

Monografias Piper peltatum, P. umbellatum

Benjamin Gilbert
Lúcio Ferreira Alves
Rita de Fátima Favoreto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GILBERT, B., ALVES, L. F., and FAVORETO, R. F. Piper peltatum, P. umbellatum. In: *Monografias de Plantas Mediciniais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II* [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022, pp. 207-228. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778.0010>.



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

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

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

***Piper umbellatum* L. (Sin. *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.)**
***Piper peltatum* L. (Sin. *Pothomorphe peltata* (L.) Miq.) -**
Pariparoba, caapeba
Piperaceae



Piper umbellatum L.





Piper peltatum L.



Palavras-chave: *Piper peltatum*; *Piper umbellatum*; *Pothomorphe umbellata*; *Pothomorphe peltata*; problemas hepáticos e gastrointestinais; anti-inflamatório; emoliente; protetor solar.

Keywords: *Piper peltatum*; *Piper umbellatum*; *Pothomorphe umbellata*; *Pothomorphe peltata*; liver problems; antiinflammatory; gastrointestinal problems; skin-care; sunscreen agent.

Partes utilizadas

Raízes, folhas e caules das duas espécies são usadas para fins diversos. As raízes são mais ricas em 4-nerolidilcatecol, e essa substância é o constituinte ativo mais importante, por exemplo, para afecções hepáticas e afins; é recomendável o uso de uma infusão das raízes (Lorenzi & Matos, 2008). Essa é a única parte da *P. umbellatum* reconhecida na 1ª Farmacopeia do Brasil (Silva, 1929). As folhas e às vezes os caules são usados como tintura, infusão ou xarope para problemas respiratórios (Berg, 2010; Pereira *et al.*, 2014). As folhas também são usadas como cataplasma sobre furúnculos e para aliviar dores (Lorenzi & Matos, 2002, 2008; Mors *et al.*, 2000; Panizza, 1998). Outros empregos são descritos a seguir.

Sinonímia

Piper umbellatum: *Potomorphe umbellata* (L.) Miq., *Heckeria umbellata* (L.) Kunth., *Peperomia umbellata* (L.) Kunth., entre outros (Lorenzi & Matos, 2008; Pereira *et al.*, 2014).

Piper peltatum, *Pothomorphe peltata* (L.) Miq., *Heckeria peltata* Kunth, entre outros (Berg, 2010).

Nomes comuns

Pariparoba, caapeba, capeua e capeba, com pequenas variações, são nomes comuns das duas espécies *P. umbellatum* e *P. peltatum*. Os mesmos nomes são também aplicados a *P. regnellii*, *P. macrophyllum* e várias outras espécies (Lorenzi & Matos, 2002, 2008). O nome malvaíscio é usado para *P. umbellatum* e *P. peltatum*, e lençol-de-santa-bárbara consta para *P. umbellatum* (Berg, 2010). A aplicação dos mesmos nomes às várias espécies pode refletir um comum uso medicinal, mas apenas indicar a dificuldade em distinguir essas espécies (Pessini *et al.*, 2003).

História da utilização tradicional

Piper umbellatum, conhecido originalmente com o nome genérico *Pothomorphe*, é um dos componentes da panaceia brasileira, sendo descrito pela primeira vez no

Brasil em 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 em meados do século XIX, 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”. A publicação 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 a decocção das raízes de *P. umbellatum* são boas “nos casos de icterícia e febre hemoglobinúrica”. Cita também seu uso “desobstruente”. As folhas são “emolientes” (Da Matta, 2003). Peckolt & Peckolt (1888), citados por Bardelli e colaboradores (2008), esclarecem que o uso interno de preparações das folhas e hastes, e não somente das raízes, é tradicional.

Distribuição geográfica

As duas espécies são reportadas no Brasil e na América Central; ocorre distribuição em outras regiões tropicais e subtropicais do mundo (Pessini *et al.*, 2005; PROTA4U database). No Brasil, ambas ocorrem praticamente em todo o país, embora haja uma preponderância de *P. peltatum* na Amazônia e da *P. umbellatum* na Mata Atlântica (Hocking, 1997; Lorenzi & Matos, 2008).

Descrição botânica

Características macroscópicas

Ambas as espécies são subarbustos herbáceos eretos, de 1 a 3m de altura, perenes, muito ramificados, com hastes, que se tornam lenhosas na base, articuladas e providas de nodos bem visíveis. As folhas têm até 40cm de largura, cordatas, com pecíolos de 18 a 24cm. As flores são pequenas e discretas, de cor creme esverdeada, reunidas em inflorescências axilares espigadas de 4 a 8cm de comprimento (Lorenzi & Matos, 2008; Madrid & Friedman, 2009; PROTA4U database). *P. umbellatum* se distingue de *P. peltatum* por ter a inserção do pecíolo na forma cordata, ao passo que a da *P. peltatum* é peltata, ou seja, inserida na lâmina em forma de escudo.

Características microscópicas

Os estudos anatômico e histoquímico das estruturas secretoras, assim como a ontogênese 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, apresentam compostos hidrofóbicos (oleoresina) e hidrofílicos (fenólicos e alcaloides). Nos tricomas secretores, a secreção é composta predominantemente de flavonoides. 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 nessa espécie é compensada pelas defesas químicas, representadas pelas estruturas secretoras e seus metabólitos secretados (Madrid & Friedman, 2009; Marinho, 2008). As distinções de *Piper peltatum* são finas. Marinho (2008), baseando-se na tese de Moraes (1999), cita a presença de estômatos na face abaxial do limbo de *P. umbellatum*, enquanto *P. peltatum* é anfiestomática.

Cultivo e propagação

Piper umbellatum cresce bem em solo úmido, rico em matéria orgânica (Riedel, 1941), e em uma experiência conduzida 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% (Marchese *et al.*, 2008). As plantas alcançam mais de um metro de altura, resultando em 52g de folhas secas por planta (Mattana *et al.*, 2006). A micropropagação de *Piper umbellatum* foi descrita por Pereira e colaboradores (2000). A semelhança entre *P. umbellatum* e *P. peltatum* sugere que a mesma metodologia e as mesmas condições se aplicariam a *P. peltatum*, mas com faixas de temperatura e umidade mais altas, correspondendo à preferência dessa espécie para a Amazônia.

Identificação: métodos gerais

As características macro e microscópicas aqui 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 presença de 4-nerolidilcatecol nas duas espécies as caracteriza entre outras espécies de *Piper*, e pode ser identificada por cromatografia em camada fina ou por cromato-

grafia líquida alta eficiência (CLAE, HPLC), aplicável ao material pulverizado ou aos extratos (Ropke *et al.*, 2003b).

Pureza: critérios

Devem ser utilizados os critérios para pureza microbiológica e da presença de contaminantes definidos no documento *Guidelines* da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000) e na legislação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (2000).

Análise química

Um método rápido e preciso de dosagem de 4-nerolidilcatecol, de raízes de *P. umbellatum*, em plasma de ratos para fins de determinação de farmacocinética foi desenvolvido por Rezende e Barros (2004). Os autores ressaltam que o método é aplicável aos extratos da planta. A análise do 4-nerolidilcatecol (4-NC) em preparações de pele havia sido efetuada anteriormente por Ropke e colaboradores (2003b). Gustafson e colaboradores (1992) já haviam isolado 4-NC das raízes de *P. peltatum*, e um método de identificação em cromatografia de camada delgada, revelada por cloreto férrico (mancha azul) e vanilina-ácido sulfúrico (mancha púrpura), foi descrito por Pinto e colaboradores (2006).

Constituintes químicos principais

Sesquiterpenos

Piper umbellatum, folhas e ramos finos: β -cariofileno (14,8%), germacreno D (27,4%), biciclo germacreno (11,5%) e delta cadineno (13,3%) (Luz *et al.*, 1999).

Piper peltatum: folhas, às vezes ramos finos: β -cariofileno (19,90 a 68%); germacreno D (5,8 a 30,2%), α -humuleno (2,1-6,5%), biciclo germacreno (3,3 a 10,8%), óxido de cariofileno (3,3 a 8,3%), E-nerolidol (2,9-19,98%) *trans*-guaieno (4,08 e 9,68%), espatulenol (10,73 e 5,85%) (Bezerra, 2014; Luz *et al.*, 1999; Moraes *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2007). Vieira e colaboradores (2007), que transplantaram sementes de *P. peltatum* de Belém (PA) para Campinas (SP), ressaltam que a composição química varia em condições diferentes daquelas de seu *habitat* natural, uma vez que os metabólitos secundários podem ser alterados qualitativamente e/ou quantitativamente em razão de diferentes condições climáticas.

Pino e colaboradores (2004), trabalhando com folhas de *P. peltatum* de Cuba, provavelmente uma variedade química distinta, acharam óxido de cariofileno

(22,9%), espatulenol (9,0%), *trans*-calameneno (5,4%) e α -copaeno (5,2%) como constituintes principais.

Fenóis

Piper umbellatum, raízes: 4-nerolidilcatecol (4-NC), *rel*-(6S,9S)-roseosídeo e um benzodihidropirano (Baldoqui *et al.*, 2009; Nuñez *et al.*, 2005; Kijjoa, 1980).

Piper peltatum, raízes: 4-nerolidilcatecol, peltatols A, B e C [estes derivados de 4-NC por ligação C-C (bifenila) ou C-O-C (difênil éter)] (Bezerra, 2014; Gustafson *et al.*, 1992; Moraes *et al.*, 2004; Nuñez *et al.*, 2005; Rocha Silva *et al.*, 2015; Pinto *et al.*, 2010).

Fenilpropanos

Piper umbellatum folhas: dilapiol (1-alil-2,3-dimetoxi-4,5-metilenodioxibenzeno (Bernhard & Tieli, 1978, citado por Rezende & Barros, 2004). Apiol também foi reportado, contudo pode ter sido uma identificação equivocada de dilapiol (Moraes, 1986; Silva & Baver, 1972).

Piper peltatum folhas: ácido cinâmico (Bezerra, 2014).

Flavonoides

Piper umbellatum folhas: C-glicosilflavonas vitexina 2^{'''}-O- β -glicopiranosídeo, apigenina 8-C- β -D-glicopiranosídeo e orientina, e as flavonas 5-hidroxi-3',4',7-trimetoxiflavona e 4',5-dihidroxi-3',7-dimetoxiflavona (Baldoqui *et al.*, 2009).

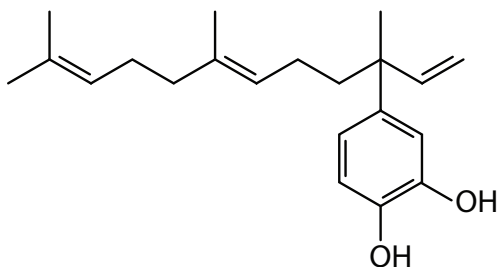
Piper peltatum folhas: rutina e quercetina foram isoladas por Silva Jr. e colaboradores (2014).

Piper peltatum folhas: 5-hidroxi-4',7-dimetoxiflavona (Bezerra, 2014).

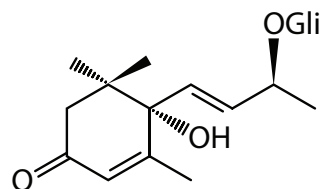
Lignanas 8

Piper umbellatum folhas: sesamina e dihidrocubebina (Baldoqui *et al.*, 2009).

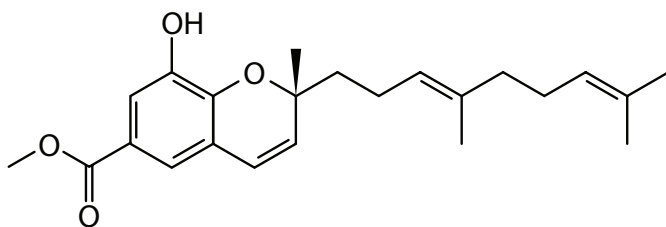
Das folhas de uma variedade de *P. umbellatum* que parece ser um quimiotipo distinto, foram reportadas outras substâncias tais como: isoasarona (um fenilpropanoide), 2-(4'-metoxifenil)-3-metil-5-propenilbenzofurano e 2,3-dihidro-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-propenilbenzofurano (Ahmad & Tawan, 2002).

Estruturas químicas

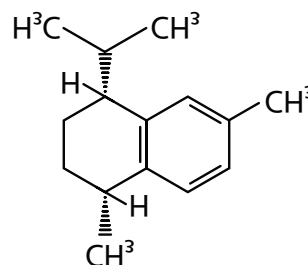
4-Nerolidilcatecol



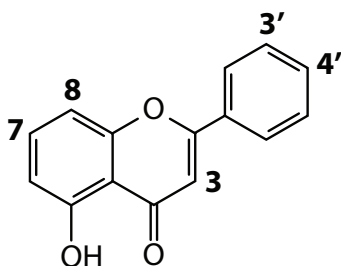
rel-(6S, 9S)-Roseosídeo



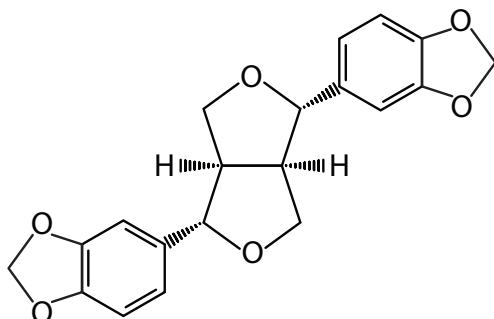
Derivado de benzodihidropirano



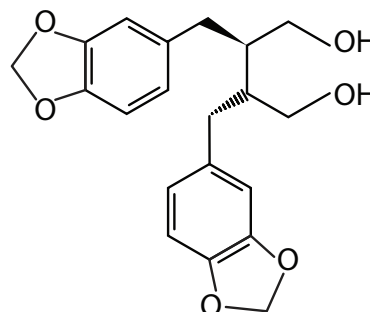
1S-calameneno



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



Sesamina



Dihidrocubebina

Usos medicinais

Uma revisão geral das propriedades medicinais de *Piper umbellatum* abrange usos populares e cientificamente comprovados (Roersch, 2010). Várias fontes citam os usos medicinais de *Piper peltatum* (ambas as espécies descritas, às vezes, sob os gêneros *Pothomorphe* e *Heckeria*) (Desmarchelier *et al.*, 1996, 1997a, 1997b; Puertas-Mejía *et al.*, 2009; Useful Tropical Plants website).

Usos tradicionais

A decocção ou infusão das raízes ou o macerado de folhas, caules e frutos de *Piper umbellatum* são usados interna ou externamente para problemas hepáticos e da vesícula (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Lorenzi & Matos, 2008; Mors *et al.*, 2000; Peckolt, 1929; Riedel, 1941, citados por Moraes, 1986). À infusão da raiz, ingerida em jejum, ou antes do almoço, são atribuídas propriedades diuréticas e estimulantes das funções estomacais, “pancreáticas e do baço” (Guimarães *et al.*, 1978, citado por Bardelli *et al.*, 2008; Lorenzi & Matos, 2008; Riedel, 1941, citado por Moraes, 1986; ver Sigrist, 2003-2010). O xarope das folhas é indicado para tosse e bronquite. Externamente, a infusão das folhas é usada para dores musculares, enquanto o cataplasma das folhas é recomendado para dor de cabeça, reumatismo, furúnculos e queimaduras leves (Desmarchelier *et al.*, 1996; Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002; Lorenzi & Matos, 2008; Peckolt & Peckolt, 1888, citados por Bardelli *et al.*, 2008; ver Sigrist, 2003-2010). O seu uso em epilepsia é também registrado (Hammer & Johns, 1993; Lorenzi & Matos, 2008; Mors *et al.*, 2000). Hammer e Johns (1993) ainda registram o uso da planta na Amazônia como antiabortivo, emenagogo e outras aplicações na área ginecológica, além de vários dos usos aqui relatados. O extrato das folhas feito com água quente tem uso na África como sedativo (Bioka & Abena, 1990). O uso no Brasil de *P. umbellatum* no tratamen-

to de mordidas de cobras foi referenciado por Mors, Rizzini e Pereira (2000).

Piper peltatum, a espécie dominante na Amazônia, é usada nessa região para fins essencialmente semelhantes (Lorenzi & Matos, 2008). Berg (2010) registra os usos como antiblenorrágico, diurético, tônico, resolutivo, vermífugo, para combater inflamações internas e externas, e para aplicação em contusões e queimaduras. O uso em úlceras na Amazônia peruana é citado por Desmarchelier e colaboradores (1996) e contra malária por Rocha Silva e colaboradores (2015). Na Guatemala, em Cuba e na região centro-americana e caribenha, usos semelhantes para *P. peltatum* são registrados (Sagastume, 2008; Veitia *et al.*, 2002).

Usos sustentados por dados clínicos

Nenhum estudo clínico foi encontrado.

Usos descritos em farmacopeias e documentos bem estabelecidos

Sob o nome de *Heckeria umbellata*, a raiz seca de *P. umbellatum* foi registrada na 1ª Farmacopeia Brasileira como droga vegetal (Dias da Silva, 1929), 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 (Da Matta, 1912, republicado em 2003) e Chernoviz (1908, republicado em 1996), que descrevem respectivamente o uso da infusão ou decocção 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 Farmacopeia não oficializa o uso das folhas frescas aplicadas sobre “logares doloridos e para curar as úlceras inveteradas”, como “emolientes” e “nos reumatismos”, usos estes também estendidos à espécie *P. peltatum* (Chernoviz, 1996). A espécie *Piper peltatum* não foi encontrada em farmacopeias brasileiras (Brandão *et al.*, 2006).

Farmacologia

Atividade anti-inflamatória e analgésica

A atividade analgésica de *Piper umbellatum* foi reportada por Fascineli e colaboradores (1999) e citada em Sponchiado Jr. *et al.*, (2007). O extrato hidroalcoólico da parte aérea de *P. umbellatum* reduziu o edema causado por carragenina na pata de animais por 48,9% em três horas a uma dose (ED₅₀ oral) de 550mg/kg, em comparação com

o controle não tratado. A partição desse extrato com diclorometano resultou em uma fração mais ativa que, na dose de 200mg/kg, igualou o efeito de 10mg/kg de indometacina, com redução da inflamação em mais de 58%. O extrato hidroalcoólico também reduziu as contorções abdominais induzidas por ácido acético (22%) e a formação de tecido granulomatoso (6,2%) em ratos (Perazzo *et al.*, 2005).

Efeitos semelhantes com extratos das folhas de *Piper peltatum* foram encontrados inicialmente por Pupo (1988), que observou analgesia, e por Desmarchelier e colaboradores (2000), que demonstraram ação anti-inflamatória do extrato hidroalcoólico das folhas (20mg/kg, via oral) em inflamação induzida por carragenina em ratos, com efeito equivalente à fenilbutazona (80mg/kg, via oral).

Pinto e colaboradores (2010) informaram que o nerolidilcatecol é o constituinte responsável pelas atividades anti-inflamatória, antioxidante e antimalárica. Iwamoto e colaboradores (2015) confirmaram isso, mostrando que o extrato padronizado de diclorometano das folhas de *P. umbellatum*, contendo 23,9% de 4-nerolidilcatecol, nas doses 200 e 400mg/kg, resultou em uma redução do edema de pata e migração dos leucócitos, induzidas por carragenina.

Atividade em úlcera péptica

O macerado hidroetanólico das folhas de *Piper umbellatum* mostrou potente gastroproteção contra úlceras agudas em camundongos induzidas por etanol acidificado e restaurou lesões crônicas induzidas por ácido acético. Não houve atividade nos ensaios *in vitro* contra *Helicobacter pylori*. Os efeitos são parcialmente dependentes da ação antioxidante, antissecretora, anti-inflamatória e regenerativa da mucosa, provavelmente, em parte, pela presença de flavonoides, como quercetina e rutina. Os resultados apoiam o uso popular das folhas de *Piper umbellatum* no tratamento de úlceras pépticas (Silva Jr. *et al.*, 2016).

Atividade antimicrobiana

A atividade contra *Helicobacter pylori* reportada por Isobe e colaboradores (2002) e atribuída ao alcaloide N-benzoilmescalina, um componente não encontrado por outros autores, além do fato de que esses autores não acharam 4-nerolidilcatecol, o metabólito mais importante da espécie, indica um erro na identificação do material botânico usado nesse estudo. Quanto a outros microrganismos, Sponchiado Jr. (2006) demonstrou que dois componentes do extrato de *P. umbellatum* feito com acetato de etila inibiram o crescimento de *Enterococcus faecalis*, um microrganismo que infecciona a cavidade bucal. Esse extrato, portanto, oferece um tratamento fitoterápico para endodontia (Sponchiado Jr. *et al.*, 2007, 2014). A atividade de extratos etanólicos de

folhas de *Piper peltatum* em ensaios *in vitro* contra várias outras linhagens de bactérias, além de *Enterococcus faecalis*, primeiramente mostrada por Mongelli e colaboradores (1995), se estende a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis* (Pimenta, 2008; Pino Benitez & Stashenko, 2009).

Atividade antifúngica

Vários autores demonstraram atividade antifúngica, em testes *in vitro*, de extratos das folhas de *P. umbellatum* ou partes aéreas, extraídos com etanol ou etanol-água, metanol, hexano, clorofórmio ou diclorometano contra *Candida albicans*, *C. crusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *Candida glabrata*, e contra *Trichophyton rubrum*, um dermatófito importante na saúde humana (Braga *et al.*, 2007; Freitas *et al.*, 2013, 2020; Pimenta, 2008; Rodrigues *et al.*, 2012; Tabopda *et al.*, 2008). A atividade antifúngica de *P. peltatum* se relaciona com a presença de 4-nerolidilcatecol (Pinto *et al.*, 2010). Apesar da presença desta substância fungicida, Veitia e colaboradores (2002) registraram a presença de vários fungos patogênicos endofíticos na planta.

Atividade antioxidante e proteção solar

A atividade de *P. umbellatum* e do seu componente 4-nerolidilcatecol (4-NC), protetora contra a irradiação UV-B, foi estudada extensivamente e relacionada à atividade antioxidante. A presença (>5% sobre peso seco) de 4-NC na raiz de *P. peltatum* (Lima *et al.*, 2013) sugere que essa espécie também ofereceria a mesma proteção. O efeito protetor é principalmente atribuído a 4-nerolidilcatecol (Barros *et al.*, 1996; Desmarchelier *et al.*, 1997a, 1997b; Silva *et al.*, 2005), mas a demonstração de que o extrato das folhas de *P. umbellatum* é mais ativo que o 4-nerolidilcatecol isolado evidenciou a contribuição de outros componentes ativos 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 responsável pela atividade. Um extrato da raiz aplicado topicamente, usando Carbomer como veículo, na dose de 20mg/cm² protegeu camundongos sem pelos contra os efeitos de UV-B (Da Silva, 2007; Da Silva *et al.*, 2009; Ropke *et al.*, 2005). A proteção total do teor de alfa-tocoferol na pele de camundongos sem cabelo, após irradiação com UV-B, foi demonstrada pela aplicação tópica de um gel do extrato da raiz contendo 0,1% de 4-nerolidilcatecol. O 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 *cosméticas* têm sido assunto de vários trabalhos (Almeida *et al.*, 2008; Lima *et al.*, 2013; Noriega *et al.*, 2008; Ropke *et al.*, 2002).

A preocupação com a ameaça à espécie *P. umbellatum*, 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 metaloproteinases consideradas como relevantes para a patogênese induzida por UV-B (Almeida *et al.*, 2008) de maneira semelhante à observada com o extrato das raízes (Ropke *et al.*, 2006). O extrato apolar das folhas de *P. peltatum* também exibe atividade antioxidante (Puertas-Mejia *et al.*, 2009).

Atividade hepática

Embora a ação em distúrbios hepáticos seja um dos principais usos tradicionais de *Piper umbellatum* (Di Stasi *et al.*, 2002; Lorenzi & Matos, 2008; Plantamed, 2010), a literatura científica sobre essa propriedade é muito reduzida (Haida *et al.*, 2006). O uso popular de *P. peltatum* no tratamento de hepatite e na Amazônia como protetor hepático é mencionado por Viera e colaboradores (2007) e por Desmarchelier e colaboradores (1997a, 1997b).

Atividade antimalárica

O extrato etanólico das folhas de *P. umbellatum* administrado por via oral (250 e 1250mg/kg) ou por via subcutânea (100 e 500mg/kg) em ratos infectados com *Plasmodium berghei* evidenciou uma atividade antimalárica boa, com redução significativa dos níveis de parasitemia, proporcional à dose. Inicialmente parecia pouco provável que essa atividade decorresse da presença de 4-nerolidilcatecol, porque nas mesmas doses os extratos de *P. peltatum* que contém esse mesmo metabólito foram inativos em *Plasmodium berghei* em testes com camundongos (Adami, 1995; Amorim *et al.*, 1988; Ferreira da Cruz *et al.*, 2000). Entretanto, quando 4-nerolidilcatecol foi testado em *Plasmodium falciparum in vitro*, valores de IC₅₀ de 0,21 a 0,67microg/ml foram encontrados. Estes resultados, apesar de indicarem um nível de atividade menor que outras espécies amazônicas (Pohlitz *et al.*, 2013), não deixam de justificar o uso popular de extratos contendo 4-NC de *P. umbellatum* e de *P. peltatum* em malária (Andrade-Neto *et al.*, 2007; Rocha Silva *et al.*, 2015).

Atividade contra microfilária

Os extratos de folhas, raízes e sementes de *Piper umbellatum* feitos com vários solventes mostraram-se letais às filárias adultas, macho e fêmea, e a microfilárias sp. parasito *Onchocerca ochengi*, dando respaldo ao uso tradicional da planta no tratamento da oncocercose (cegueira do rio). O extrato das folhas com diclorometano era o mais ativo, e também era letal a *Loa loa*, filária responsável para elefantíase (inchaço das

extremidades e articulações). Não foi registrada toxicidade significativa (Cho-Ngwa *et al.*, 2016).

Atividade sedativa e analgésica

Bioka e Abena (1990) registraram o uso popular de *P. umbellatum* como sedativo e mostraram que em ratos o extrato aquoso administrado via intraperitoneal produziu ataxia (falta de coordenação) e redução da vigilância dos animais durante 48 horas. Di Stasi e colaboradores (2002), em um estudo etnobotânico da Mata Atlântica, identificaram três espécies de *Piper*: *P. umbellatum*, *P. regnelli* (L.) Miq. e *P. cernuum* Vell., com os nomes populares de pariparoba ou capeba, usadas topicamente para aliviar dor. As folhas normalmente são usadas em infusão ou maceração em água. A semelhança em uso e nome popular dá a impressão de que as três espécies sejam confundidas pelo coletor na floresta. Sob o nome de cordoncillo, as folhas *P. peltatum*, comumente aplicadas como um cataplasma quente, tem o mesmo uso em países da parte norte da América do Sul, no Caribe, na América Central e nas Guianas, para dores de cabeça, hérnia e articulações (DeFilipps *et al.*, 2004; Useful Tropical Plants website).

Atividade contra veneno de cobra

Tanto *Piper umbellatum* quanto *Piper peltatum* foram demonstrados serem ativos contra fosfolipases (PLA2) do veneno de *Bothrops asper*, em ensaios *in vitro*. 4-nerolidilcatecol foi identificado como principal componente responsável pela ação (Nuñez *et al.*, 2005) com efeitos inibitórios contra duas miotoxinas, uma delas com IC₅₀ de aproximadamente 1 micromol. Entretanto, a pré-incubação parece ser necessária por ser a ação miotóxica mais rápida *in vivo* que a ação inibitória.

Atividade antitumoral

A citotoxicidade do extrato metanólico das folhas de *Piper peltatum* foi mostrada por Mongelli e colaboradores (1999) e relacionada à inibição de topoisomerase I por 4-nerolidilcatecol.

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 a apoptose. O mecanismo nos melanomas foi atribuído à inibição do ciclo celular G1 e da atividade de MMP-2 (Brohem *et al.*, 2009; Cortez *et al.*, 2015). Em *P. peltatum*, foi demonstrado que a atividade de 4-nerolidilcatecol, quando isolado, é bem menor do que a dos extratos (Pinto *et al.*, 2006). O mesmo se confirma para *P. umbellatum*. Nesta espécie, o extrato com diclorometano da parte aérea mostrou atividade antiproliferativa em 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 9,5µg/ml, e revelou seletividade para a linhagem de leucemia K-562 (1,55µg/ml). Em testes *in vivo* 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).

Em outro estudo, avaliando a atividade antiproliferativa (*in vitro*) e em modelo de tumor sólido Ehrlich (*in vivo*), o extrato padronizado diclorometânico das folhas de *P. umbellatum*, contendo 23,9% de 4-nerolidilcatecol, apresentou atividade antiproliferativa e redução nos tumores sólidos de 38,7% e 52,2%, nas doses de 200 e 400mg/kg, por via oral. Os autores sugerem que a atividade antitumoral pode estar ligada aos efeitos antiproliferativo e anti-inflamatório (Iwamoto *et al.*, 2015).

Atividade protetora contra genotoxicidade

O extrato hidroetanólico das raízes de *Piper umbellatum* e o seu componente 4-nerolidilcatecol protegem *in vitro* (células da medula óssea) e *in vivo* (camundongos) contra a ação genotóxica de ciclofosfamida (Valadares *et al.*, 2007).

Atividade inseticida

O extrato etanólico de folhas de *Piper umbellatum* se mostrou inseticida em moscas de fruta *Drosophila melanogaster* (Carmona-Hernández *et al.*, 2014).

Farmacocinética

A distribuição de 4-nerolidilcatecol no plasma, após injeção endovenosa e a sua eliminação pelo rim, é rápida em ratos (Rezende & Barros, 2004).

Toxicologia

A toxicologia oral aguda e subcrônica (quarenta dias) 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 5g/kg da suspensão do extrato seco em água não ocasionaram qualquer efeito durante os 14 dias pós-tratamento de observação. O consumo de alimento e água e o peso corporal não diferiram dos controles sem tratamento. O ensaio de toxicidade subcrônica, na dose de 500mg/kg e administração oral da suspensão aquosa do extrato seco durante quarenta dias (cinco dias por semana), não resultou em morte nem em alteração fisiológica ou de alimentação. Os pa-

râmetros hematológicos sofreram alterações discretas não consideradas significantes. As alterações bioquímicas incluíram um aumento de 39% em triglicerídeos nos ratos machos e um decréscimo de 24% na aspartato aminotransferase em ratas fêmeas, e houve um decréscimo de proteína sérica em ambos os sexos. Não foram encontradas alterações macro nem microscópicas em fígado, baço, rim ou coração. A 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* também não exibiu nenhum efeito mutagênico no ensaio do micronúcleo, em células da medula óssea de camundongos, e ainda em doses de 50 a 200mg/kg/dia, durante quatro dias, via oral, protege camundongos dos efeitos mutagênicos de uma dose única de 200mg/kg de ciclofosfamida (Valadares *et al.*, 2007). Os estudos com *Piper peltatum* parecem se limitar ao ensaio com *Artemia franciscana* e citotoxicidade descrito por Mongelli e colaboradores (1999).

Precauções

Pereira e colaboradores (2014), baseados no estudo de toxicologia de Barros (2005) e da ausência de mutagenicidade, apenas previnem o uso de tintura ou alcoolatura em pacientes alcoólatras. Recomendam não administrar a gestantes.

Formas farmacêuticas e posologia

A tintura é preparada a partir da planta seca (100g) em um litro de etanol a 70% ou como alcoolatura com a planta fresca (200g) em etanol-água 80%, ajustando-se o teor de álcool a 70% após filtração. A dosagem é de 1-2 gotas por quilo de peso corporal, em água, 50ml, três vezes ao dia (Pereira *et al.*, 2014).

REFERÊNCIAS

- ADAMI, Y. L. *Estudo in vivo e in vitro da potencial atividade antimalárica de Pothomorphe peltata e Pothomorphe umbellata* (L.) Miq., 1995. Dissertação Mestrado, Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RDC n. 17, de 24 fev. 2000. Republicada por ter saído com incorreção, do original. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 40-E, 25 fev. 2000. Seção 1, p. 25.
- AHMAD, F. B. & TAWAN, C. Phytochemical studies on *Piper umbellatum* L. Abstract Asean Review of Biodiversity and Environmental Conservation (ARBEC). Disponível em: <www.arbec.com.my/pdf/art8july-sep02.pdf>. Acesso: set. 2002.
- ALMEIDA, R. L. *et al.* Padronização e determinação da fotoestabilidade do extrato de folhas de *Pothomorphe umbellata* L. Miq (pariparoba) e avaliação da inibição *in vitro* de metaloproteínas 2 e 9 na pele. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44: 43-50, 2008.
- AMORIM, C. Z. *et al.* Screening for antimalarial activity in the genus *Pothomorphe*. *Journal of Ethnopharmacology*, 24: 101-106, 1988.
- ANDRADE-NETO, V. F. *et al.* *In vitro* inhibition of *Plasmodium falciparum* by substances isolated from Amazonian antimalarial plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 102: 359-365, 2007.
- BALDOQUI, D. C. *et al.* Flavonas, lignanas e terpeno de *Piper umbellata* (Piperaceae). *Química Nova*, 32(5): 1.107-1.109, 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*, 35: 553-561, 2008.
- BARROS, S. *et al.* Assessment of acute and subchronic oral toxicity of ethanolic extract of *Pothomorphe umbellata* L. Miq (Pariparoba). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41: 53-61, 2005.
- BARROS, S. B. M. *et al.* Antioxidant activity of ethanolic extracts of *Pothomorphe umbellata* L. Miq. *Ciência e Cultura*, 48: 114-116, 1996.
- BERG, E. M. *Plantas Medicinais na Amazônia*. 3. ed. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2010.
- BERNHARD, 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*, 61: 215-216, 1978.
- BEZERRA, J. A. *Estudo químico de Piper peltatum* L. (Piperaceae) e *Commelina erecta* L. (Commelinaceae), 2014. Tese de Doutorado em Química, Manaus: Universidade Federal do Amazonas.
- BIOKA, D. & ABENA, A. Psychopharmacologic profile of an aqueous extract of *Piper umbellatum*. *Encephale*, 16: 205-208, 1990.
- BRAGA, F. G. *et al.* Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 396-402, 2007.
- BRANDÃO, M. G. L. *et al.* Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16: 408-442, 2006.
- BROHEM, C. A. *et al.* Apoptosis induction by 4-nerolidylcatechol in melanoma cell lines. *Toxicology in Vitro*, 23: 111-119, 2009.
- CARMONA-HERNÁNDEZ, O. *et al.* Actividad insecticida de extractos etanólicos foliares de nueve

Piperáceas (*Piper* spp.) en *Drosophila melanogaster*. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, 30: 67-73, 2014.

CHERNOVIZ, P. L. N. *A Grande Farmacopeia Brasileira*. 19. ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1996.

CHO-NGWA, F. *et al.* Filaricidal activities on *Onchocerca ochengi* and *Loa loa*, toxicity and phytochemical screening of extracts of *Tragia benthami* and *Piper umbellatum*. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 16: 326-329, 2016.

CORTEZ, A. P. *et al.* 4-Nerolidylcatechol analogues as promising anticancer agents. *European Journal of Pharmacology*, 765: 517-524, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.024>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

DA MATTA, A. A. *Flora Médica Brasiliense* [1912]. Manaus: Valer, 2003.

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 Pelo*, 2007. Tese de Doutorado, São Paulo: Universidade de São Paulo.

DA SILVA, V. V. *et al.* Photoprotective effect of *Pothomorphe umbellata* on UV-B radiation-induced biomarkers involved in carcinogenesis of hairless mouse epidermis. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 28: 54-60, 2009.

DEFILIPPS, R. A.; MAINA, S. L. & CREPIN, J. *Medicinal Plants of the Guianas* (Guyana, Surinam, French Guiana). Washington: Smithsonian, 2004.

DESMARCHELIER, C. *et al.* Ritual and medicinal plants of the Eséjeas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). *Journal of Ethnopharmacology*, 52: 45-51, 1996.

DESMARCHELIER, C. *et al.* 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe* spp. scavenges peroxy radicals and inhibits Fe (II)-dependent DNA damage. *Planta Medica*, 63: 561-563, 1997a.

DESMARCHELIER, C. *et al.* Inhibition of lipid peroxidation and iron (II)-dependent DNA damage by extracts of *Pothomorphe peltata* (L.) Miq. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30: 85-91, 1997b.

DESMARCHELIER, C.; SLOWING, K. & CICCIA, G. Anti-inflammatory activity of *Pothomorphe peltata* leaf methanol extract. *Fitoterapia*, 71: 556-558, 2000.

DI STASI, L. C. *et al.* Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest L.C. *Fitoterapia*, 73: 69-91, 2002.

DI STASI, L. C. & HIRUMA-LIMA, C. A. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. 2. ed. São Paulo: Unesp, 2002.

DIAS DA SILVA, R. A. D. *1ª Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1929.

FASCINELI, M. L. *et al.* Estudo das atividades analgésica e antiulcerogênica de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. *Jornada Paulista de Plantas Medicinais*, Ribeirão Preto, 4, 1999.

FELZENSZWALB, I. *et al.* Absence of mutagenicity of *Potomorphe umbellata* and *Potomorphe peltata* in the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity assay. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 20: 403-405, 1987.

FERREIRA DA CRUZ, M. F. *et al.* 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*, 94: 243-247, 2000.

FREITAS, J. A. *et al.* Atividade de extratos de *Pothomorphe umbellata* frente a *Candida tropicalis*. In: JORNADA PAULISTA DE PLANTAS MEDICINAIS, 11, 2013, São Paulo.

FREITAS, J. A. *et al.* *In vitro* bioassay guided anti-dermatophyte and cytotoxic activities from *Piper umbellatum* L. Miq. led to 4-nerolidylcatechol. *Natural Products Research*, 34(23): 3.423-27, 2020.

GUIMARÃES, E. F.; ICHASO, C. L. F. & COSTA, C. G. Piperaceas 1. Ottonia, 2. Sarcorhachis, 3. Pothomorphe. In: *Flora Ilustrada Catarinense*. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1978.

GUSTAFSON, K. R. *et al.* HIV inhibitory natural products. 6. The peltatols, novel HIV-inhibitory catechol derivatives from *Pothomorphe peltata*. *Journal Organic Chemistry*, 57: 2.809-2.811, 1992.

HAIDA, K. S. *et al.* Avaliação da atividade antioxidante e hepatoprotetora da pariparoba - *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. 2006. Maringá, Paraná: I Congresso de Farmácia de Maringá. *Arquivos Mudi*, 11, supl. 1, 2007.

HAMMER, M. L. & JOHNS, E. A. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, 40: 53-75, 1993.

HOCKING, G. M. *A Dictionary of Medicinal Plants*. Medford: Plexus, 1997.

ISOBE, T.; OHSAKI, A. & NAGATA, K. Antibacterial constituents against *Helicobacter pylori* of Brazilian medicinal plant, Pariparoba. *Yakugaku Zasshi*, 122: 291, 2002.

IWAMOTO, L. H. *et al.* Anticancer and anti-inflammatory activities of a standardized dichloromethane extract from *Piper umbellatum* L. leaves. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 2015: 948737, 2015.

KIJJOA, A. 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe umbellata*. *Planta Medica*, 39: 85-87, 1980.

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

LUZ, A. I. R. *et al.* Volatile constituents of Brazilian Piperaceae: the oils of *Pothomorphe umbellata* and *Pothomorphe peltata*. *Journal of Essential Oil Research*, 11: 479-481, 1999.

MADRID, E. N. & FRIEDMAN, W. E. The developmental basis of an evolutionary diversification of female gametophyte structure in *Piper* and Piperaceae. *Annals of Botany*, 103: 869-884, 2009.

MARCHESE, J. A. *et al.* Light stress responses of gas exchange and antioxidant enzyme contents in pariparoba [*Pothomorphe umbellata* (L.) Miquel.] plants. *Photosynthetica*, 46: 501-505, 2008.

MARINHO, C. R. *Características Anatômicas, Histoquímica das Estruturas Secretoras e Ontogenia de Idioblastos da Folha de Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. (Piperaceae), 2008. Dissertação Mestrado, Viçosa: Universidade Federal de Viçosa.

MATTANA, R. S. *et al.* Biomass production in plants of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. submitted to different shade levels. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 8: 83-85, 2006.

MONGELLI, E. *et al.* Antimicrobial activity and interaction with DNA of medicinal plants from the Peruvian Amazon region. *Revista Argentina Microbiologia*, 27(4): 199-203, 1995.

MONGELLI, E. *et al.* Cytotoxic 4-nerolidylcatechol from *Pothomorphe peltata* inhibits topoisomerase I activity. *Planta Medica*, 65: 376-8, 1999.

MORAES, M. S. *Caracterização morfo-anatômica e fitoquímica da caapeba-do-norte Pothomorphe peltata* (L.) Miq. - Piperaceae, 1999. Dissertação Mestrado, Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita.

MORAES, M. S. *et al.* Morfodiagnose das folhas e sumidades floridas da droga pariparoba - *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 8/9: 77-90, 1986.

MORAES, M. S.; MACHADO, S. R. & MARQUES, M. O. M. Essential oil of the *Pothomorphe peltata* (L.) Miq. *Journal of Essential Oil Research*, 16: 15-16, 2004.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T. & PEREIRA, N. A. *Medicinal Plants of Brazil*. Algonac: Reference Publications, 2000.

MORS, W. B. *et al.* Plant natural products active against snakebite; the molecular approach. *Phytochemistry*, 55: 627-642, 2000.

NORIEGA, P. *et al.* Optimization of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miquel topical formulations using experimental design. *International Journal of Pharmaceutics*, 353: 149-59, 2008.

NUÑEZ, V. *et al.* 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*, 66: 1.017-1.025, 2005.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam*. 2. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PECKOLT, T. & PECKOLT, G. *História das Plantas Medicinais e Úteis do Brasil*. Rio de Janeiro: Lemmert, 1888.

PECKOLT, W. Contribuição à matéria médica do Brasil: estudo farmacognóstico de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. *Memórias do Instituto Butantan*, 15: 1-13, 1929.

PERAZZO, F. F. *et al.* Anti-inflammatory and analgesic properties of water-ethanolic extract from *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) aerial parts. *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 215-220, 2005.

PEREIRA, A. M. S. *et al.* Micropropagation of *Pothomorphe umbellata* via direct organogenesis from leaf explants. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 60: 47-53, 2000.

PEREIRA, A. M. S. *et al.* *Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza*. São Paulo: Bertolucci, 2014.

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

PESSINI, G. L. *et al.* Análise farmacognóstica de *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck: aspectos botânicos e enfoque físico-químico preliminar. *Latin American Journal Pharmacy*, 22: 209-216, 2003.

PESSINI, G. L. *et al.* Neolignanas e análise do óleo essencial das folhas de *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 15: 199-204, 2005.

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*, 2008. Dissertação Mestrado, Ribeirão Preto: Universidade de Ribeirão Preto.

PINO, J. A. *et al.* Essential oils of *Piper peltata* (L.) Miq. and *Piper aduncum* L. from Cuba. *Journal Essential Oil Research*, 16: 124-126, 2004.

PINO BENÍTEZ, N. & STASHENKO, E. E. Validación antibiótica de plantas medicinales del noroeste de Colombia contra *Staphylococcus aureus*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 8: 145-150, 2009.

PINTO, A. C. S. *et al.* *In vitro* cytotoxicity of *Pothomorphe peltata* (L.) Miquel (Piperaceae), isolated 4-nerolidylcatechol and its semi-synthetic diacetyl derivative. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 8: 205-211, 2006.

PINTO, A. C. S. *et al.* *Piper peltatum*: Biomass and 4-nerolidylcatechol production. *Planta Medica*, 76: 1.473-1.476, 2010.

PLANTAMED. Site. Disponível em: <www.plantamed.com.br>. Acesso em: mar. 2016.

POHLIT, A. M. *et al.* Amazonian plant natural products: perspectives for discovery of new antimalarial drug leads. *Molecules*, 18: 9.219-9.240, 2013.

PROTA4U DB. *Piper umbellatum*. Disponível em: <www.prota4u.org/protav8.asp?fr=1&p=Piper+umbellatum>. Acesso em: 11 ago. 2016.

PUERTAS-MEJÍA, M. A. *et al.* Capacidad antioxidante *in vitro* de fracciones de hojas de *Piper peltatum* L. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 14(2): 1-11, 2009.

PUPO, A. S. *Estudo do Efeito Analgésico de Plantas Medicinais da Família Piperaceae*, 1988. Monografia, Botucatu: Universidade Estadual Paulista.

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*, 40: 373-380, 2004.

RIEDEL, O. O. Subsídios para o estudo farmacognóstico de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. *Tribuna Farmacêutica*, 9(12): 269-283, 1941.

ROCHA E SILVA, L. F. *et al.* *In vivo* antimalarial activity and mechanisms of action of 4-nerolidylcatechol derivatives. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 59: 3.271-3.280, 2015.

RODRIGUES, E. R. *et al.* *Pothomorphe umbellatum*: antifungal activity against strains of *Trichophyton rubrum*. *Journal Medical Mycology*, 22: 265-269, 2012.

ROERSCH, C. M. F. B. *Piper umbellatum* L.: a comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. *Journal Ethnopharmacology*, 131: 522-537, 2010.

ROPKE, C. D. *et al.* Evaluation of percutaneous absorption of 4-nerolidylcatechol from four topical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 249: 109-116, 2002.

ROPKE, C. D. *et al.* *Pothomorphe umbellata* extract prevents alpha-tocopherol depletion after UV-irradiation. *Photochemistry and Photobiology*, 78: 436-439, 2003a.

ROPKE, C. D. *et al.* Validação de metodologias analíticas para determinação quantitativa de α -tocoferol e 4-nerolidilcatecol. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39: 209-217, 2003b.

ROPKE, C. D. *et al.* Photoprotective effect of *Pothomorphe umbellata* root extract against ultraviolet radiation induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Clinical and Experimental Dermatology*, 30: 272-276, 2005.

ROPKE, C. D. *et al.* *In vitro* and *in vivo* inhibition of skin matrix metalloproteinases by *Pothomorphe umbellata* root extract. *Photochemical and Photobiology*, 82: 439-442, 2006.

SACOMAN, J. L. *et al.* Cytotoxicity and antitumoral activity of dichloromethane extract and its fractions from *Pothomorphe umbellata*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(5): 411-415, 2008.

SAGASTUME, D. D. R. *Caracterización de Aceites Esenciales por Cromatografía de Gases de Tres Especies del Género Piper y Evaluación de la Actividad Citotóxica*, 2008. Tesis, Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos.

SIGRIST, S. R. *Plantas Medicinais, Caapeba. Seção Técnica de Informática da ESALQ*, 2003-2010. Disponível em: <http://ci-67.ciagri.usp.br/pm/ver_1pl.asp?f_cod=25>. Acesso em: 2 ago. 2016.

SILVA, G. A. A. B. & BAVER, L. Contribuição ao estudo do óleo essencial de *Heckeria umbellata* (L.) Kunth. *Revista Brasileira Farmácia*, 53: 59-61, 1972.

SILVA, V. V. *et al.* Chemical stability and SPF determination of *Pothomorphe umbellata* extract gel and photostability of 4-nerolidylcatechol. *International Journal of Pharmaceutics*, 303: 125-131, 2005.

SILVA JR., I. F. *et al.* Evaluation of acute toxicity, antibacterial activity, and mode of action of the hydroethanolic extract of *Piper umbellatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 151: 137-143, 2014.

SILVA JR., I. F. *et al.* *Piper umbellatum* L.: a medicinal plant with gastric-ulcer protective and ulcer healing effects in experimental rodent models. *Journal Ethnopharmacology*, 192: 123-131, 2016.

SPONCHIADO JR., E. C. *Atividade Antibacteriana CONTRA o Enterococcus faecalis de uma Medicação Intracanal Contendo Ativos Fitoterápicos de Pothomorphe umbellata*, 2006. Tese de Doutorado, Manaus: Universidade Federal do Amazonas.

SPONCHIADO JR., E. C. *et al.* *Pothomorphe umbellata* (Caapeba). *Revista Fitos*, 3(2): 31-37, 2007.

SPONCHIADO JR., E. C. *et al.* *In vitro* assessment of antimicrobial activity of *Pothomorphe umbellata* extracts against *Enterococcus faecalis*. *Indian Journal Dental Research*, 25(1): 64-8, 2014.

TABOPDA, T. K. *et al.* Bioactive aristolactams from *Piper umbellatum*. *Phytochemistry*, 69: 1726-1731, 2008.

USEFUL TROPICAL PLANTS. Site. Disponível em: <<http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Piper%20peltatum>>. Acesso em: 7 set. 2016.

VALADARES, M. C. *et al.* Protective effects of 4-nerolidylcatechol against genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Food and Chemistry Toxicology*, 45: 1.975-1.978, 2007.

VEITÍA, M.; LÓPEZ, D. & LÓPEZ, M. O. Informe de nuevas especies fúngicas en caisimón (*Pothomorphe peltata* (L.) Miq.) en Cuba. *Fitosanidad*, 6: 63-64, 2002.

VIEIRA, M. A. R. *et al.* Perfil químico do óleo essencial de folhas de pariparoba (*Pothomorphe peltata*). In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ÓLEOS ESSENCIAIS, 4, 2007, Fortaleza. Disponível em: <www.ivsboe.padetec.ufc.br/CDSimposio/quimicaeatividadesbiologicasdosoleosessenciais/Resumo_VieiraMAPR.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues*. Geneva: WHO, 2007.

