

**POSSÍVEL TOXICIDADE REPRODUTIVA DE *S. guianensis* – REVISÃO DE
LITERATURA**

POSSIBLE REPRODUCTIVE TOXICITY OF *S. guianensis* - REVIEW

JAVAÉ, Nahuria Rosa Karajá

Doutoranda do curso de pós-graduação em Ciência Animal Tropical (PGCAT),

Universidade Federal do Tocantins – UFT, Araguaína, Tocantins, Brasil.

email: nahuria@gmail.com



RESUMO

Siparuna guianensis conhecida popularmente como negramina é uma planta usada na medicina popular para várias afecções, dentre elas, dores musculares, cefaleias e abortivas. Pecuaristas do estado do Tocantins relatam que a mesma causa mortes e abortamentos. Estudos fitoquímicos revelaram a presença de alcaloides na casca do fruto de *S. guianensis* que podem provocar as alterações reprodutivas. Assim, conclui-se que os efeitos abortivos atribuídos pelos produtores à planta podem estar relacionados a um efeito estrogênico dos alcaloides, por mecanismo semelhante ao dos piretroides, ao efeito hipotensor, sobre receptores adrenérgicos e serotoninérgicos, ou a um efeito deletério direto sobre o DNA.

Palavras-chave: negramina, planta, alcaloides, fruto.

ABSTRACT

Siparuna guianensis popularly known as negramina is a plant used in folk medicine for various diseases, among them, muscle aches, headache and abortion. Livestock producers in the state of Tocantins reported that the same cause deaths and abortifacient. Phytochemical studies revealed the presence of alkaloids in the fruit peel of *S. guianensis* that can cause reproductive changes. Thus, it is concluded that the abortifacient effects attributed by farmers to plant may be related to an estrogenic effect of alkaloids by a mechanism similar to the pyrethroids, the hypotensive effect of adrenergic and serotonergic receptors, or to a direct deleterious effect on DNA .

Keywords: negramina, plant, alkaloids, fruit.



INTRODUÇÃO

O potencial tóxico de muitas plantas permanece ainda totalmente desconhecido, o que representa risco aos animais de produção que estão expostos a plantas presentes nas pastagens das propriedades rurais que podem ser potencialmente tóxicas. Uma vez que vegetais cujo estudos toxicológicos não tenham sido completamente concluídos podem provocar efeitos como causar abortamentos e alterações do desenvolvimento embrionário, fetal e neonatal durante a gestação (BRASIL, 2002; CAMPESATO, 2005; RODRIGUES, 2011).

No Tocantins, conforme relato dos produtores (Comunicação pessoal) a *Siparuna guianensis* está relacionada a casos de abortamento e mortes em bovinos.

Assim, esta revisão tem como objetivo aprofundar o conhecimento sobre a *S. guianensis*, visando estabelecer uma possível hipótese para as alterações reprodutivas que são relatadas por pecuaristas. O potencial tóxico de muitas plantas permanece ainda totalmente desconhecido, o que representa risco à população que as utiliza com finalidade terapêutica. Assim, o uso de vegetais cujos estudos toxicológicos não tenham sido completamente concluídos é contra-indicado, em especial, durante a gestação, uma vez que sua utilização pode causar abortamentos e alterações do desenvolvimento embrionário, fetal e neonatal, quanto administradas durante a gestação e lactação (BRASIL, 2002; CAMPESATO, 2005; RODRIGUES, 2011).

No Tocantins, conforme relato dos produtores, (dados não publicados) a negramina (*Siparuna guianensis*) está relacionada a casos de abortamentos e mortes em bovinos.

Assim, esta revisão tem como objetivo aprofundar o conhecimento sobre a *S. guianensis*, visando estabelecer uma possível hipótese para as alterações reprodutivas que são observadas a campo.



REVISÃO DE LITERATURA

A espécie *Siparuna guianensis* (figura 1) pertence ao gênero *Siparuna* Aublet e à família Siparunaceae, segundo a classificação pelo sistema APG II (Grupo para a Filogenia das Angiospermas) de 2003. Contudo, muitos taxonomistas continuam reconhecendo esse gênero como pertencente à família Monimiaceae e por isso é citado em inúmeros artigos dessa maneira (VALENTINI, 2010).



Figura 1. *Siparuna guianensis*

S. guianensis é um arbusto ou árvore monóica que normalmente alcança uma altura de 10-50 m. O fruto é globoso de 1-1.5 cm de diâmetro, roxo ou vermelho em cores, e com cheiro forte de limão. Quando maduro, o fruto se rompe, revelando frutíolos de pequena dimensão (0,5 – 0,8 cm) com epicarpo branco membranoso (PEREIRA, 1991; RENNER e HAUSNER, 1997).

A *S. guianensis* é encontrada no Peru, Brasil, Colômbia e Costa Rica (DUKE, 1962). No Brasil é encontrada no Amazonas, Mato Grosso, Tocantins, Minas Gerais, São Paulo, sudeste da mata atlântica do Brasil e Mato Grosso do Sul (ALVES et al. 2008; APPROBATO; GODOY, 2006; LEITE, 2011; RODRIGUES, 2007; SIMAS et al, 2001; VALENTINI et al., 2009).



Siparuna guianensis, conhecida popularmente como negramina obtida através de extrativismo, tem sido usada com cunho religioso por dirigentes de cultos afro brasileiros (AZEVEDO; SILVA, 2006), para tratamento de dores musculares com a utilização de banhos com folhas *S. guianensis* (ALVES et al., 2008), alívio de gripe, dores no corpo e febre por meio da decocção das folhas e infusão (ROCHA-COELHO; SANTOS, 2008; VALENTINI et al., 2009). A raiz de *S. guianensis* é usada como abortiva, febrífuga, estimulante, diurética, carminativa, antiinflamatória, aromática (OLIVEIRA, 2008). Ribeirinhos do parque nacional Jaú no Amazonas contra-indicam a planta para gestantes e a utilizam para facilitar o parto (RODRIGUES, 2007).

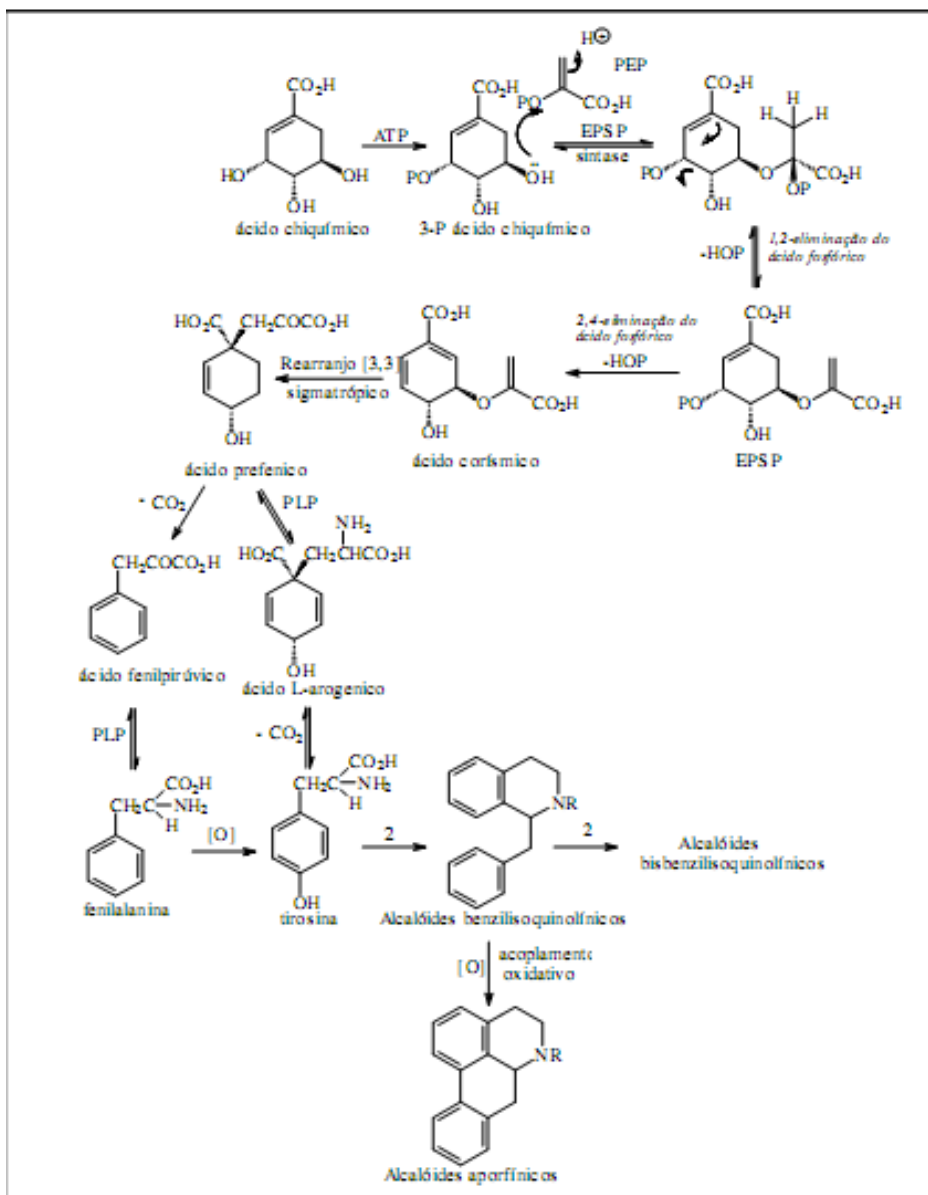
Experimentalmente, foi verificada atividade triatômica do extrato etanólico da folha de *S. Guianensis*, onde a mesma apresentou quadro de toxicidade parecido ao causado pelos inseticidas piretróides (ALVES, 2007). Em estudo com fenvalerato, um piretróide sintético usado como praguicida na agricultura e na pecuária, foram observados efeitos tóxicos sobre a reprodução de ratos, com redução do número de espermatozoides e da concentração plasmática de testosterona, tais efeitos foram atribuídos a ação desreguladora endócrina do fenvalerato, atuando de forma semelhante ao estrógeno (NASSR, 2005).

Nesta planta foram encontrados terpenos, compostos não terpênicos e alcaloides isoquinolínicos (VALENTINI, 2010). Estes alcaloides são metabólitos secundários de plantas e possuem atividade de defesa química qualitativa para impedir o acesso de predadores potenciais (SIMAS et al., 2001). Adicionalmente, os compostos encontrados na planta possuem atividade biológica, podendo ser responsáveis pelo efeito tóxico e abortivo relatado para a planta.

No extrato metanólico da casca dos frutos da *S. guianensis* foram isolados sete alcaloides aporfínicos, sendo eles: liriodenina, nantenina, n-metil-laurotenina, norglaucina, assimilobina, anonaina e nornantenina, dentre os quais, apenas a liriodenina foi encontrada nos frutos (SIMAS et al., 2001). Estes alcaloides possuem uma diversidade de efeitos farmacológicos no sistema nervoso central, como hipotensivos, citotóxicos e sedativos. Aparentemente funcionam como defesa à predação das sementes impedindo o contato com os frutíolos, uma vez que é eficaz contra todos os predadores (RIOS, 1989; SIMAS et al., 2001).



Os alcaloides são substâncias nitrogenadas localizadas intracelularmente, ativas farmacologicamente e encontrados principalmente nas angiospermas. Sua síntese é realizada no retículo endoplasmático, em seguida concentra-se nos vacúolos. Os alcaloides encontrados nos frutos da planta *S. guianensis* são aporfínicos derivados do esqueleto isoquinolínico que tem o aminoácido protéico L – tirosina para biossíntese destes alcaloides (SILVA et al., 2007; SIMAS et al., 2001). Na figura 2 está representado a biossíntese dos alcaloides benzilisoquinolínicos e aporfínicos a partir do aminoácido tirosina vindo da via metabólica do chiquimato.

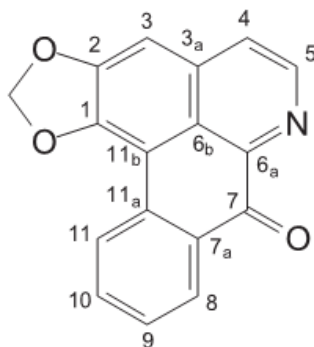


Fígura 2. Via biossintética do ácido chiquímico (BARROS, 2008).

Dentre os compostos encontrados na planta, merece destaque a liriodenina, composto da classe dos alcaloides, que vem sendo estudada quanto aos seus efeitos.

A lirioderina (figura 3) isolada de cascas de *Guatteria blepharophylla* (Mart.) mostrou maior atividade antiproliferativa das linhagens de células de mama (MCF-7, Michigan Cancer Foundation-7) do que o controle positivo doxorrubicina (COSTA et al., 2011). A doxorrubicina age promovendo inibição da enzima topoisomerase II e RNA polimerases (envolvidas na síntese de DNA e proliferação celular), além de se ligar aos ácidos nucléicos pela intercalação específica do núcleo planar da antraciclina com a dupla hélice do DNA, promovendo quebras uni ou bifilamentares, acrescido de trocas entre as cromátides irmãs (SIMEONI, 2006). Diversos compostos utilizados no tratamento do câncer possuem mecanismo de ação semelhante, ou seja, intracelular sobre o DNA, dessa forma, é possível que esse seja um mecanismo pelo qual a *S. guianensis* desencadeia sua toxicidade.

Adicionalmente a lirioderina apresenta efeito inseticida, pois apresenta atividade contra larvas de terceiro estágio do mosquito *Aedes aegypti* (FEITOSA et al., 2009), leishmanicida especialmente com atividade contra *Leishmania major* e *donovani* (WAECHTER et al, 1999).



Fígura 3. Liriodenina (FEITOSA et al., 2009)

A nantenina tem sido utilizada na medicina folclórica japonesa para o tratamento de tosse, tumor de faringe, diabete e sangramento uterino (NAKAI et al., 1985). Estudo em ratos normotensos anestesiados, demonstrou que a nantenina possui efeito



hipotensor, possivelmente pelo bloqueio de receptores α_1 -adrenérgicos e serotoninérgicos 5-HT_{2A} (ORALLO, 2004).

Foi relatado que a rinateserina, um potente antagonista de receptor serotoninérgico da família 5-HT_{2B} induz a defeitos morfológicos na região cefálica, coração e tubo neural, em camundongos durante a embriogênese (CHOI et al., 1997). Estes achados são atribuídos a alterações na distribuição de E-caderinas associadas às conexões aderentes, em células ectodérmicas, levando a diminuição da expressão de N-caderina na junção intracelular (NEBIGIL et al., 2001).

A amitriptilina um antidepressivo antagonista de receptores adrenérgicos provoca inibição da entrada de cálcio na musculatura lisa dos ductos sexuais deferentes em humanos, inibindo a contração dos mesmos (MEDINA et al, 2002). Desta maneira interrompe o transporte dos espermatozóides da cauda do epidídimo para o duto ejaculador.

Assim, conclui-se que os efeitos abortivos atribuídos pelos produtores à planta podem estar relacionados a um efeito estrogênico, por mecanismo semelhante ao dos piretróides, ao efeito hipotensor, sobre receptores adrenérgicos e serotoninérgicos, ou a um efeito deletério direto sobre o DNA.



CONCLUSÃO

Os casos de abortamento relacionados ao consumo da planta relatado por produtores podem, de fato, ocorrer pela ação de princípios ativos, principalmente os alcaloides.

Assim, estudos que comprovem o efeito deletério sobre a reprodução assumem elevada importância, uma vez que a planta pode causar severas perdas produtivas e alterações tóxicas.

Adicionalmente, estudos sobre o mecanismo de ação da planta são importantes para direcionar ações preventivas e o tratamento da intoxicação.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, J. R. **Ciclo biológico do *Rhodnius milesi* (Hemiptera: Reduviidae) e a atividade de extratos de plantas**. 2007. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
- ALVES, E. O.; MOTA, J. H.; SOARES, T. S.; VIEIRA, M. C.; SILVA, C. B. Levantamento etnobotânico e caracterização de plantas medicinais em fragmentos florestais de Dourados – MS. **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 32, n. 2, p. 651-658, 2008.
- APPROBATO, A. U.; GODOY, S. A. P. Levantamento de diásporos em áreas de Cerrado no Município de Luiz Antônio, SP. **Hoehnea**, V. 33, n. 3, p. 385-401, 2006.
- AZEVEDO, S. K. S.; SILVA, I. M. Plantas medicinais e de uso religioso comercializadas em mercados e feiras livres no rio de janeiro, RJ, Brasil. **Acta botanica brasilica**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 185-194, 2006.
- BARROS, L. F. L. **Estudo químico, atividade antimicrobiana e antioxidante das folhas de *Talauma ovata* A. St. Hil (Magnoliaceae)**. 2008. 162 p. Dissertação (Mestrado em química: química orgânica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.
- BRASIL. Resolução SES no1757, de 18 de fevereiro de 2002. Contra-indicado o uso de Plantas Medicinais no Âmbito do Estado do Rio de Janeiro e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro**, v.27, n.33. Parte I, 20 fev. 2002.
- CAMPESATO, V. R. **Uso de plantas medicinais durante a gravidez e risco para malformações congênitas**. 2005. 138 p. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.



CHOI, D.S.; MAROTEAUX, L. Immunohistochemical localization of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. **Federation of European Biochemical Societies Letter**, v.391, p. 45-51, 1996.

COSTA, E. V.; MARQUES, F. A.; PINHEIRO, M. L. B.; BRAGA, R. M.; DELARMINA, C.; DUARTE, M. C. T.; RUIZ, A. L.; CARVALHO, J. E.; MAIA, B. H. L. N. S. Chemical Constituents Isolated from the Bark of *Guatteria blepharophylla* (Annonaceae) and their Antiproliferative and Antimicrobial Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Campinas, v. 22, n. 6, p. 1111-1117, 2011.

DUKE, J. A. 1962. MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 1962, Flora of Panama, Monimiaceae, **Anais...**, 1962, p. 230.

FEITOSA, E. M. A.; ARRIAGA, A. M. C.; SANTIAGO, G. M. P.; LEMOS, T. L. G.; OLIVEIRA, M. C. F.; VASCONCELOS, J. N.; LIMA, J. Q.; MALCHER, G. T.; NASCIMENTO, R. F.; BRAZ-FILHO, R. Chemical Composition and Larvicidal Activity of *Rollinia leptopetala* (Annonaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Campinas, v. 20, n. 2, p. 375-378, 2009.

HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P.; KERBER, V. A.; MORENO, P. R. H. Alcaloides: generalidades e aspectos básicos. In: Cláudia Maria Oliveira Simões; Eloir Paulo Schenkel; Grace Gosmann; João Carlos Palazzo de Mello; Lilian Auler Mentz; Pedro Ros Petrovick. (Org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre, 2003, cap. 29, p. 765-791.

KNIGHT, A. P.; WALTER, R. G. Plants Associated with Congenital Defects and Reproductive Failure, In: **A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America**, Ithaca, 2004.

LEITE, R. C. M. Caracterização funcional de *siparuna guianensis*



aulb. e xilopia aromatica (lam.) mart. como agentes das mudanças temporais na comunidade vegetal de cerrado, Uberlândia – MG. X CONGRESSO DE ECOLOGIA DO BRASIL, **Anais...** São Lourenço, 2011.

MEDINA, P.; SEGARRA, G.; BALLESTER, R.; CHUAN P.; DOMENECH, C. ; VILA, J. M.; LLUCH, S. Effects of antidepressants in adrenergic neurotransmission of human vas deferens. **Urology**, Valência, v. 55, n. 4, p. 592-597, 2000.

MISHRA, V.; SAXENA, D. K.; DAS, M. Effect of argemone oil and argemone alkaloid, sanguinarine on Sertoli – germ cell coculture. **Toxicology Letters**, India, v.186, p. 104-110, 2009.

NASSR, A. C. C. **Desenvolvimento reprodutivo de ratos machos expostos ao fenvalerato in utero e lactação.** 2005. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

NEBIGIL, C.G.; ETIENNE, N.; SCHAERLINGER, B.; HICKEL, P.; LAUNAY, J.M.; MAROTEAUX, L. Developmentally regulated serotonin 5-HT receptors. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 19, p. 365-372, 2001.

OLIVEIRA, M. F. S. **BEBENDO Na raiz: Um estudo de caso sobre saberes e técnicas medicinais do povo brasileiro.** 2008. 282 p. Tese (Doutorado em Desenvolvimento Sustentável) – Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

ORALLO, F. Acute cardiovascular effects of (+) – Nantenine, an alkaloid isolated from *Platycapnos spicata*, in anesthetized normotensive rats. **Plant Med**, Santiago de Compostela, v. 70, p. 117 – 126, 2004.



PANTER, K. E.; STEGELMEIER, B. L. Effects of Xenobiotics and Phytotoxins on Reproduction in Food Animals. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Logan, v. 27, p. 429–446, 2011.

PEREIRA, M. V. L. **Taxonomia e Morfologia das Espécies do Gênero Siparuna Aublet (Monimiaceae) existentes no Estados do Rio de Janeiro**. 1991. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1991.

RENNER, S. S.; HAUSNER, G. Siparunaceae, Monimiaceae. **Flora of Ecuador**, New York, v. 59, p. 1-124, 1997.

RENNER, S. S.; HAUSNER, G. Monograph of Siparunaceae: Flora Neotropica 95. New York: New York Botanical Garden, p. 256, 2005. Apud VALENTINI, C.M.A.

RODRÍGUEZ-ORTÍZ, C.E.; COELHO, M.F.B. *Siparuna guianensis* Aublet (negramina): uma revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.12, n.1, p.96-104, 2010.

RIOS, J. I.; SIMON, S.; VILLAR, A. Pharmacological activity of aporphinoid alkaloids.

Fitoterapia, Lisboa, v. 60, p. 387–412, 1989.

ROCHA-COELHO, F. B.; SANTOS, M. G. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade mumbuca Jalapão – TO: Um estudo etnofarmacológico. Universidade Federal do Tocantins, 2008.

RODRIGUES, E. Plants of restricted use indicated by three cultures in Brazil (Caboclo-river dweller, Indian and Quilombola). **Journal of Ethnopharmacology**, São Paulo, v. 111, p. 295–302, 2007.



RODRIGUES, H. G.; MEIRELES, C. G.; LIMA, J. T. S.; TOLEDO, G. P.;
CARDOSO, J. L.; GOMES, S. L. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de
plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 13, n. 3, p.
359-366, 2011.

RUIZ, A. L. T. G.; TAFFARELLO, D.; SOUZA, V. H. S.; CARVALHO, J. E.
Farmacologia e Toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*. **Revista
Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 295-300, 2008.

SILVA, D. B.; MATOS, M. F. C.; NAKASHITA, S. T.; MISU, C. K.; YOSHIDA, N.
C.; CAROLLO, C. A.; FABRI, J. R.; MIGLIO, H. S.; SIQUEIRA, J. M. Isolamento e
avaliação da atividade citotóxica de alguns alcaloides oxaporfínicos obtidos de
Annonaceae. **Química Nova**, Campo Grande, v. 30, n. 8, p. 1809-1812, 2007.

SIMAS, N. K.; FERRARI, S. F.; PEREIRA, S. N.; LEITÃO, G. G. Chemical ecological
characteristics of herbivory of *Siparuna guianensis* seeds by buffy-headed marmosets
(*Callithrix flaviceps*) in the atlantic forest of southeastern Brazil. **Journal of Chemical
Ecology**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, 2001.

SIMEONI, R. B. **Efeitos do transplante autólogo de células-tronco mononucleares
da medula óssea na miocardiopatia induzida pela doxorrubicina em ratos wistar.**
2006. 91 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Pontífica Universidade
Católica do Paraná, Curitiba, 2006.

VALENTINI, C. M. A.; COELHO, M. F. B.; RODRIGUES-ORTÍZ, C. E.; ALMEIDA,
J. D. Uso e conservação da negramina (*Siparuna guianensis* Aubl.) em Bom Sucesso,
Várzea Grande – MT. **Interações**, Campo Grande, v 10, n. 2, p. 195-206, 2009.

VALENTINI, C.M.A.; COELHO, M.F.B.; RODRÍGUEZ-ORTÍZ, C. E. *Siparuna
guianensis* aublet (negramina): uma revisão, **Revista Brasileira de Plantas
Mediciniais**, Botucatu, v.12, n.1, p.96-104, 2010.



WAECHTER, A. I.; CAVÉ, A.; HOCQUEMILLER, R.; BORIES C.; MUÑOZ, V.; FOURNET, A. Antiprotozoal activity of aporphine alkaloids isolated from *Unonopsis buchtienii* (Annonaceae). **Phytotherapy Research**, Châtenay-Malabry, v, 13, n. 2, p. 175-177, 1999.

