

**MILEFÓLIO (*Achillea millefolium*)**

*Gleiciane Adrielli Souza Guinho  
Gustavo Henrique da Silva  
Alexandre Muller Z. da Silva Leite  
Analúcia Guedes Silveira Cabral  
Risonildo Pereira Cordeiro*

**INTRODUÇÃO**

Historicamente, os produtos minerais, vegetais e animais foram fundamentais para a área da saúde. Falando das plantas medicinais, a contribuição de medicamentos fitoterápicos e novos fármacos marcou o reino vegetal como o maior para o desenvolvimento de medicamentos (Brasil, 2012). Visto tais contribuições, diversas plantas já foram utilizadas de forma empírica e/ou científica para fins medicinais. Entre elas está a espécie *Achillea millefolium*, componente da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - ReniSUS (Brasil, 2009).

De acordo com o *National Center for Biotechnology Information - NCBI Taxonomy* (2023), a mesma está classificada taxonomicamente em: Viridiplantae (reino), Streptophyta (filo), Magnoliopsida (classe), Asterales (ordem), Asteraceae (família), *Achillea* (gênero) e *Achillea millefolium* (espécie). Ainda conta com quatro sub-espécies catalogadas: *borealis*, *ceretana*, *millefolium* e *sudetica*. Seu gênero compreende mais de 130 espécies de ervas perenes da Europa à Ásia, que crescem em climas temperados e habitats secos ou semi-secos (Si *et al.*, 2006).

Etimologicamente, sabe-se que o gênero *Achillea* remete a história de um antigo uso desta planta pelo guerreiro troiano Aquiles, presente na mitologia grega, como remédio para cicatrização de feridas. Os mais antigos registros escritos do uso da espécie *A. millefolium* na tradição médica são de Plínio e Dioscórides, datando o primeiro século d.C. Contudo, os botânicos acreditam que seu uso popular deve ter precedido tais registros acadêmicos, fato que se deve à disseminação de tradições oral e empiricamente (Al, Gopalakrishnan e Venkatesalu, 2017).

Popularmente, é conhecida como “Milefólio”, “Mil-Folhas”, “Aquiléia”, “Atroveran”, “Erva-de-Carpinteiro”, “Macelão”, “Milefólio-em-Ramas”, “Mil-em-Rama”, “Mil-Folhada” e outros. No que se refere às suas características botânicas, consiste em uma planta herbácea perene, ereta, rizomatosa e entouceirada, podendo alcançar até 50 cm de altura. Suas folhas têm de 5 a 8 cm de comprimento, sendo compostas finamente pinadas. Possui flores brancas, em capítulos reunidos em uma panícula terminal (Akram *et al.*, 2013; Lorenzi e Matos, 2008).

Pela beleza de suas flores, é registrado seu uso ornamental. Além dele, a erva é aplicada na medicina tradicional, com uso externo no tratamento de contusões, hemorróidas, doenças

de pele, dores e feridas. Ainda é considerada diurética, anti-inflamatória e antiespasmódica, sendo direcionada no trato de febre, infecções das vias respiratórias superiores, astenia, flatulência, dispepsia e diarreia (Corrêa, Siqueira-Batista e Quintas, 1998; Boorhem *et al.*, 1999; Bown, 1995).

De acordo com o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, elaborado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2021), a preparação extemporânea da droga vegetal rasurada deve ser feita por infusão, durante 10 a 15 minutos, utilizando-se de 2 a 4 g das partes aéreas em 250 mL de água. É recomendada para uso adulto e pediátrico acima de 12 anos, podendo auxiliar no alívio de sintomas decorrentes da dismenorreia leve e pequenas lesões cutâneas locais e superficiais, além de outras indicações (Brasil, 2021).

## COMPONENTES QUÍMICOS ATIVOS

Compondo quimicamente a *A. millefolium* tem-se diversos componentes, podendo ser citados os fenóis estaquidrina, pirocatecol, adenina, ésteres metílicos de ácido caprílico-linolênico e undecilênico, e os ácidos carboxílico, salicílico, mandélico e clorogênico. Os ácidos 3,4-dicafeoilquínico, 3,5-dicafeoilquínico e ácido 4,5-dicafeoilquínico, e fitoesteróis, como o  $\beta$ -sitosterol, também a compõem. Além destes, alcalóides como a aquileína, betaína, betonicina, colina, trigonelina e moscatina foram identificados (Ali, Gopalakrishnan e Venkatesalu, 2017; Benetis *et al.*, 2008; Setzer *et al.*, 2018; Chandler, Hooper e Harvey, 1982).

Quanto aos flavonoides, podem ser citados a artemetina, casticina, quercetina, centaureidina, apigenina O-acetil-hexosídeo, apigenina, apigenina 4-O-glicosídeo, apigenina-7-O-glicosídeo, luteolina, luteolina-3',7-di-O-glicosídeo, luteolina-7-O-glicosídeo, luteolina 4-O-glicosídeo, rutina, resveratrol, kaempferol, flavonol, morina, miricetina, naringina, e naringenina. A presença de lactonas sesquiterpênicas como a aquilicina, aquilina,  $\alpha$ -peroxiachifólida, leucodina, milefina, milefoide e proazulenos, também foram relatadas (Ali, Gopalakrishnan e Venkatesalu, 2017; Agnihotri *et al.*, 2005; Setzer *et al.*, 2018; Benetis *et al.*, 2008; Chandler, Hooper e Harvey, 1982).

Dentre os sesquiterpenóides descritos na espécie, estão o sesquiterpeno lactona éster A, éster B e lactona-diol, paulitina, isopaulatina, psilostaquiina C, desacetilmatricarina e sintenina; bem como os ácidos aquimílicos A, B e C, millefina, e milefolida. Os esteróis incluem  $\beta$ -sitosterol, estigmasterol, campesterol e colesterol, enquanto os triterpenos identificados são  $\alpha$ -amirina,  $\beta$ -amirina, taraxasterol e pseudo-taraxasterol (Ali, Gopalakrishnan e Venkatesalu, 2017; Csupor-Löffler *et al.*, 2009).

São citados ainda sesquiterpenos oxigenados, tais como o viridiflorol, 10-epi-yudesmol e selin-11-en-4 $\alpha$ -ol, óxidos de bisabolol e cariofileno, nerolidol, eudesmol, espatulenol e óxido de bisabolona (Ali, Gopalakrishnan e Venkatesalu, 2017). Tem-se ainda os ácidos graxos linoleico, oleico e palmítico; e orgânicos: oxálico e fumárico. Açúcares como a

frutose, glicose, rafinose, sacarose e trealose; cumarinas, taninos (condensados e hidrolisáveis) e vitamina B9 foram qualificados (Dias *et al.*, 2013; Dias *et al.*, 2016; WHO, 2005).

No que se refere ao óleo essencial, são componentes o acetato de  $\alpha$ -terpinila,  $\alpha$ -bisabolol,  $\beta$ -cariofileno, p-cimeno,  $\alpha$ -copaeno,  $\delta$  e  $\gamma$ -cadineno,  $\alpha$  e  $\beta$ -pineno,  $\alpha$ -terpineol,  $\alpha$ -tujeno,  $\beta$ -tujona,  $\alpha$ -terpinoleno,  $\gamma$ -terpineno, 1,8-cineol, 2-pentil-furano, artemísia cetona e acetato de trans-crisantenila. Outrossim, aparecem a cânfora, linalol, hexanal, isomentona, limoneno, pinocarvona, acetato de bornila, terpinen-4-ol, mirtenol, acetato de sabinila, borneol, piperitona, cis-crisantenol, óxido de cariofileno, ácido decanóico e camazuleno; entre outros. Sabe-se ainda que tal composição pode variar conforme fatores genéticos e condições ambientais do vegetal (Öztürk, Kirci e Demirci, 2023).

## **PROPRIEDADES BIOATIVAS**

### **Efeito Antimicrobiano e Antiparasitário**

O extrato do vegetal apresenta atividade antimicrobiana expressiva, especialmente contra a *Salmonella typhimurium*, constatada por meio de testes utilizando os extratos de suas flores frente aos microrganismos *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus lactis* (Frey e Meyers, 2010). Além disso, atividades antimaláricas foram relatadas no estudo de Murnigsih *et al.* (2005) sendo ela uma das seis espécies, dentre as 24 testadas para uso tradicional contra a doença, a exibirem forte atividade inibitória (Murnigsih *et al.*, 2005).

Por sua vez, o óleo essencial (OE) apresentou atividade antifúngica (Falconieri *et al.*, 2011), antileishmaniose (Santos *et al.*, 2010) e antibacteriana, quando aplicado contra disenteria por *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhimurium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, sendo para estes dois últimos mais expressiva (Mazandarani, Mirdeilami e Pessarakli, 2013).

### **Efeito Anti-inflamatório**

A partir de estudos *in vitro*, os extratos aquosos de *A. millefolium* manifestaram redução dos níveis dos linfócitos Th1 e Th17 (Jonsdottir *et al.*, 2011), além de inibir a ação de enzimas proteolíticas (Benedek *et al.*, 2007); demonstrando, assim, atividade potencialmente anti-inflamatória. Quanto às investigações *in vivo*, observa-se sua efetividade para terapia da encefalomielite autoimune experimental (modelo animal para estudo da esclerose múltipla), a partir da redução da inflamação e lesões desmielinizantes (Vazirinejad *et al.*, 2014).

### **Efeito Antiespermatogênico, Antiestrogênico e Antifertilidade**

Contini *et al.* (2020) constatou, por meio de pesquisa *in vitro*, atividade antiestrogênica relevante dos OE de *Helichrysum italicum*, *Salvia somalensis* e *A. millefolium*. (Contini *et al.*, 2020). O Miléfólio apresentou, a partir do seu extrato, potencial antifertilidade reversível, na dose de 400 mg/kg (Baggio *et al.*, 2016). Seus extratos etanólico e hidroalcoólicos também demonstraram competência antiespermatogênica quando aplicados em camundongos (Montanari e Holder, 1998).

#### Efeito Antinociceptivo

Seu efeito antinociceptivo foi investigado em modelos murinos submetidos ao teste de nocicepção (neurogênica e anti-inflamatória) induzido por formalina, pré-tratados com os extratos vegetais encapsulados. Com isso, foi notado que os extratos, possivelmente por interação em receptores opióides, sinergismo à ação antinociceptiva (Hassanzadeh-Kiabi *et al.*, 2018). Em estudo realizado por Pires *et al.* (2009), a planta também demonstra atividade antinociceptiva (leve) *in vivo* através dos seus extratos (Pires *et al.*, 2009).

#### Efeito Antioxidante, Antitumoral e Cicatrizante

O extrato metanólico do Miléfólio apresenta atividade antioxidante (Petlevski *et al.*, 2003; Vitalini *et al.*, 2011) e antitumoral (Lin *et al.*, 2002; Dias *et al.*, 2013; Belscak-Cvitanovic *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2018; Mouhid *et al.*, 2018). Por cultura em monocamada de fibroblastos de pele humana incubados com extrato vegetal do miléfólio, após análise da proliferação, constatou-se estimulação, crescimento celular e ação cicatrizante, especialmente nas concentrações de 6,25 a 25 mg/mL do extrato (Ghobadian *et al.*, 2015). Um estudo parecido, realizado por Allahverdi *et al.* (2018) constatou atividade cicatrizante do creme a 10% de *A. millefolium* (Allahverdi *et al.*, 2018).

#### Efeito Ansiolítico

Ao teste do extrato aquoso das flores do Miléfólio em fêmeas perpassando por diferentes fases do ciclo estral, foram identificados efeitos ansiolíticos da planta (Molina-Hernandez *et al.*, 2004). Outra pesquisa *in vivo*, realizada por Baretta *et al.* (2012) a partir da administração do extrato hidroalcoólico suas partes aéreas (folhas), demonstrou que a planta exibe efeitos capazes de diminuir a ansiedade, com resultados positivos para o modelo animal (camundongo) (Baretta *et al.*, 2012).

#### Efeito Antitérmico, Espasmogênico e Gastroprotetor

O efeito gastroprotetor de *A. millefolium* foi observado na pesquisa de Cavalcanti *et al.* (2006). Sua ação espasmogênica, que estimula esvaziamento gástrico, foi demonstrada por Borrelli *et al.* (2012). Ademais, os extratos vegetais do vegetal em questão apresentam, de

acordo com Ajaz *et al.* (2019), promissora atividade antipirética, especialmente quando utilizados na dose de 500 mg/kg (Cavalcanti *et al.*, 2006; Borrelli *et al.*, 2012; Ajaz *et al.*, 2019).

#### Efeito Cardiovascular

Niazmand e Saberi (2010), a partir da investigação *in vivo* dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos no coração de modelos animais (camundongos) do extrato aquoso e etanólico do Milefólio; obtiveram resultados inotrópicos e cronotrópicos negativos (mais expressivo) no coração durante a infusão. Assim, investiga-se a possibilidade de induzir potenciais ações no sistema cardiovascular a partir do uso da planta (Niazmand e Saberi, 2010).

Uma pesquisa realizada por Khan e Gilani (2011) indicou que o Milefólio exibe efeitos hipotensores, broncodilatadores e inibitórios cardiovasculares, justificando, dessa maneira, seu uso popular para problemas como hipertensão e asma (Khan e Gilani, 2011). Ainda em modelos animais normotensos (ratos) submetidos à administração do extrato etanólico das folhas do vegetal, constatou-se significativa atividade hipotensora (De Souza *et al.*, 2011).

Testes *in vitro* utilizando células do músculo liso vascular de ratos, incubadas com antagonista de receptores estrogênicos e extrato vegetal, identificaram atividade vasoprotetora após a análise da viabilidade celular (Dall'Acqua *et al.*, 2011). Além disso, foi identificado efeito vasorelaxante devido ao antagonismo dos receptores muscarínicos, a partir da análise da contratilidade muscular do músculo liso da traqueia de porquinhos-da-Índia incubados com o extrato do Milefólio, atropina, clorfeniramina, metacolina e propranolol (Feizpour *et al.*, 2013).

#### Efeito Hipoglicemiante, Hipolipemiante e Hepatoprotetor

Observou-se que a espécie ainda apresenta atividade hipoglicemiante, decorrente da inibição da atividade da enzima  $\alpha$ -glicosidase e estimulação da secreção de insulina (Chávez-Silva *et al.*, 2018). Em modelos murinos portadores de diabetes induzida, o tratamento com extrato etanólico liofilizado da planta apresentou potente atividade hipoglicemiante (Petlevski *et al.*, 2001).

Não obstante, em um estudo *in vivo* realizado por Rezaei *et al.* (2020) em ratos diabéticos tratados com o extrato hidroalcoólico do Milefólio, após análise do peso corporal e parâmetros bioquímicos, constatou atividade hipoglicemiante, hipolipemiante e hepatoprotetora (Rezaei *et al.*, 2020).

#### **INTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS**

A literatura menciona alterações relacionadas com compostos terpênicos e alguns outros, como artemetina e o pirocatecol, para com resultados de exames bioquímicos, como o aumento creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST); e

a alteração de ensaios de glicose que utilizam a reação de glicose oxidase-peroxidase, resultando em leituras falsamente elevadas de glicose (de Almeida, Silva e Pedroso, 2022).

Compostos como o ácido cafeico e ácido clorogênico, ambos compostos fenólicos, possuem grupos hidroxila ligados a anéis aromáticos, ou seja, são capazes de doar um átomo de hidrogênio ou elétron, convertendo o radical livre em uma molécula mais estável. Além de serem capazes de realizar quelatação de íons metálicos e inibir enzimas oxidativas. Desse modo, esses componentes podem interferir em exames de estresse oxidativo, como exame de dosagem de malondialdeído (MDA), dosagem de produtos de oxidação de proteínas (AOPPs) e dosagem de GSH e GSSG - glutathiona reduzida e oxidada, respectivamente (Orsolich *et al.*, 2020).

Outros integrantes, como os taninos condensados, polifenóis com capacidade de formar complexos e são mal absorvidos pelo corpo, podem interferir em exames de avaliação dos níveis de ferro sérico, zinco e cálcio. Além disso, pode haver elevação dos resultados em exames de creatinina sérica ou redução na taxa de filtração glomerular. Isso ocorre por conta da capacidade dos taninos, em doses elevadas e de modo prolongado, de gerar efeitos nefrotóxicos (Delimont, Haub e Lindshield, 2017).

O consumo de grandes quantidades de Milefólio pode reduzir a taxa de coagulação do sangue e, concomitantemente com medicamentos que retardam a coagulação, a chance de hematomas e sangramento pode ser aumentada (Distantea, Behzadb e Khalili, 2023). Nesse sentido, caso não seja interrompido seu uso antes da realização de exames hematológicos, pode haver alterações no resultado do teste de tempo de coagulação, como o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).

Há também evidências de que o vegetal tem capacidade anti-hipertensiva e vasorrelaxante, bem como de intensificar a eficácia dos efeitos de medicamentos usados para controle da pressão arterial. Tais efeitos se devem à presença de leucodina e aquilina. Devido a isso, seu uso não é recomendado quando simultâneo com medicamentos antiplaquetários, anti-hipertensivos, analgésicos, sedativos e barbitúricos (Distantea, Behzadb e Khalili, 2023). Assim, exames de medição da pressão arterial podem mostrar leituras mais baixas do que o esperado, especialmente se o paciente já estiver tomando medicamentos anti-hipertensivos.

Interações com a CYP, família que contém as principais enzimas para o metabolismo oxidativo de produtos farmacêuticos e outros xenobióticos, também foram relatadas. O camazuleno, composto presente na espécie, inibe quatro enzimas específicas do citocromo P450 humano (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4) e ainda interage com medicamentos que metabolizam essas enzimas, como estrogênios, estradiol, paracetamol, codeína, eritromicina, diazepam, ciclosporina (Distantea, Behzadb e Khalili, 2023). Desse modo, caso haja necessidade de investigação dos níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por essas enzimas, os resultados podem apresentar-se alterados.

## REFERÊNCIAS

AGNIHOTRI, V. K. *et al.* Chemical variability in the essential oil components of *Achillea millefolium* agg. from different Himalayan habitats (India). **Planta Med**, v. 71, n. 3, p. 280-283, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2005-837828>.

AJAZ, M. *et al.* Phytochemical screening and antipyretic effects of hydroalcoholic extracts of selected medicinal plants of Rawalakot, Azad Jammu and Kashmir in albino rats. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 2, p. 581-592, 2019. PMID: 31081770.

AKRAM, M. *et al.* Minireview on *Achillea millefolium* Linn. **The Journal of Membrane Biology**, v. 246, n. 9, p. 661-663, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9588-x>.

ALI, S. I.; GOPALAKRISHNAN, B.; VENKATESALU, V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. **Phytotherapy Research**, v. 31, p. 1140-1161, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5840>.

ALLAHVERDI, T. D. *et al.* Investigation of the effects of *Achillea millefolium* extract in diabetic rats with second-degree burns. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 31, n. 3, p. 973-978, 2018. PMID: 29731432.

BAGGIO, C. H. *et al.* Modulation of antioxidant systems by subchronic exposure to the aqueous extract of leaves from *Achillea millefolium* L. in rats. **Natural Product Research**, v. 30, n. 5, p. 613-615, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1030738>.

BARETTA, I. P. *et al.* Anxiolytic-like effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, n. 1, p. 46-54, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.047>.

BELSCAK-CVITANOVIC, A. *et al.* Phytochemical attributes of four conventionally extracted medicinal plants and cytotoxic evaluation of their extracts on human laryngeal carcinoma (HEp2) cells. **Journal of Medicinal Food**, v. 17, n. 2, p. 206-217, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0071>.

BENEDEK, B. *et al.* *Achillea millefolium* L. s.l. - is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 2, p. 312-317, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.014>.

BENETIS, R. *et al.* Variability of phenolic compounds in flowers of *Achillea millefolium* wild populations in Lithuania. **Medicina (Kaunas)**, v. 44, n. 10, p. 775-781, 2008.

BORRELLI, F. *et al.* Prokinetic effect of a standardized yarrow (*Achillea millefolium*) extract and its constituent choline: studies in the mouse and human stomach. **Neurogastroenterol Motil**, v. 24, n. 2, p. 164-171, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01827.x>.

BOORHEM, R. L. *et al.* **Segredos e Virtudes das Plantas Mediciniais**. Rio de Janeiro: Reader's Digest Brasil Ltda., 1999.

BOWN, D. **The Herb Society of América - Encyclopedia of Herbs & Their Uses**. Universidade de Michigan: Dorling Kindersley Publishing Inc., 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 1. ed. Brasília: Anvisa, 2021.

BRASIL. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

CAVALCANTI, A. M. *et al.* Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. after chronic treatment in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, n. 2, p. 277-284, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.011>.

CHANDLER, R; HOOPER, N.; HARVEY, M. J. Ethnobotany and phytochemistry of yarrow *Achillea millefolium*, compositae. **The New York Botanical Garden**, v. 36, n. 2, p. 203-223, 1982. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/4254376>.

CHÁVEZ-SILVA, F. *et al.* Antidiabetic effect of *Achillea millefolium* through multitarget interactions:  $\alpha$ -glucosidases inhibition, insulin sensitization and insulin secretagogue activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 1-7, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.005>.

CONTINI, A. *et al.* Assessing the cytotoxic/genotoxic activity and estrogenic/antiestrogenic potential of essential oils from seven aromatic plants. **Food and Chemical Toxicology**, v. 138, p. 1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111205>.

CORRÊA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, E. M. **Plantas Medicinais do cultivo à terapêutica**. 2. ed. Petrópolis: Editora Vozes, 1998.

CSUPOR-LÖFFLER, B. *et al.* Antiproliferative effect of flavonoids and sesquiterpenoids from *Achillea millefolium* s.l. on cultured human tumour cell lines. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 5, p. 672-676, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2697>.

DALL'ACQUA, S. *et al.* Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. **Phytomedicine**, v. 18, n. 12, p. 1031-1036, 2011. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.05.005.

DE ALMEIDA, G. F.; SILVA, D. C.; PEDROSO, R. dos S. Plantas medicinais e exames laboratoriais: interferências em resultados. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.29419>.

DE SOUZA, P. *et al.* Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in rats. **Phytomedicine**, v. 18, n. 10, p. 819-825, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.02.005>.

DIAS, M. I. *et al.* Chemical composition of wild and commercial *Achillea millefolium* L. and bioactivity of the methanolic extract, infusion and decoction. **Food Chemistry**, v. 141, n. 4, p. 4152-4160, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.018>.

DIAS, M. I. *et al.* Minerals and vitamin B9 in dried plants vs. infusions: assessing absorption dynamics of minerals by membrane dialysis tandem in vitro digestion. **Food Bioscience**, v. 13, p. 9-14, 2016.

DISTANTEA, B. F.; BEHZADB, G.; KHALILI, H. *Achillea millefolium*: Mechanism of action, pharmacokinetic, clinical drug-drug interactions and tolerability. **Heliyon**, v. 9, n. 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22841>.

FALCONIERI, D. *et al.* Chemical composition and biological activity of the volatile extracts of *Achillea millefolium*. **Natural Product Communications - Sage Journals**, v. 6, n. 10, p. 1527-1530, 2011.

FEIZPOUR, A. *et al.* The effect of hydro-ethanolic extract of *Achillea millefolium* on muscarinic receptors of guinea pig tracheal smooth muscle. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 45, n. 1, p. 13-17, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.106428>.

FREY, F. M.; MEYERS, R. Antibacterial activity of traditional medicinal plants used by Haudenosaunee peoples of New York State. **BMC Complement Altern Med**, v. 10, p. 1-10, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-64>.

GHOBIAN, Z. *et al.* *In vitro* evaluation of *Achillea millefolium* on the production and stimulation of human skin fibroblast cells (HFS-PI-16). **Medical Archives**, v. 69, n. 4, p. 212-217, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.212-217>.

HASSANZADEH-KIABI, F. *et al.* Antinociceptive synergistic interaction between *Achillea millefolium* and *Origanum vulgare* L. extract encapsulated in liposome in rat. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. 5, p. 994-1000, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1354303>.

JONSDOTTIR, G. *et al.* Aqueous extracts from *Menyanthes trifoliata* and *Achillea millefolium* affect maturation of human dendritic cells and their activation of allogeneic CD4+ T cells *in vitro*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n. 1, p. 88-93, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.04.006>.

KHAN, A. U.; GILANI, A. H. Blood pressure lowering, cardiovascular inhibitory and bronchodilatory actions of *Achillea millefolium*. **Phytotherapy Research**, v. 25, p. 577-583, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.3303>.

LIN, L. T. *et al.* *In vitro* anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. **Phytotherapy Research**, v. 16, n. 5, p. 440-444, 2002. DOI: 10.1002/ptr.937.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. de A. **Plantas medicinais no Brasil. Nativas e exóticas**. 2 ed. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008.

MAZANDARANI, M.; MIRDEILAMI, S. Z.; PESSARAKLI, M. Essential oil composition and antibacterial activity of *Achillea millefolium* L. from different regions in North east of Iran. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 16, p. 1063-1069, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5897/JMPR12.961>.

MOLINA-HERNANDEZ, M. *et al.* Anticonflict actions of aqueous extracts of flowers of *Achillea millefolium* L. vary according to the estrous cycle phases in Wistar rats. **Phytotherapy Research**, v. 18, n. 11, p. 915-920, 2004. DOI: 10.1002/ptr.1578.

MONTANARI, T.; HOLDER, J. E. de C. Antispermatic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. **Contraception**, v. 58, n. 5, p. 309-313, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00107-3](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00107-3).

MOUHID, L. *et al.* Identification of antitumoral agents against human pancreatic cancer cells from *Asteraceae* and *Lamiaceae* plant extracts. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2322-6>.

MURNIGSIH, T. *et al.* Evaluation of the inhibitory activities of the extracts of Indonesian traditional medicinal plants against *Plasmodium falciparum* and *Babesia gibsoni*. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 67, p. 829-831, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.67.829>.

NCBI, National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/taxonomy/13329/>.

NIAZMAND, S; SABERI, Z. The chronotropic and inotropic effects of aqueous–ethanolic extract of *Achillea millefolium* on rat's isolated heart. **Pharmacologyonline**, v. 3, p. 791–798, 2010.

ORSOLIC, N. *et al.* Natural Phenolic Acid, Product of the Honey Bee, for the Control of Oxidative Stress, Peritoneal Angiogenesis, and Tumor Growth in Mice. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. e5583, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25235583>.

ÖZTÜRK, G; KIRCI, D; DEMIRCI, B. Evaluation of volatile components of *Achillea millefolium* L. essential oil. **European Journal of Life Sciences**, v. 2 p. 125-130, 2023. DOI: <https://doi.org/10.55971/EJLS.1381369>.

PEREIRA, J. M. *et al.* *Achillea millefolium* L. hydroethanolic extract inhibits growth of human tumor cell lines by interfering with cell cycle and inducing apoptosis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 118, p. 635-644, 2018. DOI: 10.1016/j.fct.2018.06.006.

PETLEVSKI, R. *et al.* Effect of 'antidiabetis' herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 75, n. 2-3, p. 181-184, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00177-5](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00177-5).

PIRES, J. M. *et al.* Antinociceptive peripheral effect of *Achillea millefolium* L. and *Artemisia vulgaris* L.: both plants known popularly by brand names of analgesic drugs. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 2, p. 212-219, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2589>.

REZAEI, S. *et al.* Hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* improved blood glucose, liver enzymes and lipid profile compared to metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01228-4>.

SANTOS, A. O. *et al.* Antileishmanial activity of an essential oil from the leaves and flowers of *Achillea millefolium*. **Annals of tropical medicine and parasitology**, v. 104, p. 475-483, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1179/136485910x12786389891281>.

SETZER, W. N. *et al.* The phytochemistry of Cherokee aromatic medicinal plants. **Medicines (Basel)**, v. 5, n. 4, p. 121, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fmedicines5040121>.

SI, X. T. *et al.* Chemical constituents of the plants in the genus *Achillea*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 3, p. 1163-1118, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200690119>.

SOUSA, A. I. F. da S. Monografia da *Achillea millefolium*. - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. Lisboa, 2017.

VAZIRINEJAD, R. *et al.* Effect of aqueous extract of *Achillea millefolium* on the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 46, n. 3, p. 303-308, 2014. DOI: 10.4103/0253-7613.132168.

VITALINI, S. *et al.* Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity. **Acta Biochimica Polonica**, v. 58, n. 2, p. 203-209, 2011. PMID: 21503279.

WHO, World Health Organization. **Consultation on Selected Medicinal Plants**. 4 ed. Salerno-Paestum, Italy, 2005. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42052/9789241547055\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42052/9789241547055_eng.pdf).