

***Piper umbellatum* L. = *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.**

***Piper umbellatum* L. = *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.**

***Gilbert, B.; Favoreto, R.**

Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, NGBS/Far-Manguinhos/Fiocruz, Rua Comandante Guarany 447, Jacarepaguá, 22775-610, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

Este estudo se baseia na literatura convencional e científica, com o objetivo de compilar as informações relevantes à espécie *Piper umbellatum* L. [*Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.] relacionadas ao seu potencial medicinal, e como matéria-prima para produtos farmacêuticos e cosméticos.

Abstract

This study, based on both conventional and scientific literature, aims to compile the data that are relevant to the medicinal use of *Piper umbellatum* L. [*Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.] and as raw material for the manufacture of phytopharmaceutical products.

***Piper umbellatum* L. = *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.**

Parte usada

Folhas, caule e raízes.

Sinonímia

Heckeria umbellata (L.) Kunth., *Peperomia umbellata* (L.) Kunth. entre outros.

Nomes comuns

Pariparoba, caapeba, capeua, capeba, malvarisco, yerba Santa Maria (América Central), entre outros.

Espécies botânicas correlatas

Piper peltatum L. [*Pothomorphe peltata* (L.) Miq.], planta com os mesmos nomes comuns, como *P. umbellatum*, contém 4-nerolidilcatecol como componente importante do óleo essencial, fato que lhes confere propriedades farmacológicas semelhantes. *P. peltatum* se distingue pela inserção do pedúnculo na base inferior da folha enquanto a folha de *P. umbellatum* é cordata. A espécie *P. peltatum* é mais freqüente na

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

Amazônia enquanto *P. umbellatum* ocorre mais na Mata Atlântica.

História do uso medicinal

P. umbellatum é um dos componentes da panacéia brasileira, com o gênero *Pothomorphe* sendo descrito pela primeira vez no Brasil em um manuscrito de um desconhecido padre português, em 1766 (PEREIRA et al., 1996; SPONCHIADO JR et al., 2007). O “Diccionario de Medicina Popular” de Chernoviz, publicado originalmente em meados do século 19, cita a planta com seus usos em forma da infusão da raiz, administrada internamente, como estomáquico e nas ‘obstruções abdominais que sobrevêm depois das febres intermitentes’; e as folhas, ‘nos reumatismos’, aplicadas frescas sobre ‘logares doloridos e para curar as úlceras inveteradas’. Comenta os usos semelhantes de *P. peltatum* (CHERNOVIZ, 1996). O Dr. Alfredo da Matta, que clinicou em Manaus por volta de 1900, publicou a Flora Medica Brasiliense em 1912, na qual, sob o nome de capeua, informa que a infusão ou decocto das raízes de *P. umbellatum* são ‘bons nos casos de icterícia e febre hemoglobinúrica’. Cita também seu uso ‘desobstruente’. As folhas são ‘emolientes’ (MATTA, 2003).

Peckolt e Peckolt (1888, citados por BARDELLI et al., 2008) esclarecem que o uso interno de preparações das folhas e hastes, e não somente das raízes, é também tradicional.

Distribuição Geográfica

Ambas as espécies são reportadas de Brasil e América Central. No Brasil ambas ocorrem praticamente no país inteiro embora haja uma preponderância de *P. peltatum* na Amazônia e da *P. umbellatum* na Mata Atlântica (HOCKING, 1997; LORENZI; MATOS, 2008).

Descrição

Subarbusto ereto, de 1,0 a 2,5 m de altura, perene, muito ramificado, com hastes articuladas e providas de nodos bem visíveis. As folhas são muitas largas (15 – 23 cm), cordatas, com pecíolos de 18 – 24 cm. Flores pequenas e discretas, de cor creme esverdeada, reunidas em inflorescências axilares espigadas de 4 a 8 cm de comprimento (LORENZI; MATOS, 2008).

Material vegetal usado

Duas partes da planta são usadas para fins distintas: uma infusão das raízes para afecções hepáticas e afins, esta a única parte reconhecida na 1ª Farmacopéia do Brasil (SILVA, 1929), e um decocto dos caules e folhas, como xarope para problemas respiratórios. As folhas também são usadas como cataplasma sobre furúnculos e para aliviar dores. Outros empregos são descritos abaixo.

Características microscópicas

Estudos anatômico e histoquímico das estruturas secretoras, assim como a ontogenia de idioblastos da folha de *Piper umbellatum* foram realizados por Marinho (2008). A folha de *P. umbellatum* apresenta epiderme e cutícula delgadas, é hipoestomática, dorsiventral e tem tecido de sustentação restrito às calotas de colênquima. Os idioblastos têm secreção mista, os quais apresentam compostos hidrofóbicos (oleoresinas) e hidrofílicos (fenólicos e alcalóides). Nos tricomas secretores, a secreção é composta predominantemente de flavonóides. Nos feixes vasculares das nervuras e do pecíolo são observados elementos de protoxilema colapsados, que acumulam mucilagem. Um grande canal mucilaginoso é observado na medula do pecíolo. Os idioblastos presentes na região das nervuras de maior calibre desenvolvem-se precocemente, tanto a partir do meristema fundamental como da protoderme. Na região intervenal, os idioblastos originam-se apenas a partir de iniciais da protoderme. Em ambas as regiões, as iniciais dos idioblastos se distinguem das demais células do tecido pelo seu tamanho avantajado, citoplasma vacuolado e presença de núcleo e nucléolo mais conspícuos. A secreção do idioblasto é mantida na folha desde sua origem até sua senescência, o que sugere para essa estrutura um papel de defesa química ao longo de toda a vida foliar. A falta de resistência mecânica nesta espécie é compensada pelas defesas químicas, representada pelas estruturas secretoras e seus metabólitos secretados.

Cultivo e propagação

A planta cresce bem em solo úmido, rico em matéria orgânica (RIEDEL, 1941) e em uma experiência condu-

zida em Botucatu-SP (temperatura média variando de 10° a 20° C. com as estações) foi demonstrado que as plantas preferem um grau de sombra de 30%. As plantas alcançaram mais de um metro de altura, resultando em 52 g de folhas secas por planta (MATTANA et al., 2006). A micropropagação de *Piper umbellatum* foi descrita por Pereira et al. (2000).

Identificação: métodos gerais

As características macroscópicas e microscópicas acima descritas são distintas. A inserção do pecíolo em forma peltada na *Piper peltatum* distingue esta espécie de *P. umbellatum*, cuja folha é cordada e com flores que se agrupam como umbelas (BARDELLI et al. 2008). A identificação de 4-nerolidilcatecol por cromatografia em camada fina ou por CLAE (HPLC) pode ser aplicada o material pulverizado ou a extratos (ROPKE et al. 2003).

Pureza: critérios

Os critérios para pureza microbiológica e da presença de contaminantes são definidas em documento 'Guidelines' da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007) e na legislação da ANVISA (2000).

Análise química

Um método rápido e preciso de dosagem de 4-nerolidilcatecol em plasma de ratos para fins de determinação de farmacocinética foi desenvolvido por Rezende e Barros (2004). Os autores comentam que

o método é aplicável aos extratos da planta. A análise do nerolidilcatecol em preparações de pele havia sido efetuada anteriormente por Ropke e colaboradores (2003b).

Principais constituintes químicos

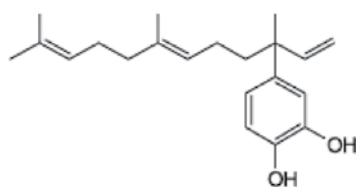
Derivados de sesquiterpenos: 4-nerolidilcatecol, *rel*-(6*S*, 9*S*)-roseosídeo e um benzodihidropirano (KIJJOA, 1980; NUÑEZ et al., 2005; BALDOQUI et al, 2009).

Fenilpropanos: dilapiol (1-alil-2,3-dimetoxi-4,5-metilenodioxibenzeno (BERNHARD e TIELI, 1978; citado por REZENDE; BARROS, 2004). Apiol também foi reportado, contudo pode ter sido ali uma identificação equivocada de dilapiol (MORAES, 1986).

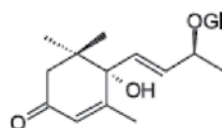
Flavonóides: C-glicosilflavonas vitexina 2''-O-β-glicopiranosídeo, apigenina 8-C-β-D-glicopiranosídeo e orientina, e as flavonas 5-hidroxi-3',4',7-trimetoxi-flavona e 4',5-dihidroxi-3',7-dimetoxiflavona.

Lignan: sesamina e dihidrocubebina (BALDOQUI et al, 2009).

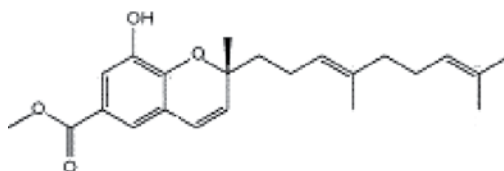
De variedades que parecem ser quimiotipos distintos, foram reportadas outras substâncias tais como: isoasarona, 2-(4'-metoxifenil)-3-metil-5-propenilbenzofurano e 2,3-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-propenilbenzofurano (AHMAD & TAWAN, 2002).



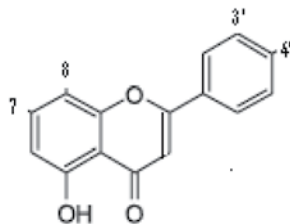
4-Nerolidilcatecol



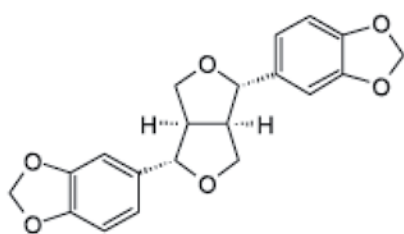
rel-(6*S*, 9*S*)-Roseosídeo



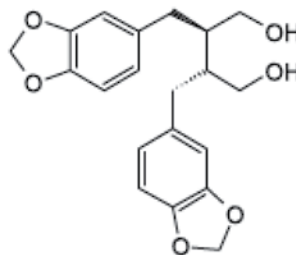
Benzodihidropirano



7	8	3'	4'
OH	C-gli-O-gli	H	OH vitexina 2''-O-β-glicopiranosídeo
OH	C-gli	H	OH apigenina 8-C-β-D-glicopiranosídeo
OH	C-gli	OH	OH orientina
OMe	H	OMe	OH 4',5-dihidroxi-3',7-dimetoxiflavona
OMe	H	OMe	OMe 5-hidroxi-3',4',7-trimetoxi-flavona



Sesamina



Dihidrocubebina

Uso Medicinal

Usos sustentados por dados clínicos

Nenhum estudo clínico foi encontrado.

Usos descritos em farmacopéias e documentos bem estabelecidos

Sob o nome de *Heckeria umbellata*, a raiz seca de *P. umbellatum* foi registrada na 1ª Farmacopéia Brasileira como droga vegetal (SILVA, 1926) e o extrato fluido, tintura e xarope figuram na primeira edição do Código Farmacêutico Brasileiro (MORAES, 1986) que, entretanto, não especifica o uso medicinal. Este, porém, se baseia provavelmente nos usos descritos por Alfredo da Matta (MATTA, 1912; republicado em 2003) e Chernoviz (1908, republicado em 1996) que descrevem respectivamente o uso da infusão ou decocto das raízes de *P.umbellatum* na 'icterícia e na febre hemoglobinúrica' e como 'desobstruente' e da infusão da raiz, internamente, como estomáquico e nas 'obstruções abdominais que sobrevêm

depois das febres intermitentes'. Por não se tratar de um medicamento, propriamente dito, a 1ª Farmacopéia não oficializa o uso das folhas aplicadas frescas sobre 'logares doloridos e para curar as úlceras inveteradas', como 'emolientes' e 'nos reumatismos', usos estes também estendidos à espécie *P. peltatum* (CHERNOVIZ, 1996).

Usos descritos em sistemas tradicionais de medicina popular

O decocto ou a infusão das raízes ou o macerado das folhas, caules e frutos são usados interna ou externamente para problemas hepáticos e da vesícula (PECKOLT, 1929; RIEDEL, 1941 citados por MORAES, 1986; LORENZI; MATOS, 2008; DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002; MORS et al. 2000). À infusão da raiz, ingerida em jejum, ou antes do almoço, são atribuídas propriedades diuréticas, estimulante das funções estomacais, 'pancreáticas e do baço' (RIEDEL, 1941 citado por MORAES, 1986; GUIMARÃES et al. 1978 citado por BARDELLI et al., 2008; LORENZI; MATOS, 2008; veja SIGRIST, 2003-2010). O xarope das folhas é indicado para tosse e bronquite. Externamen-

te, a infusão das folhas é usada para dores musculares, enquanto o cataplasma das folhas é recomendada para dor de cabeça, reumatismo, furúnculos e queimaduras leves (LORENZI; MATOS, 2008; DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002; PECKOLT; PECKOLT, 1888 citados por BARDELLI et al., 2008; DESMARCHELIER et al., 1996; veja SIGRIST, 2003-2010). O seu uso em epilepsia é também registrado (LORENZI; MATOS, 2008; MORS et al. 2000; HAMMER; JOHNS, 1993). Hammer e Johns (1993) ainda registram o uso da planta na Amazônia como antiabortiva, emenagoga e outras aplicações na área ginecológica, além de vários dos usos acima relatados. O extrato das folhas feito com água quente tem uso na África como sedativo (BIOKA; ABENA, 1990). O tratamento de mordidas de cobras por curandeiros da Colômbia, usando *P. umbellatum*, é descrito por Otero e colaboradores (2000).

Farmacologia

Atividade antiinflamatória e analgésica.

A atividade analgésica de *P.umbellatum* foi reportada por Fascineli e colaboradores (1999 citado em SPONCHIADO JR. et al., 2007). O extrato hidroalcoólico da parte aérea de *P. umbellatum* reduziu o edema causado por carragenana na pata de animais por 48,9% em três horas a uma dose (ED_{50} oral) de 550 mg/kg quando comparado com controles não-tratados. A partição deste extrato com diclorometano resultou em uma fração mais ativa, que, na dose de 200 mg/kg igualou o efeito de 10 mg/kg de indometacina, com redução da inflamação em mais de 58%. O extrato hidroalcoólico também reduziu as contorções induzidas por ácido acético (22%) e a formação de tecido granulomatoso (6,2%) em ratos (PERAZZO et al. 2005). Um efeito semelhante tinha sido encontrado em *P. peltatum* (DESMARCHELIER et al., 2000).

Atividade antimicrobiana

A atividade contra *Helicobacter pylori* encontrada por Isoabe e colaboradores (2002) foi atribuída ao alcalóide N-benzoilmesalina. Como esta substância não foi descrita por outros autores e estes não acharam 4-nerolidilcatecol, um metabolito importante da espécie, há dúvidas sobre a identificação do material botânico usado neste estudo ou na identificação deste metabo-

lito. Pilla (2005) demonstrou que os extratos feitos com acetato de etila e n-butanol possuíam atividade antifúngica contra *Candida albicans*, *C. crusei* e *C. parapsiosis*, e Sponchiado-Junior (2006) demonstrou atividade, em um preparado odontológico contendo o extrato feito com acetato de etila, contra *Enterococcus faecalis* (SPONCHIADO-JUNIOR et al. 2007). Extratos feitos com hexano ou diclorometano de *P. umbellatum* também foram ativos contra *Trichophyton rubrum*, um dermatófito importante na saúde humana com valores MIC de 156 µg/mL *in vitro* (RODRIGUES et al., 2006). Pimenta descreve a atividade *in vitro* de extratos hidroalcoólico, clorofórmico e metanólico das partes aéreas de *P. umbellatum* contra linhagens de *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida glabrata*, e de linhagens das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Bacillus subtilis*. O extrato hidroalcoólico (etanol/água 7:3) de *P. umbellatum* feito por maceração a temperatura ambiente foi o mais ativo, porém as atividades registradas não foram muito significantes (PIMENTA, 2008).

Atividade antioxidante e proteção solar

A atividade de *P. umbellatum* e do seu componente 4-nerolidilcatecol protetora contra a irradiação UV-B foi estudada extensivamente. O efeito protetor foi inicialmente atribuído a 4-nerolidilcatecol (BARROS et al., 1996; DESMARCHELIER et al., 1997; SILVA et al., 2005,), mas subsequentemente, a demonstração de que o extrato das folhas era mais ativo que o 4-nerolidilcatecol isolado evidenciou a contribuição de outros componentes químicos presentes. A medida direta da ação antioxidante usando 2,2-difenil-picrilhidrazila (DPPH) mostrou que o extrato hidroalcoólico é mais ativo que as frações menos polares, indicando a participação de um componente polar na atividade. Um extrato da raiz aplicado topicamente, usando Carbomer como veículo, na dose de 20 mg/cm² protegeu camundongos sem pelos contra os efeitos de UV-B (ROPKE et al., 2005; DA SILVA et al. 2009). A proteção total do teor de α -tocoferol na pele de camundongos sem cabelo após irradiação com UV-B foi demonstrado pela aplicação tópica de um gel do extrato da raiz contendo 0,1% de 4-nerolidilcatecol. α -Tocoferol sofreu uma redução de aproximadamente 40% nos controles sem tratamento (ROPKE et al., 2003a)



A eficiência da proteção suscitou interesse em um produto comercial e a formulação, estabilidade e penetração de preparações 'cosmecêuticas' tem sido assunto de vários trabalhos (ROPKE et al., 2002; NORIEGA et al., 2008; ALMEIDA et al., 2008).

A preocupação com a ameaça à espécie, que resultaria da exploração em escala das raízes, levou à avaliação da folhas como fonte de 4-nerolidilcatecol. O teor deste antioxidante se revelou 30% menor que nas raízes, todavia a preparação das folhas inibiu duas metaloproteinasas consideradas como relevantes para a patogenia induzida por UVB (ALMEIDA et al., 2008) de uma maneira semelhante à observada com o extrato das raízes (ROPKE et al., 2006).

Atividade hepática

Embora a ação em distúrbios hepáticos seja um dos principais usos tradicionais de *P. umbellatum* (PLANTA-MED, 2010; LORENZI; MATOS, 2008), a literatura científica sobre esta propriedade é muito reduzida (HAIDA et al., 2006).

Atividade antimalárica

O extrato etanólico das folhas de *P. umbellatum* administrado por via oral (250 e 1250 mg/kg) ou por via subcutânea (100 e 500 mg/kg) em ratos infectados com *Plasmodium berghei* evidenciou uma atividade antimalárica boa com redução significativa dos níveis de parasitemia, proporcional à dose. Seria pouco provável que esta atividade decorresse da presença de 4-nerolidilcatecol porque nas mesmas doses os extratos de *P. peltata* foram inativos (AMORIM et al., 1988). O resultado confirma o uso popular. Em outros estudos, usando outros extratos ou outras vias de administração, a atividade não foi encontrada (ADAMI, 1995; CRUZ et al., 2000).

Atividade sedativa

Bioka e Abena (1990) que registraram o uso popular como sedativo mostraram que em ratos o extrato aquoso administrado via intraperitoneal produziu ataxia (falta de coordenação) e redução da vigilância dos animais durante 48h. A temperatura retal diminuiu e houve uma redução de atividade motora.

Atividade contra veneno de cobra

Esta atividade constatada por Otero e colaboradores (2000) como tradicional em Colômbia foi confirmada experimentalmente com veneno de *Bothrops jararaca* em camundongos por Mors e colaboradores (2000). No entanto o grau de proteção foi reduzido. 4-Nerolidilcatecol foi demonstrado ser ativo contra fosfolipase PLA2 do veneno de *Bothrops asper in vitro*, sem, contudo, exercer o mesmo grau de inibição quando aplicado *in vivo* imediatamente depois o envenenamento (NUÑEZ et al., 2005).

Atividade antitumor

O 4-nerolidilcatecol revelou-se citotóxico a várias linhagens de células de melanoma (IC₅₀ 20-40 µmol) e também em fibroblastos humanos (IC₅₀ 50 µmol), fato associado à sua capacidade de induzir apoptose. O mecanismo nos melanomas foi atribuído à inibição do ciclo celular G1 e da atividade de MMP-2 (BROHEM et al., 2009). Em *P. peltatum* foi demonstrado que a atividade de 4-nerolidilcatecol, quando isolado, é bem menor que a dos extratos (PINTO et al., 2006). O mesmo é verdade para *P. umbellatum*. Nesta espécie, o extrato diclorometânico da parte aérea mostrou atividade antiproliferativa nas nove linhagens de câncer humano MCF-7, NCI-ADR/RES, OVCAR-3, PC-3, HT-29, NCI-H460, 786-O, UACC-62, K-562, em concentrações entre 4,0 e 9,5 µg/mL, e revelou seletividade para a linhagem de leucemia K-562 (1,55 µg/mL). Foi examinado *in vivo* em animais no modelo Ehrlich ascítico, o extrato proporcionou uma sobrevida de 45 a 50% aos animais. Quando o extrato foi fracionado em três partes: maior, média e baixa polaridade, a atividade citotóxica *in vitro* foi encontrada em todas as três frações indicando a presença de um conjunto de várias substâncias ativas no extrato original (SACOMAN et al., 2008).

Farmacocinética

A distribuição de 4-nerolidilcatecol no plasma após injeção endovenosa e a sua eliminação pelo rim são rápidos no rato (REZENDE; BARROS, 2004).

Toxicologia

A toxicologia aguda e subcrônica (40 dias) oral do extrato hidroetanólico (1:1) (contendo, após secagem,



6,5 % de 4-nerolidilcatecol) das raízes de *P. umbellatum* foi examinada em ratos e camundongos por Barros e colaboradores (2005). No ensaio de toxicidade aguda, as dosagens de 1, 2 e 5 g/kg da suspensão do extrato seco em água não ocasionaram qualquer efeito durante os 14 dias pós-tratamento de observação. Consumo de alimento e água e peso corporal não diferiram dos controles sem tratamento. No ensaio de toxicidade subcrônica, na dose de 500 mg/kg e administração oral da suspensão aquosa do extrato seco durante 40 dias (5 dias por semana), não resultou em morte nem em alteração fisiológica ou de alimentação. Parâmetros hematológicos sofreram alterações discretas não consideradas significantes. Alterações bioquímicas incluíram um aumento de 39% em triglicerídeos nos ratos machos e um decréscimo de 24% na aspartate aminotransferase nas ratas fêmeas. Houve um decréscimo de proteína sérica em ambos os sexos. Não se encontraram alterações macroscópicas ou microscópicas no fígado, baço, rim, ou coração. Atividade mutagênica não foi observada (BARROS et al. 2005), confirmando a observação anterior de Felzenszwalb e colaboradores (1987) no teste de *Salmonella* microsomo. O extrato da raiz de *P. umbellatum* ta, bem não exibiu nenhum efeito mutagênico no ensaio do micronúcleo em células da medula óssea de camundongos e ainda em doses de 50 a 200 mg/kg/dia x 4 dias via oral protege camundongos dos efeitos mutagênicos de uma dose única de 200 mg/kg de ciclofosfamida (VALADARES et al. 2007).

Referências

ADAMI, Y.L. Estudo *in vivo* e *in vitro* da potencial atividade antimalárica de *Pothomorphe peltata* e *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. 1995. Tese de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 1995.

AHMAD, F.B.; TAWAN, C. Phytochemical Studies on *Piper umbellatum* L. Abstract Asean Review of Biodiversity and Environmental Conservation (ARBEC) July-September 2002 <http://www.arbec.com.my/pdf/art8julysep02.pdf>

ALMEIDA, R.L.; DA SILVA, V.V.; RIVELLI, D.P., MIRANDA, D.V.; SAWADA, T.C.H.; BARROS, S.B. DE M.; ROPKE, C.D. Padronização e determinação da fotoestabilidade do extrato de folhas de *Pothomorphe umbellata* L. Miq (pariparoba)

e avaliação da inibição *in vitro* de metaloproteinases 2 e 9 na pele. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), v.44, p.43-50, 2008.

ANDRADE-NETO, V.F.; POHLIT, A.M.; PINTO, A.C.S.; SILVA, E.C.C.; NOGUEIRA, K.L.; MELO, M.R.S.; HENRIQUE, M.C.; AMORIM, R.C.N.; SILVA, L.F.R.; COSTA, M.R.F.; NUNOMURA, R.C.S.; NUNOMURA, S.M.; ALECRIM, W.S.M.; ALECRIM, M.G.C.; CHAVES, F.C.M.; VIEIRA, P.P.R. *In vitro* inhibition of *Plasmodium falciparum* by substances isolated from Amazonian antimalarial plants. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v.102, p.359-365, 2007.

ANVISA Resolução - RDC n.º 17, de 24 de fevereiro de 2000. Republicada por ter saído com incorreção, do original, D.O.U. n.º 40-E, de 25/2/2000, Seção 1, p.25.

BALDOQUI D.C.; BOLZANI, V.S.; FURLAN, M.; KATO M.J.; Marques, M.O.M. Flavonas, lignanas e terpeno de *Piper umbellata* (Piperaceae) Química Nova, v.32, n.5, p.1107-1109, 2009.

BARDELLI, K.C.; KIRIZAWA, M.; SOUSA, A.V.G. O gênero *Piper* L. (Piperaceae) da Mata Atlântica da Microbacia do Sítio Cabuçu-Proguaru, Guarulhos, SP, Brasil, Hoehnea, v.35, p.553-561, 2008.

BARROS, S.; ROPKE, C.D.; SAWADA, T.C.H.; SILVA, V.V.; PEREIRA, S.M.M.; BARROS, S.B.M. Assessment of acute and subchronic oral toxicity of ethanolic extract of *Pothomorphe umbellata* L. Miq (Pariparoba). Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), v.41, p.53-61, 2005.

BARROS, S.B.M.; TEIXEIRA, D.S.; AZNAR, A.E.; MOREIRA JR, J.A.; ISHII, I.; FREITAS, P.C.D. Antioxidant activity of ethanolic extracts of *Pothomorphe umbellata* L. Miq. Ciência e Cultura, v.48, p.114-116, 1996.

BERNARD, H.O.; TIELI, K. Isolierung von 1-Allyl-2,3-dimethoxy-4,5-methylendioxybenzol(=Dill-Apiol) aus *Heckeria umbellata* (L.) Kunth (Piperaceae). Helvetica Chimica Acta, v.61, p.215-216, 1978.

- BIOKA D, ABENA A. Psychopharmacologic profile of an aqueous extract of *Piper umbellatum* Encephale, v.16, p.205-208, 1990.
- BROHEM C.A.; SAWADA, T.C.; MASSARO, R.R.; ALMEIDA, R.L.; RIVELLI, D.P.; ROPKE, C.D.; DA SILVA, V.V.; DE LIMA, T.M.; CURI, R.; BARROS, S.B.; MARIA-ENGLER, S.S. Apoptosis induction by 4-nerolidylcatechol in melanoma cell lines. *Toxicology In Vitro*, v.23, p.111-119, 2009.
- CHERNOVIZ, P.L.N. Dicionario de Medicina Popular, 18ª edição, Paris, 1908, 19ª edição, 1920; reimpresso como a Grande Farmacopéia Brasileira, Editora Itatiaia, Belo Horizonte, 1996.
- FERREIRA-DA-CRUZ, M.F.; ADAMI, Y.L.; FIGUEIREDO, M.R.; DANIEL-RIBEIRO, C.T.; The intraperitoneal *Plasmodium berghei*-Pasteur infection of Swiss mice is not a system that is able to detect the antiplasmodial activity in the *Pothomorphe* plant extracts that are used as antimalarials in Brazilian endemic areas. *Experimental Parasitology*, v.94, p.243-247, 2000.
- DESMARCHELIER, C.; BARROS, S.; REPETTO, M.; LATORRE, L.R.; KATO, M.; COUSSIO, J.; CICCIA, G.; 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe* spp. scavenges peroxy radicals and inhibits Fe(II)-dependent DNA damage. *Planta Medica*, v.63, p.561-563, 1977.
- DESMARCHELIER, C.; GURNI, A.; CICCIA, G.; GIULIETTI, A.M. Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). *Journal of Ethnopharmacology*, v.52, p.45-51, 1996.
- DESMARCHELIER, C.; SLOWING, K.; CICCIA, G. Anti-inflammatory activity of *Pothomorphe peltata* leaf methanol extract. *Fitoterapia*, v.71, p.556-558, 2000.
- FASCINELLI, M.L.; GONZALEZ, F.G.; STIPP, E.J.; DI STASI, L.C. Estudo das atividades analgésica e antiulcerogênica de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. *Jornada Paulista de Plantas Mediciniais*, Ribeirão Preto, v.4, 1999.
- FELZENSZWALB, I.; VALSA, J.O.; ARAUJO, A.C.; ALCANTARA-GOMES, R.; Absence of mutagenicity of *Potomorphe umbellata* and *Potomorphe peltata* in the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity assay. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.20, p.403-405, 1987.
- GEHLEN, C.; GERHARDT, A.; DIETRICH, F.; MACHI, M.I.; STÜLP, S.; HEBERLÉ, G.; ETHUR, E.M. Estudo químico e farmacológico de *Pothomorphe umbellata*. XVI Encontro de Química da Região Sul (16-SBQ Sul), Blumenau SC, Nov. 2008. Disponível em: http://www.furb.br/temp_sbq-sul/_app/_FILE_RESUMO_CD/273.pdf
- HAIDA, K.S.; LUCIETO, R.; CARDOZO JR., L.C.; SANTOS, C.R.C.; SÓRIA-VIEIRA, S. Avaliação da atividade antioxidante e hepatoprotetora da Pariparoba - *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. I Congresso de Farmácia de Maringá 2006. *Arq Mudi*. 11(Supl 1), 2007 [Resumos], Maringá, PR.
- HAMMER, M.L.; JOHNS, E.A. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, v.40, p.53-75, 1993.
- HOCKING, G.M. A Dictionary of Medicinal Plants, Plexus, Medford, NJ, 1997.
- ISOBE, T.; OHSAKI, A.; NAGATA, K. Antibacterial constituents against *Helicobacter pylori* of Brazilian medicinal plant, Pariparoba *Yakugaku Zasshi*, v.122, p.291-291, 2002.
- KIJJOA, A. 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe umbellata*, *Planta Medica*, v.39, p.85-87, 1980.
- Lorenzi, H.; Matos, F.J.A. *Plantas Mediciniais no Brasil*, 2ª edição, Plantarum, Nova Odessa SP, 2008.
- MARINHO, C.R. Características anatômicas, histoquímica das estruturas secretoras e ontogenia de idioblastos da folha de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. (Piperaceae). Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2008, 69 pp.
- DA MATTA, A.A. *Flora Médica Brasileira*, 1912, reimpressão, Editora Valer, Manaus, 2003.
- MATTANA, R.S.; MING, L.C.; MARCHESE, J.A.; MARQUES, M.O.M. Biomass production in plants of *Pothomor-*

phe umbellata (L.) Miq. submitted to different shade levels. Revista Brasileira de Plantas Medicinai, v.8, n.(especial)83-85, 2006.

Medeiros, C.A.M.; Boiça Jr, A.L.; Torres, A.L. Effect of plants aqueous extracts on oviposition of the diamondback in kale. Bragantia, v.64, p.227-232, 2005.

MORAES, M.S.; OLIVEIRA, F.; MANCINI, B.; AKISUE, M.K.; AKISUE, G. Morfodiagnose da folhas e sumidades floridas da droga pariparoba – *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. Revista de Ciências Farmacêuticas, v.8/9, p.77-90, 1986.

MORS, W.B.; NASCIMENTO, M.C.; PEREIRA, B.M.R.; PEREIRA, N.A. Plant natural products active against snake bite; the molecular approach. Phytochemistry, v.55, p.627-642, 2000.

MORS, W.B.; RIZZINI, C.T.; PEREIRA, N.A. Medicinal Plants of Brazil, Reference Publications, Algonac, Mich., 2002.

NORIEGA, P.; ROPKE, C.D.; CONSIGLIERI, V.O.; TAQUEDA, M.E.; TAVARES, L.C.; WASICKY, A.; BACCHI, E.M.; BARROS, S.B. Optimization of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miquel topical formulations using experimental design. International Journal of Pharmaceutics, v.353, p149-59, 2008.

NUÑEZ, V.; CASTRO, V.; MURILLO, R.; PONCE-SOTO, L.A.; MERFORT, I.; LOMONT, B. Inhibitory effects of *Piper umbellatum* and *Piper peltatum* extracts towards myotoxic phospholipases A2 from *Bothrops* snake venoms: Isolation of 4-nerolidylcatechol as active principle Phytochemistry, v.66, p.1017-1025, 2005

OMS: Organização Mundial da Saúde. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues, Geneva, 2007.

OTERO, R.; FONNEGRA, R.; JIMÉNEZ, S.L.; NUÑEZ, V.; EVANS, N.; ALZATE, S.P.; GARCÍA, M.E.; SALDARRIAGA, M.; DEL VALLE, G.; OSORIO, R.G.; DÍAZ, A.; VALDERRAMA, R.; DUQUE, A.; VÉLEZ, H.N. Snakebites and ethnobotany in the Northwest region of Colombia: Part I: Traditional use of plants. Journal of Ethnopharmacology, v.71, p.493-504, 2000.

PECKOLT, T.; PECKOLT, G. História das plantas medicinais e úteis do Brasil. Lemmert, Rio de Janeiro, 1888.

PECKOLT, W. Contribuição à matéria médica do Brasil. Estudo farmacognóstico de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. Memória do Instituto Butantan, São Paulo, v.15, p.1-13, 1929.

PERAZZO, F.F.; SOUZA, G.H.; LOPES, W.; CARDOSO, L.G.; CARVALHO, J.C.; NANAYAKKARA, N.P.; BASTOS, J.K. Anti-inflammatory and analgesic properties of water-ethanolic extract from *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) aerial parts. Journal of Ethnopharmacology, v.99, p.215-220, 2005.

PEREIRA, A.M.S.; BERTONI, B.W.; APEZZATO-DA-GLORIA, B.; ARAUJO, J.R.B.; JANUÁRIO, A.H.; LOURENÇA, M.V.; FRANÇA, S.C. Micropropagation of *Pothomorphe umbellata* via direct organogenesis from leaf explants. Plant Cell, Tissue and Organ Culture, v.60, p.47-53, 2000.

PEREIRA, N.A.; JACCOUD, R.J.S.; MORS, W.B. Triaga Brasileira: renewed interest in a seventeenth century panacea. Toxicon, v.34, p.511-516, 1996.

PIMENTA, D.O.M.M. Avaliação *in vitro* da atividade antifúngica e antibacteriana de extratos de *Pothomorphe umbellata* e *Struthanthus* sp. e análise da expressão proteica. Dissertação de Mestrado, Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, Ribeirão Preto, SP, 2008, 106 pp.

PINTO, A.C.S.; PESSOA, C.; LOTUFO, L.V.C.; MORAES, M.O.M.; MORAES, M.E.; CAVALCANTI, B.C.; NUNOMURA, S.N.; POHLIT, A.M. *In vitro* cytotoxicity of *Pothomorphe peltata* (L.) Miquel (Piperaceae), isolated 4-nerolidylcatechol and its semi-synthetic diacetyl derivative. Revista Brasileira de Plantas Medicinai, v.8, p.205-211, 2006.

PLANTAMED, 2010. Disponível em: www.plantamed.com.br.

REZENDE, K.R.; BARROS, S.B.M. Quantification of 4-nerolidylcatechol from *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) in rat plasma samples by HPLC-UV. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), v.40, p.373-380, 2004.

- RODRIGUES, E.R.; CUSTÓDIO, F.C.F.; RAMALHO, R.; NOGUEIRA, N.G.P.; LEITE, F.S.; JANUÁRIO, A.H.; ALMEIDA, A.M.F.; PIETRO, R.C.L.R. Action of hexane and dichlorometane partitions of *Pothomorphe umbellata* extracts to clinical isolate *Trichophyton rubrum*. Simpósio Internacional de Pós-graduação e Pesquisa, FCFRP, Ribeirão Preto, SP, 2006. Disponível em: <http://sinpospq.org/2006/node/199>.
- RÖPKE, C.D.; KANEKO, T.M.; RODRIGUES, R.M.; DA SILVA, V.V.; BARROS, S.; SAWADA, T.C.; KATO, M.J.; BARROS, S.B. Evaluation of percutaneous absorption of 4-nerolidylcatechol from four topical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, v.249, p.109-116, 2002.
- ROPKE, C.D.; MEIRELLES, R.R.; DA SILVA, V.V.; SAWADA, T.C.; BARROS, S.B. *Pothomorphe umbellata* extract prevents alpha-tocopherol depletion after UV-irradiation. *Photochemistry and Photobiology*, v.78, p.436-439, 2003a.
- ROPKE, C.D.; OSTROSKY, E.A.; KANEKO, T.M.; CAMILO, C.M.; SAWADA, T.C.H.; BARROS, S.B.M. Validação de metodologias analíticas para determinação quantitativa de α -tocoferol e 4-nerolidilcatecol. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences)*, v.39, p.209-217, 2003b.
- ROPKE, C.D.; SAWADA, T.C.; DA SILVA, V.V.; MICHALANY, N.S.; DE MORAES BARROS, S.B. Photoprotective effect of *Pothomorphe umbellata* root extract against ultraviolet radiation induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Clinical and Experimental Dermatology*, v.30, p.272-276, 2005.
- ROPKE, C.D.; SILVA, V.V.; KERA, C.Z.; MIRANDA, D.V.; ALMEIDA, R.L.; SAWADA, T.C.H.; BARROS, S.B.M. *In vitro* and *in vivo* Inhibition of Skin Matrix Metalloproteinases by *Pothomorphe umbellata* Root Extract. *Photochemistry and Photobiology*, v.82, p.439-442, 2006.
- SACOMAN JL, MONTEIRO KM, POSSENTI A, FIGUEIRA GM, FOGLIO MA, CARVALHO JE. Cytotoxicity and anti-tumoral activity of dichloromethane extract and its fractions from *Pothomorphe umbellata*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.41, n.5, p.411-415, 2008.
- SIGRIST, S.R. Plantas Mediciniais, Caapeba, Seção Técnica de Informática da ESALQ http://ci-67.ciagri.usp.br/pm/ver_1.pl.asp?f_cod=25 (2003-2010).
- SILVA, R.A.D. (Primeira) Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil. Imprensa Nacional, 1929.
- DA SILVA, V.V.; ROPKE, C.D.; MIRANDA, D.V.; DE ALMEIDA, R.L.; SAWADA, T.C.; RIVELLI, D.P.; BARROS, S.B. Photoprotective effect of *Pothomorphe umbellata* on UVB radiation-induced biomarkers involved in carcinogenesis of hairless mouse epidermis. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, v.28, p.54-60, 2009.
- DA SILVA, V.V. Emprego do extrato de raiz de *Pothomorphe umbellata* na prevenção das alterações precoces da fotocarcinogênese induzidas pela radiação ultravioleta B na pele de camundongos sem pêlo. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, 2007, 116 pp.
- SILVA, V.V.; ROPKE, C.D.; ALMEIDA, R.L.; MIRANDA, D.V.; KERA, C.Z.; RIVELLI, D.P.; SAWADA, T.C.H.; BARROS S.B.M. Chemical stability and SPF determination of *Pothomorphe umbellata* extract gel and photostability of 4-nerolidylcatechol. *International Journal of Pharmaceutics*, v.303, p.125-131, 2005.
- SPONCHIADO JR., E.C. Atividade antibacteriana contra o *Enterococcus faecalis* de uma medicação intracanal contendo ativos fitoterápicos de *Pothomorphe umbellata*. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Manaus, AM, 2006, 146 pp.
- SPONCHIADO JR. E.C., PEREIRA, J.V.; PEREIRA, J.O.; FRANÇA, S.C. *Pothomorphe umbellata* (Caapeba), *Revista Fitos*, v.3, n.2, p.31-37, 2007.
- VALADARES, M.C.; REZENDE, K.R.; PEREIRA, E.R.; SOUSA, M.C.; GONÇALVES, B.; DE ASSIS, J.C.; KATO, M.J. Protective effects of 4-nerolidylcatechol against genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Food and Chemistry Toxicology*, vol.45, p.1975-1978, 2007.