

**ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS DE *Psychotria colorata*
– REVISÃO**

**PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ASPECTS OF
Psychotria colorata – REVIEW**

MOURA, Laiane Teixeira Sousa¹, MARUO, Viviane Mayumi²

¹Bolsista de Pós-doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal Tropical (PGCAT), Universidade Federal do Tocantins – UFT, Araguaína, Tocantins, Brasil.

E-mail: laianemedvet@hotmail.com

²Professora Associada da Universidade Federal do Tocantins – UFT, Araguaína, Tocantins, Brasil. E-mail: vmmaruo@hotmail.com



RESUMO

Psychotria colorata popularmente conhecida como perpétua-do-mato e repolho, é uma planta da família Rubiaceae difundida na América do Sul e encontrada na região Amazônica do Brasil. A planta tem sido usada na medicina tradicional como analgésico para dores de ouvido e abdominais por "caboclos" de comunidades tradicionais rurais do estado do Pará, Brasil. No entanto, a ingestão da planta foi associada com a ocorrência de aborto em vacas. Além disso, a planta foi relatada por promover efeitos neurológicos em camundongos. A análise fitoquímica das folhas de *P. colorata* revelou a presença de vários alcalóides pirrolidinoindolínicos, incluindo psicotridina, hodgkinsina, isocalicantina e calicantina, os quais estariam relacionados à atividade farmacológica e tóxica da planta.

ABSTRACT

Psychotria colorata popularly known as perpétua do mato and repolho, is a plant of the family Rubiaceae widespread in South America, is found in Amazonian region of Brazil. The plant have been used in traditional medicine as painkiller for earache, abdominal pain by "caboclos" of traditional rural communities from the state of Pará, Brazil. However, ingestion of the plant was associated with the occurrence of abortions in cows. In addition, the plant has been related to promote neurological effects in mice. The phytochemical analysis from leaves of *P. colorata* revealed the presence of several pyrrolidinoindoline alkaloids, including psychotridine, hodgkinsine, isocalycanthine, calycanthine, which may be related to the pharmacological and toxic activity of the plant.



INTRODUÇÃO

No Brasil a quantidade de plantas conhecidas como tóxicas para ruminantes aumenta constantemente. Atualmente, são conhecidas 117 plantas tóxicas pertencentes a 70 gêneros (RIET-CORREA et. al., 2007). Na região norte, concentra-se o maior número de mortes decorrentes de intoxicação por plantas, seguido do nordeste e centro-oeste, sendo as regiões sudeste e sul acometidas por menor número de casos (TOKARNIA; DÖBEREINER; PEIXOTO, 2002).

As plantas tóxicas são consideradas como importante causa de distúrbios em animais de interesse pecuário, desde os tempos mais remotos da colonização, quando foram introduzidas as primeiras cabeças de gado pelos portugueses. Entretanto, mesmo sendo um problema reconhecidamente antigo, pouco se sabe sobre os prejuízos causados por esse tipo de intoxicação. Essa situação se deve, entre outros fatores, à diversidade do problema, uma vez que existem diferentes plantas envolvidas, uma grande variação de efeitos tóxicos, morbidade e mortalidade (HARAGUCHI; GÓRNIAK, 2008).

O estudo sistemático de plantas tóxicas em regiões com poucas pesquisas sobre as mesmas pode aumentar consideravelmente o número de espécies tóxicas conhecidas (SILVA et al., 2006). Nesse contexto, em recente estudo de investigação de plantas tóxicas no estado do Tocantins produtores relataram a ocorrência de abortos em vacas associados ao consumo de *Psychotria colorata* (COSTA et al., 2011).

Psychotria colorata pertence à família Rubiaceae e é utilizada tradicionalmente por caboclos da Amazônia para o tratamento de diversos tipos de dores (ELISABETSKY; CASTILHOS, 1990). De fato, a avaliação de extratos da planta em testes comportamentais, nociceptivos térmicos e não térmicos, revelou que o extrato alcaloídico das flores possui marcante atividade analgésica do tipo opióide, reversível por naloxona (ELISABETSKY et al., 1995).

Assim, considerando-se que a planta é utilizada como analgésico e que a mesma foi relatada por causar alterações reprodutivas, o objetivo desta revisão é reunir dados



relacionados aos compostos químicos da planta, bem como os efeitos farmacológicos e possíveis efeitos toxicológicos.

REVISÃO DE LITERATURA

Família Rubiaceae

A família Rubiaceae representa uma das maiores famílias de angiospermas com aproximadamente 640 gêneros e cerca de 10.700 espécies distribuídas em todo o mundo, especialmente nas regiões tropicais (ROBBRECHT, 1988; TAYLOR, CAMPOS; ZAPPI, 2007). No Brasil, é encontrada nos biomas Amazônia, Cerrado e Mata atlântica (BOLZANI et al., 2001; FUNK et al., 2007).

A maioria das espécies de Rubiaceae são árvores de pequeno porte ou arbustos muito frequentes no sub-bosque. Existe uma grande variação nas formas, tamanhos e cores das flores o que atrai muitos polinizadores. Os frutos são carnosos sendo dispersos por pássaros, morcegos e pequenos mamíferos (TAYLOR, CAMPOS; ZAPPI, 2007).

Gênero *Psychotria*

O gênero *Psychotria* é um importante membro da família Rubiaceae, descrito por Linneaus em 1759 através da avaliação botânica da espécie *P. asiática*. Abrange cerca de 1650 espécies de árvores e arbustos amplamente distribuídos nas regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo (DAVIS et al., 2001; TAYLOR, 1996). Contribui para a diversidade florística e compreende uma significativa proporção da vegetação de sub-bosque em muitas florestas tropicais (KINUPP; MAGNUSSON, 2005).

Psychotria por ser um gênero taxonomicamente complexo, foi subdividido em três subgêneros conforme a distribuição geográfica e características morfológicas, a saber: *Psychotria* (pantropical), *Tetramerae* (inclui espécies da África e Madagascar) e *Heteropsychotria* (neotropical) (TAYLOR et al., 1996).



Os alcaloides constituem a principal classe de constituintes químicos encontrados em *Psychotria*. As espécies pantropicais (subgênero *Psychotria*) são caracterizadas pela presença de compostos com polindólicos, formados a partir da condensação de duas ou mais unidades *N*-*b*-metil-triptamina ou de alcaloides triptamínicos, tais como *N,N*-dimetiltriptamina e *N*-metiltriptamina (ADJIBADÉ et al., 1992; McKENNA et al., 1984). Já as espécies neotropicais (subgênero *Heteropsychotria*) são caracterizadas pela presença de alcaloides indol monoterpênicos (LOPES et al., 2004).

De modo geral, plantas do gênero *Psychotria* produzem extratos bioativos que são utilizados na medicina popular como eméticos, amebicida, anti-inflamatório, antipirético e analgésico. Adicionalmente, algumas espécies apresentam alta atividade citotóxica, inibição da agregação plaquetária, efeitos antidepressivo, ansiolítico e antipsicótico, e atividade antioxidante e antimutagênica (BENEVIDES et al., 2005; BOTH et al., 2002; BOTH et al., 2005; ELISABETSKY et al., 1995; FRAGOSO et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2007; ROTH et al., 1986; VEROTTA et al., 2002).

Quadrigemina A e B, isopsicotridina C e psicotridina, apresentaram atividade inibidora dose-dependente sobre a agregação de plaquetas humanas induzida por difosfato de adenosina (ADP), colágeno ou trombina (BERETZ, 1985). Extratos alcaloídicos das folhas de *P. forsteriana* exibiram atividade citotóxica em linhagens de células de hepatoma de ratos e células leucêmicas humanas (ADJIBADÉ et al., 1990). O extrato de alcaloides de *P. oleoides* em ensaios *in vitro* e *in vivo*, demonstrou significativa influência sobre a secreção de hormônios hipofisários. O fracionamento do extrato permitiu o isolamento de psicoleína, a qual demonstrou capacidade de interagir com os receptores de somatostatina, apresentando uma atividade antagonista na secreção de hormônio de crescimento em cultura de células hipofisárias (GUÉRITTE-VOEGELEIN et al., 1992; RASOLONJANAHARY et al., 1995).

Psicotridina A, iso-psicotridina B, quadrigemina C e quadrigemina B apresentaram atividade antibiótica contra cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (ADJIBADÉ, 1990; MAHMUD et al., 1993). Extratos orgânicos de *P. nigra* e *P.*



stenopylla mostraram amplo espectro de ação antibiótica e antifúngica (JAYASINGHE et al., 2002).

Os alcaloides *N,N*-dimetiltriptamina (DMT), possuem ação alucinógena, principalmente quando associados a β -carbolinas que inibem a enzima monoamino oxidase, impedindo a degradação da DMT quando administrada por via oral (LEAL; ELISABETSKY, 1996; McKENNA, 2004).

Psychotria colorata

Psychotria colorata (Figura 1), conhecida popularmente como perpétua-do-mato ou repolho, é um arbusto ou subarbusto de até 1 metro de altura, que ocorre nas Guianas, Venezuela e no Brasil é encontrada nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste. As flores apresentam coloração alva a rosada ou purpúrea (TAYLOR, CAMPOS; ZAPPI, 2007).



Figura 1 – *Psychotria colorata*.

A planta é utilizada tradicionalmente por caboclos da Amazônia para o tratamento de dores de ouvido e abdominais. As flores são cortadas em pedaços, empacotadas em folha de bananeira e aquecidas, em seguida, as flores aquecidas são misturadas com leite, de preferência o materno, e filtradas em tecido para posterior



aplicação tópica no ouvido. As raízes e os frutos são utilizados em decocção e administradas oralmente (ELISABETSKY; CASTILHOS, 1990).

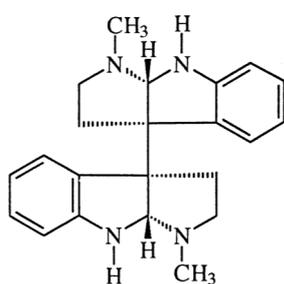
Estudos fitoquímicos do extrato de alcaloides totais obtidos a partir das flores e folhas de *P. colorata* identificaram a presença de alcaloides pirrolidinoindolínicos tais como hodgkinsina, quimonantina, quadrigemina C e psicotridina e dos alcaloides quinolínicos, calicantina e iso-calicantina (ELISABETSKY, et al., 1995; VEROTTA et al., 1998).

Verrotta et al. (1998) e Verrota et al. (1999) isolaram e identificaram os alcaloides de *P. colorata*. Os protocolos de identificação e isolamento envolveram inicialmente uma extração padrão para alcaloides que incluíram etapas de acidificação com ácido clorídrico, extração com clorofórmio ou diclorometano, com posterior alcalinização com hidróxido de sódio ou hidróxido de amônia. O isolamento foi realizado a partir do fracionamento do extrato alcaloídico em Sephadex LH-20 e eluídos em metanol, e os compostos isolados por meio HPLC – *High performance liquid chromatography* (cromatografia líquida de alta eficiência). As estruturas químicas foram elucidadas por meio de ressonância magnética nuclear e espectrômetros de massas *termspray* e *elecrospray*.

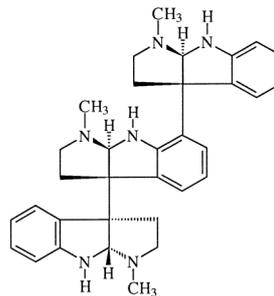
Alcaloides pirrolidinoindolínicos

Os alcaloides pirrolidinoindolínicos (Figura 2) são compostos resultantes da condensação de duas ou mais unidades de *N_b*-metil-triptamina. Este grupo de alcaloides é considerado o principal grupo de metabólitos secundários encontrados em espécies do gênero *Psychotria*. No Brasil, *P. colorata* foi a única espécie que apresentou alcaloides do grupo pirrolidinoindolínico, como a hodgkinsina, psicotridina, quimonantina e quadrigemina C (VEROTTA et al., 1998).

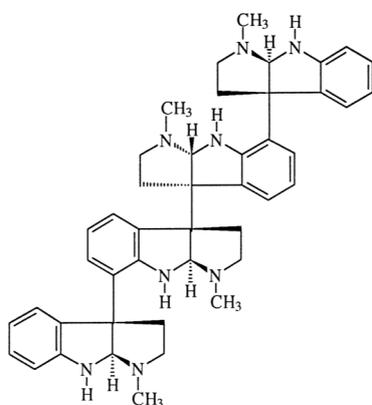




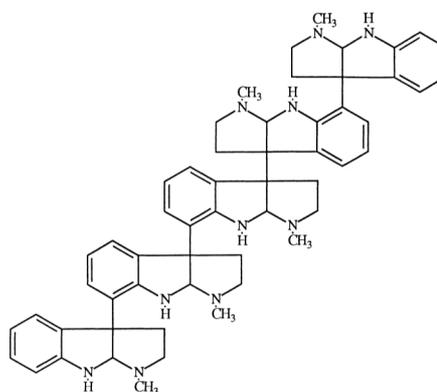
(+)-Quimonantina



Hodkinsina



Quadrigemina C



Psicotridina

Figura 2 – Alcaloides pirrolidinoindolínicos isolados de *P. colorata*. Adaptado de Verotta et al., 1999.

Alcaloides quinolínicos

São alcaloides formados a partir da condensação de duas unidades *N_b*-metiltriptamina. A calicantina é um dímero encontrado em *P. fosteriana*, *P. rostrata* e *P. colorata*, e o alcaloide iso-calicantina (Figura 3), foi isolado por meio de comparações físico-químicas e espectroscópicas com o alcaloide calicantina (ADJIBADÉ et al., 1992; LAJIS, MAHMUD; TOIA, 1993; VERROTA et al., 1998).



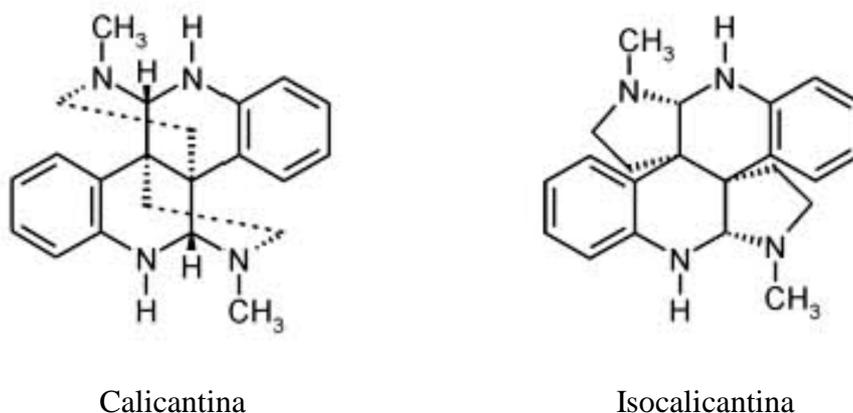


Figura 3 – Alcaloides quinolínicos isolados de *P.colorata*. Adaptado de PORTO et al., 2009.

Atividade farmacológica

Hodkinsina apresentou potente atividade analgésica com resultados semelhantes aos da morfina em estudos *in vivo* (placa quente e retirada da cauda ao estímulo térmico) e *in vitro* (*binding*), atuando por meio da ativação de receptores opióides e do antagonismo de receptores glutamatérgicos N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (AMADOR et al., 2000; KODANKO et al., 2007). Quimonantina apresentou atividade analgésica semelhante à hodgkinsina (VEROTTA et al., 2002).

Adicionalmente, psicotridina mostrou atividade analgésica dose dependente em testes de retirada da cauda em camundongos, porém o efeito não foi revertido por naloxona, sugerindo um mecanismo de ação não opióide. Além disso, neste mesmo estudo, psicotridina também apresentou atividade analgésica dose dependente em testes com a capsaicina, comparada ao antagonista de receptor NMDA - MK-801 (AMADOR et al., 2001).

Toxicidade

A utilização indiscriminada de plantas pela população pode ser considerada como um risco, uma vez que estas não são inócuas e podem apresentar efeitos adversos



à saúde. A utilização de doses extremamente altas ou por períodos prolongados, ou ainda por via de administração incorreta, aumenta a probabilidade de causar efeitos tóxicos nos seres humanos e nos animais (GÓRNIAK, 2008).

Testes de toxicidade aguda conduzidos em camundongos, revelaram que a administração intraperitoneal do extrato aquoso de *P. colorata* causou sedação e ptose na dose de 40 mg/kg, tremores e 30% de letalidade na dose de 75 mg/kg e convulsão clônica e 60% de letalidade na dose de 100 mg/kg, não promovendo mortalidade quando administrada por via oral na dose de 4000mg/kg de extrato aquoso (ELISABETSKY et al., 1995). Adicionalmente, a ingestão de *P. colorata* foi associada a abortos em bovinos (COSTA et al., 2011).

Os alcaloides de *P. colorata* foram descritos por apresentarem atividade analgésica como agonistas de receptores opióides, antagonistas de receptores glutamatérgicos e por inibir a liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA). Entretanto, sabe-se que a agonistas opióides podem suprimir a secreção do hormônio luteinizante (LH) como resultado da inibição do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) a nível hipotalâmico (KATZ; MAZER, 2009; VUONG, 2010).

O glutamato também tem sido implicado nos processos críticos da puberdade, pulsatilidade hormonal e comportamento sexual, no qual, os agonistas do glutamato estimulam a liberação de GnRH e LH enquanto antagonistas atenuam o pico de LH pré-ovulatório e induzido por esteroides (DHANDAPANI; BRANN, 2000; MAHESH; BRANN, 2005).

O alcaloide calicantina apresenta atividade convulsivante mediada, principalmente, por sua ação inibitória sobre a liberação do GABA. O efeito convulsivante é mediado pré-sinápticamente por meio da inibição da liberação do GABA no hipocampo e pós-sinápticamente, bloqueando a ação deste nos receptores GABA A (CHEBIB et al., 2003). Assim, podem interferir na reprodução, uma vez que este neurotransmissor atua na regulação da expressão e liberação de GnRH (DONOSO et al., 1994).

O GnRH estimula a secreção de gonadotrofinas, hormônio folículo estimulante (FSH) e LH pela hipófise anterior, os quais influenciam a função ovariana pela



intensificação do desenvolvimento folicular ovariano, ovulação e função do corpo lúteo, respectivamente. Além disso, FSH e LH estimulam a secreção de esteroides no ovário, estrógeno antes da ovulação e progesterona no corpo lúteo. Fatores externos que se sobreponham a esse sistema de controle podem modificar a função reprodutiva normal (THOMPSON, 2006).

CONCLUSÃO

Psychotria colorata é utilizada com finalidade terapêutica, no entanto, os alcaloides presentes na planta promovem alterações neurológicas, bem como podem estar relacionados aos casos de abortamentos associados ao consumo da planta. Assim, estudos são necessários para esclarecer o mecanismo pelo qual a *P. colorata* produz sua toxicidade.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior – CAPES pelo suporte financeiro, financiamento via PNPD processo 23038007219/2011-79 e apoio financeiro concedido ao primeiro autor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADJIBADÉ, Y.; SAAD, H.; KUBALLA, B.; BECK, J. P.; SÉVENET, T.; CABALION, P.; ANTON, R. *In vitro* Cytotoxicity of Polyindolenine Alkaloids on Rat Hepatoma Cell Lines. Structure Activity Relationships. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 29, p. 127-136, 1990.

ADJIBADÉ, Y.; WENINGER, B.; QUIRION, J. C.; KUBALLA, B.; CABALION, P.; ANTON, R; Dimeric alkaloids from de *Psychotria forsteriana*. **Phytochemistry**, v.31, n.1, p.317-319, 1992.



AMADOR, T. A.; VEROTTA, L.; NUNES, D. S.; ELISABETSKY, E. Antinociceptive profile of Hodgkinsine, **Planta Medica Letters**, 66: 1–3, 2000.

AMADOR, T.A.; VEROTTA, L.; NUNES D.S.; ELISABETSKY, E. Involvement of NMDA receptors in the analgesic properties of psychotridine. **Phytomedicine**, v.8, p.202-6, 2001.

BENEVIDES, P.J.C.; YOUNG, M.C.M.; BOLZANI, V.D. Biological activities of constituents from *Psychotria spectabilis*. **Pharmaceutical Biology**, v. 42, n.8, p. 565–569, 2005.

BERETZ, A.; ROTH-GEORGER, A.; CORRE, G.; KUBALLA, B.; ANTON, R.; CAZENAVE, J. P. Polyindolinic alkaloids from *Psychotria forsteriana*. Potent inhibitors of the aggregation of human platelets. **Planta Medica**, v. 4, p. 300-303, 1985.

BOLZANI, V.S.; YOUNG, M.C.M.; FURLAN, M.; CAVALHEIRO, A.J.; ARAÚJO, A.R.; SILVA, D.H.S.; LOPES, M.N. Secondary metabolites from Brazilian Rubiaceae plant species: chemotaxonomical and biological significance. **Recent Research Development Phytochemistry**, v.5, p.19-31, 2001.

BOTH, F.L.; FARIAS, F.M.; NICOLÁO, L.L.; MISTURINI, J.; HENRIQUES, A.T.; ELISABETSKY, E. Avaliação da atividade analgésica de extratos alcaloídicos de espécies de *Psychotria*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.5, n.1, p. 41–45, 2002.

BOTH, F. L.; MENEGHINI, L.; KERBER, V. A.; HENRIQUES, A. T.; ELISABETSKY, E. Psychopharmacological profile of the alkaloid psychollatine as a 5HT_{2A/C} serotonin modulator. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 374-380, 2005.

CHEBIB, M.; DUKE, R. K.; DUKE, C. C.; KONNOR, M.; MEWETT, K. N.; JOHNSTON, G. A.R. Convulsant actions of calycanthine. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 190, p. 58-64, 2003.

COSTA, A.M.D.; MARIANO-SOUZA, D.P.; CAVALCANTE, T, V., ARAÚJO, V. L.; RAMOS, A.T.; MARUO, V.M. Plantas tóxicas de interesse pecuário em região de ecótono Amazônia e Cerrado. Parte II: Araguaína, norte do Tocantins. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.5, n.3, p.317-324, 2011.

DAVIS, A. P.; BRIDSON, D.; JARVIS, C.; GOVAERTS, R. The typification and characterization of the genus *Psychotria* L. (Rubiaceae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 138, p. 35-42, 2001.



DHANDAPANI, K.M.; BRANN, D.W. The role of glutamate and nitric oxide in the reproductive neuroendocrine system. **Biochemistry and Cell Biology**, v.78, n.3, p.165-179, 2000.

DONOSO, A. O; SELTZER, A. M; NAVARRO, C. E; CABRERA, R. J; LÓPEZ, F. J; NEGRO-VILAR, A. Regulation of luteinizing hormone releasing hormone and luteinizing hormone secretion by hypothalamic amino acids. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.27, n.4, p.921-932, 1994.

ELISABETSKY, E.; CASTILHOS, Z.C. Plants used as analgesic by Amazonian caboclos, as a basis for selecting plants for investigation. **International Journal of Crude Drug Research**, v. 28, n. 4, p. 49-60, 1990.

ELISABETSKY, E.; AMADOR, T.A.; ALBUQUERQUE, R.R.; NUNES, D.S.; CARVALHO, A.C.T. Analgesic activity of *Psychotria colorata* (Willd. Ex R. & S.) Muell.Arg. Alkaloids. **Journal of Ethnopharmacology**. V.48, p.77-83, 1995.

FRAGOSO, V.; NASCIMENTO, N.C.; MOURA, D.; SILVA, A.C.R.; RICHTER, M.F.; SAFFI, J.; FETT-NETO, A.G. Antioxidant and antimutagenic properties of the monoterpene indole alkaloid psychollatine and the crude foliar extract of *Psychotria umbellata* Vell. **Toxicology in vitro**, v. 22, p. 559–566, 2008.

FUNK, V.; HOLLOWELL, T.; BERRY, P.; KELLOFF, C.; ALEXANDER, S.N. Checklist of the Plants of the Guiana Shield (Venezuela: Amazonas, Bolivar, Delta Amacuro; Guyana, Suriname, French Guiana). **Contributions from the United States National Herbarium**, v. 55, p.1-584, 2007.

GUÉRITTE-VOEGELEIN, F.; SÉVENET, T.; PUSSET, J.; ADELIN, M.T.; GILLET, B.; BELOEIL, J.C.; GUÉNARD, D.; POTIER, P. Alkaloids from *Psychotria oleoides* With Activity on Growth Hormone Release. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 7, p. 93-930, 1992.

GÓRNIK, S. L. Plantas de interesse agropecuário. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PATERNO-NETO. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. Barueri, SP: Manole, 2008. p.415-458.

HARAGUCHI, M. Plantas tóxicas de interesse na pecuária. **Instituto Biológico**, São Paulo, v.65, n.1/2, p.37-39, 2003.

HARAGUCHI, M.; GÓRNIK, S., L. Introdução ao estudo das plantas tóxicas. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. Baurueri: Manole, 2008. 14, p. 365-414.



JAYASINGHE, U. L. B.; JAYASOORIYA, C. P.; BANDARA, B. M. R.; EKANAYAKE, S. P.; MERLINI, L. ASSANTE, G. Antimicrobial activity of some Sri Lankan Rubiaceae and Meliaceae. **Fitoterapia**, v. 73, p. 424-427, 2002.

KATZ, N.; MAZER, N.A. The impact of opioids on the endocrine system. **Clinical Journal of pain**, v. 25, n. 2, p. 170-175, 2009.

KINUPP, V.F.; MAGNUSSON, W.E. Spatial patterns in the understory shrub genus *Psychotria* in central Amazonia: effects of distance and topography. **Journal of Tropical Ecology**, v. 21, p. 363-374, 2005.

KODANKO, J. J.; HIEBERT, S.; PETERSON, E. A.; SUNG, L.; OVERMAN, L. E.; LINCK, V. M.; GOERCK, G. C.; AMADOR, T. A.; LEAL, M. B.; ELISABETSKY, E. Synthesis of all-low energy stereoisomers of the tris (pyrrolidinoindoline) alkaloid hodgkinsine and preliminary assessment of their antinociceptive activity. **Journal Organic Chemistry**, v. 72, n. 21, p. 7909-7914, 2007.

LAJIS, N. H.; MAHMUD, Z.; TOIA, R. F. The alkaloids of *Psychotria rostrata*. **Planta Medica**, v.59, p.383-4, 1993.

LEAL, M. B.; ELISABETSKY, E. Absence of Alkaloids in *Psychotria carthagenensis* Jacq. (Rubiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.54, p. 37-40, 1996.

LOPES, S.; VON POSER, G. L.; KERBER, V. A.; FARIAS, F. M.; KONRATH, E. L.; MORENO, P.; SOBRAL, M. E.; ZUANAZZI, J. A. S.; HENRIQUES, A. T. Taxonomic significance of alkaloids and iridoid glucosides in the tribe psychotrieae (Rubiaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, v. 32, p.1187-1195, 2004.

MAHESH, V.B.; BRANN, D.W. Regulatory Role of Excitatory Amino Acids in Reproduction. **Endocrine**, v. 28, n. 3, p. 271-280, 2005.

MAHMUD, Z.; MUSA, M.; ISMAIL, N.; LAJIS, N. H. Citotoxicity and Bactericidal Activity of *Psychotria rostrata*. **International Journal of Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 142-146, 1993.

McKENNA, D.J.; TOWERS, G. H. N.; ABBOTT, F. Monoamine oxidase inhibitors in south American hallucinogenic plants: tryptamine and -carboline constituents of Ayahuasca. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 10, p. 195-223, 1984.

McKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. **Pharmacology & Therapeutics**, v.102, p. 111-129, 2004.

NASCIMENTO, N.C.; FRAGOSO, V.; MOURA, D.J.; SILVA, A.C.R.; FETT-NETO, A.G.; SAFFI, J. Antioxidant and antimutagenic effects of the crude foliar extract and



the alkaloid brachycerine of *Psychotria brachyceras*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 48, p. 728–734, 2007.

PORTO, D. D.; HENRIQUES, A.T ; FETT-NETO AG . Bioactive alkaloids from South American *Psychotria* and related species. **The Open Bioactive Compounds Journal**, v. 2, p. 29-36, 2009.

RASOLONJANAHARY, R.; SÉVENET, T.; VOEGELEIN, G. F.; KORDON, C. Psycholeine, a Natural Alkaloid Extracted from *Psychotria oleoides*, Acts as a Weak Antagonist of Somatostatin. **European Journal of Pharmacology**, v. 285, p. 19-23, 1995.

RIET-CORREA F., MEDEIROS R.M.T., TOKARNIA C.H. & DÖBEREINER J. Toxic plants for livestock in Brazil: Economic impact, toxic species, control measures and public health implications. In: **Panter K.E., Wierenga T.L. & Pfister J.A. (Eds), Poisonous Plants: Global research and solutions**. CAB International, Wallingford, p.2-14, 2007.

ROTH, A.; KUBALLA, B.; CABALLION, P.; ANTON, R. Preliminary study of the alkaloids of *Psychotria forsteriana*. **Planta Medica**, v.3, p.289, 1985.

ROTH, A.; KUBALLA, B.; BOUNTHANH, C.; CABALLION, P.; SÉVENET, T.; BECK, J.P.; ANTON, R. Cytotoxic activity of polyindoline alkaloids of *Psychotria forsteriana* (Rubiaceae). **Planta Medica**, v.5, p. 450–453, 1986.

SILVA, D. M.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R.M.T. OLIVEIRA, O.F Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.26, n. 4, p. 223-236, 2006.

TAYLOR, C. M. Overview of the *Psychotrieae* (Rubiaceae) in the Neotropics. **Opera Botanica. Belgica**, v. 7, p. 261-270, 1996.

TAYLOR, C.M.; CAMPOS, M.T.V.A.; ZAPPI, D. Flora da reserva Ducke, Amazonas, Brasil: Rubiaceae. **Rodriguésia**, v. 58, n. 3, p. 549-616. 2007.

TOKARNIA C. H., DÖBEREINER J.D., PEIXOTO P.V. Poisonous plants affecting livestock in Brazil, **Toxicon**, v. 40, p.1635-1660, 2002.

THOMPSON, F.N. Reprodução em mamíferos do sexo feminino. In: WENSON, M.J.; REEGE, O.W. **DUKES Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 644-669.

VEROTTA, L.; PILATI, T.; TATÒ, M.; ELISABETSKY, E.; AMADOR, T. A.; NUNES, D. S. Pyrrolidinoindoline alkaloids from *Psychotria colorata*. **Journal of Natural Products**, v.61, p.392-396, 1998.



VEROTTA, L.; PETERLONGO, F.; ELISABETSKY, E.; AMADOR, T. A.; NUNES, D. S. High-performance liquid chromatography-diode array detection-tandem mass spectrometry analyses of the alkaloid extracts of Amazon *Psychotria* species. **Journal of Chromatography**, v. S41, p. 165-176, 1999.

VEROTTA, L.; ORSINI, F.; SBACCHI, M.; SCHEILDLER, M. A. AMADOR, T. A.; ELISABETSKY, E. Synthesis and Antinociceptive Activity of Chimonanthines and Pyrrolidinoindoline-Type Alkaloids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.10, p. 2133–2142, 2002.

VUONG,C.; STAN, H.M.; VAN UUM, S.H.M.; O'DELL, L.E.; LUTFY, K.; FRIEDMAN, T.C. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. **Endocrine Reviews**, v. 31(1), p.98–132, 2010.

