icterícia, hepatite, amarelão, problemas de fígado e rim.	Decocto	Cruz (2008)
	icterícia e hepatite.	Infusão- uma xícara (café) da planta picada em meio litro de água. Tomar uma xícara de chá 6 vezes ao dia.	Corrêa (1994)
	contra febres, blenorragia, leucorreia, diabetes, icterícia, problemas do fígado e infecções urinárias e vaginais.	Infusão	Lorenzi e Matos (2008)
	tosse, dor de garganta, dor de estômago e hepatite.	Infusão (meia colher de sopa da planta inteira fresca em 250 mL de água). Tomar uma xícara duas vezes ao dia.	Borges (2013)
	cicatrização de feridas.	Infusão (meia colher de sopa da planta inteira fresca em 250 mL de água). - Limpar a ferida com a infusão uma vez por dia.	Borges (2013)
tosse, dor de garganta, dor de estômago, diabetes e hepatite.	Decocção (2 colheres de sopa da planta inteira fresca em 2 copos de água). Tomar uma xícara duas vezes ao dia (somente adultos).	Borges (2013)	

	cicatrização de feridas.	Decocção (2 colheres de sopa da planta inteira fresca em 2 copos de água). Uso tópico na área afetada. Utilizar uma vez ao dia.	Borges (2013)
	problemas relacionados a bexiga e infecções do trato urinário.	Decocção- Tomar 3 xícaras por dia por dez dias.	Borges (2013)
	infecções do trato urinário.	Tintura- 8 gotas da tintura em 125 mL de água. Tomar 3 vezes ao dia.	Borges (2013)
	infecções renais, colecistite, tosse, bronquite e doença reumática.	Tintura- 15 gotas da tintura em uma xícara de água. Tomar duas vezes ao dia.	Borges (2013)
	infecção uterina e vaginite.	Vinho medicinal- Tomar uma colher de sopa do vinho, dissolvido em meia xícara de água quatro vezes ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
	hepatite, icterícia, diabetes e verminose.	Infusão- Uma colher de sopa (5g) em meio litro de água. Tomar 2 a 3 xícaras por dia.	(Plantamed, 2022)
	amigdalite e faringite.	Infusão- Fazer gargarejo ou tomar uma xícara de chá a cada quatro horas.	(Plantamed, 2022)
	feridas, úlceras, hemorroidas, assaduras e picadas de insetos.	Infusão- Fazer compressas ou tomar uma xícara de chá a cada quatro horas.	(Plantamed, 2022)
	antisséptico.	Decocção- Utilizar dez colheres de chá das folhas em um litro de água. Utilizar no banho duas vezes ao dia.	(Plantamed, 2022)
Partes aéreas (caule e folhas)	icterícia do recém-nascido.	Infusão- Utilizar 2 gramas em uma xícara de chá (150 mL). Tomar uma xícara de chá quatro vezes ao dia.	CRF-SP (2019)
	problemas relacionados a bexiga, rins, infecções do trato urinário e hepatite.	Infusão- 20 gramas da planta em 1 litro de água. Tomar uma xícara três vezes ao dia (apenas adultos).	Borges (2013)
	varizes, flebite e erupções na pele.	Infusão- Por via tópica, utilizar na região afetada 3 vezes ao dia.	Borges (2013)
	problemas relacionados a bexiga, rins, infecções do trato urinário e hepatite.	Decocção- Tomar uma xícara três vezes ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
Folhas	É usado para infecções da garganta e tratamentos de aftas.	Infusão – 2 colher de sopa de folha em 1 litro de água fervente (para fazer gargarejos) ou fazer compressas sobre a área afetada duas a três vezes ao dia.	López <i>et al.</i> (2008)
	icterícia, hepatite e no tratamento renal.	Infusão- Tomar oralmente em forma de chá.	Germano (1987)
	leucorreia, na diabetes e nas inflamações.	Infusão- Tomar oralmente em forma de chá.	Conceição

			(1987)
	dor e inflamação.	Suco- Tomar um copo uma vez ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
	icterícia e hepatite.	Infusão- Tomar uma xícara (150 mL) quatro vezes ao dia.	ANVISA (2010)
Folhas	ulceras do trato gastro-duodenal.	Infusão	Gupta (2008)
Flores e botões	problemas relacionados a bexiga, infecções renais, doença reumática, dor de estômago, dor de garganta.	Decocção- Tomar uma xícara três vezes ao dia (somente adultos).	Borges (2013)
	cicatrização de feridas.	Decocção- Uso tópico na área afetada. Utilizar três vezes ao dia.	Borges (2013)
	problemas relacionados a bexiga, rins e infecções do trato urinário.	Tintura- 20 gotas da tintura em meia xícara de água.	Borges (2013)
Flores	cervicite uterina.	Decocção- Tomar um litro por dia por três meses.	Borges (2013)
Raízes	icterícia, hepatite e no tratamento renal.	Infusão- Tomar oralmente em forma de chá.	Germano (1987)
Não informado	Estimular o fígado, fígado, esteatose hepática.	Infusão- utilizar via oral	Damasceno <i>et al.</i> (2019)
Folha ou Partes aéreas	Amigdalites, aftas icterícia do recém-nascido.	Decocção- fazer gargarejos Infusão- Utilizar 2 gramas em uma xícara de chá (150 mL). Tomar uma xícara de chá quatro vezes ao dia.	CRF-SP (2019)

Quadro 2.: Visão geral das evidências no período do uso medicinal.

Derivado vegetal/forma farmacêutica	Indicação	Posologia	Período do uso medicinal	Referência
Suco	Icterícia	ND	37 anos	(SIMÕES <i>et al.</i> , 1986)
Decocto	Cicatrizante e inflamação da boca e garganta	ND	37 anos	(SIMÕES <i>et al.</i> , 1986)
Decocto	Icterícia, hepatite, amarelão, problemas no fígado e rim.	ND	15 anos	(CRUZ, 2008)
Infuso	Inflamação da garganta e aftas.	2 colheres de sopa da folha em 1 litro de água fervente (fazer gargarejos) ou aplicar	15 anos	(LÓPEZ; BUSTAMANTE;

		compressas duas a três vezes por dia.		ABAD, 2008)
Infuso	Problemas hepáticos, diuréticos, depurativos, diabetes e dissenteria.	1 xícara (café) da planta picada em meio litro d'água. Tomar 1 xícara (café) a cada 4 horas	28 anos	(MARTINS <i>et al.</i> , 1995)
Infuso	Estimular o fígado, fígado, esteatose hepática	Tomar via oral.	2 anos	(DAMASCENO <i>et al.</i> , 2019)
Infuso	Icterícia e hepatite.	Uma xícara (café) da planta picada em meio litro de água. Tomar uma xícara de chá 6 vezes ao dia.	29 anos	(CORRÊA JÚNIOR; MING; SCHEFFER, 1994)
Infuso	Icterícia, hepatite e no tratamento renal.	Ingerir em forma de chá.	36 anos	(GUARIM NETO, 1987)
Infuso	Vulnerário, micoses e antisséptico.	Utilizar 2 vezes ao dia no banho.	28 anos	(MARTINS <i>et al.</i> , 1995)
Infuso	Febres, blenorragia, leucorreia, diabetes, icterícia, problemas do fígado e infecções urinárias e vaginais.	ND	15 anos	(LORENZI; MATOS, 2008)
Infuso	Leucorreia, diabete e inflamações.	Tomar oralmente em forma de chá.	36 anos	(CONCEIÇÃO, 1987)
Infuso	Problemas relacionado a bexiga, rins, infecções do trato urinário e hepatite.	20 g da planta em 1 litro de água. Tomar uma xícara três vezes ao dia (apenas adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Infuso	Varizes, flebite e erupções na pele.	Por via tópica, utilizar na região afetada 3 vezes ao dia.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Infuso	Tosse, dor de garganta, dor de estômago e hepatite.	Tomar uma xícara duas vezes ao dia.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Infuso	Cicatrização de feridas.	Limpar a ferida com a infusão uma vez por dia.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Decocto	Problemas relacionado a bexiga, rins, infecções do trato urinário e hepatite.	Tomar uma xícara três vezes ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Decocto	Cicatrização de feridas.	Uso tópico na área afetada. Utilizar três vezes ao dia.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Decocto	Tosse, dor de garganta, dor de estômago, diabetes e hepatite.	Tomar uma xícara duas vezes ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Decocto	Cervicite uterina.	Tomar um litro por dia por três meses.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)

Tintura	Infecções do trato urinário.	8 gotas da tintura em 125 mL de água. Tomar 3 vezes ao dia.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Tintura	Problemas relacionado a bexiga, rins e infecções do trato urinário.	20 gotas da tintura em meia xícara de água.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Tintura	Infecções renais, colecistite, tosse, bronquite e doença reumática.	15 gotas da tintura em uma xícara de água. Tomar duas vezes ao dia.	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Suco	Dor e inflamação.	Tomar um copo uma vez ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Cataplasma	Hepatite e cirrose.	Aplicar o cataplasma sobre a área inflamada por quatro horas, uma vez ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Cataplasma	Ferimentos.	Aplicar o cataplasma sobre a ferida uma vez ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Xarope	Tosse alérgica, bronquite, catarro pulmonar e dor de garganta.	Tomar uma colher de sopa, três vezes ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
Vinho medicinal	Infecção uterina e vaginite.	Tomar uma colher de sopa do vinho, dissolvido em meia xícara de água quatro vezes ao dia (somente adultos).	10 anos	(BORGES <i>et al.</i> , 2013)
ND	Afecções hepáticas e biliares, inflamações bocais, escorbuto, parasitose intestinal e diabetes melitus, ação antimicrobiana em abscessos e furúnculos e utilizado em hemorroidas.	ND	25 anos	(CORRÊA; SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1998)
Decocto	Vulnerário, cicatrizante e em gargarejos nas anginas simples e amigdalites	ND	113 anos	(MENTZ; LUTZEMBERGER; SCHENKEL, 1997)
Cataplasma	Usada em glândulas ingurgitadas.	ND	113 anos	(MENTZ; LUTZEMBERGER; SCHENKEL, 1997)
Suco	Icterícia	ND	113 anos	(MENTZ; LUTZEMBERGER; SCHENKEL, 1997)
Decocto	Hepatite e vermes	ND	25 anos	(TAYLOR, 1998)

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe; ND: Não descrita na referência

2.3. Visão geral das conclusões do uso medicinal

Levando em consideração as atividades estudadas até aqui, *Bidens pilosa* L. é considerada uma planta com atividade hepatoprotetora, antimicrobiana, digestiva, anti-inflamatória, anti-lipidêmica, hipoglicemiante, analgésica, dentre outras atividades que sugerem que o vegetal possui uma extensa área de pesquisa para caracterizar suas propriedades farmacológicas. Tais atividades biológicas foram manifestadas na forma de extratos alcoólicos, aquosos, decoctos e infusões.

A literatura apresenta informações de uso tradicional da infusão da espécie vegetal via tópica e oral para o tratamento de icterícia, inflamações, como cicatrizante, tratamento da cólera e úlceras, para uso dermatológico como antibacteriano, antifúngico e antisséptico. Também é utilizado como diurético, depurativo; em diabetes e disenteria e verminose. A infusão ainda é usada para amigdalite e faringite. A decocção é tradicionalmente utilizada como cicatrizante, para inflamações da boca e garganta e como antisséptico. Outras formas também são utilizadas como o suco para icterícia, dor e inflamação; tintura para infecções do trato urinário, colecistite, tosse, bronquite e doença reumática; cataplasma para hepatite, cirrose e ferimentos; xarope para tosse alérgica, bronquite, catarro pulmonar e dor de garganta; vinho medicinal para infecção uterina e vaginal. A maioria das referências encontradas não apresentam informações suficientes para caracterizar os derivados/insumos ativos utilizados, como também, não foram encontradas três referências para cada derivado/insumo ativo específico, conforme solicitado na RDC 26/2014 (ANVISA., 2014)

Dados encontrados sobre a composição química da planta mostram uma vasta quantidade de compostos graxos, fenólicos, triterpenoides, esteroides, dentre outros.

Nas fontes buscadas não foram encontradas informações de produtos à base de *Bidens pilosa*, no mercado.

3. Dados não clínicos

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

3.1.1. Farmacodinâmica primária

Atividade hepatoprotetora

O extrato hidrometanólico (80%) e aquoso das partes aéreas de *B. pilosa* (DER e DSR não informados) foram avaliados quanto à ação do extrato na lesão hepática em camundongos machos. Para avaliar a hepatotoxicidade induzida por tetracloreto de carbono (CCl₄), camundongos foram divididos em sete grupos: G1: controle; G2: CCl₄ (10 mL/kg de solução de CCl₄ a 0,1% em azeite); G3: extrato metanólico (50 mg/kg); G4: extrato aquoso (50 mg/kg); G5: silimarina (100 mg/kg); G6:

combinação de extrato metanólico com silimarina; G7: combinação de extrato aquoso com silimarina. Os animais (exceto o grupo de controle) foram tratados por via intraperitoneal com uma solução de 0,1% de CCl₄ para induzir lesão hepática aguda. Foi observado que após a injeção de CCl₄, as atividades séricas de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e ALP (fosfatase alcalina) aumentaram significativamente ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle normal, indicando dano celular hepático. Além disso, os teores de albumina sérica, proteína total e glutatona hepática diminuíram significativamente ($p < 0,05$) em comparação com o grupo controle normal. O pré-tratamento com o extrato metanólico ou aquoso, combinação de extrato metanólico ou extrato aquoso com silimarina e silimarina sozinha por 10 dias reduziu significativamente as atividades séricas de ALT, AST e ALP em comparação com o grupo CCl₄. Também aumentou significativamente ($p < 0,05$) os níveis séricos de albumina, proteína total e glutatona em comparação com o grupo CCl₄. A hepatotoxicidade aguda foi significativamente suprimida nos animais pré-tratados (por 10 dias) com extrato metanólico ou extrato aquoso de *B. pilosa*, silimarina e combinações de extratos com silimarina.

Em outro experimento, os autores avaliaram o efeito dos extratos de *Bidens pilosa* na lesão hepática induzida por GalN (N-acetil-D-galactosamina) em camundongos. Os animais foram divididos aleatoriamente nos seguintes grupos: Grupo I – o grupo controle normal; Grupo II – grupo controle modelo tóxico; Grupos III, IV e V – foram pré-tratados com extrato metanólico, silimarina e extrato aquoso por 10 dias, respectivamente; Grupos VI e VII – foram tratados profilaticamente com uma combinação de extrato metanólico (50 mg/kg) e silimarina (100 mg/kg); extrato aquoso (50 mg/kg) e silimarina (100 mg/kg) por 10 dias, respectivamente. No décimo dia, 30 minutos após a última administração, os camundongos dos Grupos III-VII receberam uma injeção intraperitoneal de GalN em solução salina normal (700 mg/kg). Após 24 h, amostras de sangue foram coletadas para análise bioquímica (ALT, AST, ALP, proteína total e albumina). O tecido hepático foi isolado e utilizado para a determinação de glutatona reduzida. GalN diminuiu significativamente ($p < 0,05$) os níveis de albumina sérica, proteína total e glutatona do tecido hepático em comparação com o grupo controle. Esta reação de hepatotoxicidade aguda foi significativamente suprimida nos animais pré-tratados com extratos, silimarina ou combinações de extratos com silimarina (ABDEL-GHANY *et al.*, 2016)

Os extratos hidrometanólico (80%) e aquoso de partes de *B. pilosa* (DER e DSR não informados) foram avaliados quanto à ação em lesão hepática em camundongos. Uma cultura primária de hepatócitos de rato foi preparada a partir de ratos machos e tratadas com diferentes concentrações (125-1000 µg/mL) dos extratos e de silimarina (50 µg/mL, controle positivo). A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio). Assim, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos agentes de teste. A silimarina foi utilizada como controle positivo. As placas foram incubadas por 2 h e depois

lavadas duas vezes com PBS (phosphate buffered saline). Posteriormente, 200 µL de paracetamol 25 mM foram adicionados a cada poço. Após 1 h de incubação com paracetamol, a viabilidade celular foi determinada usando o ensaio MTT. O índice terapêutico (índice da atividade biológica), que é a razão entre a concentração que induziu toxicidade e a concentração que atingiu atividade hepatoprotetora, foi determinado para cada extrato. Quanto a viabilidade celular, o extrato aquoso de *B. pilosa* apresentou IC₅₀ igual a 1000 µg/mL, o extrato metanólico apresentou IC₅₀ >1000 µg/mL e silimarina, 500 µg/mL. Esse resultado indicou que ambos os extratos apresentaram baixa toxicidade. Por outro lado, na concentração de 12,5 µg/mL, os extratos apresentaram índice terapêutico maior ou igual a 80 %, enquanto a silimarina (50 µg/mL) mostrou índice terapêutico igual a 10 %. Isso indicou que os extratos apresentaram atividade hepatoprotetora (ABDEL-GHANY *et al.*, 2016).

Os efeitos hepatoprotetores dos flavonoides totais do extrato hidroetanólico de folhas de *B. pilosa* (TFB) (DSR 1:21) em um medicamento tradicional chinês foram avaliados. Para avaliar a atividade, foi induzida, por CCl₄, lesão hepática em camundongos e ratos. Flavonoides totais de *B. pilosa* (25, 50 e 100 mg/kg) foram administrados por gavagem diariamente por 10 dias para camundongos tratados com CCl₄, bem como TFB (30, 60 e 90 mg/kg) administrados por 6 semanas para ratos tratados com CCl₄. Os resultados mostraram que TFB (50 e 100 mg/kg) reduziu efetivamente a elevação da atividade de ALT (alanina aminotransferase) induzida por CCl₄, especialmente na dose de 50 mg/kg onde reduziu em 72,40 U/L. A análise histopatológica sugeriu que o TFB reduziu o grau de lesão hepática em camundongos e a gravidade da fibrose hepática em ratos, o que pode estar associado às suas propriedades antioxidantes e inibição da ativação do *NF-B* (fator nuclear-B) (YUAN *et al.*, 2008).

O extrato etanólico (EEB) das partes aéreas de *B. pilosa* (DER e DSR não informados) foram avaliados quanto a atividade hepática em cães machos. Para avaliar a hepatotoxicidade induzida por tetracloreto de carbono (CCl₄), cães foram divididos em quatro grupo: grupo I: controle negativo (400mg/kg de amido), grupo II: tratado com EEB (400mg/kg), grupo III: tratado com EEB (100mg/kg) e grupo IV: controle positivo (30mg/kg de Silimarina). Os animais (exceto o grupo controle negativo) foram tratados com uma dose única de 2,5 mL/kg de CCl₄ para induzir lesão hepática. Foi observado que 24 horas após a dose de CCl₄, as atividades séricas de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e ALP (fosfatase alcalina) aumentaram significativamente em comparação com o grupo controle, indicando dano celular hepático. No entanto, no tempo de 72 horas, houve diminuição significativa (p=0,001) da atividade sérica da ALT apenas nos grupos tratados com EEB (100mg/Kg) e EEB (400mg/Kg), em comparação com o grupo controle negativo. No grupo IV (tratado com 30mg/kg de Silimarina), a atividade sérica de ALT aumentou em comparação com o grupo controle negativo, indicando dano celular hepático. Além disso, a concentração plasmática de bilirrubina diminuiu. Por outro lado, concentrações séricas de uréia e creatinina não variaram e permaneceram dentro dos limites fisiológicos. O estudo concluiu

que o extrato etanólico da *Bidens pilosa* atuou de forma mais eficiente no tratamento da hepatite aguda tóxica induzida em cães do que a silimarina (AMARAL et al, 2020).

Quadro 3: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade hepatoprotetora)

Derivado vegetal*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extrato hidrometanólico (80%) de partes aéreas (DER e DSR não informados).	50 mg/kg/dia. 10 dias.	Camundongos com dano hepático induzido por CCl ₄ Controle positivo: silimarina (100 mg/kg) Avaliação por 10 dias. No décimo dia animais receberam D-galactosamina (GalN) 700 mg/Kg	(ABDEL-GHANY <i>et al.</i> , 2016)	A administração conjunta de silimarina (100 mg/kg) com os extratos da planta (50 mg/kg) diminuíram os efeitos de CCl ₄ e D-galactosamina (GalN).
Extrato hidroetanólico (80%) de folhas (DSR 1:21).	30, 60 e 90 mg/kg do extrato foram administrados em ratos.	Lesão hepática em camundongos induzida por tetracloreto de carbono.	YUAN <i>et al.</i> , 2008	A análise histopatológica sugeriu que o extrato da planta reduziu o grau de lesão hepática em camundongos e a gravidade da fibrose hepática em ratos
Extrato etanólico de partes aéreas (DER e DSR não informados).	100 e 400 mg/kg do extrato foram administrados em cães.	Lesão hepática em cães induzida por tetracloreto de carbono	AMARAL et al. 2020	o extrato etanólico da <i>Bidens pilosa</i> foi mais eficiente que a silimarina no tratamento da hepatite aguda tóxica induzida em cães

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Atividade antimicrobiana

Os extratos aquoso (BPA, DSR 1:5) e etanólico (BPE, DSR 1:5) de folhas de *B. pilosa* foram avaliados em bactérias orais de pacientes com HIV/AIDs. Para isso, foi realizado os testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM).. As cepas foram tratadas com 200 µL da solução dos extratos ou ceftriaxona e após incubação, as zonas de inibição foram determinadas. Os resultados dos testes revelaram que *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus cereus* e estreptococo não hemolítico foram sensíveis ao extrato aquoso com CIM de 0,01 µg/mL a 1,00 µg/mL. *Streptococcus mutans*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella pillorum* e *Klebsiella pneumoniae* foram sensíveis ao extrato etanólico com CIM de 0,04 µg/mL a 1,00 µg/mL. A ceftriaxona apresentou melhores CIM contra a maioria das bactérias testadas do que os extratos. E a atividade bactericida do extrato aquoso contra *S. pneumoniae* foi 0,05 µg/mL, contra *S. aureus* foi 0,16 µg/mL e contra *E. coli* foi 1,00 µg/mL. O extrato etanólico exerceu efeito bactericida sobre todos os isolados bacterianos variando entre 0,11 µg/mL e 0,50 µg/mL, exceto *Streptococcus mutans*, *Proteus mirabilis* e *Bacillus cereus*. Os autores concluíram que os extratos apresentam atividades bacteriostática e bactericida (CHUKWUJEKWU E *et al.*, 2017).

Foi verificado a ação antibacteriana do extrato metanólico de caule e raízes (DER e DSR não informados) de *B. pilosa* particionados entre solventes metanol, diclorometano, acetato de etila e hexano contra *Candida albicans*, *Rhizopus* sp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp, *Micrococcus varians*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus* sp. A CIM dos extratos do caule e da raiz de *B. pilosa* foi calculada usando concentrações dos extratos 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 e 1,562 mg/mL. O controle usado foi gentamicina com uma concentração de 10 µg. Para o teste de suscetibilidade antimicobacteriana, foram usados isolados de *Mycobacterium tuberculosis*. Os controles positivos foram rifampicina (40 µg) e levofloxacina (200 µg). Os extratos metanólico e acetato de etila do caule mostraram atividade contra *B. subtilis* e *K. pneumonia*. O extrato acetato de etila da raiz apresentou maior atividade contra cepas de bactérias gram-positivas e gram-negativas. O extrato acetato de etila de caule e o extrato hexânico da raiz apresentaram maior atividade contra *C. albicans* a 6,25 mg/mL. Nenhum extrato apresentou atividade contra *Rhizopus* sp. Quanto à atividade antimicobacteriana, somente o extrato hexânico da raiz foi ativo (AJANAKU *et al.*, 2019).

O extrato aquoso (DSR 2:5) e o etanólico (DSR 2:5) de folhas de *B. pilosa*, foram avaliados quanto aos efeitos fungitóxicos contra *Penicillium digitatum*, nas concentrações de 5, 10, 15, 20 e 25%. A inibição do crescimento micelial e esporulação foi dependente da concentração. Na maior concentração, a inibição do crescimento micelial, esporulação e germinação de conídios do fungo foi de 84,2%; 97,8% e 96,3%, respectivamente (MACHADO *et al.*, 2018).

Citopiloína (CP), um glicosídeo poliacetileno isolado do extrato metanólico de *B. pilosa* (planta inteira, DER e DSR não informados), foi avaliado quanto aos efeitos contra a infecção por

Candida parapsilosis em camundongos fêmeas. Os animais foram divididos em cinco grupos. O grupo G1 (controle) recebeu injeção intraperitoneal de PBS (solução tampão fosfato); os grupos G2, G3 e G4 receberam CP (5, 12,5 e 25 µg/kg) três vezes por semana por 2 semanas. E o grupo G5 (controle positivo) recebeu cetoconazol (KTC, 50 mg/kg.) 4 horas após a infecção por *C. parapsilosis*. As taxas de sobrevivência de camundongos tratados apenas com CP foram maiores do que aqueles tratados com PBS. Os camundongos tratados com CP tiveram menos focos de inflamação do que os camundongos tratados com PBS em 12 e 72 horas após a infecção, 40% e 33,3% respectivamente. A porcentagem de inflamação em camundongos tratados com CP não apresentou diferença ao longo do tempo. Na microscopia, foi observado que o CP diminuiu o tamanho das lesões necróticas e inflamatórias no fígado em comparação com o controle 72 horas após a infecção (CHUNG *et al.*, 2016).

No mesmo trabalho, os autores também avaliaram os efeitos da citopiloína (CP) (planta inteira, DER e DSR não informados) na atividade de macrófagos na defesa contra a infecção por *Candida parapsilosis*. Foram realizados o ensaio de fagocitose, ensaio de formação de colônias, testes de sensibilidade, ensaio de redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio), ensaio de acidificação de fagossomos. No ensaio de fagocitose, as células foram incubadas com zymosan marcado com fluorescência, depois foram fixadas pela adição de 200 µL de tampão de fixação FACS, e assim analisadas em um citômetro de fluxo. Para o ensaio de formação de colônias, *C. parapsilosis* foi adicionado a células Raw 264.7 (macrófagos) em uma razão célula:levedura de 1:15. Para a análise em microscopia fluorescente, as células RAW 264.7 foram colocadas em uma lâmina de cobertura na presença ou ausência de *C. parapsilosis*. Para o ensaio de acidificação dos fagossomos, células RAW 264.7 foram incubadas com DX40-FITC (1 mg/mL). O ensaio de fagocitose com zymosan, mostrou que a contagem de macrófagos corados com fluorescência aumentou 1,8–2,2 vezes com CP (1–5 µg/mL), mas os picos de intensidade de fluorescência não mudaram. Os testes de suscetibilidade e MTT mostraram que CP não teve um efeito citotóxico direto em *C. parapsilosis*. Em relação aos ensaios de formação de colônias de *C. parapsilosis*, foi demonstrado que CP aumentou a fagocitose de macrófagos de maneira dependente da dose. Ainda, CP aumentou a atividade de fagocitose e morte intracelular para *C. parapsilosis*. O ensaio de acidificação indicou que o CP diminuiu o pH de forma dependente da dose, variando de 5,5 a 4,3 nos macrófagos. Além disso, CP aumentou, de forma dose-dependente, a atividade da enzima lisossômica (1,5–2,4 vezes). O estudo demonstrou que a CP aumenta a erradicação de *C. parapsilosis* mediada por macrófagos via fagocitose (CHUNG *et al.*, 2016).

O extrato etanólico (98% de álcool) de folhas de *B. pilosa* (DER e DSR não informados), foi avaliado quanto à atividade antibacteriana em resposta a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. A atividade antibacteriana foi determinada por dois métodos: difusão em poço e difusão em disco. Para a realização dos ensaios, 0,2 mL do extrato e 0,2 mL de água destilada (controle negativo) foram incubados. As cepas *E. coli* e *P. aeruginosa* não foram sensíveis ao extrato. O extrato apresentou atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, com CIM =12 mg/mL e CMB < 20 mg/mL) (CRUZ CARRILLO; RODRÍGUEZ; RODRÍGUEZ, 2010).

Folhas (100 g), caules (150 g) e raízes (150 g) de *Bidens pilosa* foram extraídos com água bidestilada (DSR 1:5). As soluções resultantes foram filtradas e liofilizadas resultando em DER 6:1, 8:1 e 7:1 respectivamente. Para o teste os extratos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO, 1 mg/mL) e os microrganismos testados foram *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella* spp, *Salmonella arizonae*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* e *Salmonella typhimurium*. O extrato de folhas foi o mais ativo e apresentou inibição significativa no crescimento das bactérias testadas, com zonas médias de inibição variando entre 9,0 e 27,0 mm. As concentrações bactericidas mínimas (CBM) variaram em 1,3 - 10 mg/mL e o CIM variou entre 0,6 - 10 mg/mL (LAWAL *et al.*, 2015).

Os extratos hexânico, acetônico, etanólico, metanólico e aquoso de *B. pilosa* (planta inteira) (DSR 4:7 para todos os extratos), foram testados quanto à atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Para a determinação dos diâmetros da zona de inibição, Placas de Ágar Mueller Hinton foram inoculadas com as bactérias. Foram determinados CBM e CIM₅₀. A maior zona de inibição (diâmetro =36 mm) foi registrada para o antibiótico de controle, seguido pelos extratos metanólico (18 mm) e hexânico (17 mm). Os extratos acetônico, etanolico e aquoso também foram ativos produzindo zonas que variaram de 0-10mm, 9-13mm e 0-11mm, respectivamente. O CIM₅₀ foi de 1,25-20mg/mL e 2,5-20mg/mL para os extratos hexânico e metanólico, que apresentaram ação bactericida em concentrações mais altas (10-80mg/mL para o extrato hexânico e 10-40mg/mL para o metanólico) (NJUME *et al.*, 2016).

Os extratos acetato de etila e metanólico de folhas de *B. pilosa* (DSR 5:7 para ambos extratos), foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana *in vitro* contra 6 cepas clínicas de *Helicobacter pylori*. As concentrações finais do extrato variaram entre 0,002 a 1,024

mg/mL. Ciprofloxacina, doxiciclina e metronidazol em faixas de concentração de 0,002 a 0,128 mg/mL foram usados como controle positivo. Após a incubação, 40 μ L de 0,2 mg/mL de INT foi adicionado por poço, as bactérias vivas reduziram o corante amarelo para rosa e o CBM foi determinado adicionando alíquotas de 50 μ L das preparações que impediram a mudança de cor do meio após a incubação. Os extratos acetato de etila e metanólico apresentaram valores de CIM de 128 a 512 μ g/mL (KOUTICHEU MABEKU; EYOUM BILLE; NGUEPI, 2016).

Os extratos hexânico, diclorometanólico, acetato de etila e metanólico (DER e DSR não informados) de folhas de *B. pilosa*, foram avaliados quanto às atividades antimicrobiana e antimicobacteriana. Os extratos foram avaliados contra *Bacillus* spp, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus varians*, *Serratia* spp e *Aspergillus niger*. A atividade antimicobacteriana foi avaliada mediante o teste de suscetibilidade antimicobacteriana pelo método das proporções. O extrato metanólico foi particionado em diferentes solventes utilizando: água, clorofórmio, metanol e hexano. Cada uma das frações do solvente foi submetida a um bioensaio contra a atividade micobacteriana. Os isolados de *Mycobacterium tuberculosis* foram testados contra as frações particionadas, rifampicina e levofloxacina. O extrato metanólico mostrou o maior atividade contra *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Rhizopus* sp., respectivamente, seguido pelo extrato acetato de etila contra *Rhizopus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus subtilis*. O extrato hexânico apresentou inibição contra *Bacillus subtilis* e *Candida albicans*; enquanto o diclorometano mostrou inibição a 20 mm contra *Candida albicans* somente. Foi deduzido que o extrato metanólico é mais ativo contra os organismos de teste e, portanto, pode inibir seu crescimento. O extrato metanólico foi o mais ativo, com CIM de 6,25 g/mL e 3,25 g/mL, contra *C. albicans* e *Rhizopus* sp, respectivamente. Em relação a atividade micobacteriana, somente a interface hexano-metanol da partição foi sensível à atividade anti-micobacteriana (AJANAKU *et al.*, 2018).

Os extratos hexânico, diclorometanólico, acetato de etila, acetônico e metanólico (DER e DSR não informados) de folhas de *B. pilosa* foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana. Os microrganismos avaliados foram *Klebsiella pneumoniae*, probióticos comerciais (combinação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lacto bacillus bifidum*, *Lactobacillus breve*, *Lactobacillus lactis*, e *Lactobacillus thermophilus*), *E. coli*, *Salmonella*

typhimurium, *Shigella boydii* e *Vibrio parahaemolyticus*. O extrato foi diluído seriadamente com água destilada para uma faixa de concentração de 2,5–0,02 mg/mL. Foi adicionado 100 µL nos poços das placas de microtitulação para os isolados de *Klebsiella pneumoniae*, probióticos comerciais ($2,4 \times 10^5$ UFC/mL), *S. boydii* ($2,4 \times 10^5$ UFC/mL) e *S. typhimurium*, *E. coli*, *V. parahaemolyticus* e *K. pneumonia* ($1,10 \times 10^5$ UFC/mL). Ampicilina (1 mg/mL) foi usada como controle positivo e acetona como controle negativo. 500 µL de cada extrato (10 mg/mL) que apresentou CIM significativa foram incubados com 1 mL de fluido gástrico simulado (SGF). Após a incubação, a CIM foi determinada para atividades antibacterianas residuais dos extratos. O extrato de diclorometano apresentou alta atividade antibacteriana contra todas as espécies bacterianas testadas com um valor CIM médio de 0,56 mg/mL. O extrato diclorometanólico apresentou atividade antibacteriana contra os probióticos. *Shigella* sp. foi a mais suscetível de todas as bactérias, com CIM = 0,04 mg/mL. O fluido gástrico desempenhou um papel protetor em relação às bactérias, reduzindo sua sensibilidade aos extratos. O mesmo efeito foi observado com a ampicilina, que serviu como controle positivo (SHANDUKANI *et al.*, 2018).

Os extratos etanólico (70% de álcool), clorofórmico e aquoso (DSR 2:15 para todos os extratos) de folhas de *B. pilosa* foram avaliados contra 11 cepas de *Escherichia coli* encontrada em fezes de crianças nas faixas de 0-5 anos. Os extratos foram solubilizados em DMSO 30% nas concentrações de 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 mg/mL. O extrato etanólico foi o mais ativo, seguido pelo extrato aquoso. O extrato clorofórmico não foi ativo. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) foi de 50 mg/mL e 70 mg/mL para o extrato etanólico e 100 mg/mL e 120 mg/mL para o extrato aquoso (FALOWO; OLADUNMOYE, 2018).

Os extratos etanólico, aquoso e clorofórmico (DSR 2:25 para todos os extratos) de folhas de *B. pilosa* foram avaliados contra cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. As concentrações utilizadas foram 50 mg/mL, 100 mg/mL e 200 mg/mL. *Streptococcus pyogenes* foi susceptível aos efeitos inibitórios de todos os extratos, exceto o aquoso. Na concentração de 100 mg/mL, as zonas de inibição variaram de 1,16 mm a 9,36 mm. A maior zona de inibição foi observada em *Staphylococcus aureus* (9,36 mm, extrato etanólico) e a menor em *Bacillus subtilis* (1,16 mm, extrato aquoso). As zonas de inibição para a concentração de 200 mg/mL variaram de 5,20 mm a 14,60 mm. A maior zona

de inibição foi observada para *Pseudomonas aeruginosa* (14,60 mm, extrato etanólico) (OWOYEMI; OLADUNMOYE, 2017).

O extrato etanólico (DSR 2:15) de folhas de *Bidens pilosa* foi avaliado quanto à sua atividade *in vivo* sobre parâmetros hematológicos em ratos albinos suíço infectados por *Escherichia coli*. Os animais foram divididos em cinco grupos. G1, G2 e G3 foram infectados orogastricamente com $9,1 \times 10^4$ UFC/mL de *E. coli* para induzir a infecção. G1 foi tratado com 800 mg/kg do extrato etanólico de *B. pilosa*; G2 foi tratado com ofloxacina (16 mg/kg), G3 não foi tratado (controle). G4 recebeu apenas 800 mg/kg do extrato da planta (controle), G5 recebeu água destilada estéril (controle). Os resultados do ensaio hematológico indicaram que os ratos infectados não tratados (G3) apresentaram os menores valores médios de volume de células compactadas (VCC) (34,00 %), contagem de glóbulos vermelhos (CGV) ($6,54 \times 10^6/\text{mm}^3$) e hemoglobina (HB) (11,50 g/dL); e taxa de sedimentação de eritrócitos (SE) mais alta (4,50 cm/h). No grupo tratado com extrato (G1), houve aumento significativo no VCC (45,00 %) e HB (15,00 g/dL). O grupo alimentado apenas com extrato (G4) apresentou os maiores valores médios de VCC (51,00 %), CGV ($11,10 \times 10^6/\text{mm}^3$) e HB (17,00 g/dL). Os grupos G1 e G4 apresentaram aumento significativo na contagem de linfócitos ($61,00 \times 10^3/\text{mm}^3$ e $73,50 \times 10^3/\text{mm}^3$, respectivamente). Por outro lado, o grupo infectado não tratado (G3) apresentou queda na contagem de linfócitos ($54,50 \times 10^3/\text{mm}^3$). Em comparação com o grupo de ratos infectados e não tratados, os do grupo 1 (tratados com extrato infectado) e do grupo 4 (não infectados, mas com extrato apenas) mostraram aumento significativo em seu VCC, CGV e HB, indicando que o extrato da planta pode conter agentes ativos que promovem a ação da eritropoetina (o regulador humoral da produção de glóbulos vermelhos) e conseqüentemente aumentam a produção de eritrócitos (OLUYELE *et al.*, 2020).

O extrato metanólico (DSR 1:15) de folhas de *B. pilosa* foi avaliado contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. O extrato vegetal foi testado em diferentes concentrações (1–10 mg/mL) e ampicilina foi usado como controle positivo. Os valores de concentração capaz de inibir 50 % (IC_{50}) foram calculados. O extrato apresentou atividade antimicrobiana contra *E. coli* (CIM = 80 $\mu\text{g/mL}$ e IC_{50} = 110,04 $\mu\text{g/mL}$) (SINGH *et al.*, 2017).

Um estudo avaliou os efeitos inibitórios de óleos essenciais extraídos de dez plantas medicinais de Uganda, dentre elas *B. pilosa*, em *Porphyromonas gingivalis* e

Aggregatibacter actinomycetemcomitans periodontopáticos, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus acidophilus* cariogênico. O óleo essencial de *B. pilosa* inibiu o crescimento de *A. actinomycetemcomitans*, *S. mutans* e *B. megaterium* em todas as três concentrações (1%, 0,1% e 0,01%) e *P. gingivalis* nas concentrações de 1% e 0,1%. (OCHENG *et al.*, 2015)

Um estudo comparou as atividades antimicrobiana de nanopartículas de prata (AgNPs) sintetizadas usando extratos aquosos de raiz, caule e folha (DER e DSR não informados) de *B. pilosa*. As AgNPs produzidas a partir de extratos de raízes, caule e folhas foram testadas para determinar a eficácia antibacteriana contra as bactérias Gram negativas, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* e bactérias gram positivas, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*. Também foi avaliado a eficácia antifúngica contra cepas de *Candida*. Os ensaios antibacterianos e antifúngicos foram realizados através do método de microdiluição em caldo. E para o teste de citotoxicidade, foi utilizado o ensaio MTT contra células A549 (células de adenocarcinoma de pulmão). Foi utilizada as concentrações 200, 100, 50, 25, 12,5 e 6,25 µg/mL do extrato. O extrato aquoso das folhas foi o que apresentou maior potencial bactericida, na qual a porcentagem de mortes de bactérias foi, aproximadamente 58,4%, seguido do extrato do caule (56,6%) e raiz (48,2%). *P. aeruginosa* demonstrou ser o organismo mais sensível contra extratos de *B. pilosa*. A morte celular bacteriana apresentou uma relação dose-resposta, na qual a porcentagem de morte bacteriana aumenta em concentrações mais altas. O extrato aquoso na concentração de 200 µg/mL conseguiu erradicar, aproximadamente 73,4 % de *Candida parapsilosis* (MTAMBO *et al.*, 2019).

Com o intuito de descobrir propriedades biológicas de *B. pilosa*, partes aéreas secas da planta (caules, folhas, flores e sementes) foram moídas e extraídas sucessivamente com éter de petróleo, clorofórmio, metanol e metanol/água (1:1), sendo obtidos os extratos com DER 59:1, 70:1, 7:1 e 7:1, respectivamente. Para os testes microbiológicos, foram utilizados organismos Gram-positivos (*Micrococcus luteus*, *Bacillus megaterium*, *Corynebacterium glutamicum*, *Streptomyces coelicolor* ou *griseus*); Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Alcaligenes faecalis*, *Branharnella catarrhalis*, *Xanthomonas vesicae*); fungo (*Saccharomyces cerevisiae*). Apenas os extratos éter de petróleo e metanol/água apresentaram atividade, principalmente contra bactérias gram-positivas, que foi, no entanto, bastante modesta em comparação com o cloranfenicol (controle). Os valores do diâmetro dos halos de inibição para o extrato de éter de petróleo variaram de 6 a 8 mm, e para o extrato metanol/água a variação foi de 5.5 a 7 mm (GEISSBERGER; SÉQUIN, 1991).

Quadro 4: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antimicrobiana)

Derivado vegetal	Dose/concentração	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extratos aquoso das folhas (DSR 1:5) e etanólico também das folhas (DSR 1:5)	200 µL do extrato.	Concentração inibitória mínima (CIM). 122 isolados bacterianos inoculados com 200 µL da solução dos extratos. Controle positivo: ceftriaxona	(CHUKWUJEKWU <i>et al.</i> , 2017)	Algumas bactérias foram sensíveis ao extrato aquoso de <i>Bidens pilosa</i> com uma faixa média de CIM de 0,01 µg/mL a 1,00 µg/mL, e para o extrato etanólico com faixa média de CIM de 0,04 µg/mL e 1,00 µg/mL. A atividade bactericida do extrato aquoso contra <i>S. pneumoniae</i> foi 0,05 µg/mL, contra <i>S. aureus</i> foi 0,16 µg/mL e contra <i>E. coli</i> foi 1,00 µg/mL. O extrato etanólico exerceu efeito bactericida sobre todos os isolados bacterianos variando entre 0,11 µg/mL e 0,50 µg/mL, exceto <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Proteus mirabilis</i> e <i>Bacillus cereus</i> .
Extrato metanólico do caule e raízes (DER e DSR não informados).	As concentrações dos extratos foram 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 e 1,562 mg/mL.	A atividade antibacteriana foi medida contra <i>Candida albicans</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia spp</i> , <i>Micrococcus varians</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus spp</i>	(AJANAKU <i>et al.</i> , 2019)	A fração hexânica da raiz de <i>B. pilosa</i> apresentou atividade contra os isolados de microbactérias
O extrato aquoso das folhas (DSR 2:5); extrato etanólico, das folhas (DSR 2:5)	Tratamentos nas concentrações de 5, 10, 15, 20 e 25% do extrato da planta.	O potencial de inibição do extrato de picão preto foi avaliado levando em consideração dois parâmetros: o diâmetro do crescimento e a porcentagem de inibição do crescimento micelial (PIC).	(MACHADO <i>et al.</i> , 2018)	Diâmetro de crescimento: à medida que se aumentava a concentração, havia maior inibição do crescimento. Porcentagem de inibição do crescimento: Na maior concentração, a inibição do crescimento micelial, esporulação e germinação de conídios do fungo foi de 84,2%; 97,8% e 96,3%, respectivamente.
Extrato aquoso da	Foi utilizada as	Os ensaios	(MTAMBO <i>et al.</i> ,	O extrato aquoso das folhas foi o que apresentou maior

raiz, caule e folhas (DER e DSR não informados).	concentrações 200, 100, 50, 25, 12,5 e 6,25 µg/mL.	antibacterianos e antifúngicos foram realizados através do método de microdiluição em caldo e a citotoxicidade foi determinada pelo ensaio MTT.	2019)	potencial bactericida. <i>P. aeruginosa</i> demonstrou ser o organismo mais sensível contra extratos de <i>B. pilosa</i> . O extrato aquoso foliar na concentração de 200 µg/ml conseguiu erradicar, aproximadamente 73,4 % de <i>Candida parapsilosis</i> . Em relação a citotoxicidade, o extrato que melhor apresentou eficácia foi o extrato do caule seguido pelo da raiz .
Extrato metanólico (98% de álcool) da planta inteira (DER e DSR não informados).	(5, 12,5 e 25 µg/kg) três vezes por semana por 2 semanas.	Testes in vivo: Camundongos infectados com <i>Candida parapsilosis</i> Controle positivo: cetoconazol 50 mg/kg. Avaliação por duas semanas. Testes in vitro: Ensaio de fagocitose, ensaio de formação de colônias, testes de sensibilidade, ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio), ensaio de acidificação de fagossomos.	(CHUNG <i>et al.</i> , 2016)	In vivo: camundongos tratados com CP tiveram menos focos de inflamação do que os camundongos tratados com PBS. A porcentagem de inflamação em camundongos tratados com CP não apresentou diferença ao longo do tempo. Na microscopia, foi observado que o CP diminuiu o tamanho das lesões necróticas e inflamatórias no fígado em comparação com o controle 72 horas após a infecção. In vitro: - Ensaio de fagocitose: a contagem de macrófagos corados com fluorescência aumentou 1,8–2,2 vezes com CP. - Testes de suscetibilidade e MTT: CP não teve um efeito citotóxico direto em <i>C. parapsilosis</i> . - Ensaio de formação de colônias: CP aumentou a fagocitose de macrófagos de maneira dependente da dose. - Ensaio de acidificação: CP diminuiu o pH de forma dependente da dose e aumentou, em dose-dependente, a atividade da enzima lisossômica.
Extrato etanólico (98% de álcool) de folhas (DER e DSR não informados).	0,2 mL do extrato	Difusão em poço e difusão em disco: determinação da atividade antibacteriana. Teste de concentração inibitória mínima (CIM) e o Teste de	(CRUZ CARRILLO; RODRÍGUEZ; RODRÍGUEZ, 2010)	A porcentagem de inibição referentes aos testes de difusão em poço e difusão em disco foram 129,8% e 92,9%, respectivamente. O extrato apresentou CIM igual a 12 mg/mL e CBM= <20 mg/mL.

		concentração inibitória mínima bactericida (CMB)		
Extratos aquosos de folhas (DER 6:1), caules (DER 8:1) e raízes (DER 7:1)	As zonas médias de inibição do extrato foliar variaram entre (9,0±0,6 - 27,3±1,2) mm em comparação com (6,0±0,6- 11,7±0,6) mm e (6,0±0,6 - 16,3±0,6) mm para os extratos de sementes e raízes. As concentrações bactericidas mínimas (CBM), 1,3 - > 10 mg/mL, foram iguais ou duas vezes as concentrações inibitórias mínimas (CIM), 0,6 - > 10 mg/mL para o extrato da folha.	Foi utilizado seis espécies de <i>Salmonella</i> e quatro outras cepas bacterianas; bactéria Gram-positiva <i>Staphylococcus aureus</i> e bactérias Gram-negativas: <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Shigella</i> spp, <i>Salmonella arizonae</i> , <i>Salmonella choleraesuis</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , e <i>Salmonella typhimurium</i> . A atividade antibacteriana foi medida pelo método de disco-difusão. E um método de microdiluição em caldo foi usado para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração bactericida mínima (CBM) dos extratos.	(LAWAL <i>et al.</i> , 2015)	O extrato de folhas exibiu inibição mais significativa em relação ao crescimento das bactérias testadas do que os extratos de caule e raízes.
Extratos hexânico da planta inteira (DSR 4:7), acetônico da	Aproximadamente 75µL de amostras foram utilizadas.	Teste para concentrações bactericidas mínimas (CBM), concentrações inibitórias mínimas	(NJUME <i>et al.</i> , 2016)	CIM ₅₀ : 1,25-20 mg/mL e 2,5-20 mg/mL para extratos hexânico e metanólico. CBM: 10-80 mg/mL para o extrato hexânico e 10-40 mg/mL para o metanólico.

planta inteira (DSR 4:7), etanólico da planta inteira (DSR 4:7), metanólico da planta inteira (DSR 4:7) e aquoso Da planta inteira (DSR 4:7).		(CIM ₅₀) e determinação da zona de inibição testados quanto à atividade antimicrobiana contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .		
Extrato acetato de etila de folhas (DSR 5:7) e metanólico de folhas (DSR 5:7).	125, 250 e 500 mg/kg. Durante 21 dias.	Para os testes in vitro: Teste para concentrações bactericidas mínimas (CBM), teste de concentrações inibitórias mínimas (CIM50). 6 cepas clínicas de <i>Helicobacter pylori</i> foram utilizadas	(KOUITCHEU MABEKU; EYOUM BILLE; NGUEPI, 2016)	Os extratos acetato de etila e metanólico apresentaram valores de CIM de 128 a 512 µg/mL.
Extrato hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol das folhas (DER e DSR não informados)	Diferentes concentrações foram utilizadas: 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 e 1,562 mg/mL	Atividade antibacteriana: <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> e <i>Rhizopus</i> . Foi calculado o CIM (concentração inibitória mínima) Atividade antimicobacteriana: isolados de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	(AJANAKU <i>et al.</i> , 2018)	Atividade antibacteriana: extrato metanólico foi o mais ativo, com CIM de 6,25 g/mL e 3,25 g/mL contra <i>C. albicans</i> e <i>Rhizopus sp</i> , respectivamente. Atividade antimicobacteriana: os extratos foram inativos

Extrato hexano, diclorometano, acetato de etila, acetona e metanol das folhas (DER e DSR não informados) de <i>B. pilosa</i>	Para o ensaio do CIM foi utilizado uma faixa de concentração de 2,5–0,02 mg/mL dos extratos.	Ensaio de Concentração inibitória mínima (CIM).	(SHANDUKANI <i>et al.</i> , 2018)	O extrato de diclorometano apresentou alta atividade antibacteriana contra todas as espécies bacterianas testadas com um valor CIM médio de 0,56 mg/mL. A <i>Shigella sp.</i> foi a mais suscetível de todas as bactérias de teste com CIM de 0,04 mg/mL.
Extratos etanólico (70% de álcool), clorofórmico e aquoso de folhas (DSR 2:15)	Foi utilizado as concentrações do extrato 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 mg/mL...	<i>Escherichia coli</i> isolada de fezes de crianças na faixa etária de 0-5 anos. Foi determinado o CIM e o CBM dos extratos.	(FALOWO; OLADUNMOYE, 2018)	O extrato etanólico foi o mais ativo, seguido pelo extrato aquoso. O extrato clorofórmico não foi ativo. Os testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) foi de 50 mg/mL e 70 mg/mL para o extrato etanolico e 100 mg/mL e 120 mg/mL para o extrato aquoso.
Extratos etanólicos, aquoso e clorofórmio das folhas (DSR 2:25)	As concentrações utilizadas foram 50 mg/mL, 100 mg/mL e 200 mg/mL.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Foi calculado o CIM	(OWOYEMI; OLADUNMOYE, 2017)	Na concentração de 100 mg/mL, as zonas de inibição variaram de 1,16 mm a 9,36 mm. A maior zona de inibição foi observada em <i>Staphylococcus aureus</i> (9,36 mm, extrato etanólico) e a menor em <i>Bacillus subtilis</i> (1,16 mm, extrato aquoso). Na concentração de 200 mg/mL, as zonas variaram de 5,20 mm a 14,60 mm. A maior zona de inibição foi observada para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (14,60 mm, extrato etanólico)
Extrato etanólico de folhas (DSR 2:15)	800 mg/kg de extrato	Ratos infectados com $9,1 \times 10^4$ UFC/mL de <i>Escherichia coli</i> . Controle positivo: ofloxacina (16 mg/kg).	(OLUYELE <i>et al.</i> , 2020)	No grupo infectado tratado com extrato houve aumento significativo no VCC (volume de células compactadas) (45,00 %) e HB (hemoglobina) (15,00 g/dL). O grupo tratado apenas com extrato apresentou os maiores valores médios de VCC (51,00 %), CGV (contagem de células vermelhas) ($11,10 \times 10^6/\text{mm}^3$) e HB (17,00 g/dL). O grupo infectado tratado com extrato e o grupo no qual foi administrado apenas extrato apresentaram aumento significativo na contagem de linfócitos ($61,00 \times 10^3/\text{mm}^3$) e ($73,50/\text{mm}^3$). Por outro lado, o grupo infectado não

				tratado apresentou queda na contagem de linfócitos ($54,50 \times 10^3/\text{mm}^3$).
Óleo essencial de folhas	Foi utilizado óleos essenciais nas concentrações de 1%, 0,1% e 0,01%.	Inibição de crescimento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> periodontopáticos e <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i> cariogênicos	(OCHENG <i>et al.</i> , 2015)	O óleo essencial de <i>B. pilosa</i> inibiu o crescimento de <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>S. mutans</i> e <i>B. megaterium</i> em todas as três concentrações (1%, 0,1% e 0,01%) e <i>P. gingivalis</i> nas concentrações de 1% e 0,1%.
Extrato metanólico de folhas (DSR 1:15)	O extrato vegetal foi testado em diferentes concentrações (1–10 mg/mL).	CIM e IC ₅₀ . Ampicilina, foi usado como controle positivo.	(SINGH <i>et al.</i> , 2017)	O extrato apresentou atividade antimicrobiana contra <i>E. coli</i> (CIM = 80 µg/mL e IC ₅₀ = 110,04 µg/mL).
Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e metanol/água (1:1) de caules, folhas, flores e sementes (sendo obtidos os extratos com DER 59:1, 70:1, 7:1 e 7:1).	Quantidade dos extratos: 1,94 g de extrato de éter de petróleo, 1,64 g de extrato CHCl ₃ , 17,5 g de extrato MeOH e 17,6 g de extrato MeOH/H ₂ O.	Gram-positivos: <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Corynebacterium glutamicum</i> , <i>Streptomyces coelicolor</i> ou <i>griseus</i> ; Gram-negativos: <i>Escherichia coli</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Branharnella catarrhalis</i> , <i>Xanthomonas vesicae</i> ; fungo: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	(GEISSBERGER; SÉQUIN, 1991)	Apenas os extratos de éter de petróleo e metanol/água apresentaram uma atividade, principalmente contra bactérias gram-positivas, que foi, no entanto, bastante modesta em comparação com o cloranfenicol.

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Ação digestiva

Os extratos metanólicos (80% de álcool) e ácido fórmico (1%) (DSR 1:10) de folhas de *B. pilosa*, foram avaliados quanto ao efeito dos seus compostos fenólicos na digestão humana. Para isso, foi realizado uma digestão humana simulada *in vitro*, utilizado três fases: fase da digestão oral em que 1 g de cada amostra foi homogeneizada em 10 mL de solução salina (pH 5,5) e adicionada de 1000 unidades de α -amilase, ajustando o pH para 6,5; fase da digestão gástrica, a amostra foi acidificada (pH 2,2) e adicionada de 0,5 mL de solução de pepsina suína e 15 mL de solução salina. Para a digestão intestinal, a amostra foi misturada com 10 mL de tampão fosfato 0,05 M (pH 7,0), juntamente com 3,0 mL de suco duodenal foram adicionados à mistura de digestão gástrica e o pH foi ajustado para 7. Após o período de digestão, a amostra foi então centrifugada. O sobrenadante foi utilizado para todas as análises. A porcentagem de bioacessibilidade do polifenol após digestão gastrointestinal simulada foi calculado e foi observado que os polifenóis solúveis em água, incluindo os flavonoides, degradam durante a digestão (MOYO *et al.*, 2020).

Quadro 5: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Ação digestiva)

Derivado vegetal	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extratos metanólico (80%) e ácido fórmico (1%) das folhas (DSR 1:10)	1 g de cada amostra vegetal foi homogeneizada em 10 mL de solução salina a pH 5,5.	Simulação da digestão humana in vitro. Foi utilizado amostras cruas, cozidas, filtradas e não filtradas da planta. A porção fervida correspondeu a 500 g em 1 L de água	(MOYO <i>et al.</i> , 2020)	Os polifenóis solúveis em água, incluindo os flavonoides, degradam durante a digestão.

DSR proporção droga vegetal: solvente

Atividade anti-inflamatória

A fração HEA (hexano, acetato de etila, acetona (1:1:1)) de partes aéreas (DSR 25:83) de *B. pilosa*, e a hidroalcoólica (etanol/água – 1:1) de partes aéreas (DSR 1:10) de *B. pilosa*, foram avaliadas quanto à atividade anti-inflamatória, utilizando o teste de estabilização da membrana, no qual foi coletado sangue de um voluntário saudável que não havia ingerido AINE (anti-inflamatórios não esteroidal) antes de 2 semanas de experimento. A atividade anti-inflamatória do extrato polar a 500 μ g/mL e 1000 μ g/mL foi de 34,18% e 49,68%; e do extrato apolar 42,03 e 55,41%, respectivamente (KHANAL *et al.*, 2019).

O extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* (DSR 1:8) e poliacetileno 2-O- β -D-glicosiltrideca-11E-en-3,5,7,9-tetraen-1,2-diol (PA-1), isolado do extrato, foram avaliados

quanto o efeito imunomodulador. Camundongos receberam uma injeção de zymosan na pata traseira esquerda. Os animais receberam, por via intraperitoneal, diferentes doses do extrato metanólico dissolvido em água do dia 2 ao dia 6 após a injeção de zymosan. A prevenção da inflamação foi conseguida com o tratamento com 10 mg de extrato, diariamente por 5 dias. Em outro experimento, amostras do extrato e do PA-1 foram testadas em ensaio de proliferação. Tanto o extrato metanólico de *B. pilosa* quanto PA-1 suprimiram a proliferação de linfócitos humanos. A adição de concentrações crescentes, resultou em uma inibição, dependente da dose, da resposta proliferativa induzida por 5 mg $\mu\text{g/mL}$ de fitohemaglutinina (PHA) ou 100 nM de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) mais 0,15 mM ionomicina. Em ambos os casos, os valores de IC_{50} foram 12,5 a 25 $\mu\text{g/mL}$ do extrato. E o PA-1 foi 10 vezes mais potente para inibir a proliferação de linfócitos do que o extrato, com IC_{50} em cerca de 1,5 $\mu\text{g/mL}$ (PEREIRA *et al.*, 1999).

Quadro 6: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade anti-inflamatória)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
fração HEA (hexano, acetato de etila, acetona -1:1:1) de partes aéreas (DSR 25:83) e fração hidroalcoólica (etanol/água – 1:1) de partes aéreas (DSR 1:10)	500 $\mu\text{g/mL}$ e 1000 $\mu\text{g/mL}$	Teste de estabilização da membrana, no qual foi coletado sangue de um voluntário saudável que não havia ingerido AINE (anti-inflamatórios não esteroides). A amostra foi misturada com igual volume de solução de Alsever (2% de dextrose, 0,8% de citrato de sódio, 0,05% de ácido cítrico e 0,42% NaCl).	(KHANAL <i>et al.</i> , 2019)	A atividade anti-inflamatória do extrato polar a 500 $\mu\text{g/mL}$ e 1000 $\mu\text{g/mL}$ foi de 34,18% e 49,68%; e de extrato apolar 42,03 e 55,41%, respectivamente.
extrato metanólico das folhas (DSR 1:8)	camundongos receberam 10 mg do extrato dissolvido em água.	Teste in vivo- inflamação induzida em camundongos por zymosan. Teste in vitro- resposta proliferativa induzida por 5 $\mu\text{g/mL}$ de fitohemaglutinina (PHA) ou 100 nM de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) mais	(PEREIRA <i>et al.</i> , 1999)	In vivo: Os dados demonstraram que a prevenção da inflamação foi conseguida através do tratamento com 10 mg de extrato, diariamente por 5 dias. In vitro: os valores de IC_{50} foram 12,5 a 25 $\mu\text{g/mL}$ do

		0,15 mM ionomicina.		extrato (para os dois modelos de proliferação induzida). E o PA-1 foi 10 vezes mais potente para inibir a proliferação de linfócitos do que o extrato, com valor de IC ₅₀ cerca de 1,5 µg/mL.
--	--	---------------------	--	--

DSR proporção droga vegetal: solvente

Atividade anti-lipidêmica

Um extrato de *B. pilosa* (extrato, parte da planta, DER e DSR não informados), foram avaliados quanto ao controle do peso corporal e composição corporal (parâmetros bioquímicos e hematológicos) em dois modelos *in vivo*: para o primeiro modelo, foi utilizado camundongos ICR machos e fêmeas, que foram divididos em quatro grupos com cinco camundongos por grupo. O grupo 1 foi alimentado com dieta padrão sem estar suplementada com a planta (0% do extrato de *B. pilosa*), grupo 2 (dieta padrão com 0,5% de extrato de *B. pilosa*), grupo 3 (1,5% de *B. pilosa*) e grupo 4 (2,5% de *B. pilosa*). Foram alimentados por 24 semanas. Nenhuma diferença significativa dos pesos dos camundongos foi observada. Porém, o teor de gordura foi reduzido, principalmente em camundongos machos. Além disso, o teor de proteína foi aumentado, sendo que nos machos foi mais expressivo o aumento. Os parâmetros bioquímicos e hematológicos avaliados tanto do grupo controle, quanto dos que foram alimentados com *B. pilosa* estavam dentro da faixa de normalidade, sugerindo a segurança de *B. pilosa*. Para o segundo modelo, foi utilizado camundongos ob/ob machos que foram divididos em três grupos com cinco camundongos por grupo. O grupo 1 foi alimentado com dieta padrão sem estar suplementada com a planta (0% do extrato de *B. pilosa*), grupo 2 (dieta padrão com 0,5% de extrato de *B. pilosa*), grupo 3 (dieta padrão + 2,5% de *B. pilosa*). Foram alimentados por 5 semanas. Foi observado que *B. pilosa* diminuiu o peso corporal de forma dependente da dose, diminuindo gordura visceral e subcutânea, mas não gordura marrom. Além disso, a suplementação com *B. pilosa* ocasionou aumento da gordura magra. Também foi avaliado o efeito de *B. pilosa* em adipócitos no tecido adiposo marrom, subcutâneo e visceral. Os dados histoquímicos revelaram que *B. pilosa* reduziu o tamanho das células dos adipócitos de forma dependente da dose em todos os três tipos de tecido adiposo. A distribuição do tamanho celular desses tecidos adiposos

foi quantificada, observando que os adipócitos diminuíram de tamanho em células de camundongos que foram alimentados com *B. pilosa*. Como *B. pilosa* reduziu efetivamente o acúmulo de gordura e o tamanho das células adiposas, foi investigado quais genes poderiam estar envolvidos na adipogênese e no metabolismo lipídico regulado por *B. pilosa*, descobrindo que a planta suprimiu a expressão de *Egr2*, *C/EBPs* e *PPAR γ* de forma dose-dependente. Além disso, foi descoberto que o GHT, um constituinte de *B. pilosa*, reduz a adipogênese via regulação negativa de *Egr2*, *C/EBPs* e *PPAR γ* , bem como seus genes, *aP2* e *adiponectina* (LIANG *et al.*, 2016).

Um extrato acetato de etila (DER 8:1) de folhas de *B. pilosa*, foi avaliado quanto o seu efeito na hipertensão induzida por L-NAME (éster metílico de N-nitro-L-arginina, inibidor não específico de óxido nítrico) e estresse oxidativo em ratos. Os ratos foram divididos em grupos: G1: L-NAME (50 mg/kg/dia); G2: L-NAME + extrato (75 mg/kg/dia); G3: L-NAME + extrato (150 mg/kg/dia); G4: L-NAME + losartana (25 mg/kg/dia). Todos os tratamentos foram administrados por via oral durante 4 semanas. Em relação ao perfil lipídico, os ratos do G1 apresentaram níveis significativamente mais elevados de triglicerídeos plasmáticos, índice aterogênico de colesterol LDL, e níveis de colesterol HDL mais baixos em comparação com os ratos normais (controle). O extrato (G2 e G3) modificou significativamente o perfil lipídico em animais que receberam L-NAME concomitantemente. O extrato (G2 e G3) reduziu os triglicerídeos plasmáticos e o colesterol LDL em 51,29%, 78,57% e 46,42%, 48,21%, respectivamente, em comparação com ratos hipertensos L-NAME. Também preveniu o aumento do índice aterogênico. O extrato aumentou o nível plasmático de HDL-colesterol em 25,75% e 9,09% nas doses de 75 e 150 mg/kg, respectivamente, em comparação com ratos hipertensos L-NAME. Nas mesmas condições, a losartana evitou a diminuição do HDL-colesterol em 18,18%, e o aumento do LDL-colesterol em 28,77% e dos triglicerídeos em 58,44 em comparação com ratos hipertensos L-NAME (BILANDA *et al.*, 2017).

Quadro 7: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade anti-lipidêmica)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Droga pulverizada de <i>B. pilosa</i> (BP) (extrato, DER e DSR não informados).	Foi utilizado 0,5%, 1,5% e 2,5% do extrato.	Dois modelos in vitro: Primeiro modelo: O grupo 1 foi alimentado com dieta padrão sem estar suplementada com a planta (0% do extrato de <i>B. pilosa</i>), grupo 2 (dieta padrão com 0,5% de extrato de <i>B. pilosa</i>), grupo 3 (1,5% de <i>B. pilosa</i>) e grupo 4 (2,5% de <i>B. pilosa</i>). Segundo modelo: O grupo 1 foi alimentado com dieta padrão sem estar suplementada com a planta (0% do extrato de <i>B. pilosa</i>), grupo 2 (dieta padrão com 0,5% de extrato de <i>B. pilosa</i>), grupo 3 (dieta padrão + 2,5% de <i>B. pilosa</i>).	(LIANG <i>et al.</i> , 2016)	No primeiro modelo, nenhuma diferença significativa dos pesos dos camundongos foi observada. Porém, o teor de gordura foi reduzido, principalmente em camundongos machos. E no segundo modelo, <i>B. pilosa</i> diminuiu o peso corporal de forma dependente da dose, diminuindo gordura visceral e subcutânea, mas não gordura marrom. Além disso, a suplementação com <i>B. pilosa</i> ocasionou aumento da gordura magra.
Extrato acetato de etila das folhas (DER 8:1).	Foi administrado em um específico grupo de ratos estudado, L-NAME mais extrato de <i>B. pilosa</i> (75 e 150 mg/kg/dia).	Ratos com hipertensão induzidos por o L-NAME. Controle positivo: losartana 25 mg/kg/dia. Avaliação por 4 semanas.	(BILANDA <i>et al.</i> , 2017)	Nenhuma mudança significativa na frequência cardíaca foi observada. O extrato de acetato de etileno de <i>Bidens pilosa</i> (Bp 75 e 150 mg/kg/dia) modificou significativamente o perfil lipídico em animais que receberam L-NAME concomitantemente. O extrato reduziu os triglicerídeos plasmáticos e o colesterol LDL.

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não

estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Atividade hipoglicemiante

O extrato aquoso de folhas e galhos de *B. pilosa* (DSR 1:20), foi avaliado quanto o potencial hipoglicemiante em ratos adultos. Para investigar o efeito hipoglicemiante em ratos normoglicêmicos na concentração de 90 mg/mL, os animais foram divididos em lotes: lote 1 (controle negativo) recebeu água destilada por via oral; lote 2 recebeu glibenclamida (0,25 mg/mL) via oral (substância antidiabética de referência); lote teste 2 recebeu por gavagem extrato aquoso total de *Bidens pilosa* (BIDPI) em dose única de 90 mg/mL. Depois, o efeito hipoglicemiante foi investigado em três concentrações diferentes (70, 90 e 110 mg/mL). Para o experimento, ratos foram divididos em lotes de seis ratos cada: lotes 4a, 4b e 4c receberam, por gavagem, o extrato aquoso total de BIDPI na concentração de 70, 90 e 110 mg/mL respectivamente. O extrato aquoso de *B. pilosa* induziu uma hipoglicemia dose-dependente significativa nos ratos tratados com o extrato aquoso da planta em diferentes concentrações. Essa hipoglicemia foi somente significativa ($p < 0,05$) na concentração de 70 mg/mL, 90 minutos após tratamento e aumentou gradualmente ao longo do tempo do experimento. A hipoglicemia atingiu uma variação de 19 mg/dL e um decréscimo de 18,4% (GNAGNE *et al.*, 2018).

Um extrato aquoso de folhas de *B. pilosa* (DSR 2:5 e DER 8:1), foi avaliado quanto aos efeitos antidiabéticos na diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) em ratos machos, que foram divididos em seis grupos: G1: extrato (200 mg/kg), G2 extrato (400 mg/kg), G3 extrato (800 mg/kg), G4 controle (glibenclamida na concentração de 0,5 mg/Kg), G6 (constituído por ratos normais não diabéticos). A diabetes foi induzido pela injeção de 200 mg/kg de monohidrato de aloxana por via intraperitoneal em ratos. O estudo revelou que *Bidens pilosa* manteve a hipoglicemia por um período de duas semanas e esse status foi perdido nas semanas seguintes. Os ratos T1DM tratados com uma dosagem de 200 mg/kg apresentaram melhor recuperação (355,25 - 164,5 mg/dL) dos níveis de glicose, seguidos pelos que estavam sendo tratados a 400 mg/kg. E nos grupos de tratamento de 800 mg/kg no estudo, altas doses de extrato foram associadas ($P = 0,049$) com aumento do vazamento de enzimas sistêmicas (AJAGUN-OGUNLEYE *et al.*, 2015).

O extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* (DSR 1:6), foi avaliado quanto a atividade hipoglicemiante em ratos machos saudáveis. Para induzir a diabetes em ratos foi aplicado estreptozotocina (EZT, 45 mg/kg) por via intraperitoneal. A glicemia em jejum foi

determinada semanalmente para confirmar os níveis de glicose. Os ratos diabéticos induzidos com EZT foram divididos em grupos: grupo I: ratos diabéticos recebendo água por sonda intragástrica (controle positivo), grupo II: ratos diabéticos recebendo 100 mg/kg do extrato, grupo III: ratos diabéticos recebendo 200 mg/kg do extrato, grupo IV: ratos diabéticos que receberam 400 mg/kg de extrato, grupo V: ratos saudáveis recebendo água (controle negativo). O segundo bioensaio com ratos diabéticos induzidos, foi realizado nas mesmas condições do primeiro teste com as seguintes doses: grupo IA: ratos diabéticos recebendo 200 mg/kg de picolinato de cromo. Grupo IIB: ratos diabéticos recebendo 200 mg/kg de picolinato de cromo e extrato 100 mg/dL. Grupo IIIC: ratos diabéticos recebendo água por sonda intragástrica (controle positivo). As três doses administradas (100 mg/kg e 200 mg/kg de picolinato de cromo; 200 mg/kg e 400 mg/kg) mostraram uma diminuição nos níveis de açúcar no sangue até 3 semanas; na quarta semana apenas aumentou os níveis de açúcar no sangue para doses de 200 e 400 mg/dL, sendo que a concentração de 100 mg/kg do extrato com 200 mg de picolinato mostrou maior efeito hipoglicemiante. A diminuição da glicemia está presente após 2 semanas do tratamento. Foi observado que *B. pilosa* tem atividade hipoglicemiante, mas a adição de cromo como adjuvante aumentou esse efeito. Foi utilizada um teor de cromo de 28,87 µg/L (STAR *et al.*, 2017).

A citopiloína, isolada do extrato metanólico da planta inteira de *B. pilosa* (DER e DSR não informados), foi avaliada quanto a modulação da diferenciação de células T. Para isso, células TCD4⁺ foram isoladas de linfonodos de camundongos para estudo de diferenciação de células Th (principal fonte de produção de IFN; se diferencia em célula Th1 e Th2). Tais células, foram incubadas em placas de 48 poços, e receberam concentração de citopiloína na faixa de (1–5 µg/mL). Foi descoberto que a citopiloína é dependente da concentração (1–5 g/mL) e diminuiu a porcentagem de células produtoras de INF (ou seja, células Th1) de 72,0% para 59,8%. Também, foi descoberto que uma adição de citopiloína às células Th em diferenciação aumentou a porcentagem de células produtoras de IL-4 de camundongo (ou seja, células Th2) de 23,7% para 30,9% de uma maneira dependente da concentração. Os pesquisadores concluíram que a citopiloína funciona como um modulador de células T que pode contribuir diretamente para o efeito etnofarmacológico do extrato de *B. pilosa* na prevenção da diabetes, visto que estudos anteriores demonstraram que a possibilidade de modulação das células T, pode contribuir na prevenção da diabetes em animais não obesos (CHIANG *et al.*, 2007).

O extrato aquoso *B. pilosa* (planta inteira, DSR 1:10), foi avaliado quanto ao seu efeito na diabetes tipo 2 em camundongos. Para o experimento de dose única, os camundongos foram alimentados por sonda com o extrato aquoso de *B. pilosa* (BPWE) nas concentrações de 10, 50 e 250 mg/kg ou glimepirida (GLM, 2,5 mg/kg). A glicemia pós-prandial e os níveis de insulina foram monitorados por 4 horas. Para o experimento de dose de longo prazo, camundongos foram alimentados com BPWE (50 mg/kg) ou GLM (2,5 mg/kg), uma vez ao dia, durante 4 semanas. Peso corporal, ingestão alimentar diária e tolerância à glicose oral foram medidos no início do experimento e no final da quarta semana. Os níveis de glicose no sangue e insulina sérica foram determinados uma vez por semana. O nível de hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C) foi determinado no final do experimento. Outro grupo de camundongos foram tratados com uma injeção intraperitoneal de STZ (estreptozocina) (200 mg/kg). As ilhotas pancreáticas de camundongos tratados com STZ foram testados quanto ao mecanismo de liberação de insulina promovida pelo extrato aquoso da *B. pilosa*. E, por fim, camundongos com sangue pós-prandial e nível de glicose acima de 500 mg/dl e nível sérico de insulina abaixo 0,18 ng/ml foram agrupados e alimentados por sonda com BPWE (10, 50 e 250 mg/kg) ou injetado com insulina a 5 UI/kg (PC). Foi verificado que o extrato aquoso da *Bidens pilosa* diminuiu significativamente níveis de glicose e houve aumento dos níveis séricos da insulina em camundongos. Além disso, o tratamento com o extrato aquoso da planta melhorou significativamente a tolerância à glicose, diminuiu os níveis de HbA1C e protegeu as ilhotas pancreáticas. Logo, o estudo sugeriu que o extrato aquoso melhora o diabetes tipo 2 em camundongos (HSU *et al.*, 2009).

Os extratos metanólico de folhas de *Bidens pilosa L. var. radiata* (BPR), *B. pilosa L. var. pilosa* (BPP) e *B. pilosa L. var. menor* (BPM) (DSR 1:10), foram avaliados quanto ao efeito antidiabéticos em camundongos com níveis de glicose no sangue variando de 370 a 420 mg/dL. Os camundongos foram aleatoriamente classificados em vários grupos. Os animais foram mantidos em jejum por 12 horas, e em seguida, foi permitido livre acesso a alimentação por 2 horas. Após a ingestão de alimentos, um grupo recebeu uma dose oral de 0,2 mL de Solução de tampão fosfato salino (PBS) e glimepirida (1 mg/kg, controle positivo), outro grupo recebeu BPR (10 mg/kg), outro grupo BPP (50 mg/kg), outro BPM (250 mg/kg), e outro recebeu glicosídeos poliacetilênicos (pureza > 98%, 0,1, 0,5 ou 2,5 mg/kg). Foram monitorados glicemia e níveis de insulina no decorrer de 33 dias. Foi observado que a administração de 10, 50 e 250 mg/kg de BPR, BPP e BPM reduziram os níveis de glicose no sangue em camundongos por até quatro horas. A redução do nível de

glicose no sangue parecia ser dependente da dose. O extrato de BPR aumentou significativamente o nível sérico de insulina em camundongos. A insulina sérica atingiu um platô em 0,5 h após uma dose oral dos extratos brutos de BPR, BPP, BPM em contraste com a glimepirida, onde ocorreu o pico de insulina sérica 1 h após uma dose oral de 1,0 mg/kg. Os extratos reduziram o nível de glicose no sangue em camundongos, aumentando a liberação de insulina (CHIEN *et al.*, 2009).

Quadro 8: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade hipoglicemiante)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extrato aquoso de folhas (DSR 1:20).	O extrato aquoso foi administrado nas doses de 70, 90 e 110 mg/mL em ratos.	Camundongos normoglicêmicos. Controle positivo: glibenclamida (0,25 mg/mL).	(GNAGNE <i>et al.</i> , 2018)	O extrato aquoso de <i>Bidens pilosa</i> induziu uma hipoglicemia dose-dependente em diferentes concentrações. A hipoglicemia foi somente significativa ($p < 0,05$) na concentração de 70 mg/mL, 90 minutos após tratamento e aumentou gradualmente ao longo do tempo do experimento. A hipoglicemia atingiu uma variação de 19 mg/dL e um decréscimo de 18,4%
Extrato aquoso das folhas (DSR 2:5 e DER 8:1).	Três grupos receberam tratamentos de dosagem de 200 mg/kg, 400 mg/kg e 800 mg/kg, respectivamente.	Camundongos com diabetes induzido por 200 mg/kg de monohidrato de aloxana. Controle positivo: glibenclamida na concentração de 0,5 mg/Kg). Os animais com níveis de glicose acima de 200 mg/dL foram usados para o estudo.	(AJAGUN-OGUNLEYE <i>et al.</i> , 2015)	Os ratos tratados com uma dosagem de 200 mg/kg apresentaram diminuição nos níveis de glicose, seguidos pelos que estavam sendo tratados a 400 mg/kg.
Extrato metanólico das folhas (DSR 1:6).	Foi administrado 100, 200 e 400 mg/kg.	Ratos com diabetes induzida com Estreptozotocina (45 mg/Kg)	(STAR <i>et al.</i> , 2017)	As três doses administradas levaram a uma diminuição nos níveis de açúcar no sangue até 3 semanas; na quarta semana apenas aumentou os níveis de açúcar no sangue para doses de 200 e 400 mg/dL, sendo que a concentração de 100 mg/kg do extrato com 200 mg de picolinato mostrou maior efeito hipoglicemiante. A diminuição da glicemia estava presente após 2 semanas do tratamento. Foi observado que <i>B. pilosa</i> tem atividade hipoglicemiante, mas a adição de cromo como adjuvante aumentou esse efeito. Foi utilizada um teor de cromo de 28,87 µg/L.

Citopiloína isolada de extrato metanólico da planta inteira (DER e DSR não informados).	Foi utilizado concentração de citopiloína (isolado do extrato) na faixa de (1–5 µg /mL).	Células T CD4+ foram isoladas de linfonodos de camundongos e incubadas em placas de 96 poços para estudo de diferenciação de células Th.	(CHIANG <i>et al.</i> , 2007)	A citopiloína (1–5 g/mL) e diminuiu a porcentagem de células produtoras de INF de 72,0% para 59,8%, de forma dependente da concentração. A adição de citopiloína às células Th em diferenciação aumentou a porcentagem de células produtoras de IL-4 de camundongo de 23,7% para 30,9% de uma maneira dependente da concentração
Extrato aquoso da planta inteira (DSR 1:10).	A dose do extrato administrada em camundongos foi de 10, 50 e 250 mg/kg.	Camundongos com diabetes induzida com Estreptozotocina (200 mg/kg). Controle positivo: glimepirida (2,5 mg/kg de peso corporal).	(HSU <i>et al.</i> , 2009)	Foi verificado que o extrato aquoso diminuiu significativamente níveis de glicose e houve aumento dos níveis séricos da insulina em camundongos. Além disso, o tratamento com o extrato aquoso da planta melhorou significativamente a tolerância à glicose, diminuiu os níveis de HbA1C e protegeu as ilhotas pancreáticas.
Extrato metanólico de folhas de <i>Bidens pilosa</i> L. var. <i>radiata</i> (BPR), <i>B. pilosa</i> L. var. <i>pilosa</i> (BPP) e <i>B. pilosa</i> L. var. <i>menor</i> (BPM) (DSR:1:10).	A dose dos extratos foram de 10, 50 ou 250 mg/kg.	camundongos com níveis de glicose sanguíneo variando de 370 a 420 mg/dL. Controle positivo: glimepirida (1 mg/kg).	(CHIEN <i>et al.</i> , 2009)	A administração de 10, 50 e 250 mg/kg de BPR, BPP e BPM reduziu os níveis de glicose no sangue em camundongos por até quatro horas. A redução do nível de glicose no sangue pareceu ser dependentes da dose. A insulina sérica atingiu um platô em 0,5 h após uma dose oral dos extratos brutos de BPR, BPP, BPM em contraste com a glimepirida, onde ocorreu o pico de insulina sérica 1 h após uma dose oral de 1,0 mg/kg. Os extratos reduziram o nível de glicose no sangue em camundongos, aumentando a liberação de insulina.

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Atividade analgésica

Os extratos aquosos e etanólico de folhas de *B. pilosa* (DSR 1:5, para ambos os extratos), foram avaliados quanto ao manejo da dor das lesões orais que ocorrem em pacientes com HIV/AIDS. Para isso camundongos foram usados para testes de dor induzida por ácido acético (teste de contorção induzida por ácido acético), enquanto ratos foram usados para testes de dor induzida por formalina (teste de formalina) e movimento da cauda (teste de movimento de cauda). Para o teste de contorção induzida por ácido acético, um conjunto de cinco grupos de camundongos foram pré-tratados com cada um dos extratos aquoso e etanólico de *Bidens pilosa* (200, 400 e 800 mg/kg), água destilada (10 mL/kg) e aspirina (150 mg/kg). Cada camundongo foi injetado com 0,7% de uma solução aquosa de ácido acético (10 mL/kg, i.p). O número de contorções por cada camundongo foi contabilizado após a injeção de ácido acético. Para o teste de formalina, foi utilizado cinco grupos de ratos pré tratados com água destilada (10 mL/kg); extrato aquoso, extrato etanólico (200, 400 e 800 mg/kg); e ácido acetilsalicílico (aspirina) (100 mg/kg). O formaldeído (0,05 mL, 2,5 %) foi injetado na pata traseira esquerda, 30 minutos após o tratamento. A intensidade da dor foi classificada da seguinte forma: (0) = apoio de peso normal na pata injetada; (1) = repouso leve da pata no chão; (2) = elevação da pata injetada; e (3) = lambe, morder e aliciamento da pata. Os primeiros 10 minutos foram considerados como a fase inicial representando dor afásica (Sistema Nervoso Central) durante o período entre 15 e 60 minutos foram registrados como a fase tardia representando dor tônica (periférica/inflamatória). Para o teste de movimento de cauda, 2 cm das caudas dos ratos foram emergidas em água quente mantida a $55^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ em banho-maria. Os animais que levantaram as caudas em 5 segundos foram selecionados para o experimento. Os trinta ratos que apresentaram resposta foram agrupados em 6 grupos de 5 ratos e tratados com os extratos aquoso e etanólico de *Bidens pilosa* (200, 400 e 800 mg/kg), morfina (2 mL/kg, i.p) e aspirina (100 mg/kg p.o) como controles positivos e água destilada (10 mL/kg) como controle negativo. O período de reflexo de retirada da cauda (latência/limiar de dor) foi tomado aos 30 e 60 minutos após o tratamento. Tanto para extratos aquosos quanto etanólicos de *Bidens pilosa*, as dores induzidas por ácido acético nos camundongos foram inibidas com dose dependente da mesma forma que o ácido acetilsalicílico (controle positivo). A análise de dose múltipla com análise de variância da inibição da dor induzida por ácido acético indicou relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre 200 mg/kg de dose ($p = 0,01$) e 400 mg/kg de dose ($p = 0,001$) dos extratos de *Bidens pilosa*. Já em relação a formalina para extratos aquosos e etanólicos de *Bidens pilosa* foi uma relação significativa, não dependente de dose quando comparado com controle negativo (água destilada). O extrato aquoso apresentou uma relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre 400 mg/kg de dose ($p = 0,018$) e 800 mg/kg ($p = 0,025$) dos extratos de *Bidens pilosa*. Em relação a dor térmica induzida em água quente de 55°C

em ratos, a relação estatisticamente significativa foi encontrada entre a dose de 400 mg/kg ($p = 0,018$) e a dose de 800 mg/kg ($p = 0,025$) dos extratos de *Bidens pilosa* (EZEONWUMELU *et al.*, 2018).

Quadro 9: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade analgésica)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extratos etanólico e aquoso de folhas. (DSR 1:5, para ambos os extratos)	200, 400 e 800 mg/kg.	<p>Teste de contorção induzida por ácido acético: Dor induzida em camudongos por ácido acético (10 mL/kg). Controle positivo: Aspirina (150 mg/kg).</p> <p>Teste de formalina: Dor induzida em ratos por formaldeído (0,05 mL, 2,5 %) Controle positivo: Aspirina (100 mg/kg).</p> <p>Teste de movimento de cauda: Dor induzida por água quente em ratos. Controle positivo: morfina (2 mL/kg) e aspirina (100 mg/kg).</p>	(EZEONWUMELU <i>et al.</i> , 2018)	<p>A análise de dor induzida por ácido acético indicou relação estatisticamente significativa entre 200 mg/kg de dose e 400 mg/kg de dose dos extratos de <i>Bidens pilosa</i>. Em relação à formalina para extratos aquoso e etanólico de <i>Bidens pilosa</i> foi uma relação significativa, não dependente de dose quando comparado com controle negativo (água destilada). O extrato aquoso apresentou uma relação estatisticamente significativa entre 400 mg/kg de dose e 800 mg/kg dos extratos de <i>Bidens pilosa</i>. Em relação a dor termica, a relação estatisticamente significativa foi encontrada entre a dose de 400 mg/kg e a dose de 800 mg/kg dos extratos de <i>Bidens pilosa</i>.</p>

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe; ND: Não descrita na referência

3.1.2. Farmacodinâmica secundária

Atividade citotóxica

A fração éter de petróleo de *Bidens pilosa* (PEEBP) obtida do extrato etanólico (75%) de partes aéreas da planta (DSR 1:12), foi avaliada quanto à inibição do crescimento de quatro diferentes células tumorais humanas (A549 (células de carcinoma de pulmão), HepG-2 (células de hepatocarcinoma humano), CNE-2 (células de carcinoma nasofaríngeo) e B16 (células de melanoma murino) foram avaliados pelo ensaio MTT. A fração PEEBP inibiu a proliferação das quatro linhagens celulares de maneira dependente da dose. O extrato apresentou a maior atividade inibitória do crescimento para a célula A549 com IC_{50} de aproximadamente 49,11 $\mu\text{g/mL}$ do que para as outras três, sugerindo que o extrato poderia possuir efeito anti-câncer de pulmão favorável (SHEN *et al.*, 2018).

O extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* (DSR 1:45), foi avaliado quanto citotoxicidade a células utilizando o ensaio de redução do MTT e ensaios de fragmentação de DNA apoptótico, em concentrações variando de 1–200 $\mu\text{g/mL}$. O extrato mostrou citotoxicidade significativa contra células de carcinoma epidermoide humano (KB-3-1) com $IC_{50} = 99,56 \mu\text{g/mL}$ (SINGH *et al.*, 2017).

Um estudo comparou a atividades anticancerígenas de nanopartículas de prata (AgNPs) sintetizadas usando extratos aquosos da raiz, caule e folha de *B. pilosa* (DSR 1:10). Tais extratos foram utilizados como agente redutor com concentrações variadas de AgNO_3 (1 mM e 2 mM, respectivamente). Para a análise, foi utilizado o ensaio MTS (3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4sulfofenil)-2H- sal de tetrazólio) contra a linhagem de células A459 (adenocarcinoma de pulmão humano). Os extratos de *B. pilosa* apresentaram alta citotoxicidade contra células A549 (células de carcinoma pulmonar). O extrato que melhor apresentou eficácia foi o extrato da folha (aproximadamente 21,8%), seguido pelo do caule (aproximadamente 44,9%), e por fim, o da raiz (aproximadamente 43,5%) (MTAMBO *et al.*, 2019).

Ao avaliar a atividade antileucêmica do extrato aquoso de *B. pilosa* (planta inteira, DER e DSR não informados), cinco linhagens - L1210 (células linfoblásticas leucêmicas), U937 (linfoma histiolítico), K562 (leucemia mieloide crônica), Raji (linfoma não Hodgkin) e P3HR1 (célula leucêmica) - foram utilizadas em um teste de citotoxicidade de células leucêmicas. O extrato inibiu as cinco linhagens com valores de IC_{50} entre 145 $\mu\text{g/mL}$ e 586 $\mu\text{g/mL}$. O efeito foi maior em quatro linhagens celulares, ou seja, L1210, P3HR1, Raji e

K562, com IC₅₀ abaixo de 200 µg/mL e um índice seletivo superior a 5 (CHANG *et al.*, 2001).

O extrato hidroalcolico (HEA) (6:4) de partes aéreas de *B. pilosa* (DER e DSR não informados) e as frações clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila (EtOAc) e metanol (MeOH), foram avaliados quanto à citotoxicidade na linhagem celular do tumor de Ehrlich por meio do ensaio de toxicidade mitocondrial e lisossômica medida por MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolio) e NRU (ensaio de fototoxicidade in vitro- Neutral Red Unit). A fração clorofórmio foi mais ativa, exibindo valores de IC₅₀ entre quatro e nove vezes menores que as outras frações (KVIECINSKI *et al.*, 2008).

Quadro 10: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade citotóxica)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Fração éter de petróleo do extrato hidroetanólico (70 %) de partes aéreas (DSR 1:12)	As células foram tratadas com as doses designadas (62,5,125, 250, 500 e 1000 µg/mL) do extrato.	Para os teste in vitro, as células A549 (linhagem tumoral de câncer de pulmão) foram semeadas em placas de 96 poços e submetidas ao ensaio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio).	(SHEN <i>et al.</i> , 2018)	O extrato inibiu a proliferação das quatro linhagens celulares de uma forma dependente da dose. O extrato mostrou a mais forte atividade inibidora de crescimento para a célula A549 com IC ₅₀ de 49,11 µg/mL.
Extrato metanólico das folhas (DSR 1:45).	Extratos vegetais metanólicos a 5% (1–200 µg/mL) foram adicionados às placas.	A citotoxicidade foi avaliada usando ensaio MTT e fragmentação apoptótica do DNA	(SINGH <i>et al.</i> , 2017)	O extrato mostrou citotoxicidade significativa contra células de carcinoma epidermoide humano (KB-3-1) com IC ₅₀ = 99,56 µg/mL.
Extratos aquosos de raíz, caule e folhas (DSR 1:10)	2 mL de extrato aquoso de folha, caule ou raíz foram adicionados a 25 mL de AgNO.	A citotoxicidade foi avaliada utilizando ensaio MTT em linhagem de células cancerosas A459.	(MTAMBO <i>et al.</i> , 2019)	Os extratos apresentaram citotoxicidade contra células A549 (células de carcinoma pulmonar). O extrato que melhor apresentou eficácia foi o extrato da folha (aproximadamente 21,8% de viabilidade),

				seguido pelo do caule (aproximadamente 44,9%), e por fim, o da raiz (aproximadamente 43,5%).
Extrato aquoso da planta inteira (DER e DSR não informados).	A dose de concentração do extrato foi de 250 µg/ml.	Teste de citotoxicidade de células leucêmicas	(CHANG <i>et al.</i> , 2001)	O extrato inibiu as cinco linhagens com valores de IC ₅₀ entre 145 µg/mL e 586 µg/mL. O efeito foi maior em quatro linhagens celulares, ou seja, L1210, P3HR1, Raji e K562, com IC ₅₀ abaixo de 200 µg/mL e um índice seletivo superior a 5.
Extratos hidroalcolóico (HEA) (6:4) e as frações clorofórmio, acetato de etila e metanol de partes aéreas (DER e DSR não informados).	Para os ensaios foi utilizada uma faixa de 50 – 1000 µg/mL.	Teste in vitro-ensaio de toxicidade mitocondrial e lisossômica medida por MTT e NRU.	(KVIECINSKI <i>et al.</i> , 2008)	Teste in vitro- a fração CHCl ₃ foi a mais atívia, com valores de IC ₅₀ entre quatro e nove vezes menores que as outras frações.

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Atividade antitumoral

A fração éter de petróleo de *Bidens pilosa* (PEEBP) obtida do extrato etanólico (75%) de partes aéreas da planta (DSR 1:12), foi avaliada quanto ao potencial anticâncer em camundongos. Nestes, o modelo de xenoinxerto foi realizado com células A549 (carcinoma de pulmão) na axila direita de camundongos machos (com quatro semanas de idade, livre de patógeno específico). Os camundongos foram divididos em: grupo de controle de veículo ou tratamento (90, 180 e 360 mg/kg de PEEBP) e grupo positivo (2mg/kg de Doxorubicina). Após 14 dias de tratamento, os camundongos foram sacrificados por deslocamento cervical e os tumores foram coletados. O extrato inibiu o crescimento do tumor de uma maneira dose- dependente. As taxas de inibição do crescimento tumoral foram de 24,76%, 35,85% e 53,07% para grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente. Os efeitos de inibição

foram significativos em comparação com o grupo controle. O peso corporal dos animais não foi significativamente afetado pela PEEBP (SHEN *et al.*, 2018).

O extrato hidroalcolico (HEA) (6:4) de partes aéreas de *B. pilosa* (DER e DSR não informados) e as frações clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), foram avaliados quanto à atividade antitumoral em camundongos machos que foram divididos em sete grupos. Desses sete, um grupo não foi inoculado com células tumorais, enquanto os seis grupos receberam injeção com células EAC (carcinoma ascítico de Ehrlich) por via intraperitoneal. Os sete grupos eram: grupo EAC (controle negativo - administração de 100 µL de soro fisiológico), grupo DOX (controle positivo - doxorrubicina, 1,2 mg/kg/dia), grupo CHCl₃ (150 mg/kg), grupo EtOAc (150 mg/kg), grupo MeOH (150 mg/kg), grupo HAE (300 mg/Kg), grupo normal (camundongos sem inoculação de células EAC). O tratamento com as frações CHCl₃ e EtOAc reduziram o peso corporal do tumor, circunferência abdominal, volume tumoral, volume celular concentrado e contagem de células viáveis. O tempo médio de sobrevida foi significativo com CHCl₃ e HAE (69,6 e 41,7%, respectivamente), enquanto o grupo tratado com doxorrubicina teve uma sobrevida média tempo de 100%. O ILS (porcentagem de vida útil) aumentou com CHCl₃, HAE, EtOAc quando comparado com o controle EAC, enquanto o grupo DOX e o grupo normal tiveram ILS de 100%. Os CHCl₃ e HAE causaram uma forte redução na atividade plasmática de LDH (desidrogenase láctica), fator importante (células cancerosas retém LDH para manter o crescimento do tumor). Além disso, o CHCl₃ e, principalmente, o HAE foram capazes de diminuir o GSH (glutationa), o que também é importante, visto que se associa a eficácia da quimioterapia com a redução do conteúdo ascítico de GSH (KVIECINSKI *et al.*, 2008).

Quadro 11: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antitumoral)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Fração éter de petróleo (PEEBP) obtida do extrato etanólico (75%) de partes aéreas da planta (DSR 1:4).	Foi utilizado 90, 180 e 360 mg/kg da fração.	camundongos receberam células A549 (linhagem tumoral de câncer de pulmão). Controle positivo: Doxorrubicina	(SHEN <i>et al.</i> , 2018)	o extrato inibiu o crescimento do tumor de uma maneira dose-dependente, com taxas de inibição de 24,76%, 35,85% e 53,07% para grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente, em comparação com o

		(2mg/kg). Testes in vitro- atividades inibidoras do crescimento contra quatro diferentes células tumorais humanas foram avaliados pelo ensaio MTT.		grupo controle. O peso corporal dos animais não foi significativamente afetado Teste in vitro- a fração PEEBP inibiu a proliferação das quatro linhagens celulares de maneira dependente da dose. O extrato apresentou a maior atividade inibitória do crescimento para a célula A549 com IC50 de 49,11 µg/mL, aproximadamente.
Extratos hidroalcolóico (HEA) (6:4) e as frações clorofórmio, acetato de etila e metanol de partes aéreas de <i>B. pilosa</i> (DSR não informado, droga pulverizada).	150 mg/Kg e 300 mg/Kg das frações e extrato, respectivamente.	Camundongos receberam injeção intrapéritoneal com células EAC (carcinoma ascítico de Ehrlich). Controle positivo: doxorrubicina (1,2 mg/kg dia).	(KVIECINSKI <i>et al.</i> , 2008)	As frações de CHCl ₃ e EtOAc reduziram o peso corporal, circunferência abdominal, volume tumoral, volume celular concentrado e contagem de células viáveis. O tempo médio de sobrevida aumentou com CHCl ₃ e HAE (69,6 e 41,7%, respectivamente). O ILS (porcentagem de vida útil) aumentou com CHCl ₃ , HAE, EtOAc quando comparado com o controle EAC. Os CHCl ₃ e HAE reduziram a atividade plasmática de LDH (desidrogenase láctica). o CHCl ₃ e, principalmente, o HAE foram capazes de diminuir o GSH.

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Atividade antiparasitária

Os extratos metanólico (95%), acetato de etila e aquoso das folhas (DSR 1:15, para todos os extratos) de *B. pilosa*, foram avaliados quanto à atividade contra cepas de *Plasmodium falciparum* em eritrócitos humanos. A concentração dos extratos variou de 1,56 a 100 µg/mL. Cloroquina (1 µM) foi usado como controle positivo. Dos 3 extratos vegetais testados, a maior atividade antiplasmodial (IC₅₀ de 8,18 µg/mL) foi do extrato de acetato de etila das folhas de *Bidens pilosa*. Este extrato foi então selecionado para fracionamento guiado por atividade antiplasmodial e isolamento de frações ativas. Assim, essas frações foram avaliadas, no qual, as mais potentes apresentaram IC₅₀ 0,73 µg/mL e 3,53 µg/mL (NADIA *et al.*, 2017).

O extrato aquoso de *B. pilosa* (planta inteira, DSR 1:10) foi avaliado quanto à atividade tripanocida em camundongos. Para os testes *in vivo*, o experimento compreendeu 11 grupos de 4 camundongos. Os grupos 1 a 4 foram para estudos de toxicidade que foram tratados com o extrato de ervas 1000 mg/kg, 500 mg/kg e 250 mg/kg, respectivamente, e o quarto grupo foi o controle. Eles foram monitorados por duas semanas. Do 5º ao 10º grupo de camundongos foram infectados com *Trypanosoma brucei rhodensience stabilate* por via intraperitoneal e foram monitorados por esfregaço de sangue quanto à presença de parasitas no sangue. O extrato foi testado em três diferentes concentrações 500 mg/kg, 250 mg/kg e 125 mg/kg. Os camundongos infectados foram tratados no início da parasitemia; suramina e malarsoprol foram utilizados como controle. O 10º grupo foi infectado e não tratado, que foi o controle positivo, enquanto o 11º grupo não foi infectado e não tratado, que foi o controle negativo. *Bidens pilosa* teve efeito tripanocida, mas não teve um desempenho melhor do que os medicamentos padrão (MWENDE MWANIKI, 2017).

O extrato hidroetanólico (90%) da planta inteira (DER e DSR não informados) e a fração clorofórmica (CHCl₃), fração de acetato de etila (EtOAc) e metanol (MeOH), foram avaliados quanto a atividade antimalárica em camundongos, nos quais foram inoculados glóbulos vermelhos infectados. Os camundongos foram divididos em quatro grupo: grupo a (controle não tratados), grupo b (tratados com cloroquina); grupo c (tratados com o extrato e as frações com Tween-80), grupo d (controles tratados com Tween-80 – diluição final de 0,01% nos grupos c e d). O tratamento foi administrado por via oral (1000 mg/kg para as drogas testes e 100 mg/kg para cloroquina). O grupo b apresentou 100% de inibição do crescimento do parasita, enquanto os tratamentos dos grupos c e d não tiveram efeito sobre a parasitemia da malária (BRANDÃO *et al.*, 1997).

O extrato aquoso de *B. pilosa* (planta inteira, DSR 1:100) e a fração acetônica (1:1), foram avaliados contra *Toxoplasma gondii* em camundongos machos que foram pré

infectados por taquizoítos de *T. gondii*. Os camundongos foram divididos em três grupos: (i) taquizoítos tratados com extrato total de *B. pilosa* (300 µg/mL), (ii) taquizoítos tratado com fração acetônica (100 µg/mL), e (iii) taquizoítos tratados apenas com meio (controle). Nos grupos tratados com 300 µg/mL de extrato total ou 100 µg/mL de fração acetônica, foi observado diminuição no número de parasitas. As taxas da inibição do parasita foram de 99,9%, quando tratados com fração acetônica, e 91%, quando tratado com o extrato (MOTA *et al.*, 2019).

Toxoplasma gondii (taquizoítos) foram pré-tratados com diluições do extrato (312,5–9,8 µg/mL) e fração acetônica (100–3,12 µg/mL). Os parasitas viáveis foram usados para infectar células HeLa. A replicação do parasita foi determinada por ensaio colorimétrico de β galactosidase em um leitor de placa a 570 nm. Em um segundo experimento, as células HeLa foram pré-tratadas com o extrato e a fração, e posteriormente infectadas com taquizoítos. As células que receberam a maior concentração de extrato total ou fração acetônica apresentaram uma diminuição significativa da infecção e replicação do parasita. As taxas de infecção e inibição da replicação dos parasitas foram 67 e 74%, respectivamente, quando foram pré-tratado com o extrato total (312,5µg/mL), e 68 e 70%, respectivamente, quando pré-tratados com a fração acetônica (100 µg/mL). O pré-tratamento de células HeLa com o extrato e fração, não teve efeito sobre a infecção, pois não houve inibição da infecção e replicação do parasita (MOTA *et al.*, 2019).

Foram realizados testes com extratos aquosos das folhas de *Bidens pilosa* L. (DER e DSR não informados), com o objetivo de avaliar sua atividade anti-helmíntica. Os infusos das folhas frescas a 5, 10 e 20% foram aplicados por via intragástrica, durante três dias consecutivos, em camundongos naturalmente infectados com *Vampirolepis nana*. Foi observado que o extrato 5% apresentou um percentual de eliminação próximo ao do controle (nitroscanato – 100 mg/kg). O extrato a 10% apresentou um percentual de eliminação expressivo, chegando a ser mais que o dobro do resultado obtido no controle e o extrato a 20% sofreu um decréscimo em relação ao de 10%, mas ainda permaneceu maior que o controle. Os resultados obtidos no experimento, principalmente em relação à concentração de 10%, são promissores quanto ao potencial terapêutico anticestóide dos extratos de *B. pilosa*, principalmente se for considerado que os testes foram realizados com extratos aquosos (COSTA *et al.*, 2013).

Quadro 12: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antiparasitária)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extratos metanólico (95%), acetato de etila e aquoso de folhas (DSR 1:15, para todos os extratos).	Concentração do extrato variou de 1,56 a 100 µg/mL.	<i>Plasmodium falciparum</i> . foi mantido em eritrócitos humanos frescos e foram encubados em placas junto com diferentes concentrações do extrato. Controle positivo: Cloroquina (1 µM)	(NADIA <i>et al.</i> , 2017)	Dos 3 extratos vegetais testados, a maior atividade antiplasmodial (IC ₅₀ = 8,18 µg/mL) foi o acetato de etila.
Extrato aquoso (planta inteira, DSR 1:10)	1000 mg/kg, 500 mg/kg e 250 mg/kg.	Camundongos infectados com <i>Trypanosoma brucei rhodensiense</i> por via intraperitoneal. Controle positivo: 10º grupo - infectado e não tratado	(MWENDE MWANIKI, 2017)	CIM = 125 µg/mL contra <i>Trypanosoma brucei rhodensiense</i> .
Extrato hidroetanólico (90%) e frações clorofórmio, fração de acetato de etila e metanol (DER e DSR não informados).	1000 mg/kg.	Camundongos foram inoculados com glóbulos vermelhos infectados. Controle Positivo: cloroquina.	(BRANDÃO <i>et al.</i> , 1997)	O grupo controle positivo inibiu em 100% o crescimento do parasita. Os demais grupos que receberam o extrato, não tiveram efeito sobre a parasitemia da malária.
Extrato aquoso da planta inteira (DSR 1:100) e a fração acetônica (1:1).	Testes in vivo- 300 µg/mL de extrato e 100 µg/mL de fração acetônica. Testes in vitro- 312,5–9,8µg/mL	Teste in vivo- <i>Camundongos foram infectados</i> intraperitonealmente com taquizoítos Teste in vitro- Taquizoítos em célula HeLa pré tratados com extrato.	(MOTA <i>et al.</i> , 2019)	Teste in vivo- Nos grupos tratados com 300 µg/mL de extrato total ou 100 µg/mL de fração acetônica, foi observada diminuição no número de parasitas. As taxas da inibição do parasita foram de 99,9%, quando tratados com fração acetônica, e 91%, quando

				<p>tratado com o extrato.</p> <p>Teste in vitro- As taxas de infecção e inibição da replicação do parasita foram 67 e 74%, respectivamente, quando foram pré-tratado com o extrato, e 68 e 70%, respectivamente, quando pré-tratados com a fração acetônica. O pré-tratamento de células HeLa com o extrato e fração, não teve efeito sobre a infecção, pois não houve inibição da infecção e replicação do parasita.</p>
<p>Extrato aquoso das folhas (DER e DSR não informados.)</p>	<p>Foi utilizado extratos das folhas frescas a 5, 10 e 20%</p>	<p>Camundongos naturalmente infectados com <i>Vampirolepis nana</i>. Controle positivo: nitroscanato (100mg/kg).</p>	<p>(COSTA <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>O extrato a 5% apresentou um percentual de eliminação próximo ao do controle. O extrato a 10% chegou a ser mais que o dobro do resultado obtido no controle e o extrato a 20% sofreu um decréscimo em relação ao de 10%, mas ainda permaneceu maior que o controle.</p>

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe

Atividade Antioxidante

O extrato etanólico (75%) e as frações éter de petróleo, acetato de etila, n-BuOH e água de *B. pilosa* (planta inteira, DER 9:1), foram avaliados quanto a atividade antioxidante. A atividade antioxidante foi medida pelo método DPPH (método baseado na eliminação do

radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazila estável) e pelo método de ABTS [ácido 2,2-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfônico]. Além disso foram avaliados, quanto à atividade antioxidante, seis compostos isolados do extrato (isoquercitrina, vitexina, astragalina, 5,6,7,4'-tetrametoxilflavona, 5,3',4'-trihidroxi-3,7-dimetoxilflavona e quercetina). BHT (hidroxitolueno butilado) foi usado como controle positivo. Os compostos isoquercitrina, 5,3',4'-trihidroxi-3,7-dimetoxilflavona e quercetina apresentaram atividade significativa de eliminação de DPPH, com valores de IC₅₀ iguais a 15,2 µmol/L, 43,1 µmol/L e 10,7 µmol/L, respectivamente. Todos os compostos foram mais eficientes que o controle positivo BHT (IC₅₀ = 58,6 µmol/L). A quercetina foi o composto mais eficaz na atividade de eliminação de radicais ABTS com valor de IC₅₀ de 17,5 µmol/L (YI *et al.*, 2016).

O extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* (DSR 1:45), foi avaliado quanto a atividade antioxidante, por meio do teste ABTS e DPPH. Para o ensaio de DPPH, o extrato da planta (100 µL) foi adicionado em diferentes concentrações (10–100 µg/mL) em 200 µL de DPPH. Os valores de IC₅₀ para eliminação de DPPH e ABTS foram 80,45 µg/mL e 171,6 µg/mL, respectivamente (SINGH *et al.*, 2017).

O extrato etanólico (70%) DER 20:1, e sua fração acetato de etila (EA/EtOH, DER 100:1) de *B. pilosa* (planta inteira), foram avaliados quanto à proteção de eritrócitos humanos contra danos oxidativo *in vitro*. A peroxidação lipídica foi avaliada indiretamente por meio da reação do ácido tiobarbitúrico (TBA), e para a análise de proteínas da membrana eritrocitária foi usada SDS-PAGE (gel de eletroforese docedilsulfato de sódio-poliacrilamida) e nível de glutatona intracelular (GSH) foi determinado por DTNB (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico); para medir SOD (superóxido dismutase), o método utilizado empregou xantina e xantina oxidase (XOD). A hemólise oxidativa e a peroxidação lipídica/proteica de eritrócitos induzida pelo radical peroxila aquoso [2,20-azobis (2-amidinopropano) dicloridrato (AAPH)] foram suprimidos pelo extrato e a fração EA/EtOH de maneira dependente da concentração e do tempo. Também preveniram o declínio da atividade da superóxido dismutase (SOD) e a depleção de glutatona citosólica (GSH) e ATP em eritrócitos. Esses resultados indicam que *B. pilosa* pode ter propriedades antioxidante e protetora (YANG *et al.*, 2006).

O extrato etanólico (70%) da planta inteira de *B. pilosa* (DSR 1:100) e as frações de acetato de etila (EA), n-butanol (BuOH) e fração aquosa, foram avaliadas quanto à propriedade quimiopreventiva. Para isso, foi avaliado a atividade sequestradora de radicais DPPH por extratos de plantas e fitocompostos de *B. pilosa*. Ácido ascórbico, tocoferol e

quercetina foram usados como controles positivos no estudo. O ensaio de atividade de eliminação de superóxido também foi realizado. Para observar os efeitos de inibição na produção de óxido nítrico (NO), foram usadas células RAW 264.7 (cultura de macrófagos) incubadas por 24 horas com (controle positivo) ou sem (branco) 1 µg/mL de LPS (lipopolissacarídeo), na ausência ou presença de extratos de teste. A concentração de nitrito, como parâmetro da síntese de óxido nítrico, foi medida pela reação de Griess. A atividades de eliminação de radicais DPPH (IC₅₀, µg/mL) do extrato bruto total e frações foram na seguinte ordem: quercetina (1,98 µg/mL) > ácido ascórbico (6,34 µg/mL) > tocoferol (8,97 µg/mL) > fração EA (13,83 µg/mL) > fração BuOH (16,69 µg/mL) > total extrato bruto (80,93 µg/mL) > fração aquosa (>100 µg/mL). E as atividades de eliminação de superóxido (IC₅₀, µg/mL) foram na seguinte ordem: quercetina (1,49 µg/mL) > fração BuOH (11,43 µg/mL) > fração EA (59,73 µg/mL) > extrato bruto total (98,25 µg/mL) e fração aquosa (>100 µg/mL). As frações EA e BuOH exibem atividades significativas de eliminação de radicais livres. Em relação a síntese de NO em células RAW 264.7, as frações EA e BuOH exibiram inibição da produção de nitrito de forma dose-dependente na. A fração EA exibiu a atividade inibitória mais significativa (IC₅₀ = 36,2 µg/mL) com a fração BuOH exibindo atividade comparativamente moderada (IC₅₀ = 250,8 µg/mL) (CHIANG *et al.*, 2004).

Quadro 103: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Atividade antioxidante)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extrato etanólico (75%) e as frações éter de petróleo, acetato de etila, n-BuOH e água de <i>B. pilosa</i> (planta inteira, DER 9:1)	Foi utilizado concentrações (50, 100, 200 e 400 µmol/L) de isoquercitrina, vitexina, astragalina e quercetina; e várias concentrações (5, 10, 20 e 40 µmol/L) de 5,6,7,4'tetrametoxilflavona e 5,3',4'-trihidroxi-3,7-dimetoxilflavona	In vitro-método de DPPH e ABTS.	(YI <i>et al.</i> , 2016)	Os compostos isoquercitrina, 5,3',4'-trihidroxi-3,7-dimetoxilflavona e quercetina apresentaram atividade significativa de eliminação de DPPH, com valores de IC ₅₀ de 15,2 µmol/L, 43,1 µmol/L e 10,7 µmol/L, respectivamente. A quercetina foi o composto mais eficaz na atividade de eliminação de

				radicais ABTS com valor de IC ₅₀ de 17,5 µmol/L
Extrato metanólico das folhas (DSR 1:45).	Foi utilizado concentrações do extrato na faixa de 10–100 µg/mL.	In vitro-método de DPPH e ABTS.	(SINGH <i>et al.</i> , 2017)	Os valores de IC ₅₀ para eliminação de DPPH e ABTS foram 80,45 µg/mL e 171,6 µg/mL.
Extrato etanólico (70%) e fração EA/EtOH (DER 20:1).	Extrato (50–150 µg/mL) Fração (25–75 µg/mL)	Eritrócito a 5% de hematócrito foi incubada com PBS (controle) e pré-incubada com as frações EtOH e EA/EtOH de <i>B. pilosa</i> e ácido etilcafeico do extrato EA/EtOH de <i>B. pilosa</i> .	(YANG <i>et al.</i> , 2006)	A hemólise oxidativa e a peroxidação lipídica/proteica de eritrócitos foram suprimidos por extratos de EtOH (50–150 µg/mL) e EA/EtOH (25–75 µg/mL) de <i>B. pilosa</i> de maneiras dependentes da concentração e do tempo. Os extratos de <i>B. pilosa</i> também preveniram o declínio da atividade da superóxido dismutase (SOD) e a depleção de glutathiona citosólica (GSH) e ATP em eritrócitos.
Extrato etanólico (70%), frações de acetato de etila (EA), n-butanol e fração aquosa da planta inteira (DSR 1:100).	Extrato (98,25 µg/mL), fração aquosa (100 µg/mL), fração EA (59,73 µg/mL e 13,83 µg/mL), fração BuOH (11,43 µg/mL e 16,69 µg/mL). Estas concentrações foram mais expressivas no estudo.	Ensaio da atividade sequestradora de radicais DPPH; Ensaio de atividade de eliminação de superóxido (NBT); Ensaio de efeito de inibição na produção de óxido nítrico (NO).	(CHIANG <i>et al.</i> , 2004)	Ensaio de DPPH e eliminação de superóxido- O IC ₅₀ foi de 80,93 µg/mL para o extrato etanólico, 13,83 µg/mL para a frações de acetato de etila e 16,69 µg/mL para n-butanol. Ensaio de efeito de inibição na produção de óxido nítrico- As frações EA e BuOH exibiram significativa dose-dependente na inibição da produção de nitrito.

				A fração EA exibiu a atividade inibitória mais significativa (IC ₅₀ = 36,2 µg/mL) com a fração BuOH exibindo atividade comparativamente moderada (IC ₅₀ = 250,8 µg/mL).
--	--	--	--	---

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

Outras atividades

O extrato aquoso de folhas de *B. pilosa* (DSR 1:5), foi avaliado quanto o seu efeito em olho seco por deficiência androgênica em vinte e quatro ratos que foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, por quatro semanas: grupo Sal: administração diária por gavagem de 5mL/kg/dia de soro fisiológico; grupo Fin: finasterida (1,16 mg/kg/dia), via oral; e grupo Bp: finasterida (1,16 mg/kg/dia) oral mais 5 mL/kg/dia do extrato de *B. pilosa*, via oral. A finasterida induziu efetivamente o olho seco em ratos por 14 dias após a administração. O escore de coloração com fluoresceína, quantidade aquosa de lágrima e o tempo de separação do filme lacrimogêneo melhoraram significativamente com o tratamento com o extrato de *B. pilosa* nos ratos do grupo Bp, e as estruturas da glândula lacrimal foram bem mantidas sem infiltração linfocitária significativa. A secreção lacrimal do grupo Bp diminuiu ligeiramente, e a umidade nos olhos do grupo Bp foi significativamente maior do que o do grupo Fin nos dias 21 e 28 (P = 0,027 e P = 0,045, respectivamente). Além disso, escores de coloração no grupo Bp foram significativamente menores do que os do grupo Fin nos dias 21 e 28 (p = 0,037 e p = 0,016, respectivamente). Em comparação com o grupo Fin, IL-1 β , FasL e TNF- α foram significativamente diminuídos no grupo Bp (ZHANG *et al.*, 2016).

O potencial de *Bidens pilosa* L., para o tratamento da mucosite foi avaliado. Assim, foi formulado o extrato glicólico de *B. pilosa* (BPF) com poloxâmero, um copolímero mucoadesivo. Camundongos tratados com 5-FU (200 mg/kg) receberam, por via oral (gavagem), três doses diferentes de formulações mucoadesivas ou não mucoadesivas por 6 dias (dias 1-6). Os animais tratados apenas com 5-FU (200 mg/kg) apresentaram emagrecimento acentuado, redução de vilosidades intestinais, criptas e camada muscular, associados a edema, infiltrado inflamatório e vacuolização no tecido intestinal, em

comparação ao grupo controle e animais saudáveis tratado apenas com BPF. Por outro lado, os camundongos que usaram o mucoadesivo (75, 100 ou 125 mg/kg) apresentaram alterações clínicas e patológicas, a 100 mg/kg. Esta dose levou à restauração da atividade proliferativa intestinal com aumento dos níveis de Ki-67; além de modular a expressão de Bax, Bcl2 e p53 apoptótica. Além disso, esse tratamento regulou a peroxidação lipídica e infiltração inflamatória. Não foram observados efeitos tóxicos agudos nesta formulação. Este trabalho demonstrou que o BPF foi seguro e eficaz contra mucosite intestinal em camundongos (ÁVILA *et al.*, 2015).

Um extrato apolar (BPE-CO₂A) de partes aéreas de *Bidens pilosa* (DER e DSR não informados) obtido por meio de fluido supercrítico contendo uma mistura multicomponente padronizada de ácidos fitol, linolênico, palmítico, linoleico e oleico. BPE-CO₂A foi avaliado por seus efeitos nos fibroblastos dérmicos humanos (níveis de TGF- β 1 e FGF usando ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay); colágeno, elastina e glicosaminoglicano por ensaios colorimétricos, expressão de mRNA de *RXR*, *RAR* e *EGFr* por qRT-PCR, fragmentos de pele humana: *RAR*, *RXR*, (colágeno, elastina e glicosaminoglicano por análise imuno-histoquímica). Nas três concentrações testadas (0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL e 0,2 mg/mL), o BPE-CO₂A aumentou significativamente os níveis de TGF- β 1, com seu maior efeito estimulador (53,2%) na concentração de 0,2 mg/mL. Além disso, BPE-CO₂A teve um efeito estimulador significativo nos níveis de FGF (fator de crescimento de fibroblastos) com um aumento de 188,3% após o tratamento de fibroblastos humanos cultivados com BPE-CO₂A a 0,2 mg/mL. Foi observado que BPE-CO₂A produziu um aumento de 2,6, 2,3 e 2 vezes na expressão do gene *EGFr* na concentração de 0,05 mg/mL, 0,10 mg/mL e 0,2 mg/mL, respectivamente (DIEAMANT *et al.*, 2015).

O extrato etanólico (70%) da raiz de *B. pilosa* (EEBP) (DER 20:1), foi avaliado quanto à atividade espontânea, aprendizado e memória em ratos idosos, que foram divididos em 4 grupos tratados com as seguintes doses de EEBP: grupo 1 (0 mg/kg - grupo controle idoso), grupo 2 (25 mg/kg), grupo 3 (50 mg/kg) e grupo 4 (100 mg/kg). As atividades ditas anteriormente, também foram avaliadas em 10 ratos jovens tratados da mesma forma que o grupo controle idoso, ou seja, com 0 mg/kg de EEBP. Comparando com o controle, o grupo 2 (25 mg/kg de EEBP) teve diminuição da atividade espontânea, e o desempenho de exploração do ambiente também foi diminuído em todos os grupos idosos. Em relação ao controle de micção e defecação, em comparação com o controle idoso, os animais exibiram maior controle de micção (50 mg/kg), mas menor na defecação. Comparado com o controle

jovem, a latência de retenção do controle idoso diminuiu, mas a dos animais tratados com EEBP aumentou novamente (WANG; CAO; WANG, 2019).

O extrato aquoso da planta inteira de *B. pilosa* (DSR 1:10), foi avaliado quanto à atividade contra o *Herpes simplex vírus* tipo 1 (HSV-1) e *Herpes simplex vírus* tipo 2 (HSV-2). Foi realizado um teste de citotoxicidade com base em um ensaio colorimétrico. As células BCC-1/KMC (células de carcinoma basal de pele) foram infectadas com o vírus herpes simplex (HSV) e em seguida, foram cultivadas com extrato aquoso de *B. pilosa* (HWBP) nas concentrações de 100, 250 e 500 µg/mL. O aciclovir foi utilizado como controle positivo (0,5 µg/mL). O extrato mostrou atividade inibitória contra a infecção do HSV. O efeito inibitório foi dose-dependente. Na concentração de 100 µg/mL, 11,9% das células testadas foram protegidas da infecção por HSV-1, e na concentração de 250 µg/mL, 10,2 % das células foram protegidas da infecção por HSV-1 e 32,9% da infecção por HSV-2 (CHIANG *et al.*, 2003).

O extrato aquoso de *B. pilosa* (planta inteira, DER 18:1) e as frações butanólica e aquosa, foram avaliados quanto à atividade de imunomodulação. O extrato (500 µg/mL), pode induzir um aumento de duas vezes na atividade promotora de *IFN-γ*. PHA (fitohemaglutinina), controle positivo, causou um aumento de seis vezes na atividade do promotor de *IFN-γ*. Centaureína ($EC_{50} = 75$ µg/mL) e sua aglicona, centaureidina ($EC_{50} = 0,9$ µg/mL), isoladas da fração butanólica, aumentaram a atividade do promotor de *IFN-γ* em cerca de quatro vezes. A centaureína induziu a atividade de potenciadores NFAT (fator nuclear de células T ativadas) e *NF-κB* (factor nuclear kappa B), localizados dentro do promotor *IFN-γ*, em células Jurkat. Os resultados mostraram que a centaureína provavelmente regulou a transcrição do *IFN-γ* via NFAT e *NF-κB* em células T (CHANG *et al.*, 2007).

O extrato metanólico de folhas de *B. pilosa* (DER 20:3), e as n-hexano, frações clorofórmio e fração aquosa, foram avaliadas quanto à atividade inibitória da α-glicosidase. Os valores de IC_{50} foram definidos como a concentração que inibiu 50% da atividade da α-glicosidase. A acarbose, um inibidor de α-glicosidase, foi usado como controle positivo. Os extratos n-hexano, clorofórmio e aquoso exibiram atividade inibitória fraca α glicosidase *in vitro*, com valores de IC_{50} de 235,8, 125,6 e 100,3 µg/mL, respectivamente. Derivados do ácido cafeoilquínico, isolados do extrato aquoso, mostraram atividade inibitória de α-glicosidase com valores de IC_{50} variando de 10,7 a 74,7 µM (VAN NGUYEN THIEN *et al.*, 2017).

Quadro 14: Visão geral dos principais dados não clínicos/conclusões (Outras atividades)

Derivado vegetal testado*	Posologia	Modelo experimental	Referência	Principais conclusões não clínicas
Extrato aquoso de folhas (DER 5:1) (DSR não informado).	Para o grupo de ratos que receberam o extrato (5 mL/kg, oralmente).	Olho seco de ratos induzido por finasterida (1,16 mg/kg/dia)	(ZHANG <i>et al.</i> , 2016)	A secreção lacrimal do grupo Bp diminuiu ligeiramente, e a umidade nos olhos do grupo Bp foi significativamente maior do que o do grupo Fin nos dias 21 e 28 (P = 0,027 e P = 0,045, respectivamente). Escores de coloração no grupo Bp foram significativamente menores do que os do grupo Fin nos dias 21 e 28 (p = 0,037 e p = 0,016, respectivamente). Em comparação com o grupo Fin, IL-1 β , FasL e TNF- α foram significativamente diminuídos no grupo Bp.
Extrato de CO ₂ de partes aéreas da planta. (DER/DSR não informados)	Três concentrações foram testadas 0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL e 0,2 mg/mL.	Ensaio ELISA - mediu níveis de TGF- β 1 e FGF. Ensaio colorimétrico - mediu níveis de colágeno, elastina e glicosaminoglicano, expressão de mRNA de <i>RXR</i> , <i>RAR</i> e <i>EGFr</i> . qRT-PCR - : <i>RAR</i> , <i>RXR</i> , colágeno,	(DIEAMANT <i>et al.</i> , 2015)	Nas três concentrações testadas (0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL e 0,2 mg/mL), o BPE-CO ₂ A aumentou significativamente os níveis de TGF- β 1. Além disso, BPE-CO ₂ A teve um efeito estimulador significativo nos níveis de FGF (fator de crescimento de fibroblastos) com um aumento de 188,3% após o tratamento de fibroblastos humanos cultivados com BPE-CO ₂ A a 0,2 mg/mL. BPE-CO ₂ A produziu um aumento de 2,6, 2,3 e 2 vezes na expressão do gene <i>EGFr</i> na concentração de 0,05 mg/mL, 0,10 mg/mL e 0,2 mg/mL,
Extrato etanólico (70%) de raiz (EEBP) (DER 20:1).	A dose dos extratos foram 25 mg/kg, 50 mg/kg e 100 mg/kg.	40 ratos idosos foram divididos em 4 grupos, e então tratados com o extrato da planta.	(WANG; CAO; WANG, 2019)	O grupo 2 (25 mg/kg de EEBP) teve diminuição da atividade espontânea, e o desempenho de exploração do ambiente também foi diminuído em todos os grupos idosos. Em relação ao controle de micção e defecação, em comparação com o controle idoso, os animais exibiram maior controle de micção (50 mg/kg), mas menor na defecação.

				Comparado com o controle jovem, a latência de retenção do controle idoso diminuiu, mas a dos animais tratados com EEBP aumentou novamente.
Formulação mucoadesiva contendo extrato glicólico com extrato de <i>B. pilosa</i> .	Formulação mucoadesiva (75, 100 ou 125 mg/kg do extrato)	Mucosite oral induzida em camundongos por 5-fluorouracil (200 mg/kg).	(ÁVILA <i>et al.</i> , 2015)	A dose 100 mg/kg. levou à restauração da atividade proliferativa.
Extrato aquoso da planta inteira (DSR 1:10).	100, 250 e 500 µg/mL do extrato.	As células BCC-1/KMC (células de carcinoma basal de pele) foram infectadas com o vírus herpes simplex e foram cultivadas com extrato aquoso de <i>B. pilosa</i> . Controle positivo: aciclovir (0,5 µg/ml).	(CHIANG <i>et al.</i> , 2003)	Na concentração de 100 µg/mL, 11,9% das células testadas foram protegidas da infecção por HSV-1, e na concentração de 250 µg/mL, 10,2 % das células foram protegidas da infecção por HSV-1 e 32,9% da infecção por HSV-2.
Extrato aquoso da planta inteira (DER 18:1) e as frações butanólica e aquosa.	A concentração do extrato foi de 500 g/mL.	atividade imunomoduladora	(CHANG <i>et al.</i> , 2007)	Houve aumento na atividade do promotor de <i>IFN-γ</i> . A centaureína em 100 g/mL e centaureidina a 2 g/mL aumentou a atividade do IFN promotor para cerca de quatro vezes. Os resultados mostraram que a centaureína regulava a transcrição do <i>IFN-γ</i> provavelmente via NFAT e <i>NF-κB</i> em células T.
Extrato metanólico de folhas (DER 20:3) e as frações n-hexano, clorofórmio e fração aquosa	625 µL do extrato utilizado.	Avaliação da atividade inibitória da α-glicosidase. Controle positivo: acarbose.	(VAN NGUYEN THIEN <i>et al.</i> , 2017)	As frações n-hexano, clorofórmio e aquoso exibiram atividade inibitória da α glicosidase in vitro, com valores de IC ₅₀ de 235,8, 125,6 e 100,3 µg/mL, respectivamente. Derivados do ácido cafeoilquínico mostraram atividade inibitória de α-glicosidase com valores de IC ₅₀ variando de 10,7 a 74,7 µM.

*Os tipos de extrato, dose e outras informações pertinentes estão especificados nos comentários sempre que possível. Contudo, há publicações nas quais as especificações corretas de solvente, proporção droga: vegetal: extrato (DER), ou mesmo proporção droga vegetal: solvente (DSR) não estão disponíveis. Nesses casos, como o extrato não pode ser identificado corretamente, não é possível fornecer qualquer detalhe.

3.1.3. Segurança farmacológica

Nenhum dado encontrado e/ou disponível.

3.1.4. Interações farmacodinâmicas

Em testes *in vitro*, a infusão de partes aéreas de *B. pilosa* (DSR 1:10) não mostrou atividade em citocromo-P ou glicoproteína P.

3.3. Visão geral dos dados toxicológicos disponíveis em relação à(s) droga(s) vegetal(is), ao(s) derivado(s) vegetal(is) e aos respectivos constituintes relevantes

3.1. Toxicidade de dose única

A fração HEA (hexano, acetato de etila, acetona (1:1:1)) de partes aéreas (DER 25:83) de *B. pilosa*, e a hidroalcoólica (etanol/água – 1:1) de partes aéreas (DER 1:10) de *B. pilosa*, foram avaliadas quanto à toxicidade. O resultado indicou que ambos os extratos - hidroalcoólicos e HEA - foram seguros até a dose de 2000 mg/kg em camundongos (KHANAL *et al.*, 2019).

O extrato aquoso de *B. pilosa* (planta inteira, DER 1:10) foi avaliado quanto à atividade tripanocida. A toxicidade do extrato de ervas foi determinada monitorando a sobrevivência, alteração de peso, letargia e dificuldade respiratória. O desenvolvimento de parasitemia após a administração do extrato foi usado como parâmetro para testar o composto de teste quanto à atividade tripanocida. Os resultados *in vitro* revelaram que *B. pilosa* teve a maior atividade com um CIM de 125 µg/mL após 48 horas de incubação contra *Trypanosoma brucei rhodensiens*. Os resultados de toxicidade mostraram que um nível de dosagem acima de 1000mg/kg de peso corporal (dose experimental de toxicidade mais alta usada) de *B. pilosa* causou sinais clínicos como dificuldade respiratória, letargia, pelos arrepiados, perda de peso e morte em cinco dias (MWENDE MWANIKI, 2017).

3.2. Toxicidade de dose repetida

Em uma pesquisa, a toxicidade oral de *B. pilosa* (BP) em doses de 0%, 0,5%, 2,5%, 5% e 10% foi investigado. Foi utilizado o pó da planta inteira pulverizada, este pó foi utilizado na dieta de camundongos, que foram divididos em cinco grupos. Os camundongos dos grupos 1 a 4 receberam 0,5%, 2,5%, 5% e 10% de BP, uma vez ao dia, por 24 semanas, respectivamente, e os camundongos controle no grupo 5 foram alimentados com dieta padrão (0% BP). Depois do tratamento, não foi observado mudança de cor na pele ou pelo, ou algum

tipo de postura e comportamento anormal. Os camundongos alimentados com 0% a 5% de BP teve o peso corporal aumentado. Em contrapartida, os que foram alimentados com 10% BP teve diminuição do peso e de frequência de ingestão de alimentos. Em relação aos parâmetros bioquímicos, hematológicos e histopatológicos, nenhuma diferença foi encontrada nos animais. Todos os camundongos que receberam doses de 0% a 10% de BP, tiveram 100 % de taxa de sobrevivência.

O mesmo pó da planta inteira pulverizada de *B. pilosa*, foi acrescentado na dieta de frangos, que foram divididos em três grupos. Os frangos dos grupos 1 a 2 receberam 0,5% e 5% de BP, e o grupo 3 recebeu apenas sua dieta padrão (0% BP). Depois do período de tratamento, não foi observado nenhum comportamento ou aparência anormais. Os frangos alimentados com 0% a 5% de BP apresentaram peso corporal aumentado. Não foi encontrado nenhum parâmetro bioquímico, hematológicos e histopatológico anormais nos animais. Todos os frangos que receberam doses de 0% a 10% de BP, tiveram 100% de taxa de sobrevivência. Os resultados sugeriram que não há toxicidade em camundongos e frangos alimentados com uma dose diária de 5% ou menos de pó da planta (LIANG *et al.*, 2020).

Um estudo pesquisou um extrato e um composto ativo isolado do extrato de *B. pilosa* na fabricação de um medicamento para tratar a obesidade, ou ganho de massa muscular. Para isso, foram utilizados camundongos machos e fêmeas com quatro semanas de idade. Os animais tiveram sua dieta suplementada com *B. pilosa*. Eles permaneceram em observação por 12 horas. Depois desse período, o sangue foi coletado e foram analisados parâmetros bioquímicos como colesterol, triglicerídeos, ácido úrico, HDL, VLDL, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), albumina e creatina. Os camundongos machos e fêmeas foram aleatoriamente divididos em 4 grupos e alimentados com uma dieta padrão (0% BP), uma dieta padrão contendo 0,5% de extrato de *B. pilosa* (BP), 1,5% BP e 2,5% BP por 24 semanas, respectivamente. Nenhuma diferença significativa no peso corporal dos camundongos foi observada. Foi demonstrado BP e seu composto ativo, citopiloína, inibiram adipogênese em adipócitos e os estudos mecanísticos mostraram que *B. pilosa* e citopiloína suprimiram a regulação positiva da expressão gênica de *PPARY* e *C/EBPa* e seus genes, *aP2* e *adiponectina*, durante a adipogênese. Também foi observado um aumento no conteúdo de proteína em camundongos. Além disso, concluíram que uma dose de 400 mg do extrato de *B. pilosa* por quilograma de peso corporal consumido três vezes ao dia, é considerado seguro em homens (YANG; CHANG; LIANG, 2019).

3.3.3. Genotoxicidade

Extratos aquosos de partes aéreas de *B. pilosa* obtidos por dois diferentes métodos (infusão DSR 1:20 e decocção DSR 1:15) foram avaliados quanto aos efeitos mutagênicos e a capacidade de induzir danos ao DNA, *in vitro*, em células HTC (célula de hepatoma) por meio do ensaio cometa e do teste do micronúcleo (MN). Tanto o infuso quanto o decocto foram avaliados nas concentrações 10 µL, 20 µL e 40 µL, correspondendo a 0,5 mg, 1 mg e 2 mg de droga vegetal/mL (infusão) e 1 g, 2mg e 4 mg de droga vegetal/mL (decocção). Todas as concentrações testadas levaram em consideração os índices de 50, 100 e 200 % da ingestão diária recomendada (IDR) para a infusão e a decocção (IDR = 250 mL, 4 vezes/dia para uma pessoa de 70 kg). A infusão, nas três concentrações testadas produziu danos celulares e a resposta foi dose dependente. Na maior concentração (40 µL/L), a intensidade do dano foi semelhante ao provocado pelo controle positivo (metilmetano sulfonato, MMS). A decocção também apresentou genotoxicidade nas três concentrações testadas. Contudo, o número de células danificadas foi cerca de cinco vezes menor que por infusão. Por outro lado, no teste de micronúcleo, mesmo na maior dose (40 µL/mL), tanto a infusão quanto o decocto não apresentaram potencial mutagênico. Assim, a utilização de *B. pilosa* na forma de decocto mostrou menos danos ao DNA que na forma de infusão (COSTA *et al.*, 2008).

3.3.4. Carcinogenicidade

Dados não encontrados

3.3.5. Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Dados não encontrados

3.3.6. Tolerância local

Dados não encontrados

3.3.7. Outros estudos especiais

Dados não encontrados

3.3.8. Conclusões

Os estudos disponíveis para *B. pilosa* revelam o uso da infusão, do decocto e dos extratos alcóolico e aquoso das partes aéreas, planta inteira ou folhas desta planta, por longo tempo, durante o qual não foram identificados sinais preocupantes quanto à segurança clínica, quer na literatura consultada, quer em sistemas de farmacovigilância.

Estudos de toxicidade aguda do extrato hidroalcolico (etanol/água – 1:1) de partes aéreas e fração HEA (hexano, acetato de etila, acetona (1:1:1)) mostraram doses seguras até 2000 mg/kg em camundongos. Os dados relataram baixa toxicidade destes IFAV.

Somente um estudo sobre genotoxicidade foi encontrado na literatura consultada. Concentração de infuso equivalente a 200 % de dose diária para um humano adulto produziu danos celulares com intensidade semelhante ao provocado pelo controle positivo (metilmetano sulfonato, MMS). O decocto apresentou genotoxicidade, mas em intensidade 5 vezes menor.

Estudos de carcinogenicidade, e outros estudos especiais de acordo com o estado da arte, guias atualizados e literatura, não estão disponíveis para nenhum extrato de *B. pilosa*.

Apesar de a infusão da planta inteira estar descrita no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2021), bem como em outras fontes, comprovação científica relacionada a segurança e eficácia de *B. pilosa* ainda é escassa na literatura consultada.

3.4. Conclusões gerais sobre os dados não clínicos

Até a presente data, os resultados de estudos experimentais relevantes sobre folhas de *B. pilosa*, que suportem as indicações propostas, a saber, decocto e infuso de folhas frescas ou secas, são muito limitados; os detalhes da preparação destas formas farmacêuticas são imprecisos e escassos. A documentação analisada mostra que *B. pilosa* e seus constituintes apresentam diferentes atividades *in vitro* e *in vivo*.

Em relação aos extratos alcolico e aquoso das folhas de *B. pilosa*, os dados não clínicos presentes na literatura corroboram o uso tradicional como hepatoprotetor, antimicrobiano, com ação digestiva, anti-inflamatorio, hipoglicemiante, analgésico, citotóxico, antiparasitário, antioxidante, e com atividade enzimática. A atividade antimicrobiana merece destaque por possuir uma grande quantidade de estudos (AJANAKU *et al.*, 2018; CHUKWUJEKWU E *et al.*, 2017; CRUZ CARRILLO; RODRÍGUEZ; RODRÍGUEZ, 2010; FALOWO; OLADUNMOYE, 2018; GEISSBERGER; SÉQUIN, 1991; KOUITCHEU MABEKU; EYOUM BILLE; NGUEPI, 2016; LAWAL *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2018; MTAMBO *et al.*, 2019; OLUYELE *et al.*, 2020; OWOYEMI; OLADUNMOYE, 2017; SHANDUKANI *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2017). Faz-se necessário destacar que estudos de carcinogênese, toxicidades são escassos ou ausentes na

literatura consultada. Além disso, dados sobre farmacocinética e interações medicamentosas não estão disponíveis. Nesse aspecto, monitoramento se faz necessário. Ademais, os dados não clínicos não disponibilizam informações sobre o uso seguro em pacientes com doenças renais e cardíacas severas.

Para o óleo essencial de *B. pilosa*, existe estudo não clínico relatando inibição de crescimento bacteriano (OCHENG *et al.*, 2015). No entanto, a avaliação da toxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade não foi encontrada na literatura disponível e consultada até presente data para este IFAV.

4. Dados clínicos

4.1. Farmacologia clínica

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

Dados não encontrados

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

Dados não encontrados

4.2. Eficácia clínica

Dados não encontrados

4.2.1. Estudos de dose resposta

Dados não encontrados

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

Uma pesquisa teve como objetivo estabelecer a segurança e a dose de fase II recomendada de uma formulação mucoadesiva contendo curcuminoides e *B. pilosa*, chamada no estudo de FITOPROT, para a prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimiorradioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Trinta participantes adultos saudáveis foram randomizados em dois grupos que receberam concentrações pré-estabelecidas do colutório, estes foram o grupo 1 (FITOPROT A - formulação mucoadesiva contendo 10 mg/mL de extrato de curcuminoides mais 20% v/v de extrato de *Bidens pilosa* L.) e grupo 2 (FITOPROT B - formulação mucoadesiva contendo 20 mg/mL de extrato de curcuminoides, mais 40% v/v de extrato de *Bidens pilosa* L.). Os participantes enxaguaram

a boca com FITOPROT, três vezes ao dia, por dez dias consecutivos. Nenhum participante apresentou sinais de toxicidade ou desconforto inaceitável e/ou reações adversas (CTCAE v5.0), com parâmetros laboratoriais e clínicos em condições normais. Os efeitos colaterais observados foram de baixa intensidade e pigmentação temporária da mucosa/superfície dental (n=7) e sensibilidade dentária (n=4), que desapareceram após o término do uso da formulação. Não foram observados efeitos genotóxicos celulares significativos ($p>0,05$), e as frequências de micronúcleos não foram alteradas ($p>0,05$). Os ensaios bioquímicos não revelaram níveis alterados de mieloperoxidase ($p=0,2268$), malondialdeído ($p=0,1188$) e óxido nítrico ($p=0,5709$), e não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de citocinas pró-inflamatórias ($p>0,05$) (SANTOS FILHO *et al.*, 2018).

Para avaliar o efeito antidiabético de *B. pilosa*, um estudo utilizou catorze voluntários cuja glicemia era superior a 126 mg/dL divididos em dois grupos. O grupo 1 (6 voluntários) consumiu apenas a formulação de *B. pilosa* (probetacell) por via oral na dose de 400 mg por 3 a 7 meses. O outro grupo (8 voluntários) tomou medicamento antidiabético mais a formulação de *B. pilosa*. Suas amostras de sangue foram coletadas antes e após o tratamento. Primeiro, foi avaliado o efeito benéfico da *B. pilosa* em indivíduos com diabetes tipo 2. Foi verificado que aqueles que tomaram apenas as formulações de *B. pilosa* tiveram níveis de glicose no sangue em jejum de 201,7 e 123,3 respectivamente, antes e após o tratamento com formulação de *B. pilosa*. Da mesma forma, os diabéticos tinham HbA1c (hemoglobina glicada) com níveis de 9,1 mg/dL e 7,2 mg/dL, respectivamente, antes e após o tratamento com a formulação de *B. pilosa*. O HOMA-IR e o HOMA- β são comumente usados para avaliar resistência à insulina e função das células β . O tratamento com a formulação de *B. pilosa* potencializou o nível de insulina em pessoas saudáveis Além disso, aqueles que só tomavam antidiabéticos e a formulação de *B. pilosa* tinha níveis de glicose no sangue em jejum de 220 mg/dL e 150 mg/dL, respectivamente, antes e depois da combinação do tratamento. Também foi avaliada a segurança da formulação em 7 voluntários sem diabetes por 900 dias, descobrindo que a formulação de *B. pilosa* não mostrou efeitos adversos. Além disso, metais pesados (As, Pb, Cd e Hg) e 251 pesticidas na formulação de *B. pilosa* usados no estudo foram determinados e suas concentrações estavam abaixo do limite de detecção. Foi sugerido que *B. pilosa* em 400 mg não tem toxicidade perceptível (LAI *et al.*, 2015).

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

Não foram encontrados estudos em populações especiais como crianças, idosos, gestantes e lactentes.

4.4. Conclusões gerais sobre a farmacologia e a eficácia clínica

Não foram encontrados estudos clínicos com as preparações tradicionais (extrato alcoólico ou aquoso, infuso ou decocto). Dessa forma, o uso de preparações farmacêuticas com os IFAV citados de *B. pilosa* para uso oral ou tópico não é amparado por evidências clínicas.

Duas formulações contendo *B. pilosa*, em estudo de fase II estão presentes na literatura. O primeiro se refere a uma formulação para uso oral para a prevenção da mucosite oral (SANTOS FILHO *et al.*, 2018). Não foi observado toxicidade, genotoxicidade, e os efeitos colaterais foram considerados de baixa intensidade. O segundo também é para uso oral e utilizado para diabetes tipo 2. Neste, não foi apresentado muitos efeitos adversos, e foi sugerido que uma dose de 400 mg de *B. pilosa* não possui toxicidade perceptível.

Não foram encontrados estudos em populações especiais como crianças, idosos, gestantes e lactentes.

5. Segurança/Farmacovigilância clínica

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

Dados não encontrados

Quadro 15. Visão geral dos estudos clínicos de segurança com *Bidens pilosa*

Tipo	Estudo	Produto(s) teste	Número de sujeitos	Critérios de inclusão	Referência	Reações adversas
<p>Estabelecer a segurança e a dose de fase II recomendada de uma formulação mucoadesiva contendo curcuminoides e <i>B. pilosa</i>, chamada no estudo de FITOPROT.</p>	<p>Estudo de fase II randomizado</p>	<p>Os participantes enxaguaram a boca com FITOPROT, três vezes ao dia, por dez dias consecutivos. O grupo 1 (FITOPROT A - formulação mucoadesiva contendo 10mg/mL de extrato de curcuminóides mais 20% v/v de extrato de <i>Bidens pilosa</i> L.) e grupo 2 (FITOPROT B - formulação mucoadesiva contendo 20mg/mL de extrato de curcuminoides, mais 40% v/v de extrato de <i>Bidens pilosa</i> L.).</p>	<p>Trinta adultos saudáveis que foram randomizados em dois grupos 1 (FITOPROT A - formulação mucoadesiva contendo 10mg/mL de extrato de curcuminóides mais 20% v/v de extrato de <i>Bidens pilosa</i> L.) e grupo 2 (FITOPROT B - formulação mucoadesiva contendo 20mg/mL de extrato de curcuminoides, mais 40% v/v de extrato de <i>Bidens pilosa</i> L.).</p>	<p>18–65 anos de idade; sem uso prévio de medicamentos; função adequada da medula óssea (contagem de glóbulos brancos 4.500–11.000/mm³, contagem de neutrófilos 1,800–7,700/mm³, contagem de plaquetas 150.000–400.000/mm³, e hemoglobina 12,8–17,8 g/dL); função hepática adequada (aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) <2,0 vezes o limite superior do normal); função renal adequada (ureia 10–40 mg/dL, creatinina 0,60–1,30 mg/dL, ácido úrico 3,0–7,0 mg/dL); nível glicêmico adequado (glicemia 70–99 mg/dL); função cardíaca adequada (frequências cardíacas normais em repouso variam de 60 a 100 bpm); oral adequado ingestão e saúde (índices gengivais e placa padrão), e os participantes foram convidados a se abster provenientes do consumo de alimentos contendo os</p>	<p>(SANTOS FILHO <i>et al.</i>, 2018)</p>	<p>Nenhum voluntário experimentou toxicidade ou desconforto inaceitável e/ou reações adversas. Dois participantes que usaram FITOPROT A e dois que usaram FITOPROT B relataram sensibilidade dentária. Pigmentação temporária da superfície dentária foi observada em dois participantes que usaram FITOPROT A e em cinco participantes que usaram FITOPROT B. Apenas um participante de cada grupo experimentou náuseas relatadas do dia 3 ao dia 6 de uso de FITOPROT. A avaliação hematológica de um participante que usou FITOPROT B</p>

				extratos vegetais examinados durante o período do estudo.		detectou trombocitopenia, e outro participante do mesmo grupo apresentou hiperglicemia.
Avaliação do efeito de uma formulação de <i>B. pilosa</i> no nível de glicose, insulina e hemoglobina glicolisada no sangue em indivíduos em jejum.	Estudo de fase II randomizado	Os participantes foram divididos em dois grupos, o grupo um (6 voluntários) consumiu apenas a formulação de <i>B. pilosa</i> (probetacell) por via oral na dose de 400 mg por 3 a 7 meses. O outro grupo (8 voluntários) tomou medicamento antidiabético mais a formulação de <i>B. pilosa</i> .	O estudo utilizou catorze voluntários cuja glicemia foi superior a 126 mg/dL e dividiu esses em dois grupos.	Foi escolhido catorze voluntário, cuja glicemia em jejum foi superior a 126 mg/dL e/ou cuja glicemia prandial 2 h após a refeição foi superior a 200 mg/dL.	(LAI <i>et al.</i> , 2015)	Neste trabalho, dados clínicos sugerem que <i>B. pilosa</i> em 400 mg, por dia, não apresenta toxicidade perceptível, sendo assim a formulação não teve efeitos colaterais óbvios.

5.2. Exposição ao paciente

5.3. Eventos adversos, eventos adversos graves e óbitos

5.4. Achados laboratoriais

5.5. Segurança em populações e situações especiais

5.5.1. Uso em crianças e adolescentes

Dados não disponíveis

5.5.2. Contraindicações

Dados não disponíveis

5.5.3. Advertências e precauções especiais de uso

Dados não disponíveis

5.5.4. Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

Dados não disponíveis

5.5.5. Fertilidade, gravidez e lactação

Dados não disponíveis

5.5.6. Overdose

Dados não disponíveis

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

Dados não disponíveis

5.5.8. Segurança em outras situações especiais

Dados não disponíveis

5.6. Conclusões gerais sobre segurança clínica

A literatura técnico-científica utilizada para elaboração deste relatório não descreve completamente os derivados/IFAV utilizados conforme solicitado na RDC 26/2014.

Além disso, não há dados clínicos disponíveis e os estudos não-clínicos não apresentam dados de genotoxicidade solicitados na RDC 26/2014 para seu enquadramento como produto tradicional fitoterápico. Apesar do longo histórico de uso, as avaliações sobre a farmacologia e a toxicidade são escassas. Testes sobre carcinogenicidade também não foram descritos na literatura consultada. A grande maioria da literatura consultada somente reproduz publicações e resultados anteriores. Dessa forma, o uso das preparações vegetais infusão, decocção de folhas de *B. pilosa* não é amparado por dados técnico-científicos que embasem sua segurança e eficácia.

Considerando-se que são classificadas como de registros simplificado apenas as espécies sobre as quais já se tem amplo conhecimento na literatura técnico-científica de sua segurança e eficácia, com base no levantamento realizado, não pode ser feita recomendação de derivados de *Bidens pilosa* para o registro simplificado de fitoterápico.

5. CONCLUSÃO

A partir dos dados encontrados na literatura até aqui, *Bidens pilosa* L. é considerada uma planta com atividade hepatoprotetora, antimicrobiana, digestiva, anti-inflamatória, anti-lipidêmica, hipoglicemiante, analgésica, probiótica, citotóxica, antitumoral, alelopática, nematicida, anti-parasitária, antioxidante, de inibição enzimática, dentre outras atividades que sugerem que o vegetal possui uma extensa área de pesquisa para caracterizar suas propriedades farmacológicas. Tais atividades biológicas foram manifestadas, principalmente, na forma de extratos alcoólicos, aquosos, decoctos e infusões. A planta possui uso tradicional há mais de 100 anos. Há relatos do uso tradicional para o tratamento de icterícia, inflamações, como cicatrizante, tratamento para doença reumática, tratamento da cólera e úlceras, para uso dermatológico como antibacteriano, antifúngico e antisséptico. Também é utilizado para problemas hepáticos, diuréticos, depurativos, diabetes, disenteria, verminose, amigdalite, faringite, como cicatrizante, para inflamações da boca e garganta, como antisséptico, bronquite, doença reumática, colecistite, alergia, tosse, infecção uterina e vaginal. A planta possui uma rica composição química de compostos graxos, fenólicos, triterpenoides e esteroides. A literatura sugere que tais elementos são os principais responsáveis pelas propriedades farmacológicas da planta.

Os estudos presentes no relatório revelam que a infusão e decocto, extratos alcóolico e aquoso e as folhas como sendo os derivados vegetais, extratos e droga vegetal mais utilizados da planta. Apesar de estar descrito no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2021), o uso de extrato aquoso (por infusão) de *B. pilosa*, e em artigos científicos o uso da forma farmacêutica infusão e decocto estarem também descrita, a comprovação científica relatada sobre segurança e eficácia destas duas formas farmacêutica ainda é escassa na literatura consultada. Além disso, na maioria das referências citadas não foi apresentado informações suficientes para caracterizar os derivados/insumos ativos utilizados, como também, não foram encontradas três referências por cada derivado/insumo ativo específico, conforme solicitado na RDC 26/2014 (ANVISA, 2014).

Em relação aos extratos alcóolico e aquoso das folhas de *B. pilosa*, os dados não clínicos presentes na literatura corroboram o uso tradicional como hepatoprotetor, antimicrobiano, com ação digestiva, antiinflamatório, hipoglicemiante, analgésico, citotóxico, antiparasitário, antioxidante, e com atividade enzimática. A atividade antimicrobiana merece destaque por possuir uma grande quantidade de estudos (AJANAKU *et al.*, 2018; CHUKWUJEKWU E *et al.*, 2017; CRUZ CARRILLO; RODRÍGUEZ;

RODRÍGUEZ, 2010; FALOWO; OLADUNMOYE, 2018; GEISSBERGER; SÉQUIN, 1991; KOUITCHEU MABEKU; EYOUM BILLE; NGUEPI, 2016; LAWAL *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2018; MTAMBO *et al.*, 2019; OLUYELE *et al.*, 2020; OWOYEMI; OLADUNMOYE, 2017; SHANDUKANI *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2017).

Não foram encontrados estudos clínicos com as preparações tradicionais (extrato alcohólico ou aquoso, infuso ou decocto). Dessa forma, o uso de preparações farmacêuticas com os IFAV citados de *B. pilosa* para uso oral ou tópico não é amparado por evidências clínicas.

Além disso, não há dados clínicos disponíveis e os estudos não-clínicos não apresentam dados de genotoxicidade solicitados na RDC 26/2014 para seu enquadramento como produto tradicional fitoterápico. Apesar do longo histórico de uso, as avaliações sobre a farmacologia e a toxicidade são escassas. Testes sobre carcinogenicidade também não foram descritos na literatura consultada. A grande maioria da literatura consultada somente reproduz publicações e resultados anteriores. Ademais, os dados não disponibilizam informações sobre o uso seguro em pacientes com doenças renais e cardíacas severas e não foram encontrados estudos em populações especiais como crianças, idosos, gestantes e lactentes.

Dessa forma, o uso das preparações vegetais infusão, decocção de folhas de *B. pilosa* não é amparado por dados técnico-científicos que embasem sua segurança e eficácia. Considerando-se que são classificadas como de registros simplificado apenas as espécies sobre as quais já se tem amplo conhecimento na literatura técnico-científica de sua segurança e eficácia, com base no levantamento realizado, não pode ser feita recomendação de derivados de *Bidens pilosa* para o registro simplificado de fitoterápicos.

CONCLUSÃO

Esse trabalho refere-se à avaliação de derivados vegetais de *Bidens pilosa* como candidatos para desenvolvimento de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF) ou Medicamentos Fitoterápicos, de acordo com critérios da Anvisa.

Mesmo levando em consideração o longo período de utilização dessa espécie como medicinal e os resultados obtidos nos estudos disponíveis na literatura, é necessária uma maior investigação para avaliar aspectos toxicológicos, conjunto de indicações e perfil de segurança, e assim seguir para estudos em humanos.

6. LISTA DE REFERÊNCIAS

1. ABDEL-GHANY, Rasha Hassan; BARAKAT, Waleed Mohammed; SHAHAT, Abdelaaty Abdelaziz; ABD-ALLAH, Walid El-Sayed; ALI, Elzahraa Atef. *In vitro* and *in vivo* hepatoprotective activity of extracts of aerial parts of *Bidens pilosa* L (Asteraceae). **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, [S. l.], v. 15, n. 11, p. 2371, 2016. DOI: 10.4314/tjpr.v15i11.11. Disponível em: <http://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/149169>.
2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico/2022-fffb2-versao-13-mai-2022.pdf>.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da diretoria colegiada - RDC no 14, de 31 de março de 2010**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, 2010.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais **fitoterápicos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília: ANVISA, 2014. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29200>.
5. AJAGUN-OGUNLEYE, Mulkah O.; TIRWOMWE, Michael; MITAKI, Ruth Nyaboke; EJEKWUMADU, John Nnamdi; KASOZI, Keneth Iceland; PANTOGLOU, Julia; MBIYDZENYUY, Elvis Ngala; MITAKI, Nancy Bonareri. Hypoglycemic and High Dosage Effects of *Bidens pilosa* in Type-1 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Mellitus**, [S. l.], v. 05, n. 03, p. 146–154, 2015. DOI: 10.4236/jdm.2015.53018. Disponível em: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/jdm.2015.53018>.
6. AJANAKU, Christiana O.; ECHEME, Johnbull O.; MORDI, Raphael C.; AJANI, Olayinka O.; OKERE, Daniel U.; KAYODE, Abolanle A. Antimicrobial and GC-MS Analyses of Stem and Root Extracts of *Bidens pilosa* Linn. **Oriental Journal of Chemistry**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 839–848, 2019. DOI: 10.13005/ojc/350247. Disponível em: <http://www.orientjchem.org/vol35no2/antimicrobial-and-gc-ms-analyses-of-stem-and-root-extracts-of-bidens-pilosa-linn/>.
7. AJANAKU, Christiana; ECHEME, Johnbull; MORDI, Raphael; BOLADE, Oladotun; OKOYE, Stella; JONATHAN, Hassana; EJILUDE, Oluwaseun. In-vitro antibacterial, phytochemical, antimycobacterial activities and gc-ms analyses of *Bidens pilosa* leaf extract. **Journal of microbiology, biotechnology and food sciences**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 721–725, 2018. DOI: 10.15414/jmbfs.2018.8.1.721-725. Disponível em: <https://office2.jmbfs.org/index.php/JMBFS/article/view/8756>.
8. AJITOMI, Atsushi; TABA, Satoshi; AJITOMI, Yoshino; KINJO, Misa;; SEKINE, Ken-taro. Efficacy of a Simple Formulation Composed of Nematode-Trapping Fungi and *Bidens pilosa* var. *radiata* Scherff Aqueous Extracts (BPE) for Controlling the Southern Root-Knot Nematode. **Microbes and Environments**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 4–9, 2018. DOI: 10.1264/jsme2.ME17110. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsme2/33/1/33_ME17110/_article.
9. ALICE, Cecilia Ballvé; SIQUEIRA, Norma Clóris Saraiva De; MENTZ, Lilian Auler; SILVA, Gilberto Antonio De Assis Brasil e; JOSÉ, Karla Fabres Deud. **Plantas medicinais de uso popular: atlas farmacognóstico**. Canoas: Editora da

- ULBRA, 1995.
10. ALONSO, Jorge. **Tratado de fitofármacos y nutracéuticos**. Buenos Aires: Corpus, 2004.
 11. AMARAL, A.V.C.; PARENTE, L.M.L.; CONCEIÇÃO, E.C.; PAULA, J.R.; CUNHA, L.C.; COSTA, A.P.A.; OLIVEIRA, L.s.; BENATTI, L.A.T.; FIORAVANTI, M.C.s.. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) cultivated in Brazil on acute liver disease in dogs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [S.L.], v. 72, n. 4, p. 1248-1257, ago. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-11168>.
 12. AMARAL, Ana Cláudia F.; RODRIGUES, Angelo Giovani; RIBEIRO, João Estevam Giunti; SANTOS, Marize Girão Dos; JUNIOR, Nilton Luz Netto. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Ministério da Saúde, 2006.
 13. ARRÚA, Rosa Luisa Gegen De; ZÁRATE, Claudia Isabel Céspedes De; GONZÁLEZ, Yenny Patricia; ZALEMA, Germán González; ROJAS, Gloria Elizabeth Delmás De; GARCÍA, Mirtha Graciela González De. **Catalago ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay**. Asunción: Facultad de Ciencias Químicas -Una e Agencia de Cooperación Internacional del Japón, 2011.
 14. ÁVILA, Paulo Henrique Marcelino *et al.* Mucoadhesive formulation of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) reduces intestinal injury from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice. **Toxicology Reports**, [S. l.], v. 2, p. 563–573, 2015. DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.03.003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214750015000359>.
 15. BALLARD, Robert. *Bidens pilosa* Complex (Asteraceae) in North and Central America. **American Journal of Botany**, [S. l.], v. 73, n. 10, p. 1452, 1986. DOI: 10.2307/2443850. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.1537-2197.1986.tb10891.x>.
 16. BILANDA, Danielle Claude; DZEUFUET, Paul Désiré D.; KOUAKEP, Léontine; ABOUBAKAR, Bibi Farouck O.; TEDONG, Léonard; KAMTCHOUING, Pierre;; DIMO, Théophile. *Bidens pilosa* Ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 479, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1972-0. Disponível em: <http://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1972-0>.
 17. BORGES, C. C.; MATOS, T. F.; MOREIRA, J.; ROSSATO, A. E.; ZANETTE, V. C.; AMARAL, P. A. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): traditional use in a community of southern Brazil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 34–40, 2013. DOI: 10.1590/S1516-05722013000100004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722013000100004&lng=en&tlng=en.
 18. BRANDÃO, M. G.; KRETTLI, A.; SOARES, L. S.; NERY, C. G.; MARINUZZI, H. 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**, [S. l.], v. 57, n. 2, p. 131–138, 1997. DOI: 10.1016/S0378-8741(97)00060-3. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874197000603>.
 19. BRASIL. **Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

20. BRASIL. **Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf.
21. BRASIL. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. Brasília: Ministério Da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf.
22. BRASIL. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf.
23. BRASIL. **Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_18.pdf.
24. BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENISUS)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/pnpmf/ppnpmf/renisus>.
25. BRASIL. **Seminário nacional de plantas medicinais, fitoterápicos e assistência farmacêutica**. 2003. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-26659>.
26. CHANG, Cicero Lee-Tian; YANG, Cheng-Ying; MUTHAMILSELVAN, Thangarasu; YANG, Wen-Chin. Field trial of medicinal plant, *Bidens pilosa*, against eimeriosis in broilers. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 24692, 2016. b. DOI: 10.1038/srep24692. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep24692>.
27. CHANG, Jung-San; CHIANG, Lien-Chai; CHEN, Chi-Chain; LIU, Li-Teh; WANG, Kuo-Chih; LIN, Chun-Ching. Antileukemic Activity of *Bidens pilosa* L. var. minor (Blume) Sherff and *Houttuynia cordata* Thunb. **The American Journal of Chinese Medicine**, [S. l.], v. 29, n. 02, p. 303–312, 2001. DOI: 10.1142/S0192415X01000320. Disponível em: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X01000320>.
28. CHANG, Shu-Lin; CHIANG, Yi-Ming; CHANG, Cicero Lee-Tian; YEH, Hsu-Hua; SHYUR, Lie-Fen; KUO, Yueh-Hsiung; WU, Tung-Kung; YANG, Wen-Chin. Flavonoids, centaurein and centaureidin, from *Bidens pilosa*, stimulate IFN- γ expression. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 112, n. 2, p. 232–236, 2007. DOI: 10.1016/j.jep.2007.03.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874107001249>.
29. CHEN, Yan; LUO, Jianguang; ZHANG, Qian; KONG, Lingyi. Identification of active substances for dually modulating the renin–angiotensin system in *Bidens pilosa* by liquid chromatography–mass spectrometry–based chemometrics. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 21, p. 201–211, 2016. DOI: 10.1016/j.jff.2015.12.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615006155>.
30. CHIANG, Lien-Chai; CHANG, Jung-San; CHEN, Chi-Chain; NG, Lean-Teik; LIN, Chun-Ching. Anti- Herpes Simplex Virus Activity of *Bidens pilosa* and *Houttuynia cordata*. **The American Journal of Chinese Medicine**, [S. l.], v. 31, n. 03, p. 355–362, 2003. DOI: 10.1142/S0192415X03001090. Disponível em: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X03001090>.
31. CHIANG, Yi-Ming; CHANG, Cicero Lee-Tian; CHANG, Shu-Lin; YANG, Wen-

- Chin; SHYUR, Lie-Fen. Cytopiloyne, a novel polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, functions as a T helper cell modulator. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 110, n. 3, p. 532–538, 2007. DOI: 10.1016/j.jep.2006.10.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874106005228>.
32. CHIANG, Yi-Ming; CHUANG, Da-Yung; WANG, Sheng-Yang; KUO, Yueh-Hsiung; TSAI, Pi-Wen; SHYUR, Lie-Fen. Metabolite profiling and chemopreventive bioactivity of plant extracts from *Bidens pilosa*. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 95, n. 2–3, p. 409–419, 2004. DOI: 10.1016/j.jep.2004.08.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874104003812>.
33. CHIEN, Shih-Chang *et al.* Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 70, n. 10, p. 1246–1254, 2009. DOI: 10.1016/j.phytochem.2009.07.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942209002854>.
34. CHRISTOFFOLETI, P. J. Análise comparativa do crescimento de biótipos de picão-preto (*Bidens pilosa*) resistente e suscetível aos herbicidas inibidores da ALS. **Planta Daninha**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 75–83, 2001. DOI: 10.1590/S0100-83582001000100009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-83582001000100009&lng=pt&tlng=pt.
35. CHUKWUJEKWU E, Joseph Obiezu *et al.* In vitro Antibacterial Efficacy of *Bidens pilosa*, *Ageratum conyzoides* and *Ocimum suave* Extracts against HIV/AIDS Patients' Oral Bacteria in South-Western Uganda. **Pharmacology & Pharmacy**, [S. l.], v. 08, n. 09, p. 306–323, 2017. DOI: 10.4236/pp.2017.89023. Disponível em: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/pp.2017.89023>.
36. CHUNG, Chih-Yao; YANG, Wen-Chin; LIANG, Chih-Lung; LIU, Hsien-Yueh; LAI, Shih-Kai; CHANG, Cicero Lee-Tian. Cytopiloyne, a polyacetylenic glucoside from *Bidens pilosa*, acts as a novel anticandidal agent via regulation of macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 184, p. 72–80, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2016.02.036. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874116300800>.
37. CONCEIÇÃO, Moacir. **As plantas medicinais no ano 2000**. Brasília: Editerra, 1987.
38. CORRÊA JÚNIOR, Cirino; MING, Lin Chau; SCHEFFER, Marianne Christina. **Cultivo de Plantas Medicinais Condimentares e Aromáticas**. 2. ed. Jaboticabal: Unesp, 1994.
39. CORRÊA, Anderson Domingues; SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo; QUINTAS, Luis Eduardo M. **Plantas Medicinais- do cultivo à terapêutica**. 2. ed. Petrópolis: Editora Vozes, 1998.
40. COSTA, D. P. C.; LIMA, V. M.; BERTO, B.; FELICIANO, G. D.; BORBA, H. R. Avaliação da atividade anti-helmíntica de extratos aquosos de *Bidens pilosa* L. na eliminação de *Vampirolepis nana* (Von Siebold, 1952) Spasskii, 1954. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, [S. l.], 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/264896166_Avaliacao_da_atividade_anti_helmintica_de_extratos_aquosos_de_Bidens_pilosa_L_na Eliminacao_de_Vampirolepis_nana_Von_Siebold_1952_Spasskii_1954.
41. COSTA, Ronaldo de Jesus; DINIZ, Andréa; MANTOVANI, Mário Sérgio;

- JORDÃO, Berenice Quinzani. In vitro study of mutagenic potential of *Bidens pilosa* Linné and *Mikania glomerata* Sprengel using the comet and micronucleus assays. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 118, n. 1, p. 86–93, 2008. DOI: 10.1016/j.jep.2008.03.014.
42. CRUZ CARRILLO, Anastasia; RODRÍGUEZ, Natalia; RODRÍGUEZ, Carlos Eduardo. Evaluación in vitro del efecto antibacteriano de los extractos de *Bidens pilosa*, *Lantana camara*, *Schinus molle* y *Silybum marianum*. **Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 117–124, 2010. DOI: 10.31910/rudca.v13.n2.2010.738. Disponível em: <https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/article/view/738>.
43. CRUZ, Mari Gema De La. **Plantas Medicinais de Mato Grosso - A farmacopéia popular dos raizeiros**. Cuiabá: Carlini e Caniato, 2008.
44. DAMASCENO, Camila Mahara Dias; DANTAS, Milla Gabriela Belarmino; PIO, Isabel Dielle Souza Lima; FONTANA, André Paviotti; FARIA, Marcelo Domingues De; ALMEIDA, Jackson Roberto Guedes da Silva. Estudo etnofarmacológico de plantas medicinais utilizadas em instituição de saúde holística na cidade de Petrolina-PE. **Revista Baiana de Saúde Pública**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 612–626, 2019. DOI: 10.22278/2318-2660.2019., v. 43, n. 3. a2927. Disponível em: <https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/2927>.
45. DIEAMANT, Gustavo *et al.* Antiageing Mechanisms of a Standardized Supercritical CO₂ Preparation of Black Jack (*Bidens pilosa* L.) in Human Fibroblasts and Skin Fragments. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2015, p. 1–11, 2015. DOI: 10.1155/2015/280529. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/280529/>.
46. EZEONWUMELU, Joseph Obiezu Chukwujekwu *et al.* Analgesic Appraisal of *Bidens pilosa* (Asteraceae) Leaf Extracts Used in Management of Oral Lesion Pain in HIV/AIDS Patients in Rodents. **Pharmacology & Pharmacy**, [S. l.], v. 09, n. 06, p. 175–192, 2018. DOI: 10.4236/pp.2018.96014. Disponível em: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/pp.2018.96014>.
47. FALOWO, D.; OLADUNMOYE, M. Antibacterial Activity of *Bidens pilosa* Extracts on *Escherichia coli* O157: H7 Isolated from Apparently Healthy Individuals. **Asian Journal of Medicine and Health**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 1–10, 2018. DOI: 10.9734/AJMAH/2018/34516. Disponível em: <https://journalajmah.com/index.php/AJMAH/article/view/26>.
48. GBASHI, Sefater; NJOBEH, Patrick; STEENKAMP, Paul; TUTU, Hlanganani; MADALA, Ntakadzeni. The effect of temperature and methanol–water mixture on pressurized hot water extraction (PHWE) of anti-HIV analogues from *Bidens pilosa*. **Chemistry Central Journal**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 37, 2016. DOI: 10.1186/s13065-016-0182-z. Disponível em: <https://bmccchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13065-016-0182-z>.
49. GBASHI, Sefeter; NJOBEH, Patrick; STEENKAMP, Paul; MADALA, Ntakadzeni. Pressurized hot water extraction and chemometric fingerprinting of flavonoids from *Bidens pilosa* by UPLC-tandem mass spectrometry. **CyTA - Journal of Food**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 171–180, 2017. DOI: 10.1080/19476337.2016.1230151. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19476337.2016.1230151>.
50. GEISSBERGER, Peter; SÉQUIN, Urs. Constituents of *Bidens pilosa* L.: Do the components found so far explain the use of this plant in traditional medicine? **Acta Tropica**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 251–261, 1991. DOI: 10.1016/0001-706X(91)90013-A. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0001706X9190013A>.

51. GILBERT, Benjamin; ALVES, Lúcio Ferreira; FAVORETO, Rita de Fátima. **Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II.** [s.l.] : Editora FIOCRUZ, 2022. DOI: 10.7476/9786557081778. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/p7jsg>.
52. GILBERT, Benjamin; ALVES, Lucio Ferreira; FAVORETO, Rita. *Bidens pilosa* L. Asteraceae (Compositae; subfamília Heliantheae). **Revista Fitos.**, [S. l.], v. 8, 2013.
53. GIRÃO, M.; RODRIGUES, A. G. **Diagnóstico situacional de programas estaduais e municipais de fitoterapia.** Ministério Da Saúde, 2005.
54. GNAGNE, Arthur Stephane; COULIBALY, Kiyinlma; FOFIE, N'Guessan Bra Yvette; BENE, Kouadio; ZIRIHI, Guede Noel. Hypoglycemic Potential of Aqueous Extracts of *Ageratum Conyzoides* L., *Anthocleista Djalonenensis* A. Chev. and *Bidens pilosa* L., Three Plants from the Ivorian Pharmacopoeia. **European Scientific Journal**, **ESJ**, [S. l.], v. 14, n. 12, p. 360, 2018. DOI: 10.19044/esj.2018.v14n12p360. Disponível em: <http://eujournal.org/index.php/esj/article/view/10795>.
55. GUARIM NETO, Germano. **Plantas utilizads na medicina popular do Estado de Mato Grosso.** Brasília: Ministério a Ciência e Tecnologia, 1987.
56. GUEVARA, Charisse Pearl B.; GARCIA, Melanie M. Ethnobotanical Practices of Matigsalug Tribe on Medicinal Plants at Barangay Baganihan, Marilog District, Davao City. **Journal of Complementary and Alternative Medical Research**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 1–14, 2018. DOI: 10.9734/JOCAMR/2018/43031. Disponível em: <https://journaljocamr.com/index.php/JOCAMR/article/view/107>.
57. GUPTA, Mahabir P. **Plantas medicinales iberoamericanas.** Bogotá: Convênio Andres Bello, 2008.
58. HSU, Yi-Jou; LEE, Tsung-Han; CHANG, Cicero Lee-Tian; HUANG, Yuh-Ting; YANG, Wen-Chin. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 122, n. 2, p. 379–383, 2009. DOI: 10.1016/j.jep.2008.12.027. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874108006697>.
59. KADIRI, M.; OJEWUMI, A. W.; AGBOOLA, D. A.; ADEKUNLE, M. F. Ethnobotanical survey of plants used in the management of diabetes mellitus in abeokuta, nigeria. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 13–23, 2015. DOI: 10.22270/jddt.v5i3.1142. Disponível em: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/1142>.
60. KHAN, M. R.; KIHARA, M.; OMOLOSO, A. D. Anti-microbial activity of *Bidens pilosa*, *Bischofia javanica*, *Elmerillia papuana* and *Sigesbekia orientalis*. **Fitoterapia**, [S. l.], v. 72, n. 6, p. 662–665, 2001. DOI: 10.1016/S0367-326X(01)00261-1. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X01002611>.
61. KHANAL, Dharma Prasad; RANA, Rupa; RAUT, Bechan; DHAKAL, Rabindra Prasad. Phytochemical Screening, Biological Studies and GC-MS Analysis of Extract of *Biden pilosa* L. **Journal of Manmohan Memorial Institute of Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 79–93, 2019. DOI: 10.3126/jmmihs.v5i1.24076. Disponível em: <https://www.nepjol.info/index.php/JMMIHS/article/view/24076>.
62. KHOZA, B. S.; GBASHI, S.; STEENKAMP, P. A.; NJOBEH, P. B.; MADALA, N. E. Identification of hydroxylcinnamoyl tartaric acid esters in *Bidens pilosa* by UPLC-tandem mass spectrometry. **South African Journal of Botany**, [S. l.], v. 103, p. 95–100, 2016. DOI: 10.1016/j.sajb.2015.08.018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254629915004123>.

63. KINUPP, Valdely Ferreira; LORENZI, Harri. **Plantas alimentícias não convencionais (PANC) no Brasil - guia de identificação, aspectos nutricionais e receitas ilustradas**. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2014.
64. KOUITCHEU MABEKU, Laure brigitte; EYOUM BILLE, Bertrand; NGUEPI, Eveline. In Vitro and In Vivo Anti- Helicobacter Activities of *Eryngium foetidum* (Apiaceae), *Bidens pilosa* (Asteraceae), and *Galinsoga ciliata* (Asteraceae) against *Helicobacter pylori*. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2016, p. 1–7, 2016. DOI: 10.1155/2016/2171032. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2171032/>.
65. KVIECINSKI, Maicon Roberto; FELIPE, Karina Bettega; SCHOENFELDER, Tatiana; LEMOS WIESE, Luiz Paulo de; ROSSI, Maria Helena; GONÇALEZ, Edlayne; FELICIO, Joana D'arc; FILHO, Danilo Wilhelm; PEDROSA, Rozangela Curi. Study of the antitumor potential of *Bidens pilosa* (Asteraceae) used in Brazilian folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 117, n. 1, p. 69–75, 2008. DOI: 10.1016/j.jep.2008.01.017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874108000421>.
66. LAI, Bun-Yueh; CHEN, Tzung-Yan; HUANG, Shou-Hsien; KUO, Tien-Fen; CHANG, Ting-Hsiang; CHIANG, Chih-Kang; YANG, Meng-Ting; CHANG, Cicero Lee-Tian. *Bidens pilosa* Formulation Improves Blood Homeostasis and β - Cell Function in Men: A Pilot Study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2015, p. 1–5, 2015. DOI: 10.1155/2015/832314. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/832314/>.
67. LAWAL, Oladipupo; AMISU, Kehinde; AKINYEMI, Segun; SANNI, Adetayo; SIMELANE, Mthokozisi; MOSA, Rebamang; OPOKU, Andy. In vitro Antibacterial Activity of Aqueous Extracts of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) from Nigeria. **British Microbiology Research Journal**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 525–531, 2015. DOI: 10.9734/BMRJ/2015/17900. Disponível em: <https://journalmrji.com/index.php/MRJI/article/view/542>.
68. LIANG, Xianrui; XU, Qiao. Separation and identification of phenolic compounds in *Bidens pilosa* L. by ultra high performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, [S. l.], v. 39, n. 10, p. 1853–1862, 2016. DOI: 10.1002/jssc.201600017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jssc.201600017>.
69. LIANG, Yu-Chuan; LIN, Chuan-Ju; YANG, Cheng-Ying; CHEN, Yung-Hsiang; YANG, Meng-Ting; CHOU, Fu-Shiuan; YANG, Wen-Chin; CHANG, Cicero Lee-Tian. Toxicity study of *Bidens pilosa* in animals. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 150–157, 2020. DOI: 10.1016/j.jtcme.2019.04.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2225411019300136>.
70. LIANG, Yu-Chuan; YANG, Meng-Ting; LIN, Chuan-Ju; CHANG, Cicero Lee-Tian;; YANG, Wen-Chin. *Bidens pilosa* and its active compound inhibit adipogenesis and lipid accumulation via down_modulation of the C/EBP and PPAR γ pathways. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 6, p. 2485-, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep24285>.
71. LIMA, C.; CUNICO, M.; MIGUEL, O.; MIGUEL, M. Efeito dos extratos de duas plantas medicinais do gênero *Bidens* sobre o crescimento de plântulas de *Lactuca sativa* L. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 83–87, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277216624_Efeito_dos_extratos_de_duas

- _plantas_medicinais_do_genero_Bidens_sobre_o_crescimento_de_plantulas_de_L
actuca_sativa_L.
72. LÓPEZ, Nelson Melgarejo; BUSTAMANTE, Guadalupe Álvarez; ABAD, Antonio Alonso. **Plantas Medicinales - Guia para su uso en la atención primaria de salud**. Rosario: Corpus, 2008.
 73. LORENZI, Harri; MATOS, Francisco José de Abreu. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA, 2008.
 74. LUCHETTII, L.; TEIXEIRA, D. F.; BARBI, N. S.; SILVA, A. J. R. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae). **Revista Fitos**, [S. l.], v. 4, 2009. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/97>.
 75. MACHADO, Marilene Junqueira; BRITO, Noelma Miranda De Santos; MASCARENHAS, Vânia De Jesus; SANTOS, Lavinia Dos. In vitro control of *Penicillium digitatum* with vegetable extract of *Bidens pilosa* L. **Rev text**, [S. l.], v. 11, n. 20, p. 42–55, 2018. Disponível em: <https://textura.emnuvens.com.br/textura/article/view/23/11>.
 76. MAKABIR, Gupta P. Especies vegetales promisorias de países del Convenio Andrés Bello. **Convenio Andrés Bello**, [S. l.], p. 567–8, 1990.
 77. MARTINS, Ernane Ronie; CASTRO, Daniel Melo De; CASTELLANI, Débora Cristina; DIAS, Jaqueline Evangelista. **Plantas Medicinais**. Viçosa: Imprensa universitária- Universidade Federal de Viçosa, 1995.
 78. MENTZ, L. A.; LUTZEMBERGER, L. C.; SCHENKEL, E. P. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul: Notas sobre a obra de D'Avila (1910). **Caderno de Farmácia**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 25–48, 1997. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/268412569_Da_flora_medicinal_do_Rio_Grande_do_Sul_Notas_sobre_a_obra_de_D'Avila_1910.
 79. MESA, Juan Tomás Roig y. **Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba**. Havana.
 80. MIGUEL, Marilis Dallarmi; MIGUEL, Obdulio Gomes. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. 1. ed. São Paulo.
 81. MOTA, Caroline Martins; SANTIAGO, Fernanda Maria; CARDOSO, Mariana de Resende Damas; ROSTKOWSKA, Cristina; DE OLIVEIRA, Taísa Carrijo; SILVA, Deise Aparecida de Oliveira; PIROVANI, Carlos Priminho; MINEO, Tiago Wilson Patriarca; MINEO, José Roberto. Acetonic Fraction of *Bidens pilosa* Enriched for Maturase K Is Able to Control Cerebral Parasite Burden in Mice Experimentally Infected With *Toxoplasma gondii*. **Frontiers in Veterinary Science**, [S. l.], v. 6, 2019. DOI: 10.3389/fvets.2019.00055. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2019.00055/full>.
 82. MOYO, S. M.; SEREM, J. C.; BESTER, M. J.; MAVUMENGWANA, V.; KAYITESI, E. Influence of boiling and subsequent phases of digestion on the phenolic content, bioaccessibility, and bioactivity of *Bidens pilosa* (Blackjack) leafy vegetable. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 311, p. 126023, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.126023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814619321661>.
 83. MTAMBO, S. E.; KRISHNA, S. B. N.; SERSHEN; GOVENDER, P. Physico-chemical, antimicrobial and anticancer properties of silver nanoparticles synthesised from organ-specific extracts of *Bidens pilosa* L. **South African Journal of Botany**, [S. l.], v. 126, p. 196–206, 2019. DOI: 10.1016/j.sajb.2019.07.046. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254629918323664>.

84. MWENDE MWANIKI, Lilian. Evaluation of Trypanocidal Activity of *Bidens pilosa* and *Physalis peruviana* Against *Trypanosoma brucei rhodesiense*. **American Journal of Laboratory Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 69, 2017. DOI: 10.11648/j.ajlm.20170204.15. Disponível em: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo?journalid=235&doi=10.11648/j.ajlm.20170204.15>.
85. NADIA, Noumedem Anangmo Christelle *et al.* In vitro Antiplasmodial Activity and Cytotoxicity of Extracts and Fractions of *Bidens pilosa*. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 61, 2017. Disponível em: <https://www.alliedacademies.org/articles/in-vitro-antiplasmodial-activity-and-cytotoxicity-of-extracts-and-fractions-of-bidens-pilosa.pdf>.
86. NGUTA, Joseph Mwanzia; APPIAH-OPONG, Regina; NYARKO, Alexander K.; YEBOAH-MANU, Dorothy; ADDO, Phyllis G. A. Medicinal plants used to treat TB in Ghana. **International Journal of Mycobacteriology**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 116–123, 2015. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2015.02.003. Disponível em: <http://www.ijmyco.org/article.asp?issn=2212-5531;year=2015;volume=4;issue=2;spage=116;epage=123;aulast=Nguta>.
87. NJUME, Collise; GQAZA, Bomkazi M.; ROZANI, Carina; GODUKA, Nomalungelo I. Studies on bioactivity and secondary metabolites of crude extracts of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): A medicinal plant used in the Transkei region of South Africa. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 877–885, 2016. Disponível em: https://applications.emro.who.int/imemrf/Pak_J_Pharm_Sci/Pak_J_Pharm_Sci_2016_29_3_877_885.pdf.
88. OCHENG, Francis; BWANGA, Freddie; JOLOBA, Moses; SOFTRATA, Abier; AZEEM, Muhammad; PÜTSEP, Katrin; BORG-KARLSON, Anna-Karin; OBUA, Celestino; GUSTAFSSON, Anders. Essential Oils from Ugandan Aromatic Medicinal Plants: Chemical Composition and Growth Inhibitory Effects on Oral Pathogens. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2015, p. 1–10, 2015. DOI: 10.1155/2015/230832. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/230832/>.
89. OLIVEIRA, F.; ANDRADE-NETO, V.; KRETTLI, A.; BRANDÃO, M. G. New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 39–42, 2004. DOI: 10.1016/j.jep.2004.03.026. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874104001187>.
90. OLIVIER, Tene Tcheghebe; FRANCIS, Ngouafong Tatong; JACKSON, Seukep Armel; JUSTIN, Kamga; JUSTIN, Nenwa. Ethnobotanic survey of medicinal plants used for malaria therapy in western Cameroon. **Journal of Medicinal Plants Studies**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 248–258, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/304059083_Ethnobotanic_survey_of_medicinal_plants_used_for_malaria_therapy_in_western_Cameroon.
91. OLUYELE, Olumide; FALOWO, D. E.; OLADUNMOYE, M. K.; OWOYEMI, O. O.; OLOTU, E. J. Effects of *Bidens pilosa* (L) Extract on Haematological Parameters of Swiss Albino Rats Orogastrically Dosed with *Escherichia coli* O157:H7. **European Journal of Medical and Health Sciences**, [S. l.], v. 2, n. 2, 2020. DOI: 10.24018/ejmed.2020.2.2.236. Disponível em: <https://ej-med.org/index.php/ejmed/article/view/236>.
92. OMS. **Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional**. Hong Kong:

- Organización Mundial de la Salud, 2013. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf;jsessionid=7FA5E1FE9863475CFBEBD452320CCC36?sequence=1.
93. OWOYEMI, Oluwole O.; OLADUNMOYE, Muftau K. Phytochemical Screening and Antibacterial Activities of *Bidens pilosa* L. and *Tridax procumbens* L. on Skin Pathogens. **International Journal of Modern Biology and Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 24–26, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326981849_Phytochemical_Screening_and_Antibacterial_Activities_of_Bidens_pilosa_L_and_Tridax_procumbens_L_on_Skin_Pathogens.
 94. PANIZZA, Sérgio Tinoco; VEIGA, Rogério Da Silva; ALMEIDA, Mariana Côrrea. **Uso Tradicional de Plantas medicinais e Fitoterápicos**. São Luís: Conbrafito, 2012.
 95. PEREIRA, Rachel L.; IBRAHIM, Tereza; LUCCHETTI, Leonardo; DA SILVA, Antonio Jorge R.; DE MORAES, Vera Lucia Gonçalves. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from *Bidens pilosa* L. **Immunopharmacology**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 31–37, 1999. DOI: 10.1016/S0162-3109(99)00039-9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162310999000399>.
 96. PEREIRA, Zefa Valdivina; MUSSURY, Rosilda Mara; ALMEIDA, Aparecida Barbosa De; SANGALLI, Andréia. Medicinal plants used by Ponta Porã community, Mato Grosso do Sul State. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, [S. l.], v. 31, n. 3, 2009. DOI: 10.4025/actasciobiolsci.v31i3.3206. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciBiolSci/article/view/3206>.
 97. PLANTAMED. [s.d.]. Disponível em: https://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Bidens_pilosa.htm. Acesso em: 12 dez. 2022.
 98. POZHARITSKAYA, O. N.; SHIKOV, A. N.; MAKAROVA, M. N.; KOSMAN, V. M.; FAUSTOVA, N. M.; TESAKOVA, S. V.; MAKAROV, V. G.; GALAMBOSI, B. Anti-inflammatory activity of a HPLC-fingerprinted aqueous infusion of aerial part of *Bidens tripartita* L. **Phytomedicine**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 463–468, 2010. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.08.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711309002025>.
 99. REFLORA. **Reflora-plantas do Brasil**. 2022. Disponível em: <https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/listaBrasil/ConsultaPublicaUC/BemVindoConsultaPublicaConsultar.do?invalidatePageControlCounter=1&idsFilhosAlgas=%5B2%5D&idsFilhosFungos=%5B1%2C11%2C10%5D&lingua=&grupo=6&familia=null&genero=&especie=&autor=&nomeVernacul>. Acesso em: 23 mar. 2021.
 100. SÁ, Rafaela Damasceno; SILVA, Felipe Ribeiro Da; RANDAU, Karina Perrelli. Caracterização farmacobotânica de *Bidens pilosa* L. **Journal of Environmental Analysis and Progress**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 349–357, 2017. DOI: 10.24221/jeap.2.3.2017.1375.349-357. Disponível em: <http://www.journals.ufrpe.br/index.php/JEAP/article/view/1375>.
 101. SANOSSI, Faouziath; AHISSOU, Hyacinthe; DANSI, Myriame; HOUNKONNOU, Bernice; AGRE, Paterne; DANSI, Alexandre. Ethnobotanical investigation of three traditional leafy vegetables [*Alternanthera sessilis* (L.) DC. *Bidens pilosa* L. *Launaea taraxacifolia* Willd.] widely consumed in southern and central Benin. **J. Bio. & Env. Sci.**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 187–198, 2015. Disponível em: Ethnobotanical investigation of three traditional leafy vegetables [*Alternanthera*

- sessilis (L.) DC. *Bidens pilosa* L. Launaea taraxacifolia Willd.] widely consumed in southern and central Benin.
102. SANTOS FILHO, Edvande Xavier dos; ARANTES, Diego Antonio Costa; LEITE, Angélica Ferreira Oton; BATISTA, Aline Carvalho; MENDONÇA, Elismauro Francisco de; MARRETO, Ricardo Neves; NAVES, Letícia Nasser; LIMA, Eliana Martins;; VALADARES, Marize Campos. 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**, [S. l.], v. 291, p. 228–236, 2018.
 103. SHANDUKANI, Pfarelo Daphney; TSHIDINO, Shonisani Cathphonia; MASOKO, Peter; MOGANEDI, Kgabo Maureen. 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 and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 171, 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2230-9. Disponível em: <https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-018-2230-9>.
 104. SHEN, Yiwei *et al.* Anticancer effect of petroleum ether extract from *Bidens pilosa* L and its constituent's analysis by GC-MS. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 217, p. 126–133, 2018. DOI: 10.1016/j.jep.2018.02.019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874117330155>.
 105. SILVA, Maria Pessoa Da; BARBOSA, Felipe Sousa Queiroz; BARROS, Roseli Farias Melo De. Estudo taxonômico e etnobotânico sobre a família Asteraceae (Dumortier) em uma comunidade rural no Nordeste do Brasil. **Gaia Scientia**, [S. l.], v. Volume Esp, p. 110–123, 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/gaia/article/view/22426>.
 106. SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira; MENTZ, Lilian Auler; SCHENKEL, Eloir Paulo; IRGANG, Bruno Edgar; STEHMANN, João Renato. **Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul**. 1. ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 1986.
 107. SINGH, Garima; PASSSARI, Ajit Kumar; SINGH, Pratibha; LEO, Vincent Vineeth; SUBBARAYAN, Sarathbabu; KUMAR, Brijesh; SINGH, Bhim Pratap; LALHLENMAWIA, Hauzel; KUMAR, Nachimuthu Senthil. Pharmacological potential of *Bidens pilosa* L. and determination of bioactive compounds using UHPLC-QqQLIT-MS/MS and GC/MS. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2000-0>. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2000-0>.
 108. STANSKI, Carin; NOGUEIRA, Melissa Koch Fernandes de Souza; LUZ, Cynthia Fernandes Pinto Da. Palinologia de espécies de Asteraceae de utilidade medicinal para a região dos Campos Gerais, Ponta Grossa, PR, Brasil. **Hoehnea**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 349–360, 2016. DOI: 10.1590/2236-8906-19/2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2236-89062016000300349&lng=pt&tlng=pt.
 109. STAR, Maria Julia Verde; ALVAREZ, Claudia Felix; MARTINEZ, Pedro Cesar Cantu; CARDENAS, Azucena Oranday. Hypoglycemic Activity of *Bidens pilosa* and Chrome Picolinate as Coadjutant. **Chronicle of Bioresource Management**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 012–015, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317434081_Hypoglycemic_Activity_of_

- Bidens_pilosa_and_Chrome_Picolinate_as_Coadjutant.
110. TAYLOR, Leslie. **Herbal secrets of the rainforest - the healing power of over 50 medicinal plants you should know about.** [s.l.] : Prima health, 1998.
 111. TRÓPICOS. **tropicos.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.tropicos.org/home>. Acesso em: 16 jun. 2022.
 112. UNIÃO EUROPEIA (UE). **Agência Nacional de Medicamentos (EMA).** 1995. Disponível em: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_pt. Acesso em: 19 dez. 2022.
 113. VAN NGUYEN THIEN, Truong; HUYNH, Vi Ha Thi; VO, Loan Kieu Thi; TRAN, Nhan Trong; LUONG, Thuat My; LE, Tho Huu; DUC, Toan Phan; THAT, Quang Ton. Two new compounds and α -glucosidase inhibitors from the leaves of *Bidens pilosa* L. **Phytochemistry Letters**, [S. l.], v. 20, p. 119–122, 2017. DOI: 10.1016/j.phytol.2017.04.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1874390017300903>.
 114. VERMA, R. S.; PADALIA, R. C.; GOSWAMI, Prakash; VERMA, S. K.; CHAUHAN, Amit; DAROKAR, M. P. Chemical Composition and Antibacterial Activity of *Bidens pilosa*. **Chemistry of Natural Compounds**, [S. l.], v. 52, n. 2, p. 340–341, 2016. DOI: 10.1007/s10600-016-1638-z. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10600-016-1638-z>.
 115. WANG, Gong-Wu; CAO, Jun; WANG, Xiao-Qin. Effects of ethanol extract from *Bidens pilosa* L. on spontaneous activity, learning and memory in aged rats. **Experimental Gerontology**, [S. l.], v. 125, p. 110651, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556519301573>.
 116. WANG, Jia; YANG Hui; LIN, Zhong-Wen; SUN, Han-Dong. Flavonoids from *Bidens pilosa* var. radiata. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 46, n. 7, p. 1275–1278, 1997. DOI: 10.1016/S0031-9422(97)80026-X. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003194229780026X>.
 117. WHO. Primary Health Care: report of the International. Conference on PHC, Alma-Ata, USSR, Geneva: World Health Organization. sept., 1978. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_alma_ata.pdf.
 118. YANG, Hsin-Ling *et al.* Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 44, n. 9, p. 1513–1521, 2006. DOI: 10.1016/j.fct.2006.04.006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691506000925>.
 119. YANG, W. C.; TIEN, Y. J.; CHUNG, C. Y.; CHEN, Y. C.; CHIOU, W. H.; HSU, S. Y.; LIU, H. Y.; LIANG, C. L.; CHANG, C. L. T. Effect of *Bidens pilosa* on infection and drug resistance of Eimeria in chickens. **Research in Veterinary Science**, [S. l.], v. 98, p. 74–81, 2015. a. DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.11.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034528814003038>.
 120. YANG, WC; *et al.* Anti-coccidial properties and mechanisms of an edible herb, *Bidens pilosa*, and its active compounds for coccidiosis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 9, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/331376316_Anti-coccidial_properties_and_mechanisms_of_an_edible_herb_Bidens_pilosa_and_its_active_compounds_for_coccidiosis.
 121. YANG, WC; TIEN, YJ; CHUNG, CY; CHEN, YC; CHIOU, WH; HSU, SY; LIU, H. Y.; LIANG, C. L.; CHANG, C. L. Effect of *Bidens pilosa* on infection and drug resistance of Eimeria in chickens. **Research in Veterinary Science**, [S. l.], v.

- 98, p. 74–81, 2015. b. DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.11.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034528814003038>.
122. YANG, Wen-Chin; CHANG, Lee-Tian; LIANG, Yu-Chuan. Beneficial effect of *Bidens pilosa* on fat decrease and muscle increase. **Academia Sinica**, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/6e/8f/e7/70c0bcf3a7aa6a/US10632165.pdf>.
123. YI, Jun; WU, Jian-Guo; WU, Yan-Bin; PENG, Wei. Antioxidant and Anti-proliferative Activities of Flavonoids from *Bidens pilosa* L var *radiata* Sch Bip. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 341, 2016. DOI: 10.4314/tjpr.v15i2.17. Disponível em: <http://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/131537>.
124. YUAN, Li-Ping; CHEN, Fei-Hu; LING, Lu; DOU, Peng-Fei; BO, Hu; ZHONG, Ming-Mei; XIA, Li-Juan. Protective effects of total flavonoids of *Bidens pilosa* L. (TFB) on animal liver injury and liver fibrosis. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 116, n. 3, p. 539–546, 2008. DOI: 10.1016/j.jep.2008.01.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874108000147>.
125. ZHANG, Chuanwei; LI, Kai; YANG, Zichao; WANG, Yuliang; SI, Haipeng. The Effect of the Aqueous Extract of *Bidens pilosa* L. on Androgen Deficiency Dry Eye in Rats. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 266–277, 2016. DOI: 10.1159/000445622. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/445622>.