



Efeitos farmacológicos e toxicidade das plantas do gênero *Marsdenia*. Uma Revisão

Pharmacological effects and toxicity of plants from the genus Marsdenia

Severino Antonio Geraldo Neto¹, Marília Martins Melo², Benito Soto-Blanco²

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, RN.

²Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Autor para correspondência - * benito.blanco@pq.cnpq.br

Resumo: As plantas do gênero *Marsdenia*, família Apocynaceae (Asclepiadoideae), apresentam distribuição mundial, embora se encontre predominantemente nas regiões tropicais. Diversas espécies de *Marsdenia* são usadas na medicina tradicional asiática para o tratamento de dores reumáticas, inflamação, asma, sífilis e câncer. Vários estudos fitoquímicos mostraram que elas contêm glicosídeos esteroides, principalmente derivados de pregnano, mas também alcaloides esteroides, triterpenos e conduritóis. No entanto, casos espontâneos de intoxicação ocorreram em diversas espécies animais, e podem ocorrer em humanos. Assim, as plantas do gênero *Marsdenia* apresentam enorme potencial para descoberta de novos compostos para uso como medicamentos.

Palavras chave: Apocynaceae, Asclepiadoideade, fitoquímica, plantas medicinais, plantas tóxicas

Abstract: Plants from the genus *Marsdenia*, Apocynaceae (Asclepiadoideae) family, present worldwide distribution, although it is predominantly in the tropics. Several species of *Marsdenia* are used in traditional Asian medicine to treat rheumatic pain, inflammation, asthma, syphilis and cancer. Several phytochemical studies have shown that they contain steroidal glycosides, mainly pregnane derivatives, but also steroid alkaloids, triterpenes and conduritols. However, spontaneous cases of poisoning occurred in several animal species, and it can occur in humans. Thus, plants of the genus *Marsdenia* have enormous potential for discovery of new compounds for use as drugs.

Key words: Apocynaceae, Asclepiadoideade, phytochemistry, medicinal plants, poisonous plants

Autor para correspondência - * benito.blanco@pq.cnpq.br

Recebido em 13.07.2016. Aceito em 28.12.2016

http

Introdução

Diversas espécies do gênero *Marsdenia* são tradicionalmente utilizadas na medicina popular de vários países asiáticos (HAYASHI et al., 1980; GAO et al., 2009; WANG et al., 2010; HAN et al., 2014a). No entanto, esta planta também é conhecida por causar intoxicação fatal (SILVA et al., 2006; PESSOA et al., 2011; GERALDO NETO et al., 2013).

O gênero *Marsdenia* pertence à família Apocynaceae (Asclepiadoideae) (RAPINI & PEREIRA, 2011). A família Apocynaceae é formada por plantas angiospermas, de grande porte e herbáceas. Esta família possui distribuição predominantemente pantropical, porém possuem representantes na região temperada, e abrange cerca de 5.000 espécies distribuídas em cinco subfamílias: Ravolfioideae, Apocynoideae, Periplocoideae, Secamonoideae e Asclepiadoideae (RAPINI, 2000, 2012).

O gênero *Marsdenia* possui distribuição mundial, embora se encontre predominantemente nas regiões tropicais, ela compreende cerca de 300 espécies (RAPINI & PEREIRA, 2011). As espécies encontrados no Brasil estão apresentadas na Tabela 1.

Várias espécies de *Marsdenia* são muito resistentes às condições adversas de clima e condições de solo. Por exemplo, *Marsdenia megalantha* e *Marsdenia breviramosa* são espécies encontradas na região semi-árida do Brasil, que podem crescer sobre rochas graníticas (inselbergs) (GOYDER & MORILLO, 1994; RAPINI & PEREIRA, 2011).

Compostos bioativos

Vários estudos sobre estas plantas do gênero *Marsdenia* mostraram

que elas contêm glicosídeos esteroides, principalmente derivados de pregnano (HAYASHI et al., 1980; ABE et al., 2000; GAO et al., 2009; WANG et al., 2006, 2010; GUPTA et al., 2011), mas também alcaloides esteroides (GELLERT & SUMMONS, 1974), triterpenos (DOMINGUEZ et al., 1974) e derivados do conduritól (BALCI, 1997; KWON et al., 2002). Os glicosídeos esteroides da *Marsdenia* apresentam, entre outras atividades, ação imunoestimulante, antitumoral, antiepiléptica e antiasmática (GUPTA et al., 2011), enquanto alguns conduritóis e seus derivados são inibidores de glicosidases, e possuem atividades antiemética, antileucêmicos e antibióticos (BALCI, 1997; KWON et al., 2002; GÜLTEKIN et al., 2004).

A primeira investigação química de *M. callosa* resultou no isolamento de triterpenos em conjunto com um conduritól, e uma mistura de b-sitosterol e estigmasterol. Dois dos triterpenos isolados foram a b-amirina juarezate e pelstatine B (MALDONADO & JUÁREZ-JAIMES, 2013). No entanto, estes triterpenos foram isolados de várias outras espécies de Apocynaceae, assim, uma isolou-se a partir de *Marsdenia pringlei* (DOMINGUEZ et al., 1974), enquanto que b-amirina juarezate e pelstatine B, juntamente com peltastina A de *Peltastes peltatus* (HUMBERTO et al., 2004). Além disto, um composto denominado conduritól foi isolado a partir de diferentes espécies, tais como *Marsdenia cundurango*, *Marsdenia tomentosa* e *Marsdenia pringlei* (DOMINGUEZ et al., 1974).

Estudos fitoquímicos com a *Marsdenia tenacissima* se concentraram nos derivados de polioxipregnano. Cerca de 40 polioxipregnanos foram isolados a

partir de seu caule (SINGHAL et al., 1980a,b; XIA et al., 2004). Foram identificados doze geninas polioxipregnanas, incluindo tenacigeninas A, B, e C (YANG et al., 1981), seis diésteres derivados da tenacigenina B (LUO et al., 1993a,b), dresgenina e marstenacigeninas A e B (QIU et al., 1996), isolados a partir do extrato metanólico do caule de *M. tenacissima*. Oito glicosídeos polioxipregnanícos, denominados marsdenosídeos A-H, foram isolados a partir do extrato etanólico da haste desta planta, juntamente com seis glicósidos e duas agliconas polioxipregnanícas (DENG et al., 2005). Nove glicosídeos derivados da tenacigenina B, denominados como tenacissosídeos A-E (MIYAKAWA et al., 1986) e tenacissosídeos F-I (CHEN et al., 1999) também foram isolados a partir do extrato do caule da planta, e cissogenina e seus análogos foram obtidos a partir da sementes da planta nativa da Índia (SINGHAL et al., 1980 a, b).

A quantidade de estudos fitoquímicos com outras espécies de *Marsdenia* é bem menos do que com a *M. tenacissima*. A partir das folhas frescas da *M. tomentosa*, foram obtidos quatro glicosídeos ciclitol, um tetrol, um pentol e cinco ciclitóis conhecidos (ABE et al., 1998). Um poli-hidroxi-1-cetoesteróide, a flavescina, foi isolado a partir de *M. flavescens* (DUFF et al., 1973). Análise fitoquímica de galhos secos de *M. roylei* resultou no isolamento de uma trissacarídeo marial e uma diglicosídeo rolinose (KUMAR et al., 1999). Um triterpeno, denominado marsglobiferina, foi extraído do extrato etanólico do caule de *M. globifera* (QIU et al., 1993).

Usos terapêuticos e ações farmacológicas

As plantas do gênero *Marsdenia* vem atraindo cada vez mais a atenção

dos pesquisadores, pois este gênero sintetiza uma série de compostos bioativos que podem possuir propriedades farmacológicas benéficas para a saúde do homem, haja vista, que são amplamente utilizadas na medicina popular em alguns países. De fato, diversas espécies de *Marsdenia* são usadas na medicina tradicional asiática para tratar dores reumáticas, inflamação, asma, sífilis e câncer (HAYASHI et al., 1980; GAO et al., 2009; WANG et al., 2010; HAN et al., 2014a).

Vários compostos ativos isolados apresentaram atividade antitumoral (YOSHIMURA et al., 1983; HAYASHI et al., 1969) e antiepiléptica (Mu et al., 1986), entre outras atividades. Dentre estes compostos estão principalmente os pregnanos e os seus glicosídeos, identificados em várias espécies do gênero *Marsdenia*, como a *M. condurango*, *M. formosa*, *M. incisia*, *M. koi*, *M. oreophila*, *M. tenacissima*, *M. thrysiflora* e *M. roylei* (DEEPAK et al., 1997). Os glicosídeos pregnânicos obtidos a partir de *M. tenacissima* mostraram atividades anticâncer de antiasmática, antitraqueíte e reguladora da fertilidade (LUO et al., 1993a). Também a *Marsdenia koi* demonstrou boa atividade reguladora da fertilidade (YUAN et al., 1992).

O caule de *M. tenacissima*, conhecida como "Tong-Guang-teng" na medicina popular chinesa, e tem sido muito utilizado como um remédio para o tratamento de asma, cancro, amigdalite, faringite, traqueíte, cistite, e pneumonia na China (DENG et al., 2006; LI et al., 2007).

Foi verificado que extratos do caule de *M. tenacissima* apresentam atividade antiproliferativa frente ao carcinoma de Ehrlich (MIYAKAWA et al., 1986). Um estudo realizado mostrou que o extrato aquoso do caule desta mesma espécie apresenta atividade

antiproliferativa frente às linhagens tumorais C-26 (carcinoma do cólon) e Hepal-6 (carcinoma hepático de rato) (WANG et al., 2006). Há relatos que extratos metanólicos do rizoma e raízes de *M. tenacissima* apresentaram a capacidade de diminuir a resistência as drogas da linhagem tumoral HepG2\Dox (hepatoma humano) (HU et al., 2008). Ainda, três derivados da tenacigenina B exibiram fraca citotoxicidade contra a linhagem de células KB-VI (LUO et al., 1993a,b). Os esteroides C-21 devem ser os responsáveis pelas atividades antineoplásicas de *M. tenacissima* (HAN et al., 2012).

Um estudo realizado por HAN et al. (2014b) demonstrou que o extrato da *M. tenacissima* possui efeito inibitório na atividade das enzimas CYP450 em microsomas hepáticos humanos e diminui o metabolismo gefitinib, catalisada pela enzima CYP3A4 recombinante e pela enzima CYP2D6. Esse extrato combinado com a gefitinib reduz a CYP3A4 e CYP2D6 mRNA. Então pode-se observar que a concentração plasmática mais elevada de gefitinib pode ser observada com a administração desse extrato, e a combinação deste com o gefitinib poderia ser uma estratégia promissora para melhorar a eficácia dos tratamentos clínicos.

YE et al. (2014) observaram que o extrato etanólico da *M. tenacissima* apresentava fortes efeitos antitumorais contra células neoplásicas hematológicas e poderia induzir a apoptose de células tumorais *in vitro* e *in vivo*, e também tinha um efeito antiangiogênico significativo *in vivo* contra a apoptose de células tumorais. O múltiplo mecanismo de ação pode estar associado com a parada do ciclo celular ou com a indução de apoptose por meio de aumento da regulação das expressões proteicas de Bax, e dos genes caspase-9

e caspase-3 e diminuição da regulação das expressões dos genes CyclinD1 e Bcl-2 genes, com diminuição da densidade de microvasos no tumor.

O extrato de *M. tenacissima* também tem sido utilizado tradicionalmente como um remédio para o tratamento de neoplasia hematológicas humanas na China. E também existem alguns trabalhos que relataram que o extrato de *M. tenacissima* tem efeitos antitumorais e podem induzir a apoptose em algumas leucemias, linfomas e linhagens de células do mieloma, *in vitro*, incluindo NB4, Jurkat, Raji e RPMI8226 (LI et al., 2007; CHEN et al., 2009).

Outra espécie que vem sendo bastante estudada é a *M. condurango*. HAYASHI et al. (1981) demonstraram que o extrato da casca desta planta inibe a proliferação do carcinoma de Ehrlich. UMEHARA et al. (1994) observaram que o extrato metanólico da casca de *M. condurango* induz a diferenciação da linhagem leucêmica mieloide de ratos em fagócitos. Há também um estudo verificando a ocorrência de atividade antioxidante de extratos etanólicos de folhas de *M. glabra* (TACHAKITTIRUNGROD et al., 2007).

A atividade sobre o sistema reprodutor também foi estudada. Neste sentido, o extrato etanólico das raízes de *Marsdenia tinctoria* apresentou ação oclótica, inibidora da implantação embrionária e abortiva em ratos e camundongos (CHOWDHURY et al., 1994).

Toxicidade

Algumas espécies do gênero *Marsdenia* tem sido descritas como causa de morte de animais. *M. megalantha* é descrita como causa de intoxicações espontâneas em bovinos, caprinos, ovinos, suínos, equino e asinino e de intoxicações experimentais

em bovinos, caprinos, ovinos e suínos (PESSOA et al., 2011; GERALDO NETO et al., 2013). Já a *M. hilariana* tem sido descrita como causa de

intoxicações espontâneas em bovinos e de intoxicações experimentais em caprinos (PESSOA et al., 2011). Tabela 1.

Tabela 1. Espécies do gênero *Marsdenia* encontradas no Brasil.

Espécies
<i>Marsdenia altissima</i> (Jacq.) Dugand
<i>Marsdenia amorimii</i> Morillo
<i>Marsdenia amylacea</i> (Barb.Rodr.) Malme
<i>Marsdenia bergii</i> Morillo
<i>Marsdenia brasiliensis</i> Decne.
<i>Marsdenia breviramosa</i> Rapini & Fontella
<i>Marsdenia caatingae</i> Morillo
<i>Marsdenia carvalhoi</i> Morillo & Carnevali
<i>Marsdenia dorotheae</i> Fontella & Morillo
<i>Marsdenia fontellana</i> Morillo & Carnevali
<i>Marsdenia glaziovii</i> (E.Fourn.) Spellman & Morillo
<i>Marsdenia hassleriana</i> Malme
<i>Marsdenia hatschbachii</i> Morillo
<i>Marsdenia heringeri</i> Fontella
<i>Marsdenia hilariana</i> E.Fourn.
<i>Marsdenia loniceroides</i> (Hook.) E.Fourn.
<i>Marsdenia macrophylla</i> (Humb. & Bonpl.) E.Fourn.
<i>Marsdenia malmeana</i> Rothe
<i>Marsdenia megalantha</i> Goyder & Morillo
<i>Marsdenia montana</i> Malme
<i>Marsdenia nana</i> Rapini & Fontella
<i>Marsdenia neomanarae</i> Morillo
<i>Marsdenia pickelii</i> Fontella & Morillo
<i>Marsdenia queirozii</i> Fontella
<i>Marsdenia riparia</i> Morillo & Spellman
<i>Marsdenia rubrofusca</i> E.Fourn.
<i>Marsdenia sessilifolia</i> (E.Fourn.) Fontella
<i>Marsdenia sprucei</i> Rothe
<i>Marsdenia suberosa</i> (E.Fourn.) Malme
<i>Marsdenia thomasii</i> Morillo
<i>Marsdenia ulei</i> Schltr. & Rothe
<i>Marsdenia virgultorum</i> (E.Fourn.) Malme
<i>Marsdenia weddellii</i> (E. Fourn.) Malme
<i>Marsdenia zehntneri</i> Fontella

Fonte: RAPINI & PEREIRA (2011), KOCH et al. (2012)

Estas plantas devem ser tóxicas também para humanos. Em Areia Branca (RN), um produtor relatou que há vários anos trabalhava arrancando raízes de arbustos em um área que tinha a planta e, durante o trabalho, desenterrou com a enxada um pedaço do tubérculo da *Marsdenia*. Como desconhecia a planta naquela época, a considerou bonita e succulenta, resolvendo ingerir um pedaço. Após algum tempo não especificado, relatou sentir formigamento na garganta, irritação nos olhos, sialorreia e forte dificuldade em respirar, chegando a acreditar que iria morrer. Estes sintomas duraram cerca de duas horas (GERALDO NETO, 2012).

Intoxicação espontânea em animais

Em um levantamento sobre casos de intoxicações por plantas na região ocidental e oriental da microrregião do Seridó do estado do Rio Grande do Norte (SILVA et al., 2006), foram observados seis surtos de intoxicação por *Marsdenia* sp. Em bovinos, os sinais clínicos caracterizaram-se por incoordenação, andar rígido, debilidade dos membros anteriores, decúbito esternal e, ocasionalmente, decúbito lateral. Em ovinos, os sinais foram incoordenação, tremores, salivação e decúbito, seguindo-se a morte em poucas horas. Também foram apontados casos espontâneos de intoxicação em porcos por *Marsdenia* sp (SILVA et al., 2006).

Outro trabalho realizado por GERALDO NETO et al. (2013), foi realizado um levantamento dos casos de intoxicação em animais de produção em 35 municípios das microrregiões de Angicos, Serra de Santana, Macau, Vale do Assú e Mossoró. Foram observados um total de 53 surtos de intoxicação espontânea por *M. megalantha*, sendo estes relatados por produtores e veterinários em bovinos, caprinos, ovinos, um equino e um asinino, em quinze cidades do Rio Grande do Norte.

Os sinais relatados em bovinos incluíram incoordenação motora, tremores musculares, andar rígido, movimentos de pedalagem, dificuldade em levantar, salivação, quedas, decúbito, apatia, timpanismo e em alguns casos morte súbita. Em caprinos e ovinos, foram observados incoordenação motora, ataxia, andar rígido e tremores. No cavalo, foram relatados incoordenação motora, tremores e salivação. No asinino, houve incoordenação motora, tremores e quedas (GERALDO NETO et al., 2013).

Casos de intoxicação espontâneos por *M. hilariana* ocorreram em bovinos, e por *M. megalantha* em ovinos. Sendo que nos bovinos foram observados andar cambaleante, salivação excessiva, movimentos de mastigação, e estes sinais progrediram para uma incoordenação severa, decúbito lateral, dispneia e paresia. Já nos ovinos foram observados incoordenação, tremores, salivação, decúbito e morte em poucas horas (PESSOA et al., 2011).

Todos os casos relatados ocorreram durante a estação seca e início da estação chuvosa, assim, a exposição acidental pode ter sido causada pelo acesso limitado a alimentos pelos animais e pela exposição a pastos com a presença de grande quantidade desta planta (SILVA et al., 2006; PESSOA et al., 2011; GERALDO NETO et al., 2013).

Intoxicação experimental

Em um trabalho realizado em cabras intoxicadas experimentalmente com *M. hilariana*, foram observados tremores musculares, sonolência, paralisia da língua, perda de equilíbrio, paralisia flácida com decúbito esternal e posteriormente lateral (PESSOA et al., 2011). Em outro trabalho, realizado em ovelhas com *M. megalantha* foram observados incoordenação grave,

tremores de intenção, perda de equilíbrio e quedas (PESSOA et al., 2011).

GERALDO NETO et al. (2013), trabalhando com carneiros intoxicados experimentalmente, observaram taquicardia, opistótono, timpanismo ruminal, dispneia, nistagmo, midriase, ataxia, movimentos de pedalagem. No bezerro foram observados pulso jugular aumentado, hipersalivação, andar cambaleante, opistótono, timpanismo ruminal, hiperemia das mucosas, midriase, nistagmo, cegueira, vasos episclerais ingurgitados, diminuição do tônus muscular da língua, decúbito e movimentos de pedalagem. No porco foram observados sinais clínicos semelhantes, com adição de vocalização.

No entanto, não foram observadas lesões macroscópicas ou histopatológicas significativas nas cabras intoxicadas experimentalmente com *M. hilariana* e nas ovelhas com *M. megalantha* (PESSOA et al., 2011). No entanto, os animais intoxicados com *M. megalantha* apresentaram edema cerebral desenvolvido, hérnia tentorial e neuronal, morte neuronal na região frontal, temporal, parietal e occipital, tanto do cérebro e cerebelo (GERALDO NETO et al., 2013). As discrepâncias nas lesões patológicas podem ser atribuídas à toxicidade diferencial entre as espécies de plantas e influências sazonais.

Também foi observado experimentalmente que os caprinos apresentaram uma maior resistência à intoxicação experimental com esta planta do que os bovinos, ovinos e suíno (GERALDO NETO et al., 2013). Não se sabe qual seria o motivo para esta grande diferença de sensibilidade entre as espécies, mas é provável que os caprinos tenham maior capacidade de biotransformar os compostos tóxicos da planta.

Não se sabe ao certo qual é o princípio ativo responsável pela

toxicidade para animais. Vários sinais clínicos que estão associados com a intoxicação por *M. megalantha* são semelhantes aos observados na intoxicação por cianeto. Na verdade, a intoxicação aguda por cianeto caracteriza-se clinicamente por taquipneia e hiperpneia, seguido de dispneia, midríase, fraqueza, colapso, movimentos de pedalagem e morte (NICHOLSON, 2007). No entanto, no teste do papel picrato foi negativo, demonstrando que *M. megalantha* não é uma planta cianogênica (GERALDO NETO et al., 2013).

A avaliação qualitativa revelou a presença de níveis perigosos de nitrato nas raízes de *M. megalantha*, indicando a possibilidade de intoxicação por este composto (GERALDO NETO et al., 2013). Porém, os sinais clínicos observados nesta intoxicação em bovinos incluem anorexia, dispneia, depressão ou hiperexcitabilidade, tremores, contrações abdominais, ataxia, cianose, e, em alguns casos, inchaço (MEDEIROS et al., 2003). A intoxicação por *M. megalantha* tem vários sinais clínicos em comum com a intoxicação por nitrato, mas a maioria dos sinais não são causadas por nitrato. Assim, nitrato pode ser um dos compostos tóxicos presentes na *M. megalantha*, mas outra substância ou substâncias devem contribuir para a sua toxicidade (GERALDO NETO et al., 2013).

Sinais clínicos semelhantes são encontrados também em casos de intoxicação com organofosforado, onde são observados dispneia, sialorreia, diarreia, tremores musculares, paresia flácida, timpanismo, decúbito externo, posteriormente lateral e opistótono (CASTRO et al., 2007). Assim, é provável que a planta apresente algum composto com ação agonista colinérgica ou antagonista da colinesterase. Foi

especulado que o composto tóxico responsável pela toxicidade da *Marsdenia* seja um grupo de glicosídeos esteroides denominados cinanchosídeos (PESSOA et al., 2011).

Considerações finais

As plantas do gênero *Marsdenia* apresentam enorme potencial para descoberta de novos compostos para uso como medicamentos. No entanto, faltam

estudos fitoquímicos e farmacológicos utilizando estas plantas. Por outro lado, é importante o reconhecimento de plantas do gênero *Marsdenia* por apresentarem importância na clínica de grandes animais como fonte de intoxicação. São também necessários estudos visando o tratamento e a prevenção das intoxicações por estas plantas.

Referências

1. ABE, F. et al. Cyclitols and their glycosides from leaves of *Marsdenia tomentosa*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 7, p. 1297-1301, 1998.
2. ABE, F. et al. Marstomentosides O-T, polyoxypregnane glycosides from *Marsdenia tomentosa*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 48, n. 1, p. 154-156, 2000. Disponível em: http://cpb.pharm.or.jp/cpb/200001/c01_0154.pdf.
3. BALCI, M. Synthesis of conduritols and related compounds. **Pure & Applied Chemistry**, v. 69, n. 1, p. 97-104, 1997.
4. CASTRO, M.B. et al. Intoxicação aguda por diazinon em bovinos. **Ciência Rural**, v. 37, n. 5, p. 1498-1501, 2007.
5. CHEN, J.J. et al. New C21 steroidal glycosides from *Marsdenia tenacissima*. **Acta Botanica Yunnanica**, v. 21, n. 3, 369–377. 1999.
6. CHEN, B. et al. Effect of extract from *Marsdenia tenacissima* on Jurkat, Raji and RPMI8226 cells in vitro. **Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics**, v. 30, n. 3, p. 174-177, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576187>.
7. CHOWDHURY, A.K.A. et al. Antifertility principles from *Marsdenia tinctoria*: pharmacological and phytochemical studies. **Pure & Applied Chemistry**, v. 66, n. 10/11, p. 2343-2346, 1994.
8. DEEPAK, D. et al. Pregnane glycosides. In: ANDERSEN, A. et al. (Eds.). **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, v. 71. Vienna: Springer, 1997. p. 169-325.
9. DEMARCO, D. et al. Laticíferos articulados anastomosados – novos registros para Apocynaceae. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 29, n. 1, p. 133-144, 2006.
10. DENG, J. et al. Marsdenosides A-H, polyoxypregnane glycosides from *Marsdenia tenacissima*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 9, p. 1040-1051, 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942205001330>.
11. DENG, J. et al. Quantitation of seven polyoxypregnane glycosides in *Marsdenia tenacissima* using reversed-phase high-performance liquid chromatography-evaporative light-scattering detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1116, n. 1-2, p. 83-88, 2006. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967306005735>.
12. DOMINGUEZ, X.A. et al. β -amyrin juarezate a novel ester from *Marsdenia pringlei* and triterpenes from *Asclepias linaria*. **Phytochemistry**, v. 13, n. 11, p. 2617-2618, 1974.

13. DUFF, A.G. et al. Flavescin: A new 1-ketopolyhydroxypregnene from *Marsdenia flavescens*. **Phytochemistry**, v. 12, n. 12, p. 2943-2945, 1973.
14. GAO, Z.L. et al. Three new pregnane glycosides from *Marsdenia tinctoria*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 92, n. 9, p. 1775-1781, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.200900072/abstract>.
15. GELLERT, E.; SUMMONS, R.E. Steroidal alkaloids of *Marsdenia rostrata*. III. Rostratamine and dihydrorostratamine. **Australian Journal of Chemistry**, v. 27, p. 919-921, 1974.
16. GERALDO NETO, S.A. **Intoxicações por plantas em animais de produção nas regiões Central e Oeste do Rio Grande do Norte**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2012.
17. GERALDO NETO, S.A. et al. Spontaneous and experimental poisoning by *Marsdenia megalantha* Goyder & Morillo in ruminants and a pig. **Toxicon**, v. 63, n. 1, p. 116-119, 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010112008355>.
18. GÜLTEKIN, M.S. et al. Cyclitols: conduritols and related compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 1159-1186, 2004.
19. GUPTA, V.S. et al. Pregnanes and pregnane glycosides from *Marsdenia roylei*. **Phytochemistry**, v. 64, n. 8, p. 1327-1333, 2003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942203004680>.
20. GUPTA, V. et al. Pregnane and pregnane tetraglycoside from *Marsdenia roylei*. **Natural Product Research**, v. 25, n. 10, p. 959-973, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942203004680>.
21. HAN, S.Y. et al. *Marsdenia tenacissima* extract restored gefitinib sensitivity in resistant non-small cell lung cancer cells. **Lung Cancer**, v. 75, n. 1, p. 30-37, 2012. Disponível em: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002%2811%2900330-8/abstract>.
22. HAN, S.Y. et al. Enhancement of gefitinib-induced growth inhibition by *Marsdenia tenacissima* extract in non-small cell lung cancer cells expressing wild or mutant EGFR. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, art.1652014, 2014a. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1186%2F1472-6882-14-165>.
23. HAN, S.Y. et al. *Marsdenia tenacissima* extract inhibits gefitinib metabolism in vitro by interfering with human hepatic CYP3A4 and CYP2D6 enzymes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 1, p. 210-217, 2014b. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874113007289>.
24. HAYASHI, K. et al. Studies on the constituents of Asclepiadaceae plants (XXVI) Isolation of a new glycoside from *Dregea volubilis*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 17, p. 2629-2632, 1969.
25. HAYASHI, K. et al. Antitumor active glycosides from Condurango Cortex. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 6, 1954-1958, 1980.
26. HAYASHI, K. et al. Further investigation of antitumor condurangoglycosides with C-18 oxygenated aglycone. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 9, p. 2725-2730, 1981.
27. HU, Y-L. et al. Tenacigenin B derivatives reverse P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in HepG2/Dox cells. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 6, p. 1049-1051, 2008. Disponível em:

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/np070458f>.

28. HUMBERTO, M.M. et al. Pentacyclic triterpene 5-phenylpenta-2,4-dienoyl esters from *Peltastes peltatus* (Vell.) Woodson. **Phytochemical Analysis**, v. 15, n. 6, p. 339-344, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pca.774/abstract>.

29. KOCH, I. et al. *Apocynaceae*. In: **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Rio de Janeiro, Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2012.

30. KUMAR, A. et al. Two oligosaccharides from *Marsdenia roylei*. **Phytochemistry**, 50, n. 8, p. 1353-1357, 1999.

31. KWON, Y.U. et al. Facile syntheses of all possible diastereomers of conduritol and various derivatives of inositol stereoisomers in high enantiopurity from myo-inositol. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 10, p. 3327-3338, 2002. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo016237a>.

32. LI, D. et al. Preliminary study on effects of Xiaoaiping injection on NB4 cells. **Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics**, v. 28, n. 4, p. 247-250, 2007. Disponível em: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOT/AL-SHYW200704011.htm.

33. LUO, S.Q. et al. Polyoxypregnanes from *Marsdenia tenacissima*. **Phytochemistry**, v. 34, n. 6, p. 1615-1620, 1993a.

34. LUO, S.Q. et al. Assignment of the proton and Carbon-13 NMR spectra of the C21 steroids 12b-O-acetyltencigenin A and tenacigenin A by twodimensional NMR techniques and computer modeling. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 31, n. 3, p. 215-221, 1993b.

35. MALDONADO, E.; JUÁREZ-JAIMES, V. Chemical constituents from *Marsdenia callosa*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 48, p. 219-221, 2013.

36. MEDEIROS, R.M.T. et al. Intoxicação por nitratos e nitritos em bovinos por ingestão de *Echinochloa polystachya* (capim-mandante) e *Pennisetum purpureum* (capim-elefante) no sertão da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n. 1, p. 17-20, 2003.

37. MIYAKAWA, S. et al. Five glycosides from the chinese drug 'tong-guang-san': the stems of *Marsdenia tenacissima*. **Phytochemistry**, v. 25, n. 12, p. 2861-2865, 1986.

38. MU, Q. et al. Two new antiepilepsy compounds - ottophyllosides A and B. **Science in China Series B: Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 295-301, 1986.

39. NICHOLSON, S.S. Cyanogenic plants. In: GUPTA, R.C. (Ed.). **Veterinary Toxicology**. Elsevier, Amsterdam, 2007. p. 873-875.

40. PESSOA, C.R.M. et al. Poisoning by *Marsdenia hilariana* and *Marsdenia megalantha* (Apocynaceae) in ruminants. **Toxicon**, v. 58, p. 610-613, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010111002789>.

41. QIU, S.X. et al. Further polyoxypregnanes from *Marsdenia tenacissima*. **Phytochemistry**, v. 41, n. 5, p. 1385-1388, 1996.

42. QIU, S.X. et al. A triterpene from *Marsdenia globifera*. **Phytochemistry**, v. 34, n. 5, p. 1385-1387, 1993.

43. RAPINI, A. Asclepiadoideae ou Asclepiadoideae (Apocynaceae). Conceitos distintos de agrupamento taxonômico. **Hoehnea**, v. 27, n. 2, p. 121-130, 2000.

44. RAPINI, A. Taxonomy "under construction": advances in the systematics of Apocynaceae, with emphasis on the Brazilian Asclepiadoideae. **Rodriguésia**, v. 63, n. 1, p. 75-88, 2012. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1590/S2175-78602012000100007>.

45. RAPINI, A.; PEREIRA, J.F. Two new species of *Marsdenia* R. Br. (Apocyanaceae: Asclepiadoideae) from the semi-arid region of Brazil. **Kew Bulletin**, v. 66, n. 1, 137-142, 2011. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12225-011-9262-3>.

46. SILVA, D.M. et al. Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Seridó Ocidental e Oriental no Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 4, p. 223-236, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2006000400007>.

47. SINGHAL, S. et al. Cissogenin, a pregnane genin from *Marsdenia tenacissima*. **Phytochemistry**, v. 19, n. 11, p. 2427-2430, 1980a.

48. SINGHAL, S. et al. Tenasogenin, a pregnane ester from *Marsdenia tenacissima*. **Phytochemistry**, v. 19, n. 11, p. 2431-2433, 1980b.

49. TACHAKITTIRUNGROD, S. et al. Study on antioxidant activity of certain plants in Thailand: mechanism of antioxidant action of guava leaf extract. **Food Chemistry**, v. 103, n. 2, p. 381-388, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814606006613>.

50. UMEHARA, K. et al. Studies on differentiation inducers. IV. Pregnane derivatives from Condurango cortex. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 3, p. 611-616, 1994.

51. XIA, Z.H. et al. Pregnane glycosides from the stems of *Marsdenia tenacissima*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 6, n. 2, p. 79-85, 2004.

52. WANG, S. et al. Two new C21 Steroidal glycosides from *Marsdenia tenacissima* (ROXB.) WIGHT et ARN. **Chemical & Pharmaceutica Bulletin**, v. 54, n. 5, p. 696-698, 2006. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/54/5/54_5_696/article.

53. WANG, X.L. et al. Further polyoxypregnane glycosides from *Marsdenia tenacissima*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 12, n. 8, p. 654-661, 2010. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/010286020.2010.495330#.VkESQcpTP_4.

54. YANG, R.Z. et al. The structures of tenacigenin A, B, and C. **Acta Botanica Yunnanica**, v. 3, n. 3, p. 271-278, 1981.

55. YE, B. et al. Anti-tumor activity and relative mechanism of ethanolic extract of *Marsdenia tenacissima* (Asclepiadaceae) against human hematologic neoplasm *in vitro* and *in vivo*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 153, n. 1, p. 258-267, 2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874114001482>.

56. YOSHIMURA, S. et al. Studies on the constituents of Asclepiadaceae plants. LVI. Isolation of new antitumor-active glycosides from *Dregea volubilis* (L.) BENTH. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 11, p. 3971-3983, 1983.

57. YUAN, J.L. et al. The pregnane glycoside marsdekoiside A from *Marsdenia koi*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 3, p. 1058-1060, 1992.