

TOXICIDADE DE *Ipomoea setifera*

¹Obede Rodrigues FERREIRA; ²Viviane Mayumi MARUO

RESUMO

Ipomoea setifera é uma planta tropical pertencente à família Convolvulaceae. Os animais comem suas folhas e flores em períodos de estiagem pois a planta se mantém verde durante todo o ano. Poucos são os relatos sobre a toxicidade da *I. setifera*. Análise química das folhas de *I. setifera* revelou a presença dos alcaloides nortropânicos calisteginas B1 e B2 que possuem atividade inibitória sobre as enzimas β -glicosidase, α e β -galactosidase e β -xilosidase, importantes para o adequado metabolismo de carboidratos. O objetivo desse estudo é realizar uma revisão sobre as propriedades químicas e toxicológicas das calisteginas presentes na *I. setifera*.

Palavras-chave: Planta tóxica, toxicidade, Convolvulaceae, alcaloides.

ABSTRACT

Ipomoea setifera is a tropical plant belonging to the Convolvulaceae family found mainly next to streams and rivers throughout the year. Few are the reports about the toxicity of *I. setifera*. On the other hand phytochemical analysis of the extracts revealed presence of nortropânicos alkaloids calystegines B1 and B2 in the leaves of *I. setifera* which promote inhibition of β -glycosidase, α and β -galactosidase, and β -xylosidase, important enzymes for an adequate metabolism of carbohydrates in the organism. So if objective of this study is to perform a literature on chemical and toxicological properties of calisteginas alkaloids of the *I. setifera*.

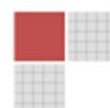
Keywords: Plant toxic, toxicity, Convolvulaceae, alkaloids.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o sistema de criação extensivo e semiextensivo permite a exposição dos animais de produção às plantas tóxicas, ocasionando perdas econômicas na produção animal. Uma interessante forma de classificar esses prejuízos é em perdas diretas, tais como morte, perda de peso e/ou diminuição do crescimento e alterações reprodutivas (abortamentos, malformações e infertilidade) e, prejuízos indiretos, como os gerados pela terapêutica dos animais e estabelecimento de medidas profiláticas (PESSOA et al., 2013).

O impacto negativo causado pelas intoxicações por plantas na pecuária tem levado ao desenvolvimento de estudos sistemáticos, especialmente em regiões com

¹ Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal do Tocantins – UFT, Araguaína,/ Tocantins/ Brasil, obedevet@hotmail.com; ² Professora Associada I do curso de Medicina Veterinária da



poucas informações sobre plantas tóxicas, com o objetivo de caracterizar a toxicose e desenvolver tecnologias de controle e prevenção dessas intoxicações. Nesse sentido, estudo recente de investigação de plantas tóxicas na região norte do estado do Tocantins apontou a ocorrência de surtos de intoxicação em bovinos associados à ingestão das folhas de *I. setifera* (COSTA et al., 2011).

Ipomoea setifera pertencente à família Convolvulaceae é uma planta herbácea de hábito rasteiro, conhecida popularmente como retirana e que geralmente cresce próximo a brejos e rios em países da América Central e quase toda América do Sul. Floresce o ano inteiro e durante o período de seca é consumida pelo gado devido à escassez de alimento (AUSTIN; BIANCHINI, 1998).

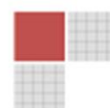
Os aspectos clínicos provenientes da intoxicação por *I. setifera* bem como seus efeitos sobre a reprodução animal ainda foram esclarecidos. Assim considerando-se que a *I. setifera* é invasora de pastagens podendo ser ingerida por animais de produção em idade fértil e em condições naturais, objetiva-se com esse trabalho realizar uma revisão de literatura...

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Gênero *Ipomoea*

A família Convolvulaceae, compreende 55 gêneros e cerca de 1.650 espécies com um maior número de representantes originários dos trópicos, não possuindo espécies nativas de áreas geladas ou regiões desérticas (SIMÃO-BIANCHINI, 1998). A família está representada no Brasil por 20 gêneros distribuídos em 350 espécies (AUSTIN; BIANCHINI, 1998).

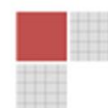
Ipomoea é o gênero mais representativo da família com aproximadamente 700 espécies amplamente distribuídas, sendo bastante conhecidas e cultivadas devido ao aspecto ornamental que suas flores campanuladas e de cores vibrantes oferecem (AUSTIN; BIANCHINI, 1998). As espécies de *Ipomoea* são pequenas árvores, lianas, plantas arbustivas ou herbáceas, anuais ou perenes, que ocorrem em regiões tropicais e subtropicais (SIMÃO-BIANCHINI, 1998).



O perfil fitoquímico do gênero *Ipomoea* tem sido estudado desde 1950. Os constituintes biologicamente ativos comumente encontrados nesse gênero são os esteroides, triterpenos, lignanas, polifenóis, cumarinas, resinas glicosídicas e alcaloides com esqueletos indólicos, pirrolizidínicos, isoquinolínicos, além de alcaloides poli-hidroxiados indólicos e *nortropânicos* (Quadro 1) (MEIRA et al., 2012). Compostos glicolipídicos, fenólicos e alcaloides são de particular interesse nesse gênero, por se tratarem de potentes compostos bioativos e, talvez sejam os responsáveis pelas atividades demonstradas pelas espécies de *Ipomoea* (EICH, 2008).

Quadro 1.1 - Principais compostos bioativos do gênero *Ipomoea*.

Substância	Espécie	Atividades
Alcaloides indolizidínicos		
Ipalbidina	<i>I. alba</i>	Analgésico
	<i>I. muricata</i>	Antioxidante
	<i>I. hardwickii</i>	
	<i>I. asarifolia</i>	
2- <i>epi</i> -lentiginosina	<i>I. carnea</i>	Potente atividade inibitória sobre a α -manosidase de ratos
Suainsonina	<i>I. carnea</i>	Imunomodulador antimetastático
	<i>I. sericofila</i> ; <i>I. riedelli</i>	Potente atividade inibitória sobre a
	<i>I. verbascoidea</i>	α -manosidase de ratos
Alcaloides nortropânicos		
Calisteginas B1	<i>I. alba</i>	Potente atividade inibitória sobre a β -glicosidase de ratos
Calisteginas B2	<i>I. aquática</i>	
Calisteginas C1	<i>I. batatas</i>	
	<i>I. carnea</i>	
	<i>I. hederifolia</i>	
	<i>I. eremnbrocha</i>	
	<i>I. obscura</i>	
	<i>I. pes-caprae</i>	
	<i>I. setifera</i>	
<i>I. violácea</i>		
Calistegina B3	<i>I. alba</i>	Moderada atividade inibitória α - e β -manosidase de ratos
	<i>I. aquática</i>	
	<i>I. batatas</i>	
	<i>I. carnea</i>	
	<i>I. hederifolia</i>	
	<i>I. eremnbrocha</i>	
	<i>I. obscura</i>	
	<i>I. pes-caprae</i>	



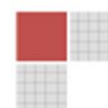
	<i>I. setifera</i>	
	<i>I. violácea</i>	
Compostos fenólicos		
N-cis-feruloil tiramina	<i>I. aquática</i>	Inibidor da síntese de prostaglandina
N-trans-feruloil tiramina		
Ácido caféico	<i>I. batatas</i>	Antioxidante
	<i>I. muricata</i>	Antimutagênico
3-O-caffeoil-ácido quínico	<i>I. batatas</i>	Hipoglicemiante, antimutagênico
	<i>I. fistulosa</i>	Antioxidante e inibe a replicação do HIV
3,5-di-O-caffeoil-ácido quínico	<i>I. aquática</i>	Hipoglicemiante, antimutagênico
3,4-di-O-caffeoil-ácido quínico	<i>I. batatas</i>	Antioxidante e inibe a replicação do HIV
4,5-di-O-caffeoil-ácido quínico	<i>I. pes-caprae</i>	Antifúngico, antiespasmódico e
	<i>I. fistulosa</i>	inibidor da collagenase

Extraído de MEIRA et al. (2012).

Espécies tóxicas do gênero *Ipomoea* produzem doença neurológica quando consumidas por animais de produção, dentre elas *Ipomoea carnea subsp. fistulosa*, *I. asarifolia*, *I. sericophyla*, *I. riedelii* e *I. verbascoidea* (BARBOSA et al., 2007; BARBOSA et al., 2012; MENDONÇA et al., 2012; MOLINEUX et al., 2007; RÍOS et al., 2012). Essas espécies do gênero *Ipomoea* mantem-se verde durante todo o ano, sendo resistente a longos períodos de seca. Dessa forma durante a escassez de alimento, estas plantas fornecem matéria verde aos animais de produção e sob estas condições, bovinos, ovinos e caprinos podem se intoxicar (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013).

A intoxicação é crônica e os animais desenvolvem sinais clínicos quando ingerem essas plantas por longos períodos (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013). Experimentalmente, cabras que ingeriram 50g/Kg/dia de *I. carnea* por 21 dias e apresentaram apatia, depressão, redução do consumo de alimentos, tremores, incoordenação, ataxia, hipermetria, postura anormal, nistagmo e redução do tônus labial (RÍOS et al., 2012). Perda progressiva de peso, pelo áspero e opaco e decúbito prolongado seguido de morte também foram observados. Sinais semelhantes foram observados em cabras alimentadas com *I. verbascoidea* (MENDONÇA et al., 2012), *I. riedelii* e *I. sericophyla* (BARBOSA et al., 2006; BARBOSA et al., 2007).

Histologicamente, a intoxicação por *I. carnea*, *I. verbascoidea*, *I. riedelii* e *I. sericophyla* em ruminantes, é caracterizada por vacuolização celular em células



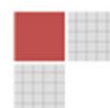
epiteliais do fígado, pâncreas, rim e tireoide. No entanto, as principais alterações desse tipo de intoxicação incluem vacuolização de neurônios do sistema nervoso central e periférico, devido ao acúmulo de glicoconjugados não processados no citoplasma das células (BARBOSA et al., 2006; BARBOSA et al., 2007; MENDONÇA et al., 2012; RÍOS et al., 2012).

A ingestão espontânea de *I. asarifolia* por búfalos provocou uma síndrome tremorgênica caracterizada clinicamente por andar trôpego, tremores musculares, hipermetria, desequilíbrio, nistagmo e incoordenação. No entanto, nesses animais não foram observadas alterações histopatológicas (BARBOSA et al., 2012).

Alterações reprodutivas caracterizadas por infertilidade, abortos e nascimento de animais fracos podem ocorrer devido ao consumo prolongado de *I. carnea* (HUEZA et al., 2007; SCHWARZ et al., 2003) e possivelmente *I. riedelii* e *I. sericophyla*. Ratas alimentadas durante a partir do 6º dia de gestação apresentaram considerável reabsorção fetal e mortalidade perinatal. As proles das fêmeas tratadas com a planta mostraram-se menores e com menor peso, fracos e hiperflexão das articulações do carpo dos membros torácicos (SCHWARZ et al., 2003).

Estudo fitoquímico das folhas de *I. carnea*, *I. verbascoidea*, *I. riedelii* e *I. sericophyla* detectou a presença dos alcaloides poliidroxilados suainsonina e calisteginas (BARBOSA et al., 2006; BARBOSA et al., 2007; HARAGUCHI et al., 2003; MENDONÇA et al., 2012). Contudo, nas folhas de *I. asarifolia* é relatada apenas a presença das calisteginas B2 e C1 (MEDEIROS et al., 2004)

A suainsonina é um alcaloide indolizidínico, potente inibidor da α -manosidase lisossomal e α -manosidase II do aparelho de Golgi, resultando no acúmulo lisossomal de oligossacarídeos não processados e alterações na síntese, processamento e transporte de glicoproteínas (CHANTRE; MOORE, 2012; MEIRA et al., 2012). Calisteginas são alcaloides nortropânicos que inibem a atividade de glicosidases, galactosidases, e xilosidase, enzimas lisossomais que atuam sobre o metabolismo de oligossacarídeos (MEIRA et al., 2012). A inibição dessas enzimas pela suainsonina e calisteginas resulta na constatação clínica de alterações gastrointestinais, imunológicas, endócrinas e reprodutivas (HUEZA et al., 2005; HUEZA; GÓRNIAK, 2011; SCHWARZ et al., 2003; SCHWARZ et al., 2007)



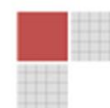
Ipomoea setifera (Figura 1) conhecida popularmente como retirana e algodão bravo, é uma planta herbácea de hábito rasteiro, que geralmente cresce próximo a rios e brejos desde o México, América Central e quase toda América do Sul, exceto as regiões mais frias como Andes e extremo Sul (SIMÃO-BIANCHINE, 1998). Pecuaristas da região do ecótipo Amazônia e cerrado afirmam que a ingestão espontânea das folhas e flores de *I. setifera*, teria causado um surto de intoxicação em bovinos, com sintomatologia associada ao sistema nervoso central, caracterizada por incoordenação e tremores musculares (COSTA et al., 2011).

Experimentalmente, a inclusão de 5% das folhas secas de *I. setifera* na dieta de ratos machos por 60 dias produziu provocou toxicidade subcrônica e reprodutiva nesses animais caracterizadas por redução de consumo de ração e nos níveis séricos de ureia e aumento significativo nos sítios de reabsorção embrionária, porcentagens de perdas pós-implantação e redução na taxa de viabilidade fetal em fêmeas não tratadas, as quais foram acasaladas com os machos tratados. Estes resultados demonstram que a planta possui propriedades tóxicas sobre a reprodução de machos, possivelmente por interferir na qualidade dos gametas e induzir danos deletérios sobre a reprodução animal (FALCÃO; MARUO, 2010).

Estudo fitoquímico do extrato metanólico das folhas de *I. setifera* demonstrou a presença das calisteginas B1 e B2 (SCHIMMING et al., 2005). As calisteginas possuem atividade inibitória sobre as enzimas β -glicosidase, α e β -galactosidase e β -xilosidase, devido a sua semelhança estrutural com carboidratos (DRÄNGER, 2004). Sua coocorrência com o alcaloide indolizidínico suainsonina tem sido associada à indução da doença do acúmulo lisossomal em animais (BARBOSA et al., 2007; De BALOGH et al., 1999; HARAGUCHI et al., 2003; SCHWARZ et al., 2004).

2.2 Calisteginas

As calisteginas são alcaloides nortropânicos poli-hidroxiados amplamente distribuídos em espécies vegetais pertencentes às famílias Convolvulaceae, Solanaceae, Erythroxilaceae, Rhizophoraceae, Moraceae e Brassicaceae (BIASTOFF; DRÄGER, 2007; MOLYNEUX et al., 2007; WATSON et al., 2001).



Esta classe de substância foi detectada pela primeira vez em 1990, nas raízes de *Calystegia sepium* (Convolvulaceae), *Convolvulus arvensis* e *Atropa beladonna*, e tem sido utilizada como marcador químico dessa família (SCHIMMING et al., 2005). Por serem encontradas nas frações aquosas dos extratos, as quais frequentemente são desprezadas, sua descoberta é relativamente recente (CORDELL, 2013; EICH, 2008).

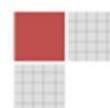


Figura 1 - *Ipomoea setifera* coletada no povoado Brejão zona rural da cidade de Araguaína em setembro de 2012.

Inicialmente, acreditava-se que as calisteginas estavam presentes apenas nas raízes. No entanto, esses alcaloides passaram a ser identificados em todas as partes da planta, de modo que, ainda não está estabelecido se esses compostos são sintetizados em todos os tecidos ou se eles são transportados a partir das raízes para as partes aéreas da planta (BIASTOFF; DRÄGER, 2007).

As calisteginas possuem três características estruturais comuns, a saber: um sistema de anel nortropano, um grupo hidroxila terciário, que as tornam semelhantes a açúcares, e elevado grau de hidroxilação (2-4 grupos hidroxilas adicionais) em diferentes posições (EICH, 2008). De acordo com o número de grupos hidroxilas as calisteginas são agrupadas em três tipos denotados A, B e C, com 3, 4 ou 5 grupos hidroxilas, respectivamente (Figura 2).

Sua estrutura química sugere que tenham sido formadas através da biossíntese de alcaloides tropânicos, partindo da putrescina que é um derivado da

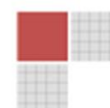


ornitina (ASANO et al., 2001). A putrescina sofre metilação pela putrescina metil transferase e subseqüentes reações de oxidação provocam a formação da tropinona, que por sua vez atua como um ponto no ramo do metabolismo de alcaloide tropano. Duas tropinonas redutases (TRI e TRII) atuam sobre a tropinona produzindo diferentes produtos (TEUBER et al, 2007) . O TRI reduz a tropinona da tropina e, conduz à síntese de produtos altamente tóxicos, tais como: a (S)-Hiosciamina e (S)-Escopolamina; enquanto a TRII reduz a tropinona a pseudotropina que age como precursor para a formação das calisteginas ((DRÄGER et al., 1994).

As calisteginas são altamente hidrofílicas e, por isso o método convencional para o seu isolamento envolve um sistema de extração líquido-líquido entre fase aquosa alcalinizada e fase orgânica, a qual não é eficiente para o isolamento desse tipo de substância, pois esses compostos permanecerão na fase aquosa mesmo se o pH estiver acima de 7,0 (EICH, 2008). Desta maneira, para as calisteginas serem extraídas a partir de tecidos vegetais devem ser utilizadas soluções aquosas de metanol e/ou etanol ou água quente. O calor é útil para inibir a atividade enzimática e para coagular e precipitar proteínas. Os solventes aquosos asseguram a solubilidade de alcaloides hidrofílicos e previnem a extração de contaminantes (DRÄGER, 2004).

Todos os protocolos desenvolvidos para o isolamento de calisteginas têm como primeira etapa a purificação do alcaloide por adsorção em resina de troca catiônica (figura 3). A natureza alcalina das moléculas é utilizada para separar ácidos orgânicos e compostos neutros por eluição da resina com água. Em seguida as calisteginas são eluídas com amônia diluída e o eluato submetido à cromatografia em gel para separação dos grupos de calisteginas A e B, que na sequencia serão submetidas à eletroforese em papel e cromatografia líquida de alta performance (HPLC) para o isolamento dos compostos individuais (DÄNGER; 2004; HARAGUCHI et al., 2003; HUEZA et al., 2005).

Adicionalmente, o isolamento de calisteginas também pode ser conseguido por sucessivas cromatografias em coluna de troca iônica eluídas com amônia diluída. A ordem de eluição das calisteginas é calisteginas N1, C1 e C2 eluídas na primeira fração, seguidas pelas calisteginas do grupo B e finalmente as do grupo A (DÄNGER; 2004; EICH, 2008).

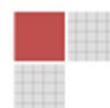


As calisteginas possuem atividade inibitória sobre as enzimas β -glicosidase, α e β -galactosidase e β -xilosidase, pois possuem estrutura semelhante a carboidratos (ASANO et al., 1997). Em geral, as glicosidases realizam uma hidrólise ácida com o auxílio de um resíduo de ácido glutâmico na fenda ácida. As calisteginas mimetizam o cátion glicosil (estado de transição) da reação de hidrólise enzimática. Alternativamente, elas podem assemelhar-se ao monossacarídeo produto da reação. Entretanto, o mecanismo inibitório das calisteginas ainda não é esclarecido (DÄNGER; 2004; GOLDMANN et al., 1996).

Os inibidores de glicosidase são utilizados na terapêutica para doenças como diabetes e Doença de Gaucher tipo I, assim como são utilizados como contraceptivo masculino. Adicionalmente, os inibidores de glicosidase tem demonstrado promissora atividade anticancerígena já que o catabolismo e processamento de glicoproteínas pelas glicosidases envolve a modificação de células normais em células cancerígenas (MOLYNEUX et al., 2007). Portanto, em baixas concentrações esses alcaloides inibem a ação dessas enzimas, impedindo a formação dessas células sem causar toxicidade (WATSON et al., 2001).

Além disso, tem sido especulado que as calisteginas poderiam provocar toxicose em animais de produção e induzir algum tipo de doença lisossômica uma vez que algumas calisteginas são inibidores de glicosidases (ASANO et al., 1995). Entretanto pouco se sabe sobre os efeitos biológicos das calisteginas.

A literatura relata apenas que as calisteginas B2 e C1 são potentes inibidores de glicosidases afetando as enzimas β -glicosidase e α e β -galactosidase respectivamente, e dessa forma apresentam potencial para o desenvolvimento de acúmulo lisossomal em modelos humanos e animais. A deficiência da enzima α -galactosidase causa a doença de Fabry's como resultado do acúmulo do glicolípido globotriaosilceramida em vários órgãos levando a insuficiência renal e complicações cardíacas. A doença de Gaucher ocorre devido à deficiência de β -glicosidase é caracterizada por esplenomegalia, hepatomegalia e problemas neurológicos tais como retardo mental, demência e convulsões (MOLYNEUX et al., 2007).



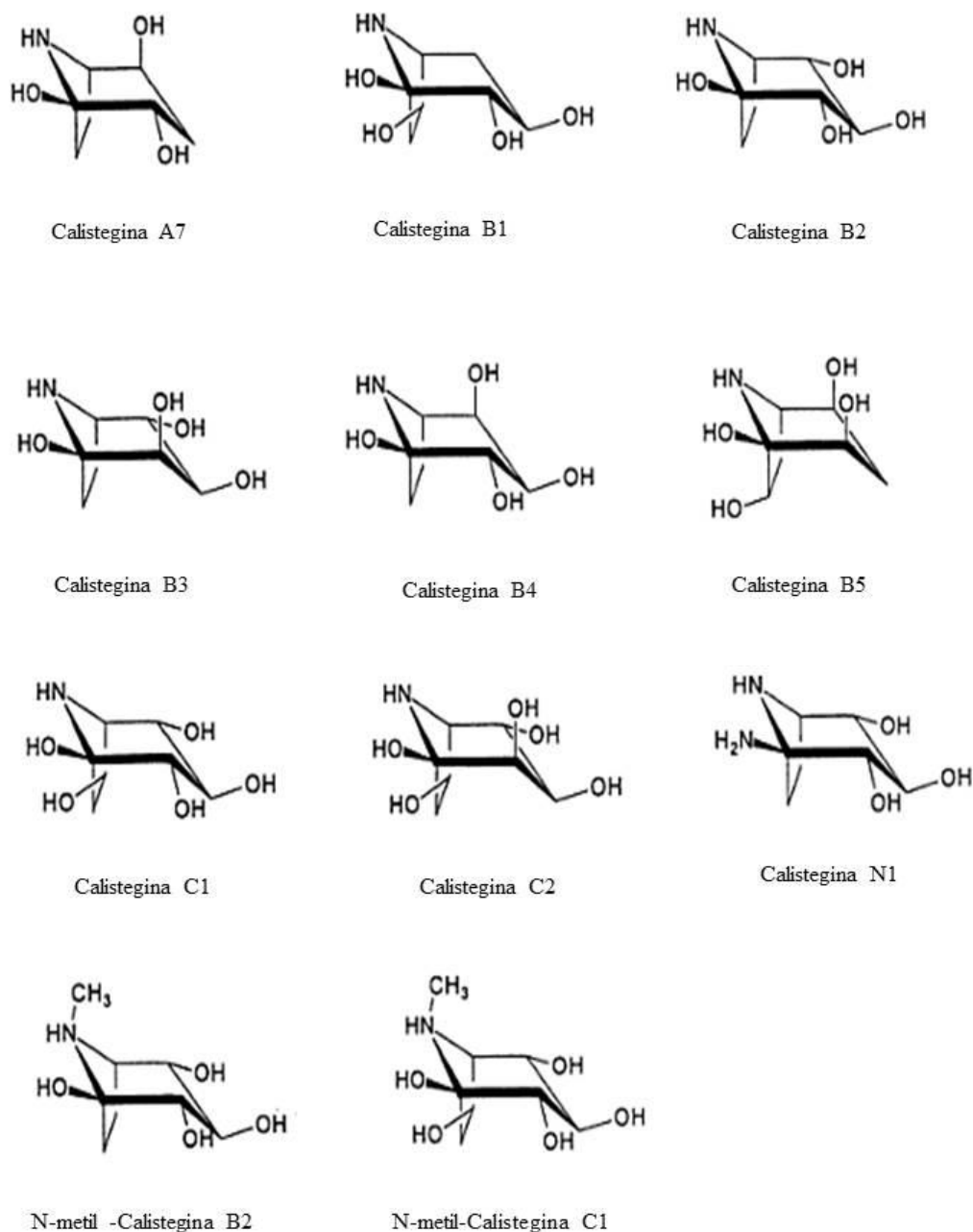
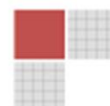


Figura 2 - Estrutura dos alcaloides nortropânicos calisteginas encontrados nas folhas e raízes de espécies do gênero *Ipomoea* (SCHIMMING et al., 2005).

Estudo *in vitro* com linfoblastos e fibroblastos humanos demonstrou que as calisteginas B2 e C1 podem atuar como chaperonas químicas em sítios específicos da enzima β -glicosidase auxiliando no seu enovelamento, aumentando a atividade enzimática e levando à rápida absorção das calisteginas pelos lisossomos. (IKEDA et



al., 2003). Adicionalmente, é provável que *in vivo* as calisteginas induzam perturbações em glicosidases intestinais, função lisossomal e processamento de glicoproteínas. No entanto, estas alterações não foram demonstradas em modelos animais (STEGELMEIER et al., 2008).

A coocorrência de calisteginas e suainsonina, em amostras vegetais dificulta a comprovação definitiva do papel das calisteginas nas toxicoses provocadas por essas plantas. Suainsonina e calisteginas são inibidores de glicosidases. No entanto, experimentalmente somente a suainsonina demonstrou ser a causa de doença neurológica (STEGELMEIER et al., 2008).

Por outro lado, as espécies *Solanum dimidiatum* e *Solanum kwebense* que contêm calisteginas foram apontadas como responsáveis pela ocorrência de doença neurológica em animais. Clinicamente a síndrome se caracterizou por sinais neurológicos de disfunção cerebelar tais como incoordenação e desequilíbrio. Histologicamente, as principais alterações incluíram degeneração e vacuolização das células de Purkinje no cerebelo (NASH et al., 2003).

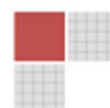
Adicionalmente, a ocorrência de ataxia em bovinos que ingeriram as folhas de *I. nuelleri* e *I. loncophylla* foi associada a presença das calisteginas A2, B1, B2, B3 e C1 (DORLING et al., 2004). A administração da calistegina A3 para ratos na dose diária de 10mg/kg por 28 dias provocou extensa vacuolização nas células de Kupffer no fígado. No entanto, efeito semelhante não foi verificado em camundongos que foram tratados com a calistegina B2 na mesma dose (WATSON et al., 2001).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os aspectos relativos à avaliação química e toxicológica de *I. setifera* ainda não foram elucidados. Assim, considerando-se que a *I. setifera* é invasora de pastagens, podendo ser ingerida por animais de produção, torna-se necessário um estudo sistemático do perfil fitoquímico dessa espécie, bem como a elucidação dos mecanismos envolvidos nas possíveis alterações tóxicas produzidas pela ingestão da planta.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASANO, N.; KATO, A.; MATSUI, K.; WATSON, A.A.; NASH, R.J.; MOLYNEUX, R.J.; HACKETT, L.; TOPPING, J.; WINCHESTER, B. The effects of calystegines



isolated from edible fruits and vegetables on mammalian liver glycosidases. **Glycobiology**, v. 8, p. 1085-1088, 1997.

ASANO, N.; KATO, A.; OSEKI, K.; KIZU, H.; MATSUI, K. Calystegines of *Physalis alkekengi* var. *francheti* (Solanaceae) – structure determination and their glycosidase inhibitory activities. **European Journal of Biochemical**, v.229, p. 369-376, 1995

ASANO, N.; YOKOYAMA, K.; SAKURAI, M.; IKEDA, K.; KIZU, H.; KATO, H.; ARISAWA, M.; HÖKE, D.; DRÄGER, B.; WATSON, A.A.; NASH, R.J. Dihydroxynortropane alkaloids from calystegines producing plants. **Phytochemistry**, v. 57, p. 721-726, 2001.

AUSTIN, D.F.; BIANCHINI, R.S. Additions and corrections in America *Ipomoea* (Convolvulaceae). **Taxon**, v. 47, p. 833-838, 1998.

BARBOSA R.C.; RIET-CORREA F.; MEDEIROS R.M.T.; LIMA E.F.; BARROS S.S.; GIMENO, J.E.; MOLYNEUX R.J.; GARDNER D.R. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats in the state of Paraíba, northeastern Brazil. **Toxicol**, v. 47, p.371-379, 2006.

BARBOSA, J.D.; TOKARNIA, C.H.; ALBERNAZ, T.T.; OLIVEIRA, C.M.C.; SILVA, N.S.; SILVEIRA, J.A.S.; REIS, A.S.B.; LIMA, D.H.S. Intoxicação natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos na ilha do Marajó, Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, p.869-871, 2012.

BIASTOFF, S.; DRÄGER, B. Calystegines. In: CORDELL, G.A. **The alkaloids, chemistry and Biology**. New York: Academic Press, 2007, p. 49 – 102.

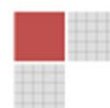
CHANTRE, I.; MORRE, S.E.H.; Free oligosaccharide regulation during mammalian protein N-glycosylation. **Glycobiology**, v. 18, p. 210-224, 2008.

CORDELL, G.A. Fifty years of alkaloid biosynthesis in Phytochemistry. **Phytochemistry**, v. 91, p. 29 -51, 2013.

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 Veterinária Brasileira**, v.5, p. 317-324, 2011.

De BALOGH, K.K.I.M.; DIMANDE, A.P.; DER LUGT, J.J.V.; MOLYNEUX, R.J.; NAUDÉ, T.W.; WELMAN, W.G. A lisossomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* in goats in Mozambique. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 11, p. 266-273, 1999.

DORLING, P.R.; COLEGATE, S.M.; ALLEN, J.G.; NICKELS, R., MITCHELL, A.A.; MAIN, D.C.; MADIN, B. Calystegines isolated from *Ipomoea* spp. possible associated with an ataxia syndrome in cattle in North Western Australia. In: ACAMOVIC, T.;



STEWART, C.S.; PENNYCOTT, T.W. **Poisonous Plants and Related Toxins**. CABI Publishing, Wallingford, UK, p. 140–145, 2004.

DRÄGER, B. Chemistry and biology of Calystegines. **Natural Products Report**, v. 21, p. 211-223, 2004.

DRÄGER, B.; FUNCK, C.; HÖHLER, A.; MRACHATZ, G.; NAHRSTEDT, A.; PORTSTEFFEN, A.; SCHAAL, A.; SCHMIDT, R. Calystegines as a new group of tropane alkaloids in Solanaceae. **Plant Cell, Tissue and Organ Culture**, v.38, p. 235-240, 1994

EICH, E. Ornithine- derived alkaloids. In: EICH, E. **Solanaceae and Convolvulaceae: Secondary metabolites**. 1 ed. Berlin: Springer Verlag, 2008. p. 33-188.

FALCÃO, A.A.B.A.; MARUO, V.M. **Toxicidade de *Ipomoea setifera* Poiret**. In: VI Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2010, Palmas. VI Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2010. CD-ROM.

GOLDMANN, A.; MESSAGE, B.; TEPFER, D.; MOLYNEUX, R.J.; DUCLOS, O.; BOYER, F.D.; PAN, Y.T.; ELBEIN, A.D. Biological activities of the nortropano alkaloid, Calystegines B2, and analogs: structure- function relationships. **Journal of Natural Products**, v. 59, p. 1137-1142, 1996.

HARAGUCHI, M.; GORNIK, S.L.; IKEDA, K.; MINAMI, H.; KATO, A.; WATSON A.A.; NASH, R.; MOLYNEUX, R.J.; ASANO, N. Alkaloidal components in the poisonous plant *Ipomoea carnea* (Convolvulaceae). **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 51, p.4995-5000, 2003.

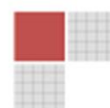
HUEZA, I.M.; DAGLI, M.L.; GORNIK, S.L.; PAULINO, C.A. Toxic effect of prenatal *Ipomoea carnea* administration to rats. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 45, p. 298-302, 2003.

HUEZA, I.M.; GÓRNIK, S. The immunomodulatory effect of *Ipomoea carnea* in rats very depending on life stage. **Human and Experimental Toxicology**, p.1-11, 2011.

HUEZA, I. M.; GUERRA, J.L.; HARAGUCHI, M.; GARDNER, D.R.; ASANO, N.; IKEDA, K.; GÓRNIK, S.L. Assessment of the perinatal effects of maternal ingestion of *Ipomoea carnea* in rats. **Experimental and Toxicology Pathology**, v. 58, n. 6, p. 439-446, 2007

IKEDA, K.; KATO, A.; ADACHI, I.; HARAGUCHI, M.; ASANO, N. Alkaloids from the poisonous plant *Ipomoea carnea*: Effects on intracellular lysosomal glycosidase activities in human lymphoblast cultures. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 7642-7646, 2003.

LANNING, LL.; CREASY, D.M.; CHAPIN, R.E.; MANN, P.C.; BARLOW, N.J.; REGAN, K.S.; GOODMAN, D.G.; Society of Toxicologic Pathology Position Paper: recommended approaches for the evaluation of testicular and epididymal toxicity. **Toxicology Pathology**, v. 30, p. 507–520, 2002.



MEDEIROS, R.M.T.; RIET-CORREA, F.; BARBOSA, R.C.; LIMA, E.F.; NETO, S.A.G.; TABOSA, I.M. 2004. Toxic plants for domestic animals in the State of Paraíba, northeastern Brazil. In: Acamovic T., Stewart C.S. & Pennycott T.W. (Eds), **Poisonous Plants and Related Toxins**. CABI, Wallingford, UK, p.151-156, 2004.

MEIRA, M; SILVA, E.P.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Review of the genus *Ipomoea*: tradicional uses, chemistry and biological activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.22, p. 682-718, 2012.

MENDONÇA, F.S.; ALBUQUERQUE, R.F.; EVÊNCIO-NETO, J.; FREITAS, S.H.; DÓRIA, R.G.S.; BOABAID, F.M.; DRIEMEIER, D.; GARDNER, D.R.; RIET-CORREA, F.; COLODEL, E.M. Alpha-manosidases in goats caused by the swainsonine containing plant *Ipomoea verbascoidea*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 24, p. 9095, 2012.

MOLYNEUX, R.J.; LEE, S.T.; GARDNER, D.R.; PANTER, K.E.; JAMES, L.F. Phytochemicals: the good, the bad and the ugly?. **Phytochemistry**, v. 68, p. 2973-2985, 2007.

NASH, R.J.; ROTHSCHILD, M.; PORTER, E.A.; WATSON, A.A.; WAIGH, R.D. WATERMAN, P.G. Calystegines in *Solanum* and *Datura* species and the death's hawkmoth. **Phytochemistry**, v. 34, p. 1281-1286, 2003.

OLIVEIRA JUNIOR, C.A.; RIET-CORREA, G.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por plantas que contêm suainsonina no Brasil. **Ciência Rural**, v. 43, p. 653-661, 2013.

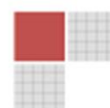
SCHIMMING, T.; JENETT-SIEMS, K.; MANN, P.; TOFERN-REBLIN, B.; MILSON, J.; JOHNSONS, R.W.; DEORIN, T.; AUSTIN, D.F.; EICH, E. Calystegines as chemotaxonomic markers in the Convolvulaceae. **Phytochemistry**, v. 66, p. 469-480, 2005.

SCHWARZ, A.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M.; DAGLI, M.L.Z.; SPINOSA, H.S. Effects of *Ipomoea carnea* aqueous fraction intake by dams during pregnancy on the physical and neurobehavioral development of rat offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, v.25, p.615-626, 2003.

SCHWARZ, A.; HOSOMI, R.Z.; FLÓRIO, J.C.; BERNARDI, M.M.; GÓRNIK, S.L.; SPINOSA, H.S. Rats Offspring Exposed to *Ipomoea Carnea* and Handling during Gestation: Neurochemical Evaluation. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 50, p. 425 – 433, 2007.

SCHWARZ, A., HOSOMI, R.Z.; HENRIQUE, B.S.; HUEZA, I. M.; GARDNER, D.; HARAGUCHI, M.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M.; SPINOSA, H.S. Identificação dos princípios ativos presentes na *Ipomoea carnea* brasileira. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 04, p. 181-187, 2004.

SIMÃO-BIANCHINI, R. 1998. **Ipomoea L. (Convolvulaceae) no Sudeste do Brasil**. Tese de Doutorado em Botânica - Instituto de Biociências. Universidade de São Paulo, São Paulo, 463 p. 1998.



STEGELMEIER, B.L.; MOLYNEUX, R.J., ASANO, N.; WATSON, A.A.; NASH, R. The Comparative Pathology of the Glycosidase Inhibitors Swainsonine, Castanospermine, and Calystegines A3, B2, and C1 in Mice. **Toxicology Pathology**, v. 36, p. 651-659, 2008.

TEUBER, M.; AZEMI, M.E.; NAMJOVAN, F.; MEIER, A.C.; WODAK, A.; BRANDT, W.; DRÄGER, B. Putrescine N-methyltransferases- a structurefunction analysis. **Plant Molecular Biology** v. 63, p. 787-810, 2007.

WATSON, A.A; FLEET, G.W.J; ASANO, N.; MOLYNEUX, R.J; NASH, R.J. Polyhydroxylated alkaloids - natural occurrence and therapeutic applications. **Phytochemistry**, v.56, p.265-295, 2001.

