

***Piper aduncum* L.: Planta Pluripotente e Fonte de Substâncias Fitoquímicas Importantes**

***Piper aduncum* L.: Pluripotent Plant and Important Phytochemical Substance Source**

¹Pohlit, A. M.; ²Pinto, A. C. S.; ³Mause, R.

¹ Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Coordenação de Pesquisas em Produtos Naturais, Laboratório de Princípios Ativos da Amazônia, Avenida André Araújo, 2936; Petrópolis, CEP 69083-000, Manaus, Amazonas, Brasil.;

² Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas, Av. Gen. Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 3000, Campus Universitário, Coroado I, 69077-000, Manaus, AM

³ SIEMA Eco Essências da Amazônia Ltda, Conjunto Colina do Aleixo, 69083-600, Manaus, AM

*Correspondência: E-mail: ampohlit@inpa.gov.br

Unitermos

Piper aduncum; dillapiol; óleo essencial; atividade biológica; sinergismo

Key words

Piper aduncum; dillapiol; essential oil; biological activities; synergism

Resumo

A presente revisão levantou as principais atividades biológicas e princípios ativos já isolados a partir da pimenta-longa ou aperta-ruão, a *Piper aduncum* L. (Piperaceae). Entre as atividades mais importantes dos extratos, do óleo essencial e de substâncias isoladas, estão: antibacteriana, leishmanicida, antifúngica, antioxidante, citotóxica/anticâncer, larvicida/inseticida, antiplaquetária, moluscicida e antiviral. Essa planta endêmica do Brasil é fonte de óleo essencial relativamente abundante, obtido a partir das folhas e galhos finos. Esse óleo apresenta várias atividades biológicas acima e, neste presente trabalho, os dados sobre produção desse óleo em escala piloto estão apresentados, bem como a purificação do componente principal, dillapiol, por métodos cromatográficos ou destilação fracionada, a partir desse óleo, tornando a planta cultivada uma alternativa regional para aproveitamento dessa substância bioativa. Entre as atividades atribuídas a esse composto natural estão: antibacteriana, inseticida, larvicida, inibição das enzimas citocromo P450 e epoxidase.

Abstract

This review deals with the primary biological activities and previously isolated active principles from pimenta-longa (long pepper) or aperta-ruão, the *Piper aduncum* L. (Piperaceae). Among the most important biological activities found in extracts and for isolated substances are: antibacterial, antifungal, antioxidant, cytotoxic/anticancer, larvicidal/insecticidal, antiplatelet/antiaggregation, mollusidal, leishmanicidal and antiviral. This endemic plant is found naturally in Brazil and is a source of a relatively abundant essential oil obtained from the leaves and tender branches. This oil presents many of the above biological activities and medicinal properties. Here in we present our data on pilot-scale production of this oil as well as the purification of the principal component dillapiol using chromatography and fractional vacuum distillation from this oil. This work demonstrates the technical viability of cultivated *P. aduncum* as a renewable source of this bioactive substance. Among the proven biological activities of this compound are: antibacterial, insecticidal and larvicidal, as well as inhibition of the enzymes cytochrome P450 and epoxidase.

Introdução

Foram analisadas diversas obras que tratam da espécie vegetal *Piper aduncum* L. (família Piperaceae), uma espécie conhecida no Brasil pelos nomes populares de aperta-ruão, erva-de-jaboti, jaborandi-do-mato, matico-falso, pimenta-de-fruto-ganchoso, pimenta-de-macaco, pimenta-longa e tapa-buraco, entre outros (BOTSARIS, 1997; MAIA et al., 1998; PIO CORRÊA, 1926). Nessa análise, foram priorizadas as informações disponíveis em obras de natureza científica, nas áreas específicas de química, etnobotânica, etnofarmacologia e farmacologia. A *P. aduncum* é um arbusto comum nas matas da Amazônia e com frequência é invasora de áreas alteradas pelo homem, tais como terrenos, beira de estrada, etc. (RIBEIRO et al., 1999). É encontrada em diversos países tropicais e sub-tropicais, desde o nível do mar até altitudes consideráveis. É uma espécie passível de cultivo e é considerada de grande importância para o desenvolvimento da Amazônia pelas suas propriedades medicinais e por ser uma fonte sustentável de matérias-primas químicas para o aproveitamento industrial (REVILLA, 2000).

Estudos etnobotânicos e usos medicinais de *Piper aduncum*

De acordo com os dados etnobotânicos, a *P. aduncum* é utilizada no tratamento de diversas doenças. Os dados reunidos por vários autores em várias obras (CICCIÓ; BALLESTRO, 1997; DUKE; VASQUEZ, 1994; MILLIKEN, 1997; REVILLA, 2000; RODRIGUES, 1989) revelaram que essa planta é utilizada em diversas formulações tradicionais pelos povos de um grande número de países como adstringente, estimulante digestivo, diurético, antimalárico, sedativo, laxante, bebida refrescante e remédio para hemorróidas, gonorréia, leucorréia (corrimento vaginal), hemorragias menstruais, diarreia, disenterias e dor de dente. Outros pesquisadores relataram o uso da espécie contra dor de estômago e também como repelente de insetos (BALDOQUI et al., 1999; BOURDY et al., 2000; MAIA; ZOGHBI; ANDRADE, 2001). Também, ORJALA et al. (1993b) relataram seu uso tradicional como antisséptico para cortes na pele e SCHULTES; RAFFAUF (1992) descrevem seu uso como hemostático (pára-sangramento). Mais relevante é o "Extrato Fluido de Aperta-Ruão" (*Extractum piperis aduncifluidum*), o extrato hidroalcoólico da folha dessa espécie, que foi reconhecido oficialmente pelo Governo Brasileiro na primeira Farmacopéia Brasileira (*Pharmacopéia*

dos Estados Unidos do Brasil, 1926). No entanto, esse extrato fluido foi suprimido do segundo volume da Farmacopéia Brasileira (2000). Também é interessante mencionar que Desmodium®, um chá composto produzido pelo Laboratório Flora Medicinal J. Monteiro da Silva (Rio de Janeiro-RJ) como produto fitoterápico (indicações: infecção urinária, cistite, uretrite, prostatite, edema), utiliza *P. aduncum* (planta inteira) na sua formulação (atividade antiinflamatória e diurética de *P. aduncum* é citada) e é comercializado por mais de 70 anos segundo dados divulgados pelo fabricante (www.floramedicinal.com.br/bulas/desmo.htm; acesso em 26/04/2006).

Atividade biológica de extratos de *Piper aduncum* e seus componentes químicos

Várias classes de compostos têm sido isoladas da espécie *Piper aduncum* tais como: derivados prenilados do ácido benzóico, cromenos ou benzopiranos, flavonóides, alcalóides e amidas, monoterpênos e sesquiterpênos e fenilpropanóides. Diversos trabalhos científicos, principalmente das áreas de química e etnofarmacologia já foram publicados descrevendo pesquisas efetuadas com extratos de *P. aduncum* e substâncias isoladas (ver Tabela 1). Nesses trabalhos, foram comprovadas as seguintes atividades biológicas para o óleo, extratos, frações e substâncias ativas isoladas das folhas, frutos e galhos de *P. aduncum*, através de testes controlados de laboratório: antibacteriana (*Gram* positivo e *Gram* negativo, inclusive contra *Neisseria gonorrhoeae*, agente causador da gonorréia), antifúngica (contra *Crinipellis perniciosus*, causador da doença do cacau, a "vassoura de bruxa"; além dos fungos patogênicos do trigo, cebola, repolho, banana e outros), de acordo com dados de Maia e colaboradores (1998), Nair e Burke (1990) e Bastos e Albuquerque (2004). Outras atividades descritas incluem a antiprotozoária (contra *Leishmania amazonensis*, agente causador da leishmaniose), larvicida (contra a larva de *Aedes* sp., carapanã ou pernilongo), inseticida (contra *Ceratomyxa tingomarianus*, *Tribolium castaneum* e *Choristoneura rosaceana*) (FAZOLIN et al., 2005; LAROCQUE et al., 1999; TOMAR et al., 1979a,b), moluscicida (contra a *Biomphalaria glabrata*, vetor da esquistossomose); bem como a inibição *in vitro* do crescimento micelial de *Fusarium solani* (Mart.) Sacc. f. sp. *Piperis*, um patógeno que destrói a *Piper nigrum* (BENCHIMOL et al., 2001). Um resumo está

apresentado na Tabela 1. A atividade potencial contra o câncer, das substâncias **4** e **16-19**, presentes na folha, foi demonstrada por pesquisadores da USP e UNESP (BALDOQUI et al., 1999).

Vale ressaltar que o espectro amplo de atividades antimicrobianas *in vitro* contra as espécies *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*, entre outros, é evidência muito forte para a potencialidade dos extratos, frações e princípios ativos **7, 8, 15, 21, 23** e **27** de *P. aduncum*, aplicados ao tratamento de tinhas, piодermas, dermatofitoses, micoses e outras doenças de pele. Tal atividade *in vitro* é muito relevante para a validação de remédios utilizados em dermatologia (GOODMAN; GILMAN, 1996). De acordo com os estudos publicados por pesquisadores da Universidade do Pará, as folhas de *P. aduncum* da região de Manaus apresentam altos teores (31,5 – 97,3 %) de dilapiol (princípio ativo **1**, Tabela 1), substância cuja atividade antifúngica, antibacteriana, larvicida, inseticida e moluscicida já foram comprovadas em diversos trabalhos científicos como é apresentado na Tabela 1. Alguns trabalhos demonstraram que o dilapiol (**1**) apresenta sinergismo com pesticidas piretróides (piretrinas) e carbamatos *in vitro*, aumentando sua ação inseticida (BERNARD et al., 1995), sendo estes usados contra moscas de frutos (*Drosophila melanogaster*), larvas de *Aedes aegypti* e besouros da farinha – *Tribolium castaneum* (LAROQUE et al.,

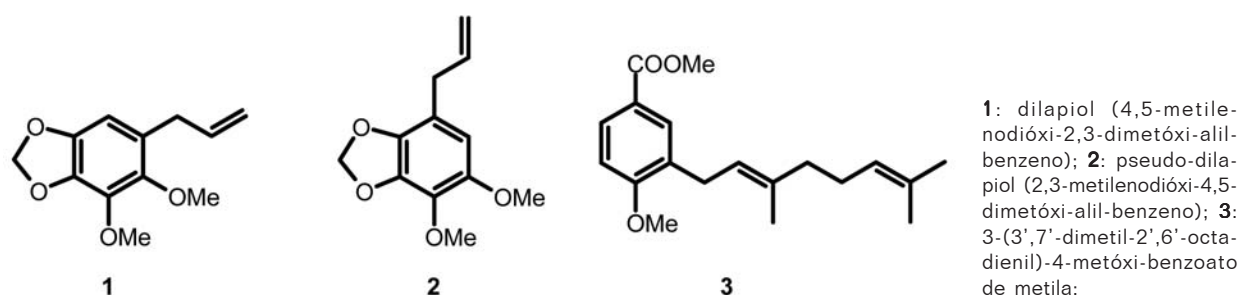
1999). Mesmo com sua alta atividade sinérgica, o dilapiol não interfere no transporte de vinblastina em túbulos malfigianos de *Manduca sexta* (Lepidóptera) (GAERTNER; MURRAY; MORRIS, 1998). O dilapiol, quando formulado com o óleo essencial de *Tanacetum vulgare*, possui efeito fagoestimulante em larvas de *Choristoneura rosaceana* (Lepidóptera), sugerindo que essa substância possa ser misturada com inseticida o natural *Bacillus thuringiensis*, usada contra larvas (LAROQUE et al., 1999). Em outros estudos verificou-se que o dilapiol apresenta sinergismo (OMAR et al., 2003) com outras substâncias, aumentando a atividade biológica desses compostos. O dilapiol em combinação com as substâncias gedunina (limonóide), agente antimalárico isolado das folhas de *Cedrela odorata* (Meliaceae), e 7-methoxigedunina (semi-sintético) diminui a parasitemia de ratos infectados com *Plasmodium berghei* em testes *in vivo*. O dilapiol sozinho não tem efeito antimalárico significativo *in vitro*. Além disso, o dilapiol foi usado para prevenir o metabolismo de compostos ativos pelo citocromo P450 e age como potencial inibidor de enzimas no metabolismo de drogas (OMAR et al., 2003). Esse efeito sinérgico foi mostrado também para derivados semi-sintéticos do dilapiol *in vitro*. Os derivados **43-51** (Figura 2) foram os que apresentaram maior fator de sinergismo contra a espécie *Tribolium castaneum* e larvas de *Aedes atropalpus* (TOMAR; MAHESHWARI; MUKERJEE, 1979a,b; BELZILE et al., 2000).

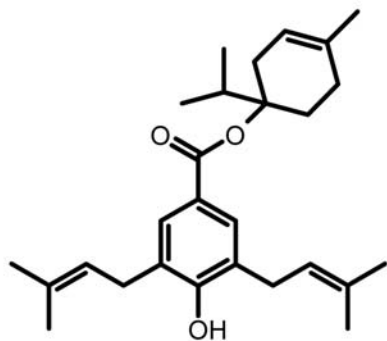
Tabela 1- Atividades biológicas de *P. aduncum* comprovadas através de estudos científicos em laboratório

Tipo de atividade	Organismo Avaliado	Derivado avaliado	Referência
Antagonista do PAF	-	Extrato metanólico	JANTAN; RAFI; JALIL, 2005
Antibacteriana	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	Extrato alcóolico	LENTZ et al., 1998
	<i>Bacillus cereus</i>	Extrato etanólico	KLOUCEK et al., 2005
	<i>Bacillus subtilis</i>	Extrato alcóolico, extrato diclorometano, extrato éter de petróleo, princípios ativos 1, 3, 5-15, 19, 21-23, 27, 30-32	KLOUCEK et al., 2005; LENTZ et al., 1998; ORJALA et al., 1994; OKUNADE et al., 1997; ORJALA et al., 1993a, b, c
	<i>Enterococcus faecalis</i>	Extrato etanólico	KLOUCEK et al., 2005
	<i>Escherichia coli</i>	Extrato alcóolico, extrato de éter de petróleo, extrato de diclorometano, princípio ativo 19	LENTZ et al., 1998; ORJALA et al., 1993a, c; ORJALA et al., 1994
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Extrato alcóolico	LENTZ et al., 1998
	<i>Micrococcus luteus</i>	Extrato de éter de petróleo, extrato de diclorometano, princípios ativos 5-8, 10, 12, 13, 15, 19, 21, 22, 30-32, 34-36, 38	ORJALA et al., 1993a, b, c; ORJALA et al., 1994
	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	Extrato alcóolico, princípios ativos 7, 8, 15, 21, 23	LENTZ et al., 1998; OKUNADE et al., 1997
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Extrato hidroalcóolico	CÁCERES et al., 1995
	<i>Prevotella intermedia</i>	Extrato alcóolico	LENTZ et al., 1998
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Princípios ativos 7, 8, 15, 21, 23	OKUNADE et al., 1997
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Extrato alcóolico, princípio ativo 7, 8, 15, 21, 23, 27	LENTZ et al., 1998; ORJALA et al., 1994; OKUNADE et al., 1997; KLOUCEK et al., 2005
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Extrato etanólico	KLOUCEK et al., 2005	

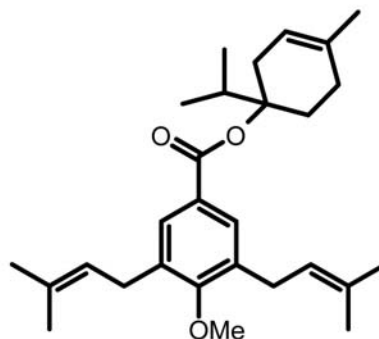
Tabela 1- Atividades biológicas de <i>P. aduncum</i> comprovadas através de estudos científicos em laboratório			
Tipo de atividade	Organismo Avaliado	Derivado avaliado	Referência
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Extrato etanólico	KLOUCEK et al., 2005
	<i>Streptococcus sanguis</i>	Extrato alcoólico	LENTZ et al., 1998
	<i>Xanthomonas compestris</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Xanthomonas carotae</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
Antifúngica	<i>Alternaria brassicicola</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Alternaria chrysanthemi</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Aspergillus flavus</i>	Extrato alcoólico	LENTZ et al., 1998
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Extrato alcoólico	LENTZ et al., 1998
	<i>Candida albicans</i>	Extrato alcoólico, princípios ativos 7, 8, 15, 21, 23	LENTZ et al., 1998; OKUNADE et al., 1997; CÁCERES et al., 1991
	<i>Cladosporium herbarum</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	Princípio ativo 16, 17, 19, 21 e 37	MORANDIM et al., 2002
	<i>Cladosporium cladosporioides</i>	Princípio ativo 16, 17, 19, 21 e 37	MORANDIM et al., 2002
	<i>Colletotrichum musae</i>	Óleo essencial	BASTOS; ALBUQUERQUE, 2004
	<i>Crinipellis pernicioso</i>	Óleo essencial	MAIA et al., 1998
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Extrato alcoólico, princípios ativos 7, 8, 15, 21, 23	LENTZ et al., 1998; OKUNADE et al., 1997
	<i>Erysiphe graminis</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Helminthosporium carbonum</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Penicillium oxalicum</i>	Extrato de éter de petróleo, princípios ativos 15, 19	ORJALA et al., 1993a
	<i>Pyrenochaeta terrestris</i>	Princípio ativo 2	NAIR; BURKE, 1990
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Extrato alcoólico, princípios ativos 4, 16-19	LENTZ et al., 1998; BALDOQUI et al., 1999
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Extrato alcoólico	LENTZ et al., 1998	
Antioxidante	DPPH	Extrato hidroalcoólico	RAMOS et al., 2003
Antitumoral	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Princípio ativo 4	MORANDIM et al., 2002
Antiviral	Poliovírus	Extrato metanólico	LOHÉZIC-LE DÉVÉHAT et al., 2002
Célula KB/carcinoma	<i>Homo sapiens</i> (células humanas)	Extrato de diclorometano, princípios ativos 27, 30, 31, 38	ORJALA et al., 1993c; ORJALA et al., 1994
Citotóxica	Murino	Princípio ativo 21, 22	HERMOSO et al., 2003
Inseticida	<i>Tribolium castaneum</i>	Princípio ativo 1	TOMAR; MAHESHWARI; MUKERJEE, 1979a, b
	<i>Cerotoma tingomarianus</i>	Princípio ativo 1	FAZOLIN et al., 2005
	<i>Choristoneura rosaceana</i>	Princípio ativo 1	LARROQUE et al., 1999
Inibição da atividade epoxidase	-	Princípio ativo 1	BERNARD et al., 1989
Inibição de citocromo P450 3A4	-	Princípio ativo 1	BUDZINSKI et al., 2000
Larvicida	<i>Aedes atropalpus</i>	Princípio ativo 1	BERNARD et al., 1995; BELZILE et al., 2000
Leishmanicida	<i>Leishmania amazonensis</i>	Princípio ativo 23	TORRES-SANTOS et al., 1999
	<i>Leishmania braziliensis</i>	Princípio ativo 21, 22	HERMOSO et al., 2003
	<i>Leishmania tropica</i>	Princípio ativo 21, 22	HERMOSO et al., 2003
	<i>Leishmania infantum</i>	Princípio ativo 21, 22	HERMOSO et al., 2003
Moluscicida	<i>Biomphalaria glabrata</i>	Extrato de éter de petróleo, princípios ativos 1, 7-10, 15, 19, 22	ORJALA et al. 1993a, b; ORJALA et al., 1994; MAIA et al., 1998

Figura 1 - Estruturas dos compostos isolados de *P. aduncum*

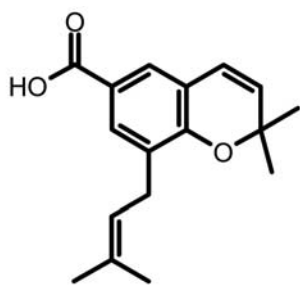




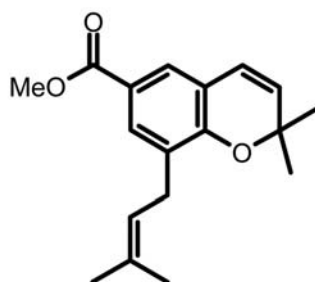
13



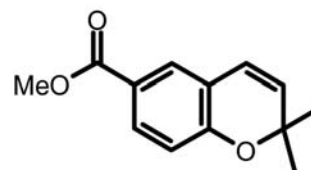
14



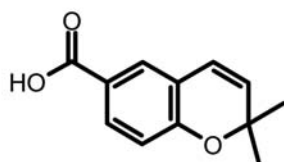
15



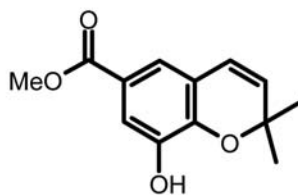
16



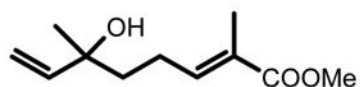
17



18

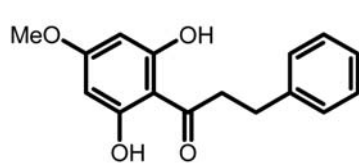


19

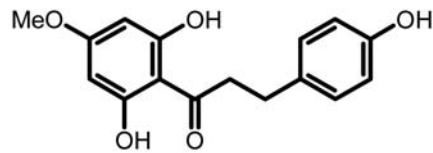


20

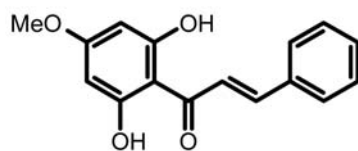
13: 1-(1-metiletil)-4-metil-3-ciclohexenil 3,5-bis(3-metil-2-butenil)-4-hidróxi-benzoato; **14:** 1-(1-metiletil)-4-metil-3-ciclohexenil 3,5-bis(3-metil-2-butenil)-4-metóxi-benzoato; **15:** ácido 2,2-dimetil-8-(3'-metil-2'-butenil)-2H-cromeno-6-carboxílico; **16:** 2,2-dimetil-8-(3'-metil-2'-butenil)-2H-cromeno-6-carboxilato de metila; **17:** 2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxilato de metila; **18:** ácido 2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxílico; **19:** 8-hidróxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carboxilato de metila; **20:** (6S)-2-trans-6-hidróxi-2,6-dimetil-2,7-octadienoato;



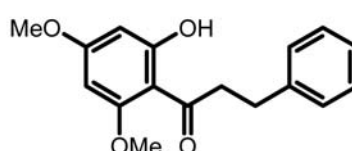
21



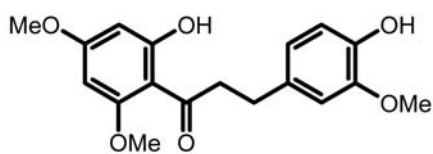
22



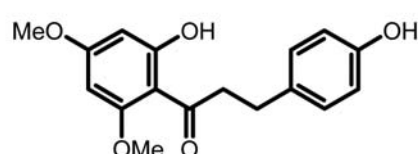
23



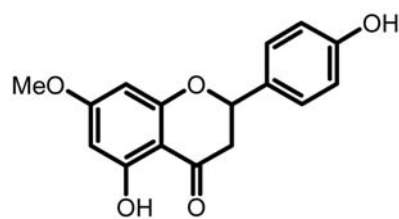
24



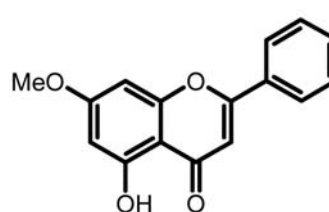
25



26

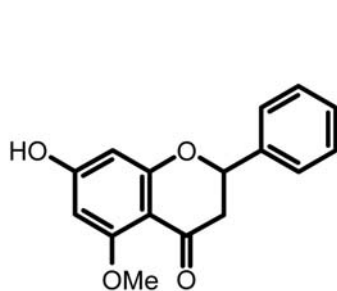


27

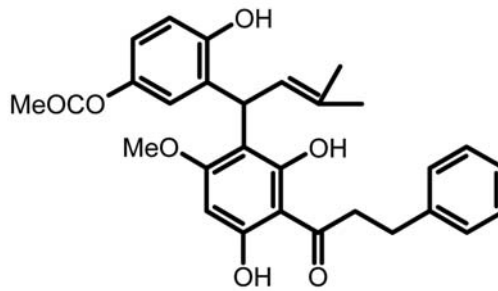


28

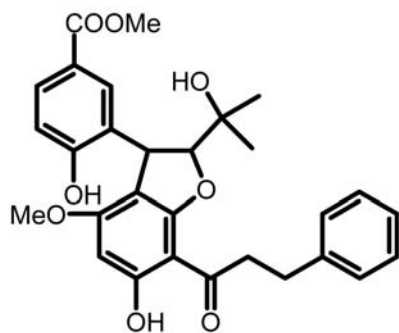
21: 2',6'-dihidróxi-4'-metóxi-diidrochalcona; 22: 2',4,6'-trihidróxi-4'-metóxi-diidrochalcona; 23: 2', 6'-dihidróxi-4'-metóxi-chalcona; 24: 2'-hidróxi-4',6'-dimetóxi-diidrochalcona; 25: 2',4-dihidróxi-4',6',3-trimetóxi-diidro-chalcona; 26: 2',4-dihidróxi-4',6'-dimetóxi-diidrochalcona; 27: sakuranetina; 28: 5-hidróxi-7-metóxi-flavona;



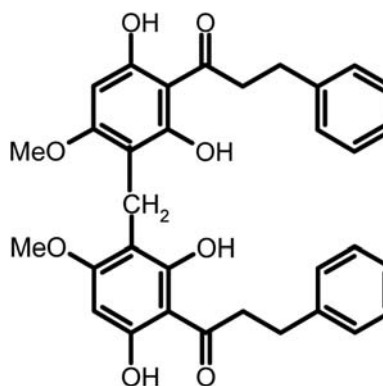
29



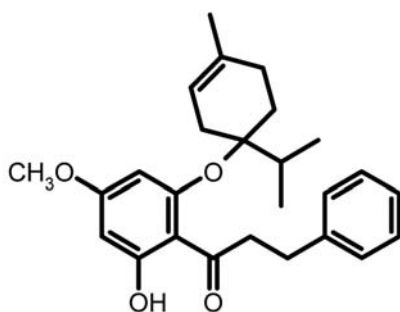
30



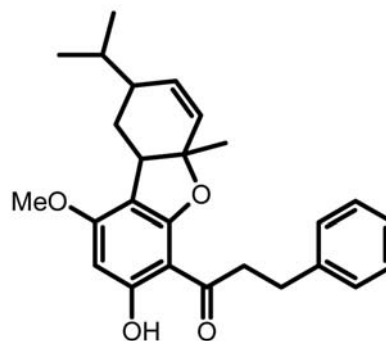
31



32

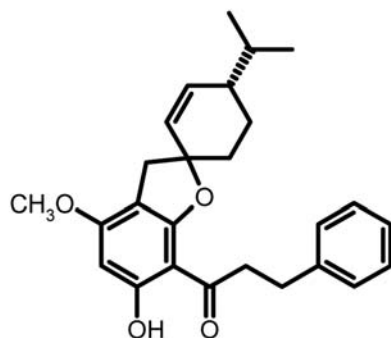


33

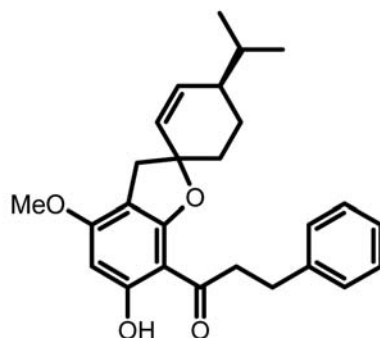


34

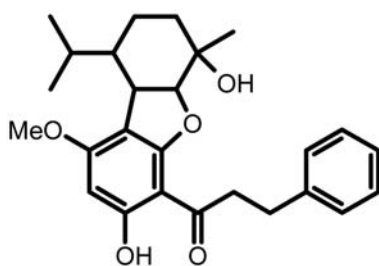
29: 7-hidroxi-5-metoxi-dihidro-flavona; **30:** piperaduncina A (3-(1-[2,4-dihidroxi-6-metóxi-3-(3-fenilpropanoil)-fenil]-3-metil-2-butenil)-4-hidroxi-benzoato de metila); **31:** piperaduncina B (4-hidroxi-3-[2,3-dihidro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-hidroxi-4-metóxi-7-(3-fenil-propanoil)-benzo[b]furan-3-il] benzoato de metila); **32:** piperaduncina C (bis-[a, b-dihidro-2',6'-dihidroxi-4'-metóxi-chalcona-5'-il] metano); **33:** adunctina A (1^S)-1-[2'-hidroxi-4'-metoxi-6'-[4"-metil-1"--(1"-metiletil)ciclohex-3"-em-1"-iloxi]fenil]-3-fenilpropan-1-ona); **34:** adunctina B ((5aR*,8R*,9aR*)-3-fenil-1-[5'a,8',9',9'a-tetraidro-3'-hidróxi-1'-metóxi-8'-(1"-metil etil)-5'a-metil-dibenzo[b,d] furan-4'-il]propan-1-ona);



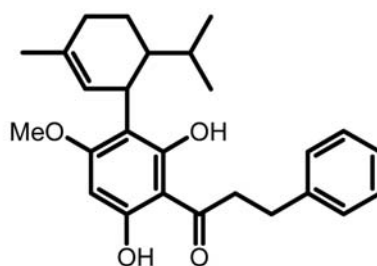
35



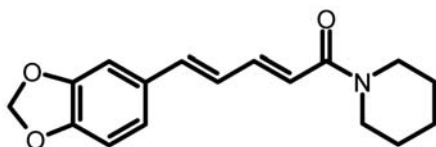
36



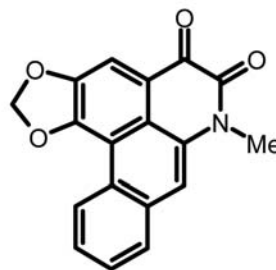
37



38

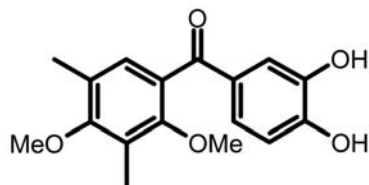


39

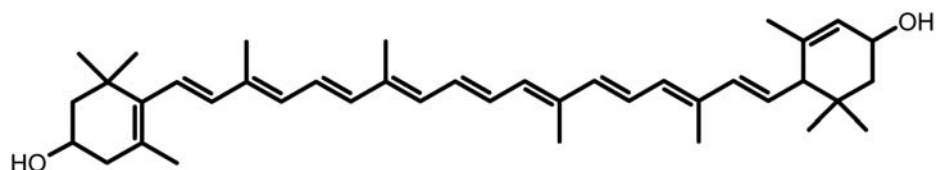


40

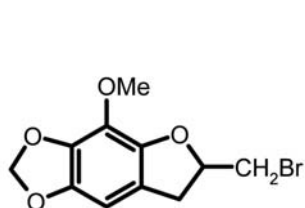
35: adunctina C ((2'*R**,4'*S**)-1-{6'-hidróxi-4'-metóxi-4''-(1'''-metiletil)spiro[benzo[b]furan-2'-(3'H),1-ciclohex-2''-en]-7'il}-3-fenilpropan-1-ona); **36:** adunctina D ((2'*R**,4'*R**)-1-{6'-hidróxi-4'-metóxi-4''-(1'''-metiletil)espiro[benzo[b]furan-2'(3'H),1''-ciclohex-2''-en]-7'il}-3-fenilpropan-1-ona); **37:** adunctina E ((5'*aR**,6'*S**,9'*R**,9'*aS**)-1-[5'*a*,6',7',8',9',9'*a*-hexaidro-3',6'-diidroxi-1'-metóxi-6'-metil-9'-(1''-metiletil)dibenzo[*b,d*]furan-4'-il]-3-fenilpropan-1-ona); **38:** (-)-metil-lindaretina; **39:** piperina; **40:** cefaradiona A;



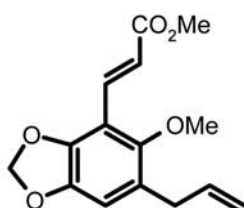
41



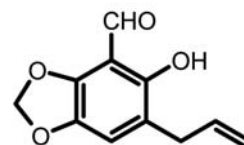
42



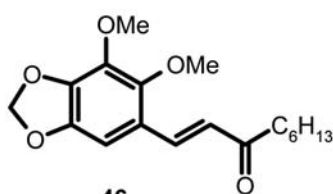
43



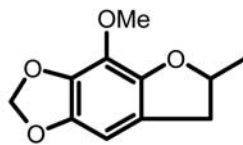
44



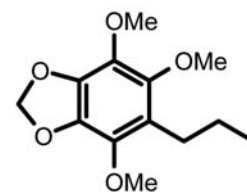
45



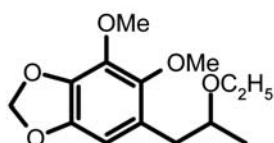
46



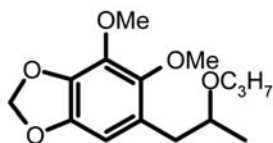
47



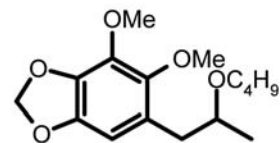
48



49



50



51

41: 3',4'-diidroxi-3,5-dimetil-4,6-dimetoxi-benzofenona; 42: luteína.



Nosso grupo em Manaus está estudando a espécie *Piper aduncum* a partir de planta cultivada por estaquia, bem como planta obtida por extrativismo como fonte industrial de dilapiol. A partir de 25 kg de folha seca, obtivemos óleo essencial utilizando extrator industrial de arraste de vapor, com rendimento de 2,4% (p/p). Os rendimentos de óleo em laboratório (escala pequena) utilizando hidrodestilação em aparelho Clevenger são semelhantes (1,5 – 3,2%). O dilapiol pode ser obtido a partir do óleo utilizando cromatografia líquida (*Flash*) em 45% ou através de destilação fracionada (escala 25 g; 40 mmHg, 157 °C) em 72,1% desse óleo, sendo o menor rendimento na primeira técnica devido a perdas por evaporação do dilapiol. Esse dilapiol está sendo usado como matéria-prima para a preparação de derivados semi-sintéticos com atividade frente a larvas adultas de *Aedes aegypti*, vetor da dengue hemorrágica e já foram identificados derivados com potencial larvicida (PINTO, POHLIT, TADEI, resultados não publicados).

Referências

- BALDOQUI, D.C.; KATO, M.J.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V.S.; YOUNG, M.C.M.; FURLAN, M. A chromene and prenylated benzoic acid from *Piper aduncum*. *Phytochemistry*, v.51, n.7, p.899-902, 1999.
- BASTOS, C.N.; ALBUQUERQUE, P.S.B. Efeito do Óleo de *Piper aduncum* no Controle em Pós-colheita de *Colletotricum musae* em Banana. *Fitopatologia Brasileira*, v.29, n.5, p.555-557, 2004.
- BELZILE, A.-S.; MAJERUS, S.L.; PODESZFINSKI, C.; GUILLET, G.; DURST, T.; ARNASON, J.T. Dillapiol Derivatives as Synergists: Structure-Activity Relationship Analysis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v.66, n.1, p.33-40, 2000.
- BENCHIMOL, R.L.; SUTTON, J.C.; BASTOS, C.N.; DIAS-FILHO, M.. Survival of black pepper plants in soil infected with *Fusarium solani* f. sp. *Piperis* and amended with extracts or residues of *Piper aduncum*. *Canadian Journal of Plant Pathology*, v.23, p.194-210, 2001.
- BERNARD, C.B.; ARNASON, J.T.; PHILOGÈNE, B.J.R.; LAM, J.; WADDELL, T. Effect of lignans and other secondary metabolites of the Asteraceae on the mono-oxygenase activity of the European corn borer. *Phytochemistry*, v.28, n.5, p.1373-1377, 1989.
- BERNARD, C.B.; KRISHNAMURTY, H.G.; CHAURET, D.; DURST, T.; PHILOGÈNE, B.J.R.; SÁNCHEZ-VINDAS, P.; HASBUN, C.; POVEDA, L.; SAN ROMÁN, L.; ARNASON, J.T. Insecticidal defenses of Piperaceae from the Neotropics. *Journal of Chemical Ecology*, v.21, n.6, p.801-14, 1995.
- BOTSARIS, A.S. *As fórmulas mágicas das plantas: como utilizar a fitoterapia no tratamento de doenças simples*. 2.ed., Rio de Janeiro: Record: Nova Era, 619 p., 1997.
- BOURDY, G.; DEWALT, S.J.; CHÁVEZ DE MICHEL, L.R.; ROCA, A.; DEHARO, E.; MUÑOZ, V.; BALDERRAMA, L.; QUENEVO, C.; GIMENEZ, A. Medicinal plants uses of the Tacana, an Amazonian Bolivian ethnic group. *Journal of Ethnopharmacology*, v.70, n.2, p.87-109, 2000.
- BUDZINSKI, J.W.; FOSTER, B.C.; VANDENHOEK, S.; ARNASON, J.T. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*, v.7, n.4, p.273-282, 2000.
- CÁCERES, A.; MENÉNDEZ, H.; MÉNDEZ, E.; COHOBÓN, E.; SAMAYOA, B.E.; JAUREGUI, E.; PERALTA, E.; CARRILLO, G. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, v.48, p.85-8, 1995.
- CICCIÓ, J.F.; BALLESTERO, C.M. Constituyentes volátiles de las hojas y espigas de *Piper aduncum* (Piperaceae) de Costa Rica. *Revista de Biología Tropical*, v.45, n.2, p.783-90, 1997.
- DUKE, J.A.; VASQUEZ, R. *Amazonian ethnobotanical dictionary*. Boca Raton (Florida, EUA): CRC Press, 215p. il., 1994.
- FAZOLIN, M.; ESTRELA, J.L.V.; CATANI, V.; LIMA, M.S.; ALÉCIO, M.R. Toxicidade do Óleo de *Piper aduncum* L. a Adultos de *Cerotona tingomarianus* Bechyné (Coleoptera: Chrysomelidae). *Neotropical Entomology*, v.34, n.3, p.485-489, 2005.
- GAERTNER, L.S.; MURRAY, C.L.; MORRIS, C.E. Transepithelial transport of Nicotine and Vinblastine in isolated Malpighian tubules of the tobacco hornworm (*Manduca sexta*) suggests a P-glycoprotein-like mechanism. *The Journal of Experimental Biology*, v.201, p.2637-2645, 1998.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. In: J.G. HARDMAN, A.G. GILMAN, L.E. 9.ed. Limbird. New York: McGraw-Hill, 1905p., 1996
- HERMOSO, A.; JIMÉNEZ, I.A.; MAMANI, Z.A.; BAZZOCCHI, I.L.; PIÑERO, J.E.; RAVELO, A.G.; VALLADARES, B. Antileishmanial and Activities of Dihydrochalcones from *Piper elongatum* and Synthetic Related Compounds. Structural Requirements for Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.11, n.18, p.3975-3980, 2003.
- JANTAN, I.; RAFI, I.A.A.; JALIL, J. Platelet-activating factor (PAF) receptor-binding antagonist activity of Malaysian medicinal plants. *Phytomedicine*, v.12, n.1-2, p.88-92, 2005.
- KLOUCEK, P.; POLESNY, Z.; SVOBODOVA, B.; VLKOVA, E.; KOKOSKA, L. Antibacterial screening of some Peruvian medicinal plants used in Callería District. *Journal of Ethnopharmacology*, v.99, n.2, p.309-312, 2005.
- LAROCQUE, N.; VINCENT, C.; BÉLANGER, A.; BOURASSA, J.P. Effects of tansy essential oil from *Tanacetum vulgare* on biology of oblique-banded leafroller, *Choristoneura rosaceana*. *Journal of Chemical Ecology*, v.25, n.6, p.1319-1330, 1999.
- LENTZ, D.L.; CLARK, A.M.; HUFFORD, C.D.; MEURER-GRIMES, B.; PASSREITER, C.M.; CORDERO, J.; IBRAHIMI,

- O.; OKUNADE, A.L. Antimicrobial properties of Honduran medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v.63, p.253-63, 1998.
21. LOHÉZIC-LE DÉVÉHAT, F.; BAKHTIAR, A.; BÉZIVIN, C.; AMOROS, M.; BOUSTIE, J. Antiviral and cytotoxic activities of some Indonesian plants. *Fitoterapia*, v.73, n.5, p.400-405, 2002.
22. MAIA, J.G.S.; ZOHGHI, M.G.B.; ANDRADE, E.H.A.; SANTOS, A.S.; SILVA, M.H.L.; LUZ, A.I.R.; BASTOS, C.N. Constituents of the essential oil of *Piper aduncum* L. growing wild in the Amazon region. *Flavour and Fragrance Journal*, v.13, p.269-72, 1998. 23. MAIA, J.G.S.; ZOHGHI, M.G.B.; ANDRADE, E.H.A. *Plantas aromáticas na Amazônia e seus óleos essenciais*. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, p.123-127, 2001.
24. MILLIKEN, W. *Plants for Malaria Plants for Fever: Medicinal species in Latin America – a bibliographic survey*. Inglaterra: Whitestable Litho Ltda. 116 p., 1997.
25. MORANDIM, A.A.; BERGAMO, D.C.B.; CAVALHEIRO, A.J.; LOPES, M.N.; YOUNG, M.C.M.; KATO, M.J.; BOLZANI, V.S.; FURLAN, M. Potencial antifúngico e antitumoral de metabólitos de *Piper aduncum*. 25ª. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002.
26. NAIR, M.G.; BURKE, B.A. Antimicrobial Piper metabolite and related compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.38, p.1093-1096, 1990.
27. OKUNADE, A.L.; HUFFORD, C.D.; CLARK, A.M.; LENTZ, D. Antimicrobial properties of the constituents of *Piper aduncum*. *Phytotherapy Research*, v.11, p.142-144, 1997.
28. OMAR, S.; GODARD, K.; INGHAM, A.; HUSSAIN, H.; WONGPANICH, V.; PEZZUTO, J.; DURST, T.; EKLÜ, C.; GBEASSOR, M.; SANCHEZ-VINDAS, P.; POVEDA, L.; PHILOGENE, B.J.R.; ARNASON, J.T. Antimalarial activities of gedunin and 7-methoxygedunin and synergistic activity with dillapiol. *Annals of Applied Biology*, v.143, n.2, p.135-141, 2003.
29. ORJALA, J.; ERDELMEIER, C.A.J.; WRIGHT, A.D.; RALI, T.; STICHER, O. Chromenes and a prenylated benzoic acid derivative from *Piper aduncum*. *Phytochemistry*, v.34, n.3, p.813-818, 1993a.
30. ORJALA, J.; ERDELMEIER, C.A.J.; WRIGHT, A.D.; RALI, T.; STICHER, O. Five new prenylated p-hydroxybenzoic acid derivatives with antimicrobial and molluscicidal activity from *Piper aduncum* leaves. *Planta Medica*, v.59, p.547-551, 1993b.
31. ORJALA, J.; WRIGHT, A.D.; ERDELMEIER, C.A.J.; STICHER, O. New monoterpene-substituted dihydrochalcones from *Piper aduncum*. *Helvetica Chimica Acta*, v.76, p.1481-1488, 1993c.
32. ORJALA, J.; WRIGHT, A.D.; BEHREND, H.; FOLKERS, G.; STICHER, O. Cytotoxic and antibacterial dihydrochalcones from *Piper aduncum*. *Journal of Natural Products*, v.57, n.1, p.18-26, 1994.
33. *Pharmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*. Redigida: DA SILVA, R.A.D. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926.
34. *Pharmacopéia Brasileira*. 4.ed. Parte II. São Paulo: Atheneu Editora, 2000.
35. PIO CORRÊA, M. *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. v.I. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1926.
36. RAMOS, A.; VISOZO, A.; PILOTO, J.; GARCIA, A.; RODRIGUEZ, C.A.; RIVERO, R. Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v.87, n.2-3, p.241-246, 2003.
37. REVILLA, J. *Plantas da Amazônia: Oportunidades econômicas e sustentáveis*. Manaus: SEBRAE / INPA. 405p. il., 2000.
38. RIBEIRO, J.E.L.S.; HOPKINS, M.J.G.; VICENTINI, A.; SOTHERS, C.A.; COSTA, M.A.S.; BRITO, J.M.; SOUZA, M.A.D.; MARTINS, L.H.P.; LOHMANN, L.G.; ASSUNÇÃO, P.A.C.L.; PEREIRA, E.C.; SILVA, C.F.; MESQUITA, M.R.; PROCÓPIO, L.C. *Flora da Reserva Ducke: Guia de identificação das plantas vasculares de uma floresta de terra-firme na Amazônia Central*. Manaus: INPA. 816p. il., 1999.
39. RODRIGUES, R.M. *A Flora da Amazônia*. Belém: CEJUP, 462p., 1989.
40. SCHULTES, R.E.; RAFFAUF, R.F. *The healing forest: Medicinal and toxic plants of the Northwest Amazonia*. Historical, ethno- and economic botany series: v. 2. Portland (Oregon, EUA): Dioscorides Press, 484p. il., 1992.
41. TOMAR, S.S.; MAHESHWARI, M.L.; MUKERJEE, S.K. Syntheses and Synergistic Activity of Some Pyrethrum Synergists from Dillapiole. *Agricultural and Biological Chemistry*, v.43, n.7, p.1479-1483, 1979a.
42. TOMAR, S.S.; MAHESHWARI, M.L.; MUKERJEE, S.K. Synthesis and Synergistic Activity of Dillapiole Based Pyrethrum Synergists. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.27, n.3, p.547-550, 1979b.
43. TORRES-SANTOS, E.C.; MOREIRA, D.L.; KAPLAN, M.A.C.; MEIRELLES, M.N.; ROSSI-BERGMANN, B. Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.43, n.5, p.1234-1241, 1999.