



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DA AMAZÔNIA
MUSEU PARAENSE EMÍLIO GOELDI
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

OSEIAS SOUZA DA SILVA JÚNIOR

**TOXICIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E SAZONALIDADE DO AROMA FLORAL
DE *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. E *I. setifera* Poir.**

BELÉM-PA

2021

OSEIAS SOUZA DA SILVA JÚNIOR

**TOXICIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E SAZONALIDADE DO AROMA FLORAL
DE *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. E *I. setifera* Poir.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural da Amazônia e ao Museu Paraense Emílio Goeldi, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciência Biológicas: Área de concentração Botânica Tropical, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Dr^a. Eloisa Helena de Aguiar Andrade.

BELÉM-PA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecas da Universidade Federal Rural da Amazônia
Gerada automaticamente mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D111t da Silva Júnior, Oseias Souza
TOXICIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E SAZONALIDADE DO AROMA FLORAL DE *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. E *I. setifera* Poir. / Oseias Souza da Silva Júnior. - 2021.
76 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) - Programa de PÓS-GRADUAÇÃO em Ciências Biológicas (CB), Campus Universitário de Belém, Universidade Federal Rural Da Amazônia, Belém, 2021.
Orientador: Profa. Dra. Eloisa Helena de Aguiar Andrade
1. Produtos Naturais. 2. Ecologia Química. 3. Farmacocinética. 4. Sazonalidade. 5. Ervas Daninhas.
I. Andrade, Eloisa Helena de Aguiar , *orient.* II. Título

CDD 581.1

OSEIAS SOUZA DA SILVA JÚNIOR

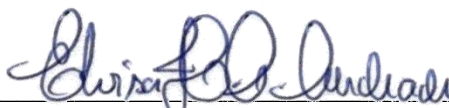
TOXICIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E SAZONALIDADE DO AROMA FLORAL

DE *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. E *I. setifera* Poir.

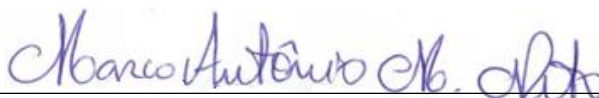
Dissertação de mestrado apresentado à Universidade Federal Rural da Amazônia e Museu Paraense Emílio Goeldi, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciência Biológicas: Área de concentração Botânica Tropical, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Dr^a Eloisa Helena de Aguiar Andrade

Aprovado em 31 de agosto de 2021



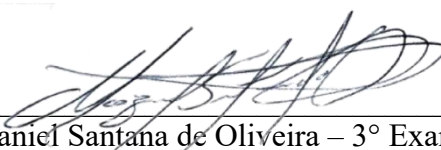
Dr^a Eloisa Helena de Aguiar Andrade – Orientador
Museu Paraense Emílio Goeldi – MPEG



Dr. Marco Antônio Menezes Neto – 1º Examinador
Universidade Federal do Pará – UFPA



Dr^a Roberta Macedo Cerqueira – 2º Examinador
Universidade Federal do Pará – UFPA



Dr. Mozaniel Santana de Oliveira – 3º Examinador
Universidade Federal do Pará – UFPA

BELÉM-PA

2021

Dedico os frutos deste trabalho à minha mãe, minha família, meus amigos e colegas que auxiliaram até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao Museu Paraense Emilio Goeldi e à Universidade Federal Rural da Amazônia e ao que por meio do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas - Botânica Tropical me proporcionaram a realização do curso e disponibilizaram a sua infraestrutura para minha utilização;

À minha orientadora, professora Eloisa Helena de Aguiar Andrade pela dedicação em me orientar ao longo desses anos;

Ao Kauê Santana da Costa e ao Jorddy Neves Cruz pelas contribuições nas análises farmacocinéticas;

Ao Mozaniel Santana de Oliveira pelo auxílio nas análises estatísticas;

À Mayara Pastore pela ajuda na identificação botânica;

À equipe do LEPRON-UFPA pela ajuda na extração das amostras;

À minha colega de laboratório Lidiane Diniz do Nascimento pela paciência e dedicação em me auxiliar, tornando a realização deste trabalho possível, assim também como à Celeste de Jesus Pereira Franco, ao Angelo Antonio Barbosa de Moraes e a toda equipe do Laboratório Adolpho Ducke;

Aos amigos e colegas que fiz dentro do meio acadêmico e fora dele, assim como aos professores, do Museu Goeldi e UFPA, pelas contribuições ao longo dessa jornada.

E principalmente, agradeço à minha mãe e família pelo apoio e suporte necessário para que eu chegasse até aqui.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - (Código de Financiamento 001, número de processo 88882.424290/2019-01).

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) (Finance Code 001, process 88882.424290/2019-01).

RESUMO

Convolvulaceae Juss. é uma família de trepadeiras e arbustos composta por espécies de importância ecológica e econômica. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. e *I. setifera* Poir. são ervas daninhas ruderais e perenes, que invadem as pastagens e causam intoxicação no gado durante a estação seca. Suas flores são vistosas e coloridas, mas com pouco ou nenhum odor perceptível ao olfato humano; seu período de floração é amplo e ambas as espécies são melitófitas. No presente estudo, os óleos essenciais (OEs) das folhas de *I. setifera* (estação seca) e *I. asarifolia* (estação seca e chuvosa) foram obtidos por destilação a vapor por 3 h e o aroma floral das duas espécies foi extraído durante um gradiente sazonal de cinco meses através do processo de hidrodestilação-extração simultânea (DES) por 2 h. A composição química dos OEs e do aroma floral foi determinada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/EM) e cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC). Para analisar a toxicidade dos principais constituintes químicos dos OEs de *I. setifera* e *I. asarifolia*, foi prevista a atividade inibitória contra o citocromo P450 (CYP450) e P-glicoproteína 1 (P-gp) usando algoritmo baseado em aprendizado de máquina (ML-based), além da aplicação de análises *in silico* para avaliar as propriedades farmacocinéticas relacionadas à penetração da barreira hematoencefálica (BBB) e à absorção gastrointestinal. Para o aroma floral das espécies, análises de Correlação de Pearson, Componentes Principais (PCA) e Hierárquica de Agrupamento (HCA) foram realizadas com os constituintes químicos com $\geq 0,5\%$ da composição total. As análises computacionais indicaram que os constituintes óxido de cariofileno, cedróxido, pentadecanal, fitol e derivado de fitol, presentes nos óleos essenciais destas espécies, podem estar relacionados à toxicidade delas. A composição do aroma floral de ambas espécies de *Ipomoea* apresentou variação ao longo do gradiente sazonal. Contudo não foi observada correlação entre a variação do perfil aromático de *I. setifera* e a mudança do gradiente sazonal, enquanto que foi observada possível correlação na variação do aroma floral de *I. asarifolia* com o gradiente sazonal estudado.

Palavras-chave: produtos naturais; visitantes florais; melitofilia; ecologia química; sazonalidade; ervas daninhas; farmacocinética.

ABSTRACT

Convolvulaceae Juss. is a family of vines and shrubs composed of species of ecological and economic importance. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. and *I. setifera* Poir. are ruderal and evergreen weeds that invade pastures and cause poisoning in livestock during the dry season. Their flowers are colorful and showy, but with little or no odor perceptible to the human sense of smell, their flowering periods are wide and both species are melittophilous. In the present study, the essential oils (EO) from the leaves of *I. setifera* (dry season) and *I. asarifolia* (dry and rainy season) were obtained by steam distillation for 3h and the floral scent of the two species was extracted during a gradient five months seasonal by simultaneous distillation/extraction process for 2h. The chemical composition of EO and floral scent was determined by gas chromatography coupled to mass spectroscopy (GC/MS) and gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID). The toxicity of the main chemical constituents of the EOs of *I. setifera* and *I. asarifolia* was predicted the by the inhibition activity against the cytochrome P450 (CYP450) and P-glycoprotein 1 (P-gp) using a machine learning-based (ML-based) algorithm, in addition to the application of *in silico* analyses were a to assess pharmacokinetic properties related to penetration of the blood-brain barrier (BBB). Principal Component (PCA) and Hierarchical Clustering (HCA) Analyzes were performed with the chemical constituents of floral scent with $\geq 0.5\%$ of the total composition. Computational analyzes indicated that the constituents caryophyllene oxide, cedroxide, pentadecanal, phytol and phytol derivative, present in the essential oils of these species, may be related to their toxicity. The composition of the floral scent of both *Ipomoea* species varied along the seasonal gradient. However, no correlation was observed between the variation in the aromatic profile of *I. setifera* and the change in the seasonal gradient, while a possible correlation was observed between the variation in the floral scent of *I. asarifolia* and the seasonal gradient studied.

Keywords: chemical variability, floral visitors, melittophily, chemical ecology, seasonality, noxious weeds, pharmacokinetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Visão geral esquemática da estrutura molecular, inibição enzimática (variantes do CYP450 e P-gp) e propriedades farmacocinéticas (penetração BBB e absorção gastrointestinal) de compostos encontrados nos óleos essenciais possivelmente relacionados à toxicidade das espécies de *Ipomoea* L. As setas indicam as porções estruturais relacionadas à toxicidade e/ou reatividade..... 24

Figura 2. Análise Hierárquica de Agrupamento da variação do aroma floral de *I. setifera* e *I. asarifolia* ao longo do gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019..... 42

Figura 3. Análise de Componentes Principais da variação do aroma floral de *I. setifera* e *I. asarifolia* ao longo do gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019..... 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Constituintes químicos e suas porcentagens nos óleos essenciais obtidos das folhas de *Ipomoea setifera* (na estação seca) e *I. asarifolia* (na estação seca e chuvosa) 18

Tabela 2. Dados climáticos registrados na cidade de Belém (Pará/Brazil) de agosto a dezembro de 2019.....40

Tabela 3. Correlação de Pearson entre as classes de compostos com os dados climatológicos dezembro de 2019.....45

Tabela 4. Constituintes e suas porcentagens identificados nos aromas florais extraídos de *I. setifera* e *I. asarifolia* ao longo do gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019.... 51

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
2. ANÁLISES <i>IN SILICO</i> DA TOXICIDADE DOS PRINCIPAIS COMPONENTES DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE DUAS ESPÉCIES DE <i>Ipomoea</i> L.....	15
2.1 Introdução.....	17
2.2 Material e Métodos.....	19
2.2.1 <i>Material Vegetal</i>	19
2.2.2 <i>Extração de OE das Folhas</i>	19
2.2.3 <i>Análise Química</i>	20
2.2.4 <i>Avaliação das Propriedades Farmacológicas e de ADMET</i>	20
2.3 Resultados e Discussão.....	21
2.3.1 <i>Composição Química dos OEs</i>	21
2.3.2 <i>Análise das propriedades de ADMET dos constituintes majoritários dos OEs</i>	26
2.4 Conclusão.....	29
2.5 Referências.....	30
3. VARIABILIDADE DO AROMA FLORAL DE DUAS ESPÉCIES DE <i>Ipomoea</i> L. DENTRO DE UM GRADIENTE SAZONAL.....	39
3.1 Introdução.....	41
3.2. Material e Métodos.....	42
3.2.1 <i>Material Vegetal</i>	42
3.2.2 <i>Classificação do Gradiente Sazonal</i>	42
3.2.3 <i>Extração de Voláteis</i>	43
3.2.4 <i>Análise Química</i>	43
3.2.5 <i>Análise Estatística</i>	44
3.3 Resultados e Discussão.....	44
3.4 Conclusão.....	53
3.5 Referências.....	53
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
5. REFERÊNCIAS.....	60
Apêndice 1. Resultados farmacológicos e alertas estruturais.....	64
Apêndice 2. Resultados das análises no servidor SwissADME.....	69

Apêndice 3. Padrão de fragmentação do derivado de fitol.....	75
Apêndice 4. Análise comparativa entre os padrões de fragmentação do constituintes derivado de fitol (A) e fitol (B).....	76

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A família Convolvulaceae Juss. é composta por 1880 espécies de plantas em 59 gêneros, sendo a maioria de seus representantes trepadeiras e ervas com distribuição nos trópicos (AUSTIN & CAVALCANTE, 1982; MITCHELL *et al.*, 2016). Suas folhas são alternas, compostas e inteiras; suas inflorescências são cimosas, com flores vistosas 5-meras, gamopétalas, dialissépala e com cinco estrias mesopétalas; seu fruto é geralmente uma cápsula loculicida seca (OOSTSTROOM & HOOGLAND, 1953; STAPLES, 2012).

A família é caracterizada por possuir flores vistosas e coloridas, porém com pouco ou nenhum odor perceptível ao olfato humano – com exceção de *Ipomoea alba* L. (AUSTIN & CAVALCANTE, 1982; OOSTSTROOM & HOOGLAND, 1953; STAPLES, 2012). Porém, a despeito desta biologia floral, a maioria dos polinizadores das espécies desta família são himenópteros e lepidópteros, organismos atraídos em grande parte por estímulos olfativos, e uma minoria de espécies é polinizada por pássaros – atraídos principalmente por sinais visuais (KNUDSEN & TOLLSTEN, 1993; KIILL & SIMÃO-BIANCHINI, 2011; PAZ & PIGOZZO, 2013).

Algumas espécies do gênero *Ipomoea* L. são consideradas plantas daninhas ou ruderais, devido ao seu rápido crescimento e ocorrência em áreas de pasto (TIMOSSI & DURIGAN, 2006; SANTOS & GIMENES, 2016).

Dois exemplos são *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. e *I. setifera* Poir., duas espécies que ocorrem em quase todas as regiões do país (Flora do Brasil, 2020). Estas plantas ruderais e sempre verdes invadem pastagens, ocasionando relatos de intoxicação do gado via ingestão de suas folhas e flores durante o período de seca, quando há escassez de alimentos e elas são a única opção de forrageio (AUSTIN & BIANCHINI, 1998; CARVALHO, 2014; COSTA, 2011). Há relatos de casos de intoxicação por *I. asarifolia* em bovinos (CARVALHO, 2014), caprinos (MEDEIROS *et al.*, 2003; ARAUJO *et al.*, 2008; FREITAS *et al.*, 2011), ovinos (ARAUJO *et al.*, 2008; FREITAS *et al.*, 2011; CARVALHO *et al.* 2014) e bubalinos (BARBOSA *et al.*, 2005). A toxicidade de uma planta é comumente uma estratégia de defesa contra a herbivoria (MOORE & JOHNSON, 2017). A intoxicação provocada por *I. asarifolia* e *I. setifera* ocorre principalmente no período de estiagem, pois estas espécies invasoras possuem a fisiologia mais resistente à seca e são consumidas pelo gado por falta de alternativa de forrageio, sendo *I. asarifolia* menos tóxica durante o período chuvoso (ARAUJO *et al.*, 2008).

Os óleos essenciais podem estar dentre as causas de toxicidade de uma planta (DEHGHANI, 2019; FARHART *et al.*, 2001). Um óleo essencial pode ser tóxico devido algum constituinte específico ou pelo efeito sinérgico de vários constituintes agindo conjuntamente (IZUMI *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2012; PINHEIRO *et al.*, 2015). Não há relatos até o momento sobre a composição dos óleos essenciais de *I. asarifolia* ou *I. setifera*.

Estas duas espécies também estão entre as *Ipomoea* com os maiores períodos de floração – *I. asarifolia* de março a dezembro e *I. setifera* o ano inteiro (AUSTIN & CAVALCANTE, 1982) - sendo ambas as espécies polinizadas possivelmente por abelhas (SCHLISING, 1970; KIILL & RANGA, 2003).

Aroma, cor, néctar e toxicidade são alguns dos sinais físico-químicos que as plantas utilizam para comunicação, derivados de seus metabólitos secundários (RAGUSO, 2004; PACINI *et al.*, 2008).

Os estudos das características de uma síndrome de polinização permitem desvendar as interações existentes entre as plantas e seus polinizadores, assim como entender os processos evolutivos por trás destas relações (RAGUSO, 2008; GRAJALES-CONESA *et al.*, 2011).

Os compostos voláteis do aroma das flores são um dos mais antigos sinais utilizados pelas angiospermas para se comunicar com seus polinizadores (DOBSON 1994; PICHERSKY & GERSHENZON, 2002; RAGUSO, 2008). Condições ambientais – como temperatura, umidade, precipitação e variações de sazonalidade – podem influenciar na composição dos voláteis produzidos por plantas (BARMAN & MITRA, 2019; FERNANDES *et al.*, 2017; GASPAR *et al.*, 2021; JAKOBSEN & OLSEN, 1994; PAUL *et al.*, 2020; SYAMSUDIN *et al.*, 2019; VALLAT *et al.*, 2005).

Desta forma, este estudo tem como objetivos caracterizar os constituintes dos óleos essenciais das folhas de *I. setifera* e *I. asarifolia*, analisar as características toxicológicas e farmacológicas de seus constituintes, com intuito de ajudar a compreender os mecanismos de intoxicação causada por estas plantas e analisar o perfil aromático das flores destas convolvuláceas ao longo de um gradiente sazonal, observando se há alterações no aroma em decorrência da sazonalidade, além dos constituintes com maior variação e as possíveis influências na relação planta-polinizador.

2. ANÁLISES *IN SILICO* DA TOXICIDADE DOS PRINCIPAIS COMPONENTES DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE DUAS ESPÉCIES DE *Ipomoea* L.

RESUMO: Convolvulaceae Juss. é uma família de trepadeiras e arbustos composta por espécies de importância ecológica e econômica. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. e *I. setifera* Poir. são ervas daninhas ruderais e perenes, que invadem as pastagens e causam intoxicação no gado durante a estação seca. No presente estudo, os óleos essenciais (OE) das folhas de *I. setifera* (estação seca) e *I. asarifolia* (estações seca e chuvosa) foram obtidos por destilação a vapor, por 3h. A composição química dos OE foi determinada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC). Para correlacionar a toxicidade dos principais constituintes químicos dos OEs de *I. setifera* e *I. asarifolia*, foi prevista a atividade inibitória contra o citocromo P450 (CYP450) e P-glicoproteína 1 (P-gp) usando algoritmo baseado em aprendizado de máquina (ML-based). Também foram aplicadas análises *in silico* para avaliar as propriedades farmacocinéticas reacionadas à penetração da barreira hematoencefálica (BBB) e à absorção gastrointestinal. A composição química do OE de *I. setifera* foi caracterizada por elevados teores de (*E*)-cariofileno (36,7%) e β -elemeno (20,49%). O OE de *I. asarifolia* apresentou um derivado fitol como principal constituinte químico na estação seca (35,49%), porém seu teor foi reduzido na amostra coletada durante a estação chuvosa (10,67%). O (*E*)-cariofileno também esteve presente nas folhas de *I. asarifolia*, mas em níveis inferiores (15,93 e 19,93%) quando comparados ao OE de *I. setifera*. As análises computacionais indicaram que os constituintes óxido de cariofileno, cedróxido, pentadecanal e fitol podem estar relacionados à toxicidade dessas plantas daninhas. Este é o primeiro estudo a relatar a composição química dos OEs de *I. asarifolia* e *I. setifera* e correlacionar seus mecanismos moleculares de toxicidade usando abordagens *in silico*.

Palavras-chave: *Ipomoea asarifolia*; *Ipomoea setifera*; ervas daninhas; farmacocinética; variabilidade química; fitol; ácido fitânico.

***IN SILICO* ANALYSES OF TOXICITY OF THE MAJOR CONSTITUENTS OF ESSENTIAL OILS FROM TWO *Ipomoea* L. SPECIES**

ABSTRACT: Convolvulaceae Juss. is a family of vines and shrubs composed of species of ecological and economic importance. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. and *I. setifera* Poir. are ruderal and evergreen weeds that invade pastures and cause intoxication in cattle during the dry season. In the present study, the essential oils (EOs) of the leaves from *I. setifera* (dry season) and *I. asarifolia* (dry and wet seasons) were obtained by steam distillation for 3 h. The chemical composition of the EOs was determined using gas chromatography coupled to gas spectrometry (GC/MS) and gas chromatography with flame ionization detector (CG-FID). To correlate the toxicity of the major chemical constituents of *I. setifera* and *I. asarifolia* EOs, we predicted the inhibition activity against the cytochrome P450 (CYP450) and P-glycoprotein 1 (P-gp) using a machine learning-based (ML-based) algorithm. *In silico* analyses were also applied to evaluate the pharmacokinetics properties related to the penetration in the blood-brain barrier (BBB) and gastrointestinal absorption. The chemical composition of the EO of *I. setifera* was characterized by high levels of (*E*)-caryophyllene (36.7%) and β -elemene (20.49%). The *I. asarifolia* EO showed a phytol derivative as the main chemical constituent in the dry season (35.49%), and its content was reduced in the sample collected during the wet season (10.67%). The constituent (*E*)-caryophyllene was also present in the leaves of *I. asarifolia*, but at lower levels (15.93-19.93%) when compared to the EO of *I. setifera*. Our computational analyses indicated that the constituents caryophyllene oxide, cedroxyde, pentadecanal, and phytol can be related to the toxicity of these weeds. This is the first study to report the chemical composition of *I. asarifolia* and *I. setifera* EOs and correlate their molecular mechanism of toxicity using *in silico* approaches.

Keywords: *Ipomoea asarifolia*, *Ipomoea setifera*, noxious weeds, pharmacokinetics, chemical variability, phytol, phytanic acid.

2.1 Introdução

Convolvulaceae compreende cerca de 1660 a 1880 espécies, 59 gêneros e 12 tribos (Mitchell et al., 2016). A família inclui ervas, arbustos, subarbustos, cipós e, raramente, árvores (Delgado Júnior et al., 2014; Staples et al., 2012). O gênero *Ipomoea* L. é caracterizado por espécies com uma grande variedade de metabólitos secundários descritos para diferentes atividades biológicas, como antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antinociceptiva, antitumoral e antioxidante (Chan et al., 2016; Manigauha et al., 2015; Meira et al., 2012; Shamli e Chandra, 2015; Zengin et al., 2017). No entanto, várias espécies são tóxicas para o consumo humano e animal (Ferreira e Maruo, 2015).

Ipomoea setifera Poir. é amplamente distribuída na América do Sul e Central e na África (GBIF, 2020a; Plants of the World, 2020a; Tropicos, 2020a), enquanto *I. asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. tem ocorrência confirmada na América do Sul, Central, África tropical, Leste Asiático e Índia (GBIF, 2020b; Khaled et al., 2017; Plants of the World, 2020b; Tropicos, 2020b).

No Brasil, *I. asarifolia* e *I. setifera* ocorrem em quase todas as regiões, sendo consideradas plantas daninhas nocivas, devido ao rápido crescimento e ocorrência em áreas de pastagem (Flora do Brasil, 2020; Timossi e Durigan, 2006). Essas plantas ruderais invadem as pastagens e causam intoxicação no gado pela ingestão de suas folhas e flores principalmente durante a estação seca (Austin e Bianchini, 1998; Carvalho et al., 2014; Costa et al., 2011).

A intoxicação causada pela ingestão de folhas de *I. asarifolia* já foi descrita em bovinos (Carvalho et al., 2014), caprinos (Carvalho et al., 2014; Freitas et al., 2011; Medeiros et al., 2003), ovinos (Araújo et al., 2008; Carvalho et al., 2014; Freitas et al., 2011), e bubalinos (Barbosa et al., 2005). *I. asarifolia* pode induzir a síndrome tremorgênica e neurodegeneração em animais intoxicados (Carvalho et al., 2014; Freitas et al., 2011; Medeiros et al., 2003). Além disto, *I. asarifolia* causa intoxicação aguda, induzindo sintomas em caprinos em até 24 horas após a ingestão, enquanto que *I. setifera* pode causar intoxicação crônica (Pinheiro e Rosa, 2010).

A biossíntese de metabólitos secundários de plantas aromáticas e medicinais é determinada por fatores genéticos (Li et al., 2020; Verma e Shukla, 2015). No entanto, outros fatores contribuem para a biossíntese destes produtos naturais, como temperatura, umidade, precipitação, intensidade da radiação solar, sazonalidade, idade, estágio de desenvolvimento vegetal e relações inter e intraespecíficas da planta, que podem causar mudanças significativas

na produção desses metabólitos e, conseqüentemente, na composição química e na atividade dos óleos essenciais (OEs) (da Silva et al., 2015; Gobbo-Neto e Lopes, 2007; Nascimento et al., 2020; Paulus et al., 2013).

A sazonalidade é um fator chave responsável pela variação da composição química e o rendimento de um OE (da Silva et al., 2015; Figueiredo et al., 2018; Silva et al., 2018). A intoxicação causada por estas trepadeiras do gênero *Ipomoea* ocorre principalmente durante a estiagem, quando essas espécies invasoras e resistentes à seca são consumidas pelo gado devido à falta de alternativas de forrageamento (Araújo et al., 2008). No entanto, não se sabe quais compostos destas espécies estão envolvidos no processo de intoxicação. O manejo adequado dos casos de intoxicação de animais da pecuária requer antes uma melhor compreensão dos perfis químicos destas plantas.

Diversas técnicas *in vitro* têm sido utilizadas para avaliar a absorção, metabolismo e toxicidade de substâncias químicas em células humanas e animais (Twarużek et al., 2018). Os métodos *in silico* são alternativas às abordagens experimentais para prever resultados tóxicos de substâncias no ambiente e em seres humanos (Lagunin et al., 2018; Li et al., 2017), bem como para rastrear a bioatividade potencial de compostos (da Costa et al., 2019; Da Costa et al., 2019; Galúcio et al., 2019). As propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) de um composto representam o perfil farmacocinético de sua estrutura em organismos vivos e desempenha um papel crucial para prever seus efeitos toxicológicos (Atallah et al., 2013).

A previsão das propriedades ADMET de compostos derivados naturais ou sintéticos tem sido amplamente aplicada em diferentes estudos para rastrear a biodisponibilidade e bioatividade de potenciais novos fármacos (Aouidate et al., 2018; da Costa et al., 2019; Hevener, 2018; Liu et al., 2019; Uba e Yelekçi, 2018; Weako et al., 2020). Com base nisso, vários métodos de triagem *in silico* têm sido aplicados para identificar propriedades farmacológicas e de ADMET de compostos usando cálculos físico-químicos, bem como para identificar grupos funcionais tóxicos ou instáveis – além destes métodos representarem uma abordagem menos demorada e mais barata, quando comparados com as técnicas experimentais (Daina e Zoete, 2016; Dimitri e Lió, 2017; Hutter, 2008).

A toxicidade das plantas costuma ser uma estratégia de defesa contra a herbivoria e é causada pela presença de uma grande variedade de metabólitos secundários (Moore e Johnson, 2017). Vários metabólitos de defesa são encontrados nos OEs de plantas, causando episódios

de envenenamento de herbívoros pelo consumo destas (Dehghani, 2019; Farhat et al., 2001). A toxicidade de um OE pode estar relacionada a um constituinte específico ou devido ao efeito sinérgico de vários constituintes potencializando a toxicidade (Izumi et al., 2012; Kim et al., 2012; Pinheiro et al., 2015).

Estudos envolvendo a avaliação da toxicidade dos constituintes químicos dos OEs de *I. setifera* e *I. asarifolia* são escassos, porém estas informações podem fornecer importantes esclarecimentos sobre o mecanismo de intoxicação destas espécies no gado, assim como a biodisponibilidade de seus compostos químicos (Carvalho et al., 2014; Ferreira e Maruo, 2015).

No presente estudo, foi feita a descrição da composição química dos OEs de *I. setifera* e *I. asarifolia* e a investigação das características farmacológicas dos principais constituintes químicos destes OEs, utilizando filtros químicos para contribuir com estudos que avaliam os mecanismos de intoxicação associados a estas espécies.

2.2 Material e Métodos

2.2.1 Material Vegetal

As folhas de *I. asarifolia* foram coletadas no município de Belém (Pará/Brasil) no Parque de Ciência e Tecnologia (Universidade Federal do Pará) na estação seca (agosto/2019) e estação chuvosa (janeiro/2020). As folhas de *I. setifera* foram coletadas na mesma localidade, mas apenas durante a estação seca (setembro/2019). Todas as amostras foram coletadas às 09:00 h. Em seguida, o material vegetal foi seco em estufa de convecção forçada a 35°C por seis dias, moído e submetido à extração de OE.

A identificação botânica foi realizada por comparação com espécimes autênticos de *I. setifera* e *I. asarifolia* e as amostras do material vegetal coletado (*I. setifera*: MG237128 e *I. asarifolia*: MG237141) foram depositadas no Herbário do Museu Paraense Emílio Goeldi (Belém, Pará, Brasil).

2.2.2 Extração de OE das Folhas

Os OEs de *I. setifera* (522,86 g) e *I. asarifolia* (360,0 g e 382,81 g para a estação seca e chuvosa, respectivamente) foram extraídos por arraste a vapor por 3 horas. Após a extração, os OEs foram centrifugados por 5 min a 3.000 rpm, desidratados com Na₂SO₄ e armazenados a -15°C.

2.2.3 Análise Química

A análise da composição química foi realizada por cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (CG-EM), utilizando equipamento Shimadzu Modelo QP 2010 Plus (Shimadzu, Tóquio, Japão), equipado com coluna DB-5MS (30 m × 0,25 mm; 0,25 µm espessura do filme). O hélio foi usado como gás de arraste ajustado para 1,2 mL/min; injeção sem divisão de 2 µL de solução de hexano (0,5 mL de hexano e 2 µL de óleo); temperatura do injetor e da interface 250 ° C; temperatura programada no forno: 60–250 ° C (3 ° C / min); ionização por impacto eletrônico a 70 eV, temperatura da fonte de ionização e outras partes 220 °C. A quantificação dos constituintes foi obtida por normalização da área de pico através de CG com detector de ionização de chama (FID-Model QP 2010, Shimadzu, Tóquio, Japão) nas mesmas condições operacionais acima, exceto o gás de arraste que foi o hidrogênio.

Os constituintes foram identificados através da comparação de seus espectros de massas (massa molecular e o padrão de fragmentação) com os espectros existentes na biblioteca do sistema (NIST, 2011; ADAMS, 2007; MONDELLO, 2011) e na literatura, e pela comparação de seus índices de retenção, que foram calculados usando os tempos de retenção de uma série homóloga de *n*-alcanos (C8 – C40, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) (Adams, 2007; Mondello, 2011).

2.2.4 Avaliação das Propriedades Farmacológicas e de ADMET

As propriedades farmacológicas e de ADMET dos principais constituintes químicos (≥3%) dos OEs de *I. setifera* e *I. asarifolia* foram analisadas usando diferentes abordagens computacionais. A atividade de inibição do citocromo P450 (CYP450) e P-glicoproteína 1 (P-gp), enzimas relacionadas com o metabolismo e absorção de compostos exógenos foram analisadas no servidor SwissADME que aplica uma máquina de vetores de suporte, um algoritmo baseado em aprendizado de máquina (ML-based), que identifica semelhanças entre os compostos naturais analisados com os inibidores conhecidos dessas enzimas.

Algumas propriedades farmacocinéticas relacionadas à absorção nas membranas biológicas foram investigadas usando propriedades físico-químicas e estruturais dos compostos analisados e comparadas com modelos preditivos.

A penetração na barreira hematoencefálica (BBB) foi prevista utilizando o modelo BOILED-Egg (Daina e Zoete, 2016). A absorção gastrointestinal foi investigada usando a

‘Rule of 5’ (RO5) de Lipinski (Lipinski et al., 1997), filtros químicos de Veber (Veber et al., 2002) e o modelo BOILED-EGG disponíveis no servidor SwissADME (Daina et al., 2017). Também foi investigada a presença de fragmentos promíscuos dos compostos analisados utilizando a Eliminação Rápida de Swill (REOS) e filtros Brenk disponíveis nos servidores FAFDrugs (Lagorce et al., 2015) e SwissADME (Daina et al., 2017), respectivamente. A REOS combina um conjunto de grupos funcionais relacionados a moléculas promíscuas com um conjunto de propriedades físico-químicas e estruturais de compostos relacionados farmacocinese (Walters e Namchuk, 2003). Da mesma forma, o filtro Brenk contém um conjunto de frações químicas conhecidas por sua toxicidade e instabilidade (Brenk et al., 2008). A identificação de grupos funcionais, bem como das propriedades físico-químicas gerais dos compostos relacionados à promiscuidade/reactividade é uma tarefa importante para determinar sua toxicidade (Bruns e Watson, 2012; Walters e Namchuk, 2003; Wang e Greene, 2012).

2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Composição Química dos OEs

Cerca de 100 constituintes químicos foram identificados nos OEs de folhas de *I. setifera* e *I. asarifolia*, representando mais de 90% da composição química das amostras (Tabela 1). Os hidrocarbonetos sesquiterpênicos foram os compostos mais abundantes, principalmente na amostra de *I. setifera* (88,54%). Por outro lado, *I. asarifolia* (estação chuvosa), foi a única amostra a apresentar uma quantidade considerável de fenilpropanóides (5,46%).

Tabela 1. Constituintes químicos (%) e suas porcentagens nos óleos essenciais obtidos das folhas de *Ipomoea setifera* (estação seca) e *I. asarifolia* (estações seca e chuvosa).

RI _(L)	RI _(C)	Constituinte	<i>I. setifera</i>		<i>I. asarifolia</i>	
			Seca	Seca	Estação Seca	Chuvosa
1095	1100	Linalol				0.57
1186	1190	α -Terpineol				0.04
1197	1199	Safranal				0.03
1285	1292	Safrol				4.90
1299	1302	Teaspirano				0.27
1334	1336	Presilfiperfol-7-eno			0.12	
1335	1339	δ -Elemeno	0.43		0.57	0.91
1358	1355	Silfiperfol-4,7(14)-dieno				0.04

1345	1346	α -Cubebene	0.03		
1374	1377	α -Copaeno	0.78	0.52	0.96
1383	1386	(E)- β -Damascenono	0.33	0.42	0.42
1389	1393	β -Elemeno	20.49	2.30	7.29
1403	1406	Metil eugenol			0.56
1409	1408	α -Gurjuneno	1.55		
1410	1415	α -Cedreno		0.36	
1417	1422	(E)-Cariofileno	36.7	19.93	15.93
1419	1418	β -Ilangeno	0.12		
1430	1434	β -Copaeno		0.33	0.63
1432	1432	<i>trans</i> - α -Bergamoteno	0.09		
1434	1436	γ -Elemeno	0.59		
1439	1444	Aromadendreno			0.01
1447	1451	<i>isogermacreno D</i>	0.08		0.22
1449	1453	Espirolepequineno	0.1		
1452	1454	(E)- β -Farneseno	0.21		
1452	1455	α -Humuleno	8.03	2.88	3.58
1452	1461	Cumacreno	0.4		
1458	1462	<i>allo</i> Aromadendreno			0.19
1460	1463	Deidro-aromadendreno	0.16		
1464	1466	9- <i>epi</i> -(E)-Cariofileno	0.93		0.13
1466	1469	Óxido de cabreuva C		0.14	
1481	1483	Widdra-2,4(14)-dieno			0.07
1484	1486	Germacreno D	9.5	6.05	9.02
1487	1488	<i>E</i> - β -ionono			1.42
1489	1492	β -Selineno	1.8	0.11	0.43
1500	1500	<i>n</i> -Pentadecano			3.02
1500	1502	Biciclogermacreno	3.13	1.63	1.46
1505	1504	α -Bulneseno	0.44		
1505	1507	(<i>E,E</i>)- α -Farneceno		0.54	0.66
1508	1509	Germacreno A	1.13		
1514	1517	Cubebol			0.34
1522	1524	δ -Cadineno	1.59	1.7	2.21
1542	1540	Hidrato de <i>cis</i> -Sesquisabineno			0.15
1544	1545	α -Calacoreno		0.12	0.77
1557	1557	Germacreno B	0.26		
1562	1559	Butanoato de geranil		0.17	

1561	1563	<i>E</i> -Nerolidol	0.1	3.59	1.47
1562	1564	<i>epi</i> -Longipinanol	0.22		
1564	1567	β -Calacorene			0.45
1570	1575	Dendrolasin		0.24	0.86
1577	1582	Espatulenol	1.28	0.94	1.08
1582	1585	Óxido de cariofileno	4.52	0.94	1.16
1590	1593	Globulol		0.29	
1600	1602	<i>n</i> -Hexadecano			0.88
1604	1604	Sesquituriferol	0.18		
1611	1615	<i>n</i> -Tetradecanal			0.26
1608	1612	β -Atlantol		0.13	
1608	1613	Epóxido de humuleno II	0.63		0.31
1622	1625	α -Colocaleno		0.12	0.48
1627	1630	1- <i>epi</i> -Cubenol		0.08	0.23
1630	1631	Muuro-la-4,10(14)-dien-1 β -ol			0.24
1632	1634	α -Acorenol	0.12		
1639	1640	Epóxido de <i>alloaromadendrene</i>			0.12
1640	1643	<i>epi</i> - α -Muuro-lol		0.5	
1645	1646	Cubenol	0.12		0.1
1652	1656	α -Cadinol		0.63	1.03
1668	1667	Intermediol	0.67		
1671	1676	<i>n</i> -Tetradecanol			0.65
1671	1677	14-hidroxi-9- <i>epi</i> -(<i>E</i>)-Cariofileno	0.17		
1675	1678	Cadaleno		0.13	
1683	1685	<i>epi</i> - α -Bisabolol		1.98	
1685	1690	α -Bisabolol			1.73
1701	1701	<i>n</i> -Heptadecano		0.06	0.72
1706	1708	Melaleu-col			0.23
1711	1715	Pentadecanal	1.46	3.32	
1713	1715	Cedróxido			2.25
1722	1725	2 <i>Z</i> ,6 <i>E</i> -Farnesol		0.08	0.27
1773	1779	<i>n</i> -Pentadecanol		0.14	0.33
1801	1801	Octadecano			0.04
1841	1844	Fitona	0.32	1.57	1.19
1864	1865	14-metil-Hexadec-(8 <i>Z</i>)-enal			0.05
1874	1880	<i>n</i> -Hexadecanol		0.76	0.72
1891	1891	<i>n</i> -Heptadecanal		0.26	0.27
1901	1901	<i>n</i> -Nonadecano			0.1

1906	1903	Musk Toray			0.07
1913	1915	(5E,9E)-Farnesil acetona	0.18	0.95	
1929	1928	Musk ambrette			0.65
1938	1938	Hexadecanolact-16-ona			0.02
1942	1947	Fitol	0.62	0.21	0.19
1959	1964	Ácido palmítico		2.06	3.79
2026	2030	(E,E)-Geranyl linalool	0.13	0.16	0.52
2077	2084	<i>n</i> -Octadecanol		1.29	0.68
2102	2102	Heneicosano		0.22	0.24
2129	2129	Derivado de fitol		35.49	10.67
2165	2168	Ácido esteárico		0.09	0.27
2202	2202	<i>n</i> -Docosane			0.1
2209	2212	Acetato de ctadecanol			0.04
2218	2223	Acetato de <i>E</i> -Phytol		0.25	
2291	2291	1-Tricoseno		0.52	
2302	2302	<i>n</i> -Tricosano		0.5	0.33
2401	2401	<i>n</i> -Tetracosano		0.07	0.07
Hidrocarbonetos sesquiterpênicos			88.54	37.41	45.44
Sesquiterpenos oxigenados			8.01	9.54	11.34
Fenilpropanóides					5.46
Diterpenos oxigenados			0.75	35.86	11.38
Outros			2.29	12.65	17.47
Total			99.59	95.46	91.09

RI (c): Índice de retenção calculado usando soluções padrão de *n*-alcano (C8-C40) na coluna DB5-MS;

RI (L): Índice de retenção da literatura (Adams, 2007; Mondello, 2011).

Analisando a composição química dos OEs de *I. asarifolia*, o derivado de fitol foi o principal constituinte identificado durante a estação seca (35,49%), apresentando uma concentração menor na amostra coletada durante a estação chuvosa (10,67%). O sesquiterpeno (*E*)-cariofileno variou de 19,93% a 15,93% na estação seca e chuvosa, respectivamente. Os constituintes β -elemeno (2,3 a 7,29%) e germacreno D (6,05 a 9,02%) também foram identificados nas amostras de *I. asarifolia* em ambas as estações. O fenilpropanóide safrol foi identificado apenas no OE obtido na estação chuvosa (janeiro/2020) (Tabela 1).

A composição química do OE de *I. setifera*, obtida na amostra coletada na estação seca (setembro/2019), foi caracterizada pelos hidrocarbonetos sesquiterpênicos (*E*)-cariofileno

(36,7%), seguido de β -elemeno (20,49%), germacreno D (9,45%) e α -humuleno (8,03%) (Tabela 1).

Poucos estudos descreveram os componentes químicos de OEs do gênero *Ipomea*. Marie et al. (2007) obtiveram o OE de folhas frescas e secas de *I. pescaprae*. De acordo com os resultados relatados, tanto as folhas secas quanto as frescas foram caracterizadas por altos níveis de sesquiterpenóides (70,4% e 42,5%, respectivamente). Os autores também observaram uma redução de aproximadamente 20% no conteúdo de monoterpenóides após o processo de secagem da planta e destacaram que a secagem pode promover a perda de monoterpenóides, que geralmente são mais voláteis que os sesquiterpenóides. Eles identificaram os sesquiterpenos (*E*)-cariofileno (36,6%), α -copaeno (8,0%) e germacreno D (7,3%) como os principais voláteis no OE obtido de folhas secas de *I. pescaprae*. No presente trabalho, também foi observado o predomínio de compostos hidrocarbonetos sesquiterpênicos nos OEs das folhas de *I. asarifolia* e *I. setifera*, o que pode estar relacionado ao processo de secagem a que as folhas foram submetidas. É importante ressaltar que os processos de extração envolvendo secagem, desidratação e armazenamento também podem resultar na perda de alguns constituintes voláteis, interferindo na presença e nos percentuais finais de alguns constituintes químicos voláteis.

Marie et al. (2007) também relataram fitol no OE de *I. pescaprae* com níveis de 5,8% e 0,3% nas folhas secas e frescas, respectivamente. Já nas amostradas abordadas neste estudo, o fitol foi quantificado em níveis abaixo de 1% nos OE de *I. setifera* e *I. asarifolia*. No entanto, estes resultados mostraram que um derivado fitol foi o principal constituinte químico identificado no OE de *I. asarifolia* durante a estação seca (35,49%), resultado não relatado anteriormente na literatura.

Outro estudo relatou a composição química do OE extraído das folhas secas de *I. batatas*, que apresentou os hidrocarbonetos diterpenos bictadieno (8,9%) e abieta-8,11,13-trieno (7,1%); os hidrocarbonetos sesquiterpênicos (*E*)-cariofileno (8,8%) e trans-(*Z*)- α -bergamotol (6,0%), o monoterpeno cis-sabineno (5,5%), além do sesquiterpeno oxigenado espatulenol (5,3%) (Ogunmoye et al., 2015).

Joshi (2015) relatou que o do OE de folhas de *I. obscura* apresentou 78,4% de hidrocarbonetos sesquiterpênicos, sendo os principais α -bulneseno (23,8%), α -humuleno (13,7%) e seiqueleno (11,2%).

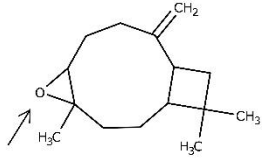
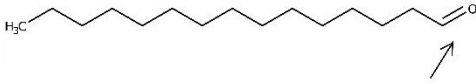
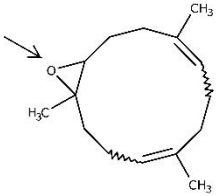
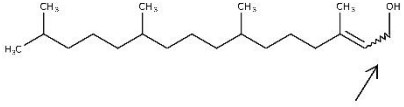
Abdallah et al. (2017) avaliaram o OE das folhas secas de *I. carnea* obtidas por hidrodestilação e identificaram óxido de cariofileno (23,21%), germacreno D (17,73%) e (*E*)-cariofileno (14,48%). Os hidrocarbonetos sesquiterpênicos e os sesquiterpenos oxigenados representaram 46,04% e 34,82% da composição total, respectivamente.

Semelhante aos resultados obtidos no presente estudo, dados da literatura indicam que os constituintes químicos dos OEs variam entre as espécies do gênero *Ipomea* (Abdallah et al., 2017; Joshi, 2015; Marie et al., 2007; Ogunmoye et al., 2015). Da mesma forma, os hidrocarbonetos sesquiterpênicos e os sesquiterpenos oxigenados foram as classes químicas predominantes nos OEs de *I. setifera* e *I. asarifolia*, sendo estas classes também as predominantes nos estudos com outras espécies deste gênero.

2.3.2 Análise das propriedades de ADMET dos constituintes majoritários dos OEs

De acordo com as análises computacionais, os constituintes químicos óxido de cariofileno e cedróxido foram classificados com alto risco de toxicidade devido à presença de epóxido em sua estrutura, um grupo funcional altamente reativo e tóxico (Schramm et al., 2011) (Figura 1, Apêndice 1). REOS e filtros Brenk identificam grupos químicos que podem levar a falsos positivos em ensaios de alto rendimento (HTS) devido à sua reatividade ou interferência no ensaio (Brenk et al., 2008; Walters e Namchuk, 2003). Alguns grupos funcionais identificados nos compostos também são indicados como toxicofóricos, portanto, estão diretamente relacionados à toxicidade.

Figura 1. Visão geral esquemática da estrutura molecular, inibição enzimática (variantes do CYP450 e P-gp) e propriedades farmacocinéticas (penetração BBB e absorção gastrointestinal) de compostos encontrados nos óleos essenciais possivelmente relacionados à toxicidade das espécies de *Ipomoea* L. As setas indicam as porções estruturais relacionadas à toxicidade e/ou reatividade.

	Molecular Structure	Enzyme Inhibition	Pharmacokinetics
Caryophyllene oxide PubChem CID 17422110		CYP450 2C19 AUC = 0.86 CYP450 2C9 AUC = 0.85	BBB penetration Yes Gastrointestinal absorption High
Pentadecanal PubChem CID 17697		CYP450 1A2 AUC = 0.90	BBB penetration Yes Gastrointestinal absorption High
Cedroxyde PubChem CID 6436727		CYP450 2C9 AUC = 0.85	BBB penetration Yes Gastrointestinal absorption High
Phytol PubChem CID 5280435		CYP450 2C9 AUC = 0.85 P-glycoprotein AUC = 0.77	BBB penetration No Gastrointestinal absorption Low

Notas: Yes e No: indicam a permeabilidade à barreira hematoencefálica (BBB) / High e Low: indicam a absorção gastrointestinal / AUC: curvas características de operação do receptor (ROC) obtidas para os modelos preditivos do algoritmo de máquina de vetor de suporte aplicado na previsão. Fonte: Autor.

Com base no algoritmo baseado em ML, os compostos óxido de cariofileno e cedróxido foram previstos como inibidores das enzimas CYP450 (Figura 1 e Apêndice 2). A penetração de compostos através da BBB é uma característica importante de substâncias tóxicas com implicações em distúrbios neurológicos (Hallier-Vanuxeem et al., 2009). Desta forma, foi investigada esta propriedade nos compostos principais ($\geq 3\%$ da composição total) dos OEs das duas espécies de *Ipomoea* L. usando o modelo BOILED-EGG para prever a

penetração cerebral e absorção gastrointestinal, correlacionando com a possível toxicidade dos compostos naturais analisados. De acordo com as análises, o óxido de cariofileno e o cedróxido podem ser permeáveis ao longo da BBB e ambos os compostos são inibidores do CYP2C9 com uma área sob a curva (AUC) igual a 0,86 e 0,85, respectivamente. Além disto, ambos os compostos mostraram biodisponibilidade oral usando Lipinski, Veber e BOILED-EGG, o que indicou que ambos são provavelmente altamente absorvidos pelo trato gastrointestinal (Apêndice 2). Estudos anteriores demonstraram que o óxido de cariofileno é o principal componente químico do OE de *Artemisia campestris*, que é extremamente tóxico (Judzentiene et al., 2010), e está envolvido com a inibição da cadeia de transporte de elétrons em mitocôndrias (Monzote et al. 2009).

O pentadecanal também foi considerado potencialmente tóxico devido à presença de cadeias alquílicas consecutivas e aldeído em sua estrutura. Diferentes estudos têm demonstrado que a presença de longas cadeias alifáticas nas estruturas compostas pode levar à sua promiscuidade (Walters e Namchuk, 2003). Além disto, o aldeído presente na estrutura pentadecanal também é considerado uma fração estrutural promíscua que é reconhecida e metabolizada por enzimas do sistema de desintoxicação de organismos, como aldeído oxidases e CYP450 (Ahmed Laskar e Younus, 2019; Walters e Namchuk, 2003).

Em relação ao perfil farmacocinético do fitol, foi identificado que este composto provavelmente não é permeável através da BBB. Também não foram encontrados alertas estruturais relacionados à promiscuidade para este constituinte. Com relação à biodisponibilidade do composto, o fitol apresentou pelo menos uma violação dos filtros químicos Lipinski e Veber, e violou o modelo BOILED-EGG que indica que sua absorção gastrointestinal é limitada (Apêndice 2). Em relação à sua toxicidade, o fitol foi identificado como um inibidor das enzimas P-gp (área sob a curva = 0,77) e CYP2C9 (AUC = 0,85), ambas relacionadas com o metabolismo de substâncias exógenas (Apêndice 2) (Aller et al., 2009; Ferguson e Tyndale, 2011). A análise computacional do perfil farmacocinético e da toxicidade do derivado fitol identificado no OE de *I. asarifolia* não pôde ser realizada devido à ausência da estrutura molecular do composto. No entanto, há a possibilidade de que o derivado de fitol tenha propriedades farmacocinéticas semelhantes ao do fitol, pois ambos compostos têm padrões de fragmentação semelhantes (Apêndices 3 e 4).

Quando absorvido por mamíferos, o fitol é metabolizado resultando em ácido fitânico (Steinberg et al., 1965a, 1965b; Stoffel e Kahlke, 1965; Van Den Brink e Wanders, 2006), um

ácido graxo ramificado em metil que foi relatado como indutor de apoptose em astrócitos e causa danos neurológicos (Roca-Saavedra et al., 2017). Com base nisto, também foi realizada a análise farmacocinética computacional deste ácido, identificando que, ao contrário do fitol, o ácido fitânico é provavelmente altamente absorvido pelo trato gastrointestinal e pela BBB, além de ser um inibidor das enzimas P-gp e CYP450 (Apêndices 1 e 2).

De acordo com estudos anteriores, a atividade citotóxica do fitol está relacionada à sua dosagem (Alencar et al., 2018; Islam et al., 2015). Araújo et al. (2008) avaliaram a toxicidade *in vivo* do material vegetal seco de *I. asarifolia* durante as estações seca e chuvosa e encontraram maior toxicidade das folhas durante a estação seca. Assim, o alto teor de derivado fitol na estação seca poderia estar relacionado ao aumento da toxicidade de *I. asarifolia*, seja diretamente ou por meio de seu metabolismo em ácido fitânico.

É importante destacar que o derivado fitol é o principal constituinte químico do OE de *I. asarifolia* obtido durante a estação seca e que as análises identificaram que o fitol e, seu produto metabolizado, o ácido fitânico são potencialmente tóxicos. Além disto, o óxido de cariofileno e o pentadecanal encontrados no OE de *I. setifera* apresentam alta absorção gastrointestinal e da barreira hematoencefálica e ambos os compostos são inibidores de enzimas envolvidas com o sistema de desintoxicação de organismos.

2.4 Conclusão

Os distúrbios neurológicos relacionados à ingestão das partes aéreas de *I. asarifolia* e *I. setifera* por bovinos, bubalinos, ovinos e caprinos são um problema recorrente nas pastagens, causando consequências econômicas para a pecuária. Portanto, avaliar a composição química e a toxicidade dessas espécies pode esclarecer o mecanismo de intoxicação que causam.

Neste estudo é relatado que o teor do constituinte derivado de fitol do OE de *I. asarifolia* na estação seca é três vezes maior do que o observado na estação chuvosa, podendo estar correlacionado com a ocorrência de doenças neurológicas no gado, previamente relatadas na literatura (Araújo et al., 2008; Barbosa et al., 2005; Carvalho et al., 2014; Tortelli et al., 2008).

Por outro lado, as análises computacionais identificaram que o óxido de cariofileno e o cedróxido podem estar relacionados à toxicidade dos OEs devido à presença de epóxido em suas estruturas. Ambos os compostos são também inibidores das atividades do CYP450, além de apresentar permeabilidade à BBB e ao trato gastrointestinal.

Em relação ao fitol, também foi observado que este composto é um inibidor das enzimas P-gp e CYP450, o que podem aumentar a absorção de alguns compostos e limitar o metabolismo de outros componentes químicos co-ingeridos. O produto metabolizado do fitol, o ácido fitânico, tem maior probabilidade de ser absorvido pelo trato gastrointestinal e pela BBB. Estes resultados representam uma importante contribuição para o entendimento da toxicidade, farmacocinética e mecanismo molecular de ação dos constituintes químicos dos OEs destas espécies de *Ipomoea* L.

2.5 Referências

- Abdallah, W.E., Osman, A.F., El Gendy, A.G., Abdelshafeek, K.A., Omer, E.A., 2017. Different methods for extraction of some chemical constituents from different organs of *Ipomea carnea* and their antioxidant activity. *Biosci. Res.* 14, 1024–1041.
- Adams, R.P., 2007. Identification of Essential Oil components by Gas Chromatography/ Mass Spectrometry, 4 ed. ed. Allured Publishing Corporation, Carol Stream, Illinois.
- Ahmed Laskar, A., Younus, H., 2019. Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis. *Drug Metab. Rev.* 51, 42–64. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1555587>
- Alencar, M.V.O.B., Islam, M.T., Ali, E.S., Santos, J.V.O., Paz, M.F.C.J., Sousa, J.M.C., Dantas, S.M.M.M., Mishra, S.K., Cavalcante, A.A.C.M., 2018. Association of Phytol with Toxic and Cytotoxic Activities in an Antitumoral Perspective: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Anticancer. Agents Med. Chem.* 18, 1828–1837. <https://doi.org/10.2174/1871520618666180821113830>
- Aller, S.G., Yu, J., Ward, A., Weng, Y., Chittaboina, S., Zhuo, R., Harrell, P.M., Trinh, Y.T., Zhang, Q., Urbatsch, I.L., Chang, G., 2009. Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding. *Science* (80). 323, 1718–1722. <https://doi.org/10.1126/science.1168750>
- Aouidate, A., Ghaleb, A., Ghamali, M., Ousaa, A., Choukrad, M., Sbai, A., Bouachrine, M., Lakhlifi, T., 2018. 3D QSAR studies, molecular docking and ADMET evaluation, using thiazolidine derivatives as template to obtain new inhibitors of PIM1 kinase. *Comput. Biol. Chem.* 74, 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.03.008>
- Araújo, J.A.S., Riet-Correa, F., Medeiros, R.M.T., Soares, M.P., Oliveira, D.M., Carvalho, F.K.L.,

2008. Intoxicação experimental por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em caprinos e ovinos. *Pesqui. Vet. Bras.* <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008001000008>
- Atallah, P., Wagener, K.B., Schulz, M.D., 2013. ADMET: The future revealed. *Macromolecules.* <https://doi.org/10.1021/ma400067b>
- Austin, D.F., Bianchini, R.S., 1998. Additions and corrections in American *Ipomoea* (Convolvulaceae). *Taxon.* <https://doi.org/10.2307/1224188>
- Barbosa, J.D., Oliveira, C.M.C. de, Duarte, M.D., Peixoto, P.V., Tokarnia, C.H., 2005. Intoxicações experimental e natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos e outros ruminantes. *Pesqui. Veterinária Bras.* <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2005000400008>
- Brenk, R., Schipani, A., James, D., Krasowski, A., Gilbert, I.H., Frearson, J., Wyatt, P.G., 2008. Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *ChemMedChem* 3, 435–444. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700139>
- Bruns, R.F., Watson, I.A., 2012. Rules for Identifying Potentially Reactive or Promiscuous Compounds. *J. Med. Chem.* 55, 9763–9772. <https://doi.org/10.1021/jm301008n>
- Carvalho, F.K. d. L., Dantas, A.F.M., Riet-Correa, F., Pires, J.P.S., Silva, F.O.R., 2014. *Ipomoea asarifolia* poisoning in cattle in Rio Grande do Norte. *Pesqui. Vet. Bras.* 34, 1073–1076. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2014001100006>
- Chan, E.W.C., Baba, S., Chan, H.T., Kainuma, M., Tangah, J., 2016. Medicinal plants of sandy shores: A short review on *vitex trifolia* L. and *ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. *Indian J. Nat. Prod. Resour.* 7, 107–115.
- Costa, A.M.D., De Souza, D.P.M., Cavalcante, T.V., De Araújo, V.L., Ramos, A.T., Maruo, V.M., 2011. Plantas tóxicas de interesse pecuário em região de ecótono amazônia e cerrado. parte ii: araguaína, norte do Tocantins. *Acta Vet. Bras.*
- Da Costa, K.S., Galúcio, J.M., Da Costa, C.H.S., Santana, A.R., Dos Santos Carvalho, V., Do Nascimento, L.D., Lima E Lima, A.H., Neves Cruz, J., Alves, C.N., Lameira, J., 2019. Exploring the Potentiality of Natural Products from Essential Oils as Inhibitors of Odorant-Binding Proteins: A Structure- And Ligand-Based Virtual Screening Approach to Find Novel Mosquito Repellents. *ACS Omega.* <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03157>
- da Costa, K.S., Galúcio, J.M., de Jesus, D.A., Gomes, G.C., Lima E Lima, A.H., Taube, P.S., Dos Santos, A.M., Lameira, J., 2019. Targeting Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting

- 1: A Structure-based Virtual Screening Approach to Find Novel Inhibitors. *Curr. Comput. Aided. Drug Des.* 15. <https://doi.org/10.2174/1573409915666191025114009>
- da Silva, D.T., Bianchini, N.H., de Paula Amaral, L., Longhi, S.J., Heinzmann, B.M., 2015. Análise do efeito da sazonalidade sobre o rendimento do óleo essencial das folhas de *Nectandra grandiflora* nees. *Rev. Arvore.* <https://doi.org/10.1590/0100-67622015000600009>
- da Silva Júnior, O. S., Franco, C. J. P., de Moraes, A. A. B., Cruz, J. N., da Costa, K. S., do Nascimento, L. D., Andrade, E. H. A. 2021. In silico analyses of toxicity of the major constituents of essential oils from two *Ipomoea* L. species. *Toxicon.* 2021 May;195:111-118. doi: 10.1016/j.toxicon.2021.02.015. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667485.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., 2017. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., Zoete, V., 2016. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Dehghani, B.R., 2019. Study of Essential Oil Compounds from Three Iranian *Artemisia* Species and the Implications on Livestock Grazing Behavior. *ECOPERSIA* 7, 155–160.
- Delgado Júnior, G.C., Buriel, M.T., Alves, M., 2014. Convolvulaceae do Parque Nacional do Catimbau, Pernambuco, Brasil. *Rodriguésia* 65, 425–442.
- Dimitri, G.M., Lió, P., 2017. DrugClust: A machine learning approach for drugs side effects prediction. *Comput. Biol. Chem.* 68, 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2017.03.008>
- Farhat, G.N., Affara, N.I., Gali-Muhtasib, H.U., 2001. Seasonal changes in the composition of the essential oil extract of East Mediterranean sage (*Salvia libanotica*) and its toxicity in mice. *Toxicon* 39, 1601–1605. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(01\)00143-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00143-X)
- Ferguson, C.S., Tyndale, R.F., 2011. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends Pharmacol. Sci.* 32, 708–714. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.08.005>
- Ferreira, O.R., Maruo, V.M., 2015. Toxidade de *Ipomoea setifera*. *Rev. Cient. Med. Veterinária* 25, 1–15. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Figueiredo, P.L.B., Silva, S.G., Nascimento, L.D., Ramos, A.R., Setzer, W.N., Da Silva, J.K.R., Andrade, E.H.A., 2018. Seasonal study of methyleugenol chemotype of *Ocimum campechianum* essential oil and its fungicidal and antioxidant activities. *Nat. Prod. Commun.* 13, 1055–1058. <https://doi.org/10.1177/1934578x1801300833>
- Flora do Brasil, 2020. *Ipomoea* in Flora do Brasil 2020 em construção. [WWW Document]. Jard. Botânico do Rio Janeiro. URL <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB7026>
- Freitas, F.J.C. de, Lima, J.M. de, Gameleira, J. da S., Costa, A.L.F. da, Câmara, A.C.L., Soto-Blanco, B., 2011. SURTOS DE INTOXICAÇÃO POR *Ipomoea*. *Vet e Zootec.* 18(4 Supl.)
- Galúcio, J.M., Monteiro, E.F., de Jesus, D.A., Costa, C.H., Siqueira, R.C., Santos, G.B. dos, Lameira, J., Costa, K.S. da, 2019. In silico identification of natural products with anticancer activity using a chemo-structural database of Brazilian biodiversity. *Comput. Biol. Chem.* 83, 107102. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.107102>
- GBIF, 2020a. *Ipomoea setifera* Poir. [WWW Document]. URL <https://www.gbif.org/species/2928636>
- GBIF, 2020b. *Ipomoea asarifolia* Roem. & Schult. [WWW Document]. URL <https://www.gbif.org/species/2928595>
- Gobbo-Neto, L., Lopes, N.P., 2007. Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quim. Nova* 30, 374–381. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200026>
- Hallier-Vanuxeem, D., Prieto, P., Culot, M., Diallo, H., Landry, C., Tähti, H., Cecchelli, R., 2009. New strategy for alerting central nervous system toxicity: Integration of blood–brain barrier toxicity and permeability in neurotoxicity assessment. *Toxicol. Vitr.* 23, 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.12.011>
- Hevener, K.E., 2018. Computational toxicology methods in chemical library design and high-throughput screening hit validation. *Methods Mol. Biol.* 1800, 275–285. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1_13
- Hutter, M., 2008. In Silico Prediction of Drug Properties. *Curr. Med. Chem.* 16, 189–202. <https://doi.org/10.2174/092986709787002736>
- Islam, M.T., De Alencar, M.V.O.B., Da Conceição Machado, Katia, Da Conceição Machado, Keylla, De Carvalho Melo-Cavalcante, A.A., De Sousa, D.P., De Freitas, R.M., 2015. Phytol in a pharma-medico-stance. *Chem. Biol. Interact.* <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.07.010>

- Izumi, E., Ueda-Nakamura, T., Veiga, V.F., Pinto, A.C., Nakamura, C.V., 2012. Terpenes from *copaifera* demonstrated in vitro antiparasitic and synergic activity. *J. Med. Chem.* <https://doi.org/10.1021/jm201451h>
- Joshi, R.K., 2015. Sesquiterpene-rich volatile constituents of *Ipomoea obscura* (L.) Ker-Gawl. *Nat. Prod. Res.* 29, 1935–1937. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1010085>
- Judzentiene, A., Budiene, R., Butkienea, R., Kupcinskiene, E., Laffont-Schwob, I., Masotti, V., 2010. Natural Product Communications Caryophyllene Oxide-rich Essential Oils of Lithuanian. *Nat. Prod. Commun.* 5, 1981–1984.
- Khaled, J.M., Alharbi, N.S., Kadaikunnan, S., Alobaidi, A.S., Al-Anbr, M.N., Gopinath, K., Aurmugam, A., Govindarajan, M., Benelli, G., 2017. Green Synthesis of Ag Nanoparticles with Anti-bacterial Activity Using the Leaf Extract of an African Medicinal Plant, *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae). *J. Clust. Sci.* 28, 3009–3019. <https://doi.org/10.1007/s10876-017-1271-4>
- Kim, S. Il, Yoon, J.S., Baeck, S.J., Lee, S.H., Ahn, Y.J., Kwon, H.W., 2012. Toxicity and synergic repellency of plant essential oil mixtures with vanillin against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J. Med. Entomol.* <https://doi.org/10.1603/ME11127>
- Lagorce, D., Sperandio, O., Baell, J.B., Miteva, M.A., Villoutreix, B.O., 2015. FAF-Drugs3: A web server for compound property calculation and chemical library design. *Nucleic Acids Res.* 43, W200–W207. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv353>
- Lagunin, A.A., Dubovskaja, V.I., Rudik, A. V., Pogodin, P. V., Druzhilovskiy, D.S., Glorizova, T.A., Filimonov, D.A., Sastry, N.G., Poroikov, V. V., 2018. CLC-Pred: A freely available web-service for in silico prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds. *PLoS One* 13, e0191838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191838>
- Li, X., Zhang, Y., Chen, H., Li, H., Zhao, Y., 2017. In silico prediction of chronic toxicity with chemical category approaches. *RSC Adv.* 7, 41330–41338. <https://doi.org/10.1039/C7RA08415C>
- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M.R., Wu, H., 2020. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiol. Biochem.* 148, 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
- Lipinski, C.A.C.A.C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W.B.W.B.W.B.W., Feeney, P.J.P.J., Lombardo, F., Dominy, B.W.B.W.B.W.B.W., Feeney, P.J.P.J., 1997. Experimental and computational

- approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23, 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Liu, Y.-Y., Feng, X.-Y., Jia, W.-Q., Jing, Z., Xu, W.-R., Cheng, X.-C., 2019. Identification of novel PI3K δ inhibitors by docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulations. *Comput. Biol. Chem.* 78, 190–204. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.12.002>
- Manigauha, A., Kharya, M.D., Ganesh, N., 2015. In vivo antitumor potential of *Ipomoea pes-caprae* on melanoma cancer. *Pharmacogn. Mag.* 11, 426–433. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.153099>
- Marie, Daniel E.P., Dejan, B., Quetin-Leclercq, J., 2007. GC-MS analysis of the leaf essential oil of *Ipomea pes-caprae*, a traditional herbal medicine in Mauritius. *Nat. Prod. Commun.* 2, 1225–1228. <https://doi.org/10.1177/1934578x0700201206>
- Marie, D. E. P, DEJAN, B., QUETIN-LECLERCQ, J., 2007. GC-MS Analysis of the Leaf Essential Oil of *Ipomea pes-caprae*, a Traditional Herbal Medicine in Mauritius. *Nat. Prod. Commun.* 2, 1225–1228.
- Medeiros, R.M.T., Barbosa, R.C., Riet-Correa, F., Lima, E.F., Tabosa, I.M., De Barros, S.S., Gardner, D.R., Molyneux, R.J., 2003. Tremorgenic syndrome in goats caused by *Ipomoea asarifolia* in Northeastern Brazil. *Toxicon.* [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(03\)00044-8](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(03)00044-8)
- Meira, M., da Silva, E.P., David, J.M., David, J.P., 2012. Review of the genus *Ipomoea*: Traditional uses, chemistry and biological activities. *Brazilian J. Pharmacogn.* <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000025>
- Mitchell, T.C., Williams, B.R.M., Wood, J.R.I., Harris, D.J., Scotland, R.W., Carine, M.A., 2016. How the temperate world was colonised by bindweeds: Biogeography of the Convolvuleae (Convolvulaceae). *BMC Evol. Biol.* 16. <https://doi.org/10.1186/s12862-016-0591-6>
- Mondello, L., 2011. Flavors and fragrances of natural and synthetic compounds, Mass Spectral Database, FFNSC 2. ed. John Wiley & Sons Inc, New York.
- Monzote, L., Stamberg, W., Staniek, K., Gille, L., 2009. Toxic effects of carvacrol, caryophyllene oxide, and ascaridole from essential oil of *Chenopodium ambrosioides* on mitochondria. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 240, 337–347. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.08.001>
- Moore, B.D., Johnson, S.N., 2017. Get tough, get toxic, or get a bodyguard: Identifying candidate traits conferring belowground resistance to herbivores in grasses. *Front. Plant Sci.*

<https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01925>

Nascimento, L.D., Moraes, A.A.B. de, Costa, K.S., Galúcio, J.M.P., Taube, P.S., Costa, C.M.L., Cruz, J.N., Andrade, E.H. de A., Faria, L.J.G., 2020. Bioactive Natural Compounds and Antioxidant Activity of Essential Oils from Spice Plants : New Findings and Potential Applications. *Biomolecules* 10, 988. <https://doi.org/10.3390/biom10070988>

Ogunmoye, A., Adebayo, M., Inikpi, E., Ogunwande, I., 2015. Chemical Constituents of Essential Oil from the Leaves of *Ipomoea batatas* L. (Lam.). *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* 7, 42–48. <https://doi.org/10.9734/irjpac/2015/16454>

Paulus, D., Valmorbida, R., Toffoli, E., Nava, G.A., 2013. Teor e composição química de óleo essencial de cidrô em função da sazonalidade e horário de colheita. *Hortic. Bras.* 31, 203–209. <https://doi.org/10.1590/S0102-05362013000200005>

Pinheiro, P.F., Costa, A.V., De Assis Alves, T., Galter, I.N., Pinheiro, C.A., Pereira, A.F., Oliveira, C.M.R., Fontes, M.M.P., 2015. Phytotoxicity and Cytotoxicity of Essential Oil from Leaves of *Plectranthus amboinicus*, Carvacrol, and Thymol in Plant Bioassays. *J. Agric. Food Chem.* <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03049>

Pinheiro, R.R., Rosa, J.S., 2010. Salsa em caprinos: achados clínicos , hematológicos e anátomo-patológicos * Clinical Symptoms , haematological and pathological 32, 139–145.

Plants of the World, 2020a. *Ipomoea setifera* Poir. [WWW Document]. URL <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:269793-1#distribution-map>

Plants of the World, 2020b. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. [WWW Document]. URL <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:268434-1#distribution-map>

Roca-Saavedra, P., Mariño-Lorenzo, P., Miranda, J.M., Porto-Arias, J.J., Lamas, A., Vazquez, B.I., Franco, C.M., Cepeda, A., 2017. Phytanic acid consumption and human health, risks, benefits and future trends: A review. *Food Chem.* 221, 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.074>

Schramm, F., Müller, A., Hammer, H., Paschke, A., Schüürmann, G., 2011. Epoxide and Thiirane Toxicity In vitro with the Ciliates *Tetrahymena pyriformis* : Structural Alerts Indicating Excess Toxicity. *Environ. Sci. Technol.* 45, 5812–5819. <https://doi.org/10.1021/es200081n>

Shamli, M., Chandra, J.H., 2015. Evaluation of antibacterial activity of different solvent extracts of medicinal plant *Ipomoea aquatica* Forsk. *J. Chem. Pharm. Sci.*

- Silva, S.G., Figueiredo, P.L.B., Nascimento, L.D., Costa, W.A., Maia, J.G.S., Andrade, E.H.A., 2018. Planting and seasonal and circadian evaluation of a thymol-type oil from *Lippia thymoides* Mart. & Schauer. *Chem. Cent. J.* 12, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0484-4>
- Staples, G.W., Austin, D.F., Simão-Bianchini, R., 2012. Disposition of the names published by A. Peter in *Convolvulaceae*. *Taxon* 61, 671–679. <https://doi.org/10.1002/tax.613016>
- Steinberg, D., Avigan, J., Mize, C., Baxter, J., 1965a. Phytanic acid formation and accumulation in phytol-fed rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(65\)90138-5](https://doi.org/10.1016/0006-291X(65)90138-5)
- Steinberg, D., Avigan, J., Mize, C., Eldjarn, L., Try, K., Refsum, S., 1965b. Conversion of U-C14-phytol to phytanic acid and its oxidation in hereditary ataxia polyneuritiformis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(65\)90328-1](https://doi.org/10.1016/0006-291X(65)90328-1)
- Stoffel, W., Kahlke, W., 1965. The transformation of phytol into 3,7,11,15-tetramethylhexadecanoic (phytanic) acid in hereditary ataxia polyneuritiformis (Refsum's syndrome). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(65\)90114-2](https://doi.org/10.1016/0006-291X(65)90114-2)
- Timossi, P.C., Durigan, J.C., 2006. Manejo de convolvuláceas em dois cultivares de soja semeada diretamente sob palha residual de cana crua. *Planta Daninha.* <https://doi.org/10.1590/s0100-83582006000100012>
- Tortelli, F.P., Barbosa, J.D., Oliveira, C.M.C., Duarte, M.D., Cerqueira, V.D., Oliveira, C.A., Correa, F.R., Correa, G.R., 2008. Intoxicação por *Ipomoea asarifolia* em ovinos e bovinos na Ilha de Marajó. *Pesqui. Veterinária Bras.* 28, 622–626. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008001200011>
- Tropicos, 2020a. *Ipomoea setifera* Poir [WWW Document]. URL <https://www.tropicos.org/name/8500465>
- Tropicos, 2020b. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. [WWW Document]. URL <http://legacy.tropicos.org/Name/8500041?tab=distribution>
- Twarużek, M., Zastempowska, E., Soszczyńska, E., Ałtyn, I., 2018. The use of in vitro assays for the assessment of cytotoxicity on the example of MTT test. *Folia Biol. Oecologica* 14, 23–32. <https://doi.org/10.1515/fobio-2017-0006>
- Uba, A.I., Yelekçi, K., 2018. Identification of potential isoform-selective histone deacetylase inhibitors for cancer therapy: a combined approach of structure-based virtual screening, ADMET

- prediction and molecular dynamics simulation assay. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 36, 3231–3245. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1384402>
- Van Den Brink, D.M., Wanders, R.J.A., 2006. Phytanic acid: Production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cell. Mol. Life Sci.* <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5463-y>
- Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y.Y., Smith, B.R., Ward, K.W., Kopple, K.D., 2002. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* 45, 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Verma, N., Shukla, S., 2015. Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants* 2, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2015.09.002>
- Walters, W.P., Namchuk, M., 2003. Designing screens: How to make your hits a hit. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 259–266. <https://doi.org/10.1038/nrd1063>
- Wang, X., Greene, N., 2012. Comparing Measures of Promiscuity and Exploring Their Relationship to Toxicity. *Mol. Inform.* 31, 145–159. <https://doi.org/10.1002/minf.201100148>
- Weako, J., Uba, A.I., Keskin, Ö., Gürsoy, A., Yelekçi, K., 2020. Identification of potential inhibitors of human methionine aminopeptidase (type II) for cancer therapy: Structure-based virtual screening, ADMET prediction and molecular dynamics studies. *Comput. Biol. Chem.* 86, 107244. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107244>
- Zengin, G., Locatelli, M., Stefanucci, A., Macedonio, G., Novellino, E., Mirzaie, S., Dvoráckó, S., Carradori, S., Brunetti, L., Orlando, G., Menghini, L., Ferrante, C., Recinella, L., Chiavaroli, A., Leporini, L., Mollica, A., 2017. Chemical characterization, antioxidant properties, anti-inflammatory activity, and enzyme inhibition of *Ipomoea batatas* L. leaf extracts. *Int. J. Food Prop.* 20, 1907–1919. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1357127>

3. VARIABILIDADE DO AROMA FLORAL DE DUAS ESPÉCIES DE *Ipomoea* L. DENTRO DE UM GRADIENTE SAZONAL

RESUMO: A família Convolvulaceae Juss. corresponde a cerca 1800 espécies de trepadeiras e arbustos de importância ecológica e econômica. *Ipomoea asarifolia* Poir. e *Ipomoea setifera* (Desr.) Roem. & Schult. são convolvuláceas com flores vistosas e coloridas, mas com pouco ou nenhum odor perceptível ao olfato humano. Ambas as espécies possuem amplo período de floração, sendo possivelmente melitófitas. O aroma floral das duas espécies foi extraído durante um gradiente sazonal de cinco meses. As flores das amostras foram submetidas ao processo de hidrodestilação-extração simultânea (DES) por 2 h, utilizando pentano. A composição química dos OEs foi determinada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC). Análises de Componentes Principais (PCA) e Hierárquica de Agrupamento (HCA) foram realizadas com os constituintes químicos dos aromas florais com $\geq 0,5\%$ da composição total. A composição química de ambas as espécies apresentou variação ao longo do gradiente sazonal, sendo a precipitação a variável ambiental influenciadora deste gradiente. Contudo, não foi observado correlação entre a variação do perfil aromático de *I. setifera* e a mudança do gradiente sazonal. Já o perfil aromático das flores de *I. asarifolia* variou de acordo com o gradiente sazonal, com a amostra do mês de agosto distinta das amostras dos demais meses. Há possibilidade de que constituintes principais, germacreno D e α -copaeno, da variação no aroma de *I. asarifolia*, e com maiores concentrações nos meses chuvosos, possuam uma importância ecológica atraindo uma guilda de polinizadores específicos da estação chuvosa. Este é o primeiro estudo referente a composição química dos aromas florais de *I. asarifolia* e *I. setifera* ao longo de um gradiente sazonal.

Palavras-chave: *Ipomoea asarifolia*, *Ipomoea setifera*, melitofilia, ecologia química, sazonalidade, visitantes florais, polinização.

VARIABILITY OF FLORAL SCENT FROM TWO *Ipomoea* L. SPECIES WITHIN A SEASONAL GRADIENT

ABSTRACT: The Convolvulaceae Juss. corresponds to around 1800 species of vines and shrubs of ecological and economic importance. *Ipomoea asarifolia* Poir. and *Ipomoea setifera* (Desr.) Roem. & Schult. are convolvulous with showy and colorful flowers, but with little or no perceptible odor to the human sense of smell. Both species have a wide flowering period, being possibly melittophilous plants. The floral scent of the two species was extracted over a five-month seasonal gradient. The flowers of the samples were subjected to the simultaneous distillation/extraction process for 2h, using pentane. The chemical composition of the floral scent was determined by gas chromatography coupled to mass spectrometry (CG/MS) and gas chromatography with flame ionization detector (CG-FID). Principal Component (PCA) and Hierarchical Clustering (HCA) analyzes were performed with the chemical constituents of floral aromas with $\geq 0.5\%$ of the total composition. The chemical composition of both species varied along the seasonal gradient, with precipitation being the environmental variable which characterized this gradient. However, no correlation was observed between the variation in the aromatic profile of *I. setifera* and the change in the seasonal gradient. On the other hand, the aromatic profile of *I. asarifolia* flowers varied according to the gradient, with the scent profile of the sample from August different from the others. There is a possibility that germacrene D and α -copaeno, main components of the variation in the scent of *I. asarifolia* and with higher concentrations in the rainy months, have an ecological importance, attracting a guild of specific pollinators for the rainy season. This is the first study to report the chemical composition of the floral aromas of *I. asarifolia* and *I. setifera* along a seasonal gradient.

Keywords: *Ipomoea asarifolia*; *Ipomoea setifera*; melittophily; chemical ecology; seasonality; floral visitors; pollination.

3.1 Introdução

A família Convolvulaceae compreende cerca de 1880 espécies, 59 gêneros e 12 tribos (Staples et al., 2012; Stefanović et al., 2003), conhecida principalmente pela *Ipomoea batatas* (L.) Lam., a batata-doce (Srisuwan et al., 2006), diversas plantas ornamentais, as “glórias da manhã” (Stefanović et al., 2002), e também para várias plantas daninhas para a agricultura (Kissman e Groth, 1992; Lorenzi, 2014). A família inclui principalmente trepadeiras, herbáceas ou lenhosas, menos frequentemente de ramos prostrados, ascendentes ou eretos e raramente árvores (Austin, 2004; Delgado Júnior et al., 2014; Simão-Bianchini e Pirani, 1997).

O gênero *Ipomoea* L. é o mais abundante e rico da família (Austin e Bianchini, 1998; Wilkin, 1999) com distribuição pantropical e cerca de 800 espécies (Wood et al. 2020). As flores de *Ipomoea* são frequentemente vistosas e coloridas, mas com pouco ou nenhum odor perceptível ao olfato humano (Austin e Cavalcante, 1982; Staples et al., 2012).

Algumas espécies ruderais de *Ipomoea* com amplo período de floração são frequentes no Norte do Brasil: *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. que floresce de março a dezembro, e *Ipomoea setifera* Poir., que floresce o ano todo (Austin e Cavalcante, 1982). Ambas as espécies são possivelmente melitófilas, polinizadas por abelhas (Schlising, 1970; Kiill e Ranga, 2003). *I. asarifolia* tem ocorrência confirmada na América do Sul, Central, África tropical, leste asiático e Índia (GBIF, 2020b; Khaled et al., 2017; Plants of the World, 2020b; Tropicos, 2020b). Essa espécie de *Ipomoea* causa vários casos de intoxicação na pecuária, principalmente durante a estação seca (Silva-Júnior, 2021 *apud* Austin e Bianchini, 1998; Carvalho et al., 2014; Costa et al., 2011).

Ipomoea setifera é mais frequente na América tropical, local de sua provável origem, ocorrendo em bordas de floresta, beira de estradas, e também sendo considerada planta daninha de pastagens (Simão-Bianchini, 2002; GBIF, 2020a; Plants of the World, 2020a; Tropicos, 2020a).

Os compostos voláteis do aroma floral são algumas das sinalizações mais antigas usadas pelas angiospermas para se comunicarem com seus polinizadores (Pichersky e Gershenzon, 2002; Dubrovnik, 2008). Esses compostos são os principais moduladores ecológicos devido à sua baixa massa molecular e sua fácil volatilização em condições normais de temperatura e pressão, funcionando como sinalizadores na relação planta-inseto (Pichersky, 2004; Dubrovnik, 2008; Bell e Cardé, 2013). A composição do aroma floral varia de acordo com

vários fatores ambientais, como solo, luz, temperatura e umidade (Terry et al., 2004; Paul, 2020).

A variação do perfil aromático impacta diretamente na dinâmica da polinização e está ligada a uma resposta fisiológica de cada espécie. Assim, o presente estudo descreve a influência da transição da estação seca para a estação chuvosa no perfil aromático das flores de espécies ruderais de *Ipomoea*, numa região urbana dentro da Floresta Amazônica.

3.2. Material e Métodos

3.2.1 Material Vegetal

As flores das espécies de *Ipomoea* foram coletadas no município de Belém (Pará/Brasil) no Parque de Ciência e Tecnologia da Universidade Federal do Pará de agosto/2019 a dezembro/2019. As amostras (8 a 11 g) foram coletadas mensalmente, sempre as 8 h da manhã e posteriormente submetidas à extração dos voláteis.

A identificação botânica foi realizada por comparação com espécimes autênticos de *I. setifera* e *I. asarifolia*. As amostras botânicas (*I. setifera*: MG237128 e *I. asarifolia*: MG237141) foram depositadas no Herbário do Museu Paraense Emílio Goeldi (Belém, Pará, Brasil).

3.2.2 Classificação do Gradiente Sazonal

As amostras de ambas as espécies foram coletadas mensalmente no mesmo dia, exceto em outubro, quando a amostra de *I. asarifolia* foi coletada um dia após a coleta das flores de *I. setifera*.

A média de precipitação semanal (average weekly rainfall, AWR) e a média de insolação semanal (average weekly insolation, AWI) foram utilizadas como fatores determinantes para a classificação do gradiente sazonal. Devido à baixa variação sazonal, temperatura e umidade não foram consideradas como fatores determinantes para o gradiente. A AWR e a AWI para cada amostra foram calculadas a partir dos dados de precipitação e insolação dos sete dias anteriores a cada coleta, obtidos na base de dados do INMET (INMET, 2021) (Tabela 2). De acordo com o valor da AWR e AWI, os meses de agosto a outubro foram classificados como período seco e os meses de novembro e dezembro como chuvosos, semelhante à classificação sazonal já descrita na literatura (Almeida et al., 2019; Campbell et al., 2019; Huete et al., 2006; Myneni et al., 2007).

Tabela 2. Dados climáticos registrados na cidade de Belém (Pará/Brazil) de agosto a dezembro de 2019. Fonte: INMET 2021.

	23 de agosto	24 de setembro	29/30* de outubro	26 de novembro	23 de dezembro
Temperatura (°C)	23	24.4	26.6/23.5	24.8	25.6
Umidade (%)	92	87	92/92	89	93
Média de insolação semanal (h)	8.7	8.9	7.5/8.3	6.5	5.3
Média de precipitação semanal (mm)	4.93	6.79	7.43/7.59	10.57	11.13
Classificação	Seco	Seco	Chuvoso	Chuvoso	Chuvoso

Estes dados foram obtidos a partir do banco de dados do INMET (INMET, 2021). *Valores correspondem aos dias de coleta de *I. setifera* e *I. asarifolia*, respectivamente.

3.2.3 Extração de Voláteis

As amostras foram submetidas ao processo de hidrodestilação-extração simultânea (DES) por 2 h, utilizando *n*-pentano (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) como solvente, e de acordo com a metodologia descrita por Chagas Junior et al. (2021) e Maia e Andrade (2009).

3.2.4 Análise Química

A análise da composição química foi realizada por cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (GC / MS), utilizando um sistema Shimadzu Modelo QP 2010 Plus (Shimadzu, Japão), equipado com uma coluna DB-5MS (30 m × 0,25 mm; filme de 0,25 µm espessura) coluna capilar de sílica fundida. O hélio foi usado como gás de arraste ajustado para 1,2 mL/min a 57 KPa; injeção sem divisão de 1 µL, de uma solução de pentano; temperatura do injetor e da interface eram 250 °C; a temperatura do forno foi programada para 40°C (2°C/min); ionização por impacto eletrônico a 70 eV; a temperatura da fonte de íons era de 220°C. Os compostos presentes nas amostras foram identificados pela comparação de seus espectros de massa e índices de retenção com dados presentes em bibliotecas comerciais (Adams, 2007).

Os índices de retenção foram calculados usando soluções padrão de *n*-alcano (C8 – C40, Sigma-Aldrich, EUA), nas mesmas condições cromatográficas. A análise CG-FID foi

realizada em um instrumento Shimadzu QP-2010, equipado com detector FID, nas mesmas condições, exceto que o hidrogênio foi utilizado como gás portador. A composição percentual das amostras foi calculada a partir da normalização da área de pico do CG.

3.2.5 Análise Estatística

A análise multivariada foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Oliveira et al., 2021; Franco et al., 2021; Nascimento et al., 2021; Santana de Oliveira et al., 2021, com o *software* Minitab 17® (versão gratuita, Minitab Inc., State College, PA, EUA). As variáveis foram os constituintes químicos do aroma floral. Os dados brutos foram primeiramente padronizados para terem o mesmo peso. A Análise de Componentes Principais (PCA) foi obtida utilizando a configuração na correlação do tipo matriz do *software*. Na Análise Hierárquica de Agrupamento (HCA) das amostras, foram utilizadas as opções de distância euclidiana para medição de distância e conexão completa para método de conexão. A análise multivariada foi aplicada aos constituintes químicos com $\geq 0,5\%$ da composição total. Além disso, foi realizado um estudo de correlação de Pearson entre as classes de compostos e os dados climáticos para analisar a influência sobre a composição química.

3.3 Resultados e Discussão

Mais de 90% dos perfis aromáticos das amostras de *I. asarifolia* e *I. setifera* foram caracterizados, obtendo-se um total de 37 constituintes identificados (Tabela 4), sendo alcanos e sesquiterpenos os constituintes mais abundantes nas amostras. (*E*)-cariofileno (29,4 – 35,84%), *n*-pentadecano (35,13 – 64,15%) e β -elemeno (2,54 – 5,62%) foram os constituintes majoritários do aroma floral de *I. setifera*. Enquanto que *I. asarifolia* teve o aroma caracterizado por altas concentrações de *n*-pentadecano (16,54 – 47,79%) e dos hidrocarbonetos sesquiterpênicos germacreno D (17,45 – 28,21%) e (*E*)-cariofileno (16 – 31,4%).

Variações sazonais podem interferir na composição de voláteis liberados pelas plantas (Rapparini et al., 2001; Vallat et al., 2005), incluindo seu aroma floral (Paul et al., 2020). Temperatura, radiação solar, umidade e precipitação são fatores que influenciam na variação da composição desses voláteis (Barman e Mitra, 2019; Fernandes et al., 2017; Jakobsen e Olsen, 1994; Paul et al., 2020; Syamsudin et al., 2019; Vallat et al., 2005).

Os resultados relativos da correlação de Pearson (Tabela 3) para as classes de compostos em relação aos dados climatológicos indicam que as correlações lineares mais fortes foram entre os voláteis de *I. asarifolia* versus as médias de precipitação e insolação.

Tabela 3. Correlação de Pearson entre as classes de compostos com os dados climatológicos.

Interações	<i>I. asarifolia</i>		<i>I. setifera</i>	
	r	p-value	r	p-value
Monoterpenos hidrocarbonetos; Temperatura (°C)	0.375	0.553	0.292	0.633
Monoterpenos hidrocarbonetos; Umidade (%)	0.562	0.324	-0.295	0.630
Monoterpenos hidrocarbonetos; AWI	-0.769	0.18	-0.067	0.915
Monoterpenos hidrocarbonetos; AWR	0.741	0.152	0.211	0.733
Alcanos; Temperatura (°C)	-0.610	0.275	-0,131	0.834
Alcanos; Umidade (%)	-0.613	0.272	0.233	0.706
Alcanos; AWI	0.936	0.019	0.038	0.951
Alcanos; AWR	-0.837	0.077	-0.149	0.811
Sesquiterpenos; Temperatura (°C)	0.719	0.171	0.313	0.608
Sesquiterpenos; Umidade (%)	0.334	0.583	-0.252	0.683
Sesquiterpenos; AWI	-0.849	0.069	-0.101	0.872
Sesquiterpenos; AWR	0.927	0.023	0.231	0.709
Outros; Temperatura (°C)	-0.388	0.519	-0.241	0.696
Outros; Umidade (%)	0.020	0.975	-0.079	0.899
Outros; AWI	0.073	0.907	-0.038	0.951
Outros; AWR	-0.204	0.742	0.074	0.906

Os alcanos de *I. asarifolia* demonstraram uma correlação diretamente proporcional com a variação de insolação ($r = 0.936$ e p-value de 0.019) e inversamente proporcional à variação de precipitação ($r = -0.837$ e p-value de 0.077). Os sesquiterpenos apresentaram comportamento inverso: correlação inversamente proporcional à variação da AWI ($r = -0.849$ e p-value de 0.069) e diretamente proporcional a variação de AWR ($r = 0.27$ e p-value de 0.023).

O principal volátil entre os alcanos é o *n*-pentadecano, composto majoritário das amostras de *I. asarifolia* de agosto a outubro. A concentração do *n*-pentadecano diminui ao longo do gradiente conforme a média de insolação diminui e a de precipitação aumenta. Isto contraria estudos realizados com outras espécies, que indicam um aumento da produção deste constituinte em épocas mais chuvosas (Assad et al., 1997, Syamsudin et al., 2019).

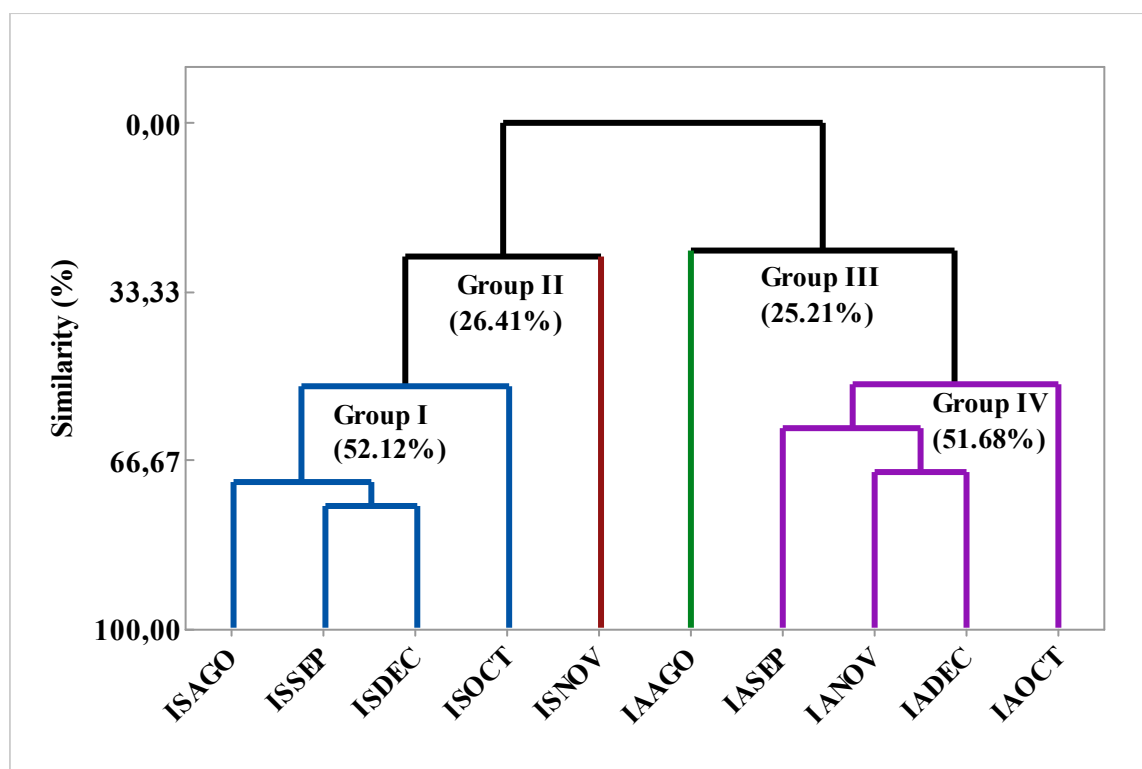
Por outro lado, *I. setifera* apresentou baixas correlações em todas as análises realizadas, com o maior índice de correlação entre seus sesquiterpenos e a variação de temperatura ($r = 0.313$ e p -value de 0.608). Estes resultados podem indicar que os perfis aromáticos das duas espécies de *Ipomoea* possuem respostas diferentes à mudança de precipitação e insolação do gradiente sazonal.

Neste estudo, os parâmetros de temperatura e umidade permaneceram constante durante o gradiente sazonal, porém foi observada variação considerável nos valores de precipitação e insolação, fatores-chave para delinear a transição de verão para inverno na Região Amazônica (Ramos et al., 2018; Souza et al., 2009). Estudos anteriores mostraram a influência da variação da precipitação na produção e composição de voláteis (Gaspar et al., 2021), incluindo na produção voláteis florais (Fernandes et al., 2017; Syamsudin et al., 2019; Vallat et al., 2005). No entanto, não foram encontrados estudos relatando a influência da sazonalidade na composição do aroma floral de convolvuláceas.

A HCA (Análise Hierárquica de Agrupamento) e a análise multivariada PCA (Análise de Componentes Principais) foram aplicadas nos compostos químicos identificados nos aromas florais de *I. setifera* e *I. asarifolia*, coletados durante o gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019. A HCA (Figura 2) indicou a formação de quatro grupos distintos: grupo I formado pelas amostras ISAGO, ISSEP, ISDEC e ISOCT (similaridade de 52,12%); grupo II formado apenas pela amostra ISNOV (similaridade de 26,41%); grupo III formado pela amostra IAAGO (similaridade de 25,21%); e o quarto e último grupo, formado pelas amostras IASEP, IANOV, IADEC e IAOCCT (similaridade entre elas de 51,68%).

Foi observada uma clara diferença entre o aroma floral das duas espécies analisadas e, possivelmente, uma variação sazonal no perfil aromático de *I. asarifolia*, com a amostra coletada em agosto se diferenciando das demais.

Figura 2. Análise Hierárquica de Agrupamento da variação do aroma floral de *I. setifera* e *I. asarifolia* ao longo do gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019.



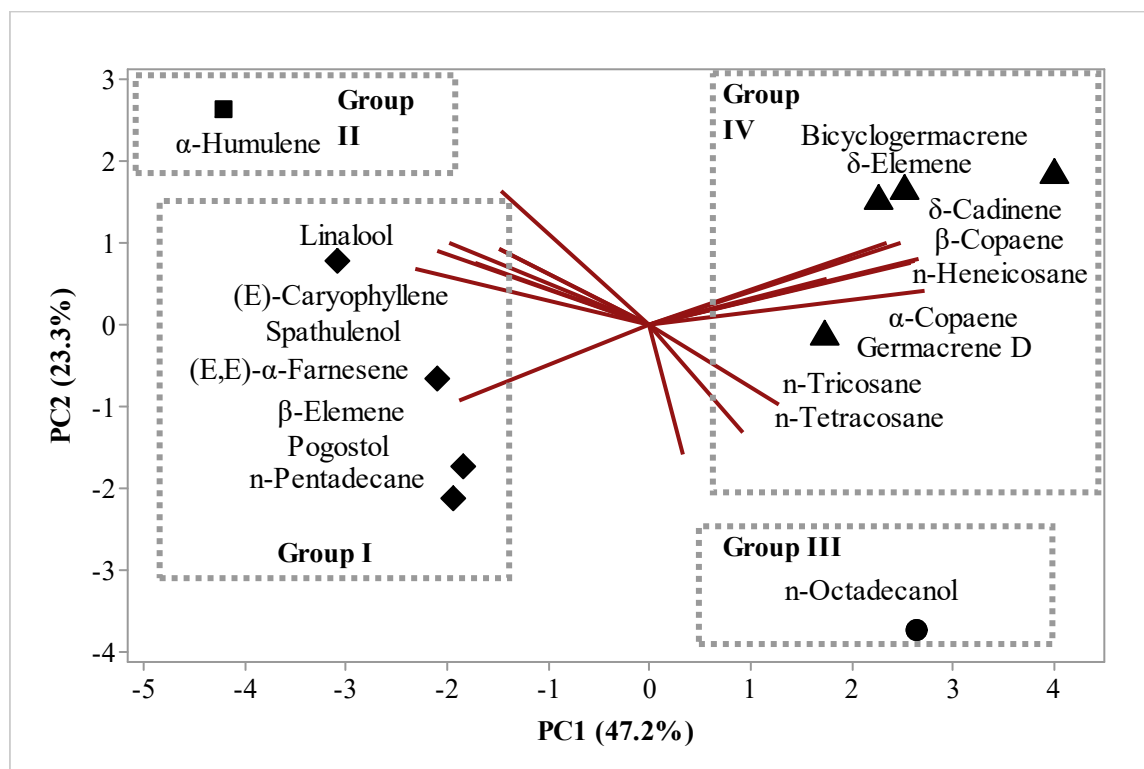
Nota¹ para cada amostra: ISAGO: *I. setifera* agosto; ISSEP: *I. setifera* setembro; ISOCT: *I. setifera* outubro; ISNOV: *I. setifera* novembro; ISDEC: *I. setifera* dezembro; IAAGO: *I. asarifolia* agosto; IASEP: *I. asarifolia* setembro; IAOC: *I. asarifolia* outubro; IANOV: *I. asarifolia* novembro; IADEC: *I. asarifolia* dezembro. Nota²: Conexão completa; Distância de coeficiente de correlação, Distância Euclidiana.

O autovalor do eixo 1 (PC1) da PCA explicou 47.2% da variação dos dados, enquanto autovalor do eixo 2 (PC2) explicou 23.3% das variações. Os dois eixos juntos explicam 70.5% da variação (Figura 3). Análises quimiométricas como esta podem ser utilizadas em trabalhos de produtos naturais, especialmente com óleos essenciais e concentrados voláteis, para procurar possíveis similaridades entre o perfil químico de amostras da mesma espécie ou de espécies do mesmo gênero (Ayub et al., 2021; Buriani et al., 2017; Fattahi et al., 2016; Franco et al., 2021; S. G. Silva et al., 2018).

O grupo I corresponde a todas as amostras de *I. setifera*, exceto ISNOV. Os compostos com maiores pesos na formação deste grupo foram o monoterpene oxigenado Linalol, o alceno *n*-pentadecano e os sesquiterpenos (*E*)-cariofileno, espatulenol, (*E,E*)- α -farneceno, β -elemeno e pogostol. O *n*-pentadecano foi o constituinte majoritário em todas as amostras de *I. setifera*, sendo um dos principais componentes atrativos de orquídeas polinizadas por machos

de Hymenoptera (Bohman et al., 2020; Singer, 2002). (*E*)-cariofileno e β -elemeno foram descritos como voláteis atrativos para abelhas, especialmente quando os dois compostos estão combinados (Zhang et al., 2016; Zhang, 2018). A presença destes constituintes no aroma floral de *I. setifera* tende a ser consistente com a síndrome de polinização melitófito da espécie (Silva et al., 2018).

Figura 3. Análise de Componentes Principais da variação do aroma floral de *I. setifera* e *I. asarifolia* ao longo do gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019.



O grupo II corresponde a amostra ISNOV e foi caracterizado pela alta presença do hidrocarboneto sesquiterpênico α -humuleno. Variações sazonais podem afetar a produção deste volátil (Facanali et al., 2020), porém não foram encontrados estudos relacionando variações de α -humuleno com a variação de precipitação. Além disto, o grupo II é formado apenas pela amostra do mês de novembro de *I. setifera* (ISNOV), isolado das amostras de dezembro e outubro. Isto implica que a composição do aroma floral da espécie provavelmente não variou de acordo com o gradiente sazonal. Dados de umidade e temperatura não variaram ao longo do gradiente, enquanto os dados de precipitação e insolação não justificam a formação deste grupo. Desta forma, há a possibilidade de que outro fator ambiental poderia

estar relacionado com a divergência da composição do aroma floral da amostra de novembro de *I. setifera* em relação aos demais meses.

Enquanto isso, o grupo III correspondeu a amostra IAAGO e foi caracterizado pela presença de *n*-octadecanol. Esta amostra formou um grupo distante das amostras dos meses seguintes, principalmente das amostras dos meses de novembro e dezembro. De acordo com os dados do INMET, agosto foi o mês menos chuvoso do gradiente sazonal (4,93 mm) e novembro (10,57 mm) e dezembro (11,13 mm) foram os mais chuvosos. Tal resultado indica que, possivelmente, houve variação no aroma floral de *I. asarifolia* de acordo com o gradiente sazonal. Contudo, não há estudos indicando a relação entre sazonalidade e a concentração do *n*-Octadecanol nos voláteis de plantas. No entanto, há registro de variação sazonal deste composto no odor produzido por certas aves (Soini et al., 2006).

O grupo IV correspondeu a todas as amostras de *I. asarifolia*, exceto IAAGO. Os compostos com maiores pesos para a formação deste grupo foram os sesquiterpenos biciclogermacreno, δ -elemeno, δ -cadineno, β -copaeno, α -copaeno, germacreno D e os alcanos *n*-heneicosano, *n*-tricosano e *n*-tetracosano.

Não há estudos indicando uma relação direta entre a produção destes componentes com variações de precipitação ou insolação, fatores-chave do gradiente sazonal estudado. Contudo, vários destes voláteis estão relacionados à atração de polinizadores, que por sua vez são influenciados pelas mudanças de pluviosidade (Lawson e Rands, 2019; Mukherjee et al., 2019).

Germacreno D, um dos componentes majoritários do aroma floral de *I. asarifolia*, está possivelmente relacionado com a atração de polinizadores em algumas espécies melitófitas (Nieuwenhuizen et al., 2009), o que condiz com a síndrome de polinização de *I. asarifolia*. Em contraste, outros compostos abundantes no aroma floral de *I. asarifolia*, como Biciclogermacreno e δ -Elemeno, já se mostraram ser menos atrativos a polinizadores em outras espécies de plantas melitófitas (Benelli et al., 2017), e o α -copaeno pode estar relacionado a estratégias de atração não de abelhas, mas sim de moscas para polinização (Nishida et al., 2000).

Com base nesses resultados, foi observado que *I. setifera* e *I. asarifolia* possuem diferentes perfis químicos. A composição do aroma floral de *I. asarifolia* pode ter sido influenciado pelo gradiente sazonal, já *I. setifera* não mostrou uma relação clara entre a composição química de seu aroma e a variação de pluviosidade.

A variação no aroma floral de *I. asarifolia*, mais especificamente o aumento na concentração do germacreno D, biciclogermacreno, δ -elemeno e α -copaeno nos meses mais chuvosos, pode estar relacionada a uma estratégia de atração de uma nova guilda de polinizadores mais presente neste período, como abelhas da estação chuvosa e moscas.

Tabela 4. Constituintes e suas porcentagens identificados nos aromas florais extraídos de *I. setifera* e *I. asarifolia* ao longo do gradiente sazonal de agosto a dezembro de 2019.

N°	Constituintes	<i>Ipomoea setifera</i>						<i>Ipomoea asarifolia</i>					
		RI _(C)	RI _(L)	ISAGO	ISSEP	ISOCT	ISNOV	ISDEC	IAAGO	IASEP	IAOCT	IANOV	IADEC
1	Acetate de hex-(3Z)-enyl	1006	1004						0.18		0.32	0.28	
2	Fenilacetaldeído	1038	1036			0.41	0.68					0.31	
3	Linalol	1098	1095	0.45	0.56	1.53	2.19		0.22	0.15	0.29	0.32	0.31
4	<i>n</i> -Undecano	1102	1100			0.08			0.19				
5	Nona-(2E,6Z)-dienal	1151	1150		0.33	0.36	0.26						
6	α -Terpineol	1187	1186			0.09	0.11						
7	Theaspirano	1295	1299							0.15	0.21	0.27	0.17
8	<i>p</i> -vinyl-Guaiacol	1310	1309									0.06	
9	δ -Elemeno	1336	1335		0.13	0.31	0.32		0.83	1.10	2.77	2.05	1.95
10	α -Copaeno	1374	1374			0.04			0.93	1.71	2.29	2.64	1.95
11	β -Cubebeno	1389	1387								0.23	0.31	
12	β -Elemeno	1391	1389	2.78	3.38	5.62	4.46	2.54		0.04	6.10	0.27	1.31
13	Cipereno	1397	1398			0.05	0.02					0.16	0.22
14	<i>n</i> -Tetradecano	1400	1400		0.15	0.13	0.08						0.10
15	Metil eugenol	1403	1403			0.20	0.67				0.06	0.17	
16	(<i>E</i>)-Cariofileno	1418	1417	32.93	29.40	31.99	35.84	30.90	16.00	22.85	23.59	26.32	31.40
17	β -Copaeno	1428	1430			0.04			0.17	0.50	0.77	1.01	0.79
18	γ -Elemeno	1433	1434			0.31	0.22						
19	(<i>Z</i>)-Muurolo-3,5-dieno	1443	1448									0.18	
20	α -Humuleno	1452	1452	2.60	4.14	5.69	6.17	2.20	1.15	2.70	3.24	3.94	3.98

21	γ -Muuroleno	1476	1478							0.10	0.24		
22	Germacreno D	1480	1484	0.41	1.55	3.06	2.76	0.21	22.57	17.45	20.96	23.99	28.21
23	Biciclogermacreno	1496	1500						1.81	2.39	4.41	4.19	3.92
24	<i>n</i> -Pentadecano	1499	1500	53.99	57.96	45.80	35.13	64.15	29.04	47.79	32.05	23.30	16.54
25	(<i>E,E</i>)- α -Farneceno	1508	1505	0.74	1.17	2.81	2.55					0.12	
26	(<i>E</i>)-Cadina-1,4-dieno	1523	1533			0.09							
27	δ -Cadineno	1523	1522						0.84	1.71	1.84	3.20	1.49
28	Espatuleno	1577	1577				1.05						
29	α -Cadinol	1654	1652									0.15	
30	Pogostol	1654	1651				2.39						
31	<i>n</i> -Heptadecano	1699	1700		0.09	0.04							
32	Benzoato de benzil	1757	1759				0.43					0.15	
33	Metil hexadecanoato	1925	1921									0.25	
34	<i>n</i> -Octadecanol	2083	2077	1.00					1.29				
35	<i>n</i> -Heneicosano	2099	2100		0.23	0.15	0.23		0.35	0.34	0.06	0.67	0.31
36	<i>n</i> -Tricosano	2299	2300	0.92	0.34	0.32	0.63		3.26	0.31	0.22	1.53	0.58
37	<i>n</i> -Tetracosano	2399	2400						6.16				
	Alcanos			54.91	59.1	46.88	36.33	64.15	39.18	48.44	32.65	25.88	17.43
	Monoterpenos oxigenados			0.45	0.56	1.62	2.30		0.22	0.15	0.29	0.32	0.31
	Hidrocarbonetos sesquiterpênicos e sesquiterpenos oxigenados			39.46	39.77	50.01	55.78	35.85	44.3	50.45	66.3	68.77	75.22
	Outros			1.00		0.61	1.78		1.29	0.15	0.27	1.21	0.17
	Total			95.82	99.43	99.12	96.19	100	84.99	99.19	99.51	96.18	93.13

RI_(c): Índice de retenção calculado utilizando um a solução parâmetro de *n*-alcanos (C8-C40) em coluna DB5-MS.

RI_(L): Índice de retenção da literatura (Adams, 2007).

3.4 Conclusão

Neste estudo foram observadas variações na composição do aroma floral de ambas espécies de *Ipomoea*. Contudo, nenhuma relação entre a variação do perfil aromático de *I. setifera* e o gradiente sazonal foi encontrada. Porém, foi observado que o aroma floral de *I. asarifolia* possivelmente variou de acordo com o gradiente sazonal, com uma maior divergência entre a amostra do mês mais seco (agosto) e as amostras dos meses mais chuvosos (novembro e dezembro).

Estudos anteriores mostraram que alguns componentes químicos identificados nos aromas florais de *I. setifera* e *I. asarifolia* estão relacionados à polinização em outras espécies. Há possibilidade de que o germacreno D, biciclogermacreno, δ -elemeno e α -copaeno tenham um papel ecológico, atraindo uma guilda específica de polinizadores típica da estação chuvosa, tendo estes constituintes apresentado maiores concentrações no aroma floral de *I. asarifolia* nos meses mais chuvosos.

Estudos posteriores se fazem necessários para confirmar a dinâmica do relacionamento entre o aroma floral destas espécies, o gradiente sazonal e como estes fatores afetam a relação planta-polinizador.

3.5 Referências

- Adams, R.P., 2007. Identification of Essential Oil components by Gas Chromatography/ Mass Spectrometry, 4 ed. ed. Allured Publishing Corporation, Carol Stream, Illinois.
- Almeida, R.P.S., Arruda, F. V., Silva, D.P., Coelho, B.W.T., 2019. Bees (hymenoptera, apoidea) in an ecotonal Cerrado-Amazon region in Brazil. *Sociobiology* 66, 457–466. <https://doi.org/10.13102/sociobiology.v66i3.3463>
- Assad, Y. O. H., Torto, B., Hassanali, A., Njagi, P. G. N., Bashir, N. H. H., & Mahamat, H. 1997. Seasonal variation in the essential oil composition of *Commiphora quadricincta* and its effect on the maturation of immature adults of the desert locust, *Schistocerca gregaria*. *Phytochemistry*, 44(5), 833–841. doi:10.1016/s0031-9422(96)00559-6
- Austin, D.F., 2004. Convolvulaceae, in: Smith, N.P., Mori, S.A., Henderson, A., Stevenson, D.W., Heald, S. V (Eds.), *Flowering Plants of the Neotropics*. Princeton University Press, Princeton, pp. 113–115.
- Austin, D.F., Bianchini, R.S., 1998. Additions and corrections in American *Ipomoea* (Convolvulaceae). *Taxon*. <https://doi.org/10.2307/1224188>
- Austin, D.F., Cavalcante, P.B., 1982. Convolvuláceas da Amazônia. *Publicações Avulsas do Mus. Para. Emílio Goeldi* 36, 5–134.
- Ayub, H., Ahmad, A., Amir, R.M., Irshad, G., 2021. Multivariate analysis of peach quality treated with essential oil coatings. *J. Food Process. Preserv.* 45. <https://doi.org/10.1111/jfpp.15083>

- Barman, M., Mitra, A., 2019. Temporal relationship between emitted and endogenous floral scent volatiles in summer- and winter-blooming *Jasminum* species. *Physiol. Plant.* 166, 946–959. <https://doi.org/10.1111/ppl.12849>
- Bell, W.J., Cardé, R.T., 2013. *Chemical Ecology of Insects*, 1st ed. Springer.
- Benelli, G., Canale, A., Romano, D., Flamini, G., Tavarini, S., Martini, A., Ascricchi, R., Conte, G., Mele, M., Angelini, L.G., 2017. Flower scent bouquet variation and bee pollinator visits in *Stevia rebaudiana* Bertoni (Asteraceae), a source of natural sweeteners. *Arthropod. Plant. Interact.* 11, 381–388. <https://doi.org/10.1007/s11829-016-9488-y>
- Bohman, B., Weinstein, A.M., Mozuraitis, R., Flematti, G.R., Borg-Karlson, A.-K., 2020. Identification of (Z)-8-Heptadecene and n-Pentadecane as Electrophysiologically Active Compounds in *Ophrys insectifera* and Its *Argogorytes* Pollinator. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 620. <https://doi.org/10.3390/ijms21020620>
- Buriani, A., Fortinguerra, S., Sorrenti, V., Dall'Acqua, S., Innocenti, G., Montopoli, M., Gabbia, D., Carrara, M., 2017. Human Adenocarcinoma Cell Line Sensitivity to Essential Oil Phytocomplexes from *Pistacia* Species: a Multivariate Approach. *Molecules* 22, 1336. <https://doi.org/10.3390/molecules22081336>
- Campbell, A.J., Leandro, R., Gomes, C., Chaves Da Silva, K., Andrés, F., Contrera, L., León, F.A., 2019. Temporal variation in homing ability of the neotropical stingless bee *Scaptotrigona aff. postica* (Hymenoptera: Apidae: Meliponini). *Apidologie* 50, 720–732. <https://doi.org/10.1007/s13592>
- Carvalho, F.K. de L., Dantas, A.F.M., Riet-Correa, F., Pires, J.P.S., Silva, F.O.R., 2014. Intoxicação por *Ipomoea asarifolia* em bovinos e ovinos no Rio Grande do Norte. *Pesqui. Veterinária Bras.* <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2014001100006>
- Chagas Junior, G.C.A., Ferreira, N.R., Andrade, E.H. de A., Nascimento, L.D. do, Siqueira, F.C. de, Lopes, A.S., 2021. Profile of Volatile Compounds of On-Farm Fermented and Dried Cocoa Beans Inoculated with *Saccharomyces cerevisiae* KY794742 and *Pichia kudriavzevii* KY794725. *Molecules* 26. <https://doi.org/10.3390/molecules26020344>
- Costa, A.M.D., De Souza, D.P.M., Cavalcante, T.V., De Araújo, V.L., Ramos, A.T., Maruo, V.M., 2011. Plantas tóxicas de interesse pecuário em região de ecótono amazônia e cerrado. parte ii: araguaína, norte do Tocantins. *Acta Vet. Bras.*
- da Silva Júnior, O.S., Franco, C. de J.P., de Moraes, A.A.B., Cruz, J.N., da Costa, K.S., do Nascimento, L.D., Andrade, E.H. de A., 2021. In silico analyses of toxicity of the major constituents of essential oils from two *Ipomoea* L. species. *Toxicon* 195, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.02.015>
- de Oliveira, M.S., Cruz, J.N., Ferreira, O.O., Pereira, D.S., Pereira, N.S., Oliveira, M.E.C., Venturieri, G.C., Guilhon, G.M.S.P., Souza Filho, A.P. da S., Andrade, E.H. de A., 2021. Chemical Composition of Volatile Compounds in *Apis mellifera* Propolis from the Northeast Region of Pará State, Brazil. *Molecules* 26, 3462. <https://doi.org/10.3390/molecules26113462>
- Delgado Júnior, G.C., Buril, M.T., Alves, M., 2014. *Convolvulaceae* do Parque Nacional do Catimbau, Pernambuco, Brasil. *Rodriguésia* 65, 425–442.
- Facanali, R., Marques, M.O.M., Hantao, L.W., 2020. Metabolic Profiling of *Varronia curassavica* Jacq. Terpenoids by Flow Modulated Two-Dimensional Gas Chromatography Coupled to Mass Spectrometry. *Separations* 7, 18. <https://doi.org/10.3390/separations7010018>

- Fattahi, B., Nazeri, V., Kalantari, S., Bonfill, M., Fattahi, M., 2016. Essential oil variation in wild-growing populations of *Salvia reuterana* Boiss. collected from Iran: Using GC–MS and multivariate analysis. *Ind. Crops Prod.* 81, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.11.061>
- Fernandes, S.R., Ferreira, H.D., Sá, S. de, Borges, L.L., Tresvenzol, L.M.F., Ferri, P.H., Santos, P.A. dos, Paula, J.R., Fiuza, T.S., 2017. Chemical composition and seasonal variation of the volatile oils from *Trembleya phlogiformis* leaves. *Rev. Bras. Farmacogn.* 27, 419–425. <https://doi.org/10.1016/J.BJP.2017.03.003>
- Franco, C. de J.P., Ferreira, O.O., Antônio Barbosa de Moraes, Â., Varela, E.L.P., Nascimento, L.D. do, Percário, S., de Oliveira, M.S., Andrade, E.H. de A., 2021. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oils from *Eugenia patrisii* Vahl, *E. puniceifolia* (Kunth) DC., and *Myrcia tomentosa* (Aubl.) DC., Leaf of Family Myrtaceae. *Molecules* 26, 3292. <https://doi.org/10.3390/molecules26113292>
- Gaspar, D.P., Chagas Junior, G.C.A., de Aguiar Andrade, E.H., Nascimento, L.D. do, Chisté, R.C., Ferreira, N.R., Martins, L.H. da S., Lopes, A.S., 2021. How Climatic Seasons of the Amazon Biome Affect the Aromatic and Bioactive Profiles of Fermented and Dried Cocoa Beans? *Molecules* 26, 3759. <https://doi.org/10.3390/molecules26133759>
- GBIF, 2021a. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. [WWW Document]. URL <https://www.gbif.org/species/2928595> (accessed 7.26.21).
- GBIF, 2021b. *Ipomoea setifera* Poir. [WWW Document]. URL <https://www.gbif.org/species/2928636> (accessed 7.26.21).
- Huete, A.R., Didan, K., Shimabukuro, Y.E., Ratana, P., Saleska, S.R., Hutyrá, L.R., Yang, W., Nemani, R.R., Myneni, R., 2006. Amazon rainforests green-up with sunlight in dry season. *Geophys. Res. Lett.* 33, 6405. <https://doi.org/10.1029/2005GL025583>
- INMET, I.N. de M., 2021. Tabela de Dados das Estações (Convencionais): BELEM (82191). [WWW Document]. URL <https://tempo.inmet.gov.br/TabelaEstacoes/>. (accessed 6.21.21).
- Jakobsen, H., Olsen, C., 1994. Influence of climatic factors on emission of flower volatiles in situ. *Planta* 192, 365–371. <https://doi.org/10.1007/BF00198572>
- Khaled, J.M., Alharbi, N.S., Kadaikunnan, S., Alobaidi, A.S., Al-Anbr, M.N., Gopinath, K., Aurmugam, A., Govindarajan, M., Benelli, G., 2017. Green Synthesis of Ag Nanoparticles with Anti-bacterial Activity Using the Leaf Extract of an African Medicinal Plant, *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae). *J. Clust. Sci.* 28, 3009–3019. <https://doi.org/10.1007/s10876-017-1271-4>
- Kiill, L.H.P., Ranga, N.T., 2003. Ecologia da polinização de *Ipomoea asarifolia* (Ders.) Roem. & Schult. (Convolvulaceae) na região semi-árida de Pernambuco. *Acta Bot. Brasilica* 17, 355–362. <https://doi.org/10.1590/S0102-33062003000300003>
- Kissmann, K.G., Groth, D., 1992. Plantas infestantes e nocivas. BASF, São Paulo.
- Lawson, D.A., Rands, S.A., 2019. The effects of rainfall on plant–pollinator interactions. *Arthropod. Plant. Interact.* 13, 561–569. <https://doi.org/10.1007/s11829-019-09686-z>
- Lorenzi, H., 2014. Manual de identificação e controle de plantas daninhas: plantio direto e convencional., 7ed ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum.
- Maia, J.G.S., Andrade, E.H.A., 2009. Database of the amazon aromatic plants and their essential oils. *Quim. Nova* 32, 595–622. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300006>

- Mondello, L., 2011. Flavors and fragrances of natural and synthetic compounds, Mass Spectral Database, FFNSC 2. ed. John Wiley & Sons Inc, New York.
- Mukherjee, R., Deb, R., Devy, S.M., 2019. Diversity matters: Effects of density compensation in pollination service during rainfall shift. *Ecol. Evol.* 9, 9701–9711. <https://doi.org/10.1002/ece3.5500>
- Myneni, R.B., Yang, W., Nemani, R.R., 2007. Large seasonal swings in leaf area of Amazon rainforests contributed new reagents/ analytic tools; W. PNAS.
- Nascimento, L.D. do, Silva, S.G., Cascaes, M.M., Costa, K.S. da, Figueiredo, P.L.B., Costa, C.M.L., Andrade, E.H. de A., de Faria, L.J.G., 2021. Drying Effects on Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Lippia thymoides* Essential Oil, a Natural Source of Thymol. *Molecules* 26, 2621. <https://doi.org/10.3390/molecules26092621>
- Nieuwenhuizen, N.J., Wang, M.Y., Matich, A.J., Green, S.A., Chen, X., Yauk, Y.-K., Beuning, L.L., Nagegowda, D.A., Dudareva, N., Atkinson, R.G., 2009. Two terpene synthases are responsible for the major sesquiterpenes emitted from the flowers of kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *J. Exp. Bot.* 60, 3203–3219. <https://doi.org/10.1093/jxb/erp162>
- Nishida, R., Shelly, T.E., Whittier, T.S., Kaneshiro, K.Y., 2000. α -Copaene, A Potential Rendezvous Cue for the Mediterranean Fruit Fly, *Ceratitis Capitata*? *J. Chem. Ecol.* 26, 87–100. <https://doi.org/10.1023/A:1005489411397>
- Paul, I., Bhadoria, P.B.S., Mitra, A., 2020. Seasonal and diel variations in scent composition of ephemeral *Murraya paniculata* (Linn.) Jack flowers are contributed by separate volatile components. *Biochem. Syst. Ecol.* 89. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104004>
- Picherky, E., 2004. Plant Scents: What we perceive as a fragrant perfume is actually a sophisticated tool used by plants to entice pollinators, discourage microbes and fend off predators on JSTOR. *Am. Sci.* 92, 514–521.
- Pichersky, E., Gershenzon, J., 2002. The formation and function of plant volatiles: Perfumes for pollinator attraction and defense. *Curr. Opin. Plant Biol.* [https://doi.org/10.1016/S1369-5266\(02\)00251-0](https://doi.org/10.1016/S1369-5266(02)00251-0)
- Plants of the World Online, 2020a. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. [WWW Document]. URL <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:268434-1> (accessed 7.26.21).
- Plants of the World Online, 2020b. *Ipomoea setifera* Poir. [WWW Document]. URL <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:269793-1> (accessed 7.26.21).
- Ramos, J.R.Á., Almeida, A.M.F. de, Duarte, J.F. dos S., Costi, J., Marques, W.C., 2018. INFLUÊNCIA DE FENÔMENOS ATMOSFÉRICO-OCEÂNICOS NO ÍNDICE DE PRECIPITAÇÃO TOTAL DA REGIÃO INTERTROPICAL AMAZÔNICA, in: VII Simpósio de Estudos e Pesquisas Em Ciências Ambientais Na Amazônia.
- Rapparini, F., Baraldi, R., Facini, O., 2001. Seasonal variation of monoterpene emission from *Malus domestica* and *Prunus avium*. *Phytochemistry* 57, 681–687. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00124-8)
- Santana de Oliveira, M., Pereira da Silva, V.M., Cantão Freitas, L., Gomes Silva, S., Nevez Cruz, J., Aguiar Andrade, E.H., 2021. Extraction Yield, Chemical Composition, Preliminary Toxicity of

- Bignonia nocturna* (Bignoniaceae) Essential Oil and in Silico Evaluation of the Interaction. Chem. Biodivers. cbdv.202000982. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000982>
- Schlising, R.A., 1970. Sequence and Timing of Bee Foraging in Flowers of *Ipomoea* and *Aniseia* (Convolvulaceae). Ecology 51, 1061–1067. <https://doi.org/10.2307/1933634>
- da Silva Júnior, O.S., Franco, C.J.P., de Moraes, A.A.B., Cruz J.N., da Costa, K.S., do Nascimento, L.D., Andrade, E.H.A. In silico analyses of toxicity of the major constituents of essential oils from two *Ipomoea* L. species. Toxicon. 2021 May;195:111-118. doi: 10.1016/j.toxicon.2021.02.015. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667485.
- Silva, C.E., Giannini, T., Watanabe, M., Brito, R., 2018. Sistemas de polinização nas cangas de Carajás. Belém. <https://doi.org/10.29223/PROD.TEC.ITV.DS.2018.13.Silva>
- Silva, S.G., Figueiredo, P.L.B., Nascimento, L.D., da Costa, W.A., Maia, J.G.S., Andrade, E.H.A., 2018. Planting and seasonal and circadian evaluation of a thymol-type oil from *Lippia thymoides* Mart. & Schauer. Chem. Cent. J. 12, 113. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0484-4>
- Simão-Bianchini, R., 2002. Importância econômica de Convolvulaceae no Brasil. Imprensa Universitária, Recife.
- Simão-Bianchini, R., Pirani, J.R., 1997. Flora da Serra do Cipó, Minas Gerais: Convolvulaceae. Bol. Botânica 16, 125. <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9052.v16i0p125-149>
- Singer, R.B., 2002. The Pollination Mechanism in *Trigonidium obtusum* Lindl (Orchidaceae: Maxillariinae): Sexual Mimicry and Trap-flowers. Ann. Bot. 89, 157–163. <https://doi.org/10.1093/aob/mcf021>
- Soini, H.A., Schrock, S.E., Bruce, K.E., Wiesler, D., Ketterson, E.D., Novotny, M. V., 2006. Seasonal Variation in Volatile Compound Profiles of Preen Gland Secretions of the Dark-eyed Junco (*Junco hyemalis*). J. Chem. Ecol. 33, 183–198. <https://doi.org/10.1007/s10886-006-9210-0>
- Souza, E.B. de, Lopes, M.N.G., Rocha, E.J.P. da, Souza, J.R.S. de, Cunha, A.C. da, Silva, R.R. da, Ferreira, D.B.S., Santos, D.M., Carmo, A.M.C. do, Sousa, J.R.A. de, Guimarães, P.L., Mota, M.A.S. da, Makino, M., Senna, R.C., Sousa, A.M.L., Mota, G. V., Kuhn, P.A.F., Souza, P.F. de S., Vitorino, M.I., 2009. Precipitação sazonal sobre a Amazônia oriental no período chuvoso: observações e simulações regionais com o RegCM3. Rev. Bras. Meteorol. 24, 111–124. <https://doi.org/10.1590/S0102-77862009000200001>
- Srisuwan, S., Sihachakr, D., Siljak-Yakovlev, S., 2006. The origin and evolution of sweet potato (*Ipomoea batatas* Lam.) and its wild relatives through the cytogenetic approaches. Plant Sci. 171, 424–433. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2006.05.007>
- Staples, G.W., Austin, D.F., Simão-Bianchini, R., 2012. Disposition of the names published by A. Peter in Convolvulaceae. Taxon 61, 671–679. <https://doi.org/10.1002/tax.613016>
- Stefanović, S., Austin, D.F., Olmstead, R.G., 2003. Classification of Convolvulaceae: A Phylogenetic Approach. Syst. Bot. 28, 791–806. <https://doi.org/10.1043/02-45.1>
- Stefanović, S., Krueger, L., Olmstead, R.G., 2002. Monophyly of the convolvulaceae and circumscription of their major lineages based on DNA sequences of multiple chloroplast loci. Am. J. Bot. 89, 1510–1522. <https://doi.org/10.3732/ajb.89.9.1510>
- Syamsudin, T.S., Hafisah, H., Iriawati, I., 2019. Data set on volatile compound of coffee flowers at different annual rainfall. Data Br. 26, 104418. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104418>

- Terry, I., Moore, C.J., Walter, G.H., Forster, P.I., Roemer, R.B., Donaldson, J.D., Machin, P.J., 2004. Association of cone thermogenesis and volatiles with pollinator specificity in *Macrozamia* cycads. *Plant Syst. Evol.* 243, 233–247. <https://doi.org/10.1007/s00606-003-0087-x>
- Tropicos, 2020a. *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult. [WWW Document]. URL <http://legacy.tropicos.org/Name/8500041?tab=distribution>. (accessed 6.21.21).
- Tropicos, 2020b. *Ipomoea setifera* [WWW Document]. URL <https://www.tropicos.org/name/8500465> (accessed 7.26.21).
- Vallat, A., Gu, H., Dorn, S., 2005. How rainfall, relative humidity and temperature influence volatile emissions from apple trees in situ. *Phytochemistry* 66, 1540–1550. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.04.038>
- Wilkin, P., 1999. A morphological cladistic analysis of the Ipomoeae (Convolvulaceae). *Kew Bull.* 54, 853–876. <https://doi.org/10.2307/4111164>
- Wood, J.R.I., Muñoz-Rodríguez, P., Williams, B.R.M., Scotland, R.W., 2020. A foundation monograph of *ipomoea* (convolvulaceae) in the new world. *PhytoKeys* 143, 1–823. <https://doi.org/10.3897/PHYTOKEYS.143.32821>

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estes estudos relataram pela primeira vez a composição do óleo essencial das folhas e do aroma floral de *I. asarifolia* e *I. setifera*. Da mesma forma como foram realizadas as primeiras análises farmacocinéticas e *in silico* de constituintes dos OEs das folhas e a análises de sazonalidade do perfil aromático de suas flores.

Através de análises computacionais, foram indicados possíveis candidatos entre os constituintes dos óleos essenciais, responsáveis pela toxicidade das folhas destas convolvuláceas. Em especial, o óxido de cariofileno como candidato à indução de toxicidade no OE de *I. setifera* e o derivado de fitol no OE de *I. asarifolia*. Este derivado de fitol apresentou uma maior concentração na estação seca, período em que as folhas de *I. asarifolia* apresentam maior toxicidade.

O aroma floral de ambas espécies apresentou variação durante o gradiente sazonal. Porém apenas *I. asarifolia* demonstrou possuir relação entre a variação do seu perfil aromático e as mudanças de precipitação do gradiente estudado. Germacreno D, biciclogermacreno e δ -elemeno e α -copaeno apresentaram aumento significativo de concentração nos meses mais chuvosos. Estes compostos podem ter um papel ecológico para atração de polinizadores específicos da estação chuvosa, como moscas e abelhas desta estação.

Estudos posteriores se fazem necessários para confirmar a toxicidade dos óleos essenciais de *I. setifera* e *I. asarifolia*, preferencialmente com testes *in vivo*, assim como estudos para esclarecer a dinâmica do relacionamento entre o aroma floral destas espécies, o gradiente sazonal e como estes fatores afetam a relação planta-polinizador.

5. REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, J. A. S.; RIET-CORREA, F.; MEDEIROS, R. M. T.; SOARES, M. P.; OLIVEIRA, D. M.; CARVALHO, F. K. L. **Intoxicação experimental por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em caprinos e ovinos.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 28(10):488-494. Outubro, 2008.
- AUSTIN, D. F.; BIANCHINI, R. S. **Additions and corrections in America *Ipomoea* (Convolvulaceae).** *Taxon*, v. 47, p. 833-838, 1998.
- AUSTIN, D.F.; CAVALCANTE, P. B. **Convolvuláceas da Amazônia.** Belém, *Museu Paraense Emílio Goeldi* 36: 134. 1982.
- BARBOSA, J.D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DUARTE, M.D.; PEIXOTO, P. V.; TOKARNIA, C. H. **Intoxicação experimental e natural por *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) em búfalos e outros ruminantes.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.25, n.4, p.231-234, 2005.
- BARMAN, M., MITRA, A., 2019. **Temporal relationship between emitted and endogenous floral scent volatiles in summer- and winter-blooming *Jasminum* species.** *Physiol. Plant.* 166, 946–959. <https://doi.org/10.1111/ppl.12849>
- CARVALHO, F K. L.; DANTAS, A. F. M.; RIET-CORREA, F.; PIRES, J. P. S.; SILVA, F. O. R. **Intoxicação por *Ipomoea asarifolia* em bovinos e ovinos no Rio Grande do Norte.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 11, p. 1073-1076, Nov. 2014.
- 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 ecótopo Amazônia e cerrado. Parte II: Araguaína, norte do Tocantins.** *Acta Veterinária Brasileira*, v.5, p. 317-324, 2011.
- DEHGHANI, B.R., 2019. **Study of Essential Oil Compounds from Three Iranian *Artemisia* Species and the Implications on Livestock Grazing Behavior.** *ECOPERSIA* 7, 155–160.
- DOBSON, H. E. M. **Floral volatiles in insect biology.** *In* Insect-plant interactions, E. A. Bernays (ed.). CRC, London. p. 47-81. 1994.
- FARHAT, G.N., AFFARA, N.I., GALI-MUHTASIB, H.U., 2001. **Seasonal changes in the composition of the essential oil extract of East Mediterranean sage (*Salvia libanotica*) and its toxicity in mice.** *Toxicon* 39, 1601–1605. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(01\)00143-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00143-X)
- FERNANDES, S.R., FERREIRA, H.D., SÁ, S. DE, BORGES, L.L., TRESVENZOL, L.M.F., FERRI, P.H., SANTOS, P.A. DOS, PAULA, J.R., FIUZA, T.S., 2017. **Chemical**

composition and seasonal variation of the volatile oils from *Trembleya phlogiformis* leaves. *Rev. Bras. Farmacogn.* 27, 419–425. <https://doi.org/10.1016/J.BJP.2017.03.003>

FREITAS, F. J. C.; LIMA, J. M.; GAMELEIRA, J. S.; COSTA, A. L. F.; CÂMARA, A. C. L.; SOTO-BLANCO, B. **Surto de Intoxicação por *Ipomoea asarifolia* (Salsa) em cordeiros e cabritos lactentes.** *Vet e Zootec.* 18 (4 supl.3):548. 2011.

GASPAR, D.P., CHAGAS JUNIOR, G.C.A., DE AGUIAR ANDRADE, E.H., NASCIMENTO, L.D. DO, CHISTÉ, R.C., FERREIRA, N.R., MARTINS, L.H. DA S., LOPES, A.S., 2021. **How Climatic Seasons of the Amazon Biome Affect the Aromatic and Bioactive Profiles of Fermented and Dried Cocoa Beans?** *Molecules* 26, 3759. <https://doi.org/10.3390/molecules26133759>

GRAJALES-CONESA, J.; MELÉNDEZ-RAMIREZ, V.; CRUZ, L. **Floral scents and their interaction with insect pollinators.** *Revista Mexicana de Biodiversidad.* 82. p 1356-1367. 2011.

IZUMI, E.; UEDA-NAKAMURA, T.; VEIGA, V. F.; PINTO, A. C.; NAKAMURA, C. V. **Terpenes from *Copaifera* Demonstrated in Vitro Antiparasitic and Synergic Activity.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(7), 2994–3001. 2012. doi:10.1021/jm201451h

JAKOBSEN, H., OLSEN, C., 1994. **Influence of climatic factors on emission of flower volatiles in situ.** *Planta* 192, 365–371. <https://doi.org/10.1007/BF00198572>

MEDEIROS, R. M. T.; BARBOSA, R. C.; RIET-CORREA, F.; LIMA, E. F.; TABOSA, I. M.; BARROS, S. S.; *et al.* **Tremorgenic syndrome in goats caused by *Ipomoea asarifolia* in Northeastern Brazil.** *Toxicon.* 41: 933- 935. 2003.

MITCHELL, T. C.; WILLIAMS, B. R.; WOOD, J. R.; HARRIS, D. J.; SCOTLAND, R. W.; CARINE, M. A. **How the temperate world was colonized by bindweeds: biogeography of the Convolvuleae (Convolvulaceae).** *BMC Evolutionary Biology* 16: 1-12. 2016.

KIILL, L. H. P.; SIMÃO-BIANCHINI, R. **Biologia reprodutiva e polinização de *Jacquemontia nodiflora* (Desr.) G. Don (Convolvulaceae) em Caatinga na região de Petrolina, PE, Brasil.** *Hoehnea* 38(4): 511-520, 2 tab., 3 fig., 2011.

KIILL, L. H. P.; RANGA, N. T. **Ecologia da polinização de *Ipomoea asarifolia* (Ders.) Roem. & Schult. (Convolvulaceae) na região semi-árida de Pernambuco.** *Acta Bot. Bras.* [online]. 2003, vol.17, n.3 [cited 2019-10-02], pp.355-362. ISSN 0102-3306. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-33062003000300003>.

KIM, S.; YOON, J.; BAECK, S.; LEE, S.; AHN, Y.; KWON, H. **Toxicity and synergic repellency of plant essential oil mixtures with vanillin against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae).** *J Med Entomol.* 49:876–885. 2012. doi: 10.1603/ME11127.

- KNUDSEN, J. T.; TOLLSTEN, L. **Trends in floral scent chemistry in pollination syndromes: floral scent composition in moth-pollinated taxa.** *Botanical Journal of the Linnean Society* 113: 263-284. 1993.
- MOORE, B. D.; JOHNSON, S. N. **Get Tough, Get Toxic, or Get a Bodyguard: Identifying Candidate Traits Conferring Belowground Resistance to Herbivores in Grasses.** *Frontiers in Plant Science*, 7. 2017. doi:10.3389/fpls.2016.01925
- OOSTSTROOM, S. J.; HOOGLAND, R. D. **Convolvulaceae.** In C.G.G.J. Steenis (ed.). *Flora Malesiana* 1 (4). Noordhoff-Kolff, Djarkata, pp. 388-512. 1953.
- PACINI, E., L. VIEGI Y G. FRANCHI. 2008. **Types, evolution and significance of plant-animal interactions.** *Rendiconti Lincei* 19:75-101
- PAUL, I., BHADORIA, P.B.S., MITRA, A., 2020. **Seasonal and diel variations in scent composition of ephemeral *Murraya paniculata* (Linn.) Jack flowers are contributed by separate volatile components.** *Biochem. Syst. Ecol.* 89. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104004>
- PAZ, J. R. L.; PIGOZZO, C. M. **Guilda de visitantes florais de quatro espécies simpátricas de Convolvulaceae: composição e comportamento.** *Acta Biológica Paranaense*, [S.l.], v. 42, n. 1-4, dez. 2013a. ISSN 2236-1472. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/abpr.v42i1-4.35211>.
- PICHERSKY, E. **Plant Scents.** *American Scientist* 92:514-521. 2004.
- PINHEIRO, P. F.; COSTA, A. V.; ALVES, T. A.; GALTER, I. N.; PINHEIRO, C. A.; PEREIRA, A. F.; OLIVEIRA, C. M.; FONTES, M. M. P. **Phytotoxicity and cytotoxicity of essential oil from leaves of *Plectranthus amboinicus*, carvacrol, and thymol in plant bioassays.** *J. Agric. Food Chem.* 63 (41), 8981–8990. 2015. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03049>.
- RAGUSO, R. A. **Flowers as sensory billboards: progress towards an integrated understanding of floral advertisement.** *Current Opinion in Plant Biology* 7: 434-440. 2004.
- RAGUSO, R. A. **Wake up and smell the roses: The ecology and evolution of floral scent.** *Annual Review in Ecology, Evolution and Systematics* 39: 549-569. 2008.
- SANTOS, S. K. D.; GIMENES, M. **The efficiency of bees in pollinating ephemeral flowers of *Jacquemontia bracteosa* (Convolvulaceae).** *Iheringia, Sér. Zool.*, Porto Alegre, v. 106, e2016025, 2016.
- SCHLISING, R. A. **Sequence and Timing of Bee Foraging in Flowers of *Ipomoea* and *Aniseia* (Convolvulaceae).** *Ecology*, 51(6), 1061–1067. 1970. doi:10.2307/1933634

STAPLES, G. **Disposition of the names published by A. Peter in Convolvulaceae.** *Taxon* 61, 671–679. <https://doi.org/10.1002/tax.613016>

SYAMSUDIN, T.S., HAFSAH, H., IRIAWATI, I., 2019. **Data set on volatile compound of coffee flowers at different annual rainfall.** *Data Br.* 26, 104418. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104418>

TIMOSSO, P. C.; DURIGAN, J. C. **Convolvulaceae Management in Soybean Sown Directly Under Sugar-cane Straw.** *Planta Daninha* 24(1):91-98. 2006.

VALLAT, A., GU, H., DORN, S., 2005. **How rainfall, relative humidity and temperature influence volatile emissions from apple trees in situ.** *Phytochemistry* 66, 1540–1550. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.04.038>

Apêndice 1. Resultados farmacológicos e alertas estruturais.

Ligand	ID	Smiles	MW	logP	logD	logSw	tPSA	RotatableB	RigidB	Flexibility	HBD	HBA	HBD_HBA
1	alpha-Humulene	<chem>CC1=CCC(C)(C)C=CCC(C)=CCC1</chem>	204.35	4.55	4.88	-3.97	0	0	11	0	0	0	0
2	beta-Elemene	<chem>CC(=C)[C@@H]1CC[C@@](C)(C)C=C[C@@H](C1)C(C)=C</chem>	204.35	6.11	4.74	-4.76	0	3	9	0.25	0	0	0
3	bicyclogermacrene	<chem>CC1=CCCC(C)=C[C@H]2[C@@H](CC1)C2(C)C</chem>	204.35	4.14	4.46	-3.72	0	0	12	0	0	0	0
4	Caryophyllene oxide	<chem>C[C@@]12CC[C@@H]3[C@H](CC3(C)C)C(=C)CC[C@H]1O2</chem>	220.35	3.56	3.62	-3.45	9.23	0	15	0	0	1	1
5	Cedroxyde	<chem>CC1=CCCC2(C)OC2CCC(C)=CCC1</chem>	220.35	3.25	4.08	-3.25	9.23	0	14	0	0	1	1
6	delta-Cadinene	<chem>CC(C)[C@H]1CCC(C)=C2CCC(C)=CC12</chem>	204.35	3.8	4.4	-3.43	0	1	11	0.08	0	0	0
7	E-Caryophyllene	<chem>CC1=CCCC(=C)[C@@H]2CC(C)(C)[C@@H]2CC1</chem>	204.35	4.38	4.52	-3.87	0	0	13	0	0	0	0
8	E-Nerolidol	<chem>C=C[C@@](C)(O)CC\C=C(/C)CCC=C(C)C</chem>	222.37	4.83	4.31	-3.8	20.23	7	3	0.7	1	1	2
9	epi alpha-Bisabolol	<chem>CC(C)=CCCC(C)(O)[C@@H]1CCC(C)=CC1</chem>	222.37	4.93	3.91	-4.06	20.23	4	7	0.36	1	1	2
10	Germacrene D	<chem>CC(C)[C@@H]1CCC(C)=CCCC(=C)C=C1</chem>	204.35	4.74	4.92	-4.03	0	1	11	0.08	0	0	0

12	N-Pentadecane	CCCCCCCCCCCCCCCC	212.41	7.74	7.13	-5.24	0	12	0	1	0	0	0
13	Pentadecanal	CCCCCCCCCCCCCCCC=O	226.4	6.51	5.65	-4.49	17.07	13	1	0.93	0	1	1
14	Phytol	OC\C=C(/C)CCC[C@H](C)CCC[C@H](C)CCCC(C)C	296.53	8.19	7.04	-5.98	20.23	13	1	0.93	1	1	2
15	Safrole	C=CCc1ccc2OCOc2c1	162.19	2.96	2.7	-2.78	18.46	2	11	0.15	0	2	2
16	Phytanic acid	CC(C)CCC[C@@H](C)C CC[C@H](C)CCC[C@H](C)CC(O)=O	312.53	8.31	5.07	-6.09	40.13	14	1	0.93	1	2	3

Continuação

Ligand	ID	Rings	MaxSizeRing	NumCharges	Total Charge	HeavyAtoms	Carbon Atoms	HeteroAtoms	ratioH/C	Lipinski Violation	Solubility (mg/l)	Solubility Forecast Index	Oral Bioavailability VEBER
1	alpha-Humulene	1	11	0	0	15	15	0	0	0	3843.42	Good Solubility	Good
2	beta-Elemene	1	6	0	0	15	15	0	0	1	1753.41	Good Solubility	Good
3	bicyclogermacrene	1	11	0	0	15	15	0	0	0	4976.18	Good Solubility	Good
4	Caryophyllene oxide	1	12	0	0	16	15	1	0.07	0	7002.35	Good Solubility	Good
5	Cedroxyde	1	13	0	0	16	15	1	0.07	0	8512.59	Good Solubility	Good

6	delta-Cadinene	1	10	0	0	15	15	0	0	0	6585.45	Good Solubility	Good
7	E-Caryophyllene	1	11	0	0	15	15	0	0	0	4277.9	Good Solubility	Good
8	E-Nerolidol	0	0	0	0	16	15	1	0.07	0	4976.64	Good Solubility	Good
9	epi alpha-Bisabolol	1	6	0	0	16	15	1	0.07	0	3833.41	Good Solubility	Good
10	Germacrene D	1	10	0	0	15	15	0	0	0	3642.47	Good Solubility	Good
12	N-Pentadecane	0	0	0	0	15	15	0	0	1	1124.53	Reduced Solubility	Good
13	Pentadecanal	0	0	0	0	16	15	1	0.07	1	2548.05	Reduced Solubility	Good
14	Phytol	0	0	0	0	21	20	1	0.05	1	749.73	Reduced Solubility	Good
15	Safrole	1	9	0	0	12	10	2	0.2	0	10060.05	Good Solubility	Good
16	Phytanic acid	0	0	1	-1	22	20	2	0.1	1	708.73	Reduced Solubility	Good

Continuação

Ligand	ID	Oral_Bioavailability_EGAN	TrafficLig	4_400	3_75	Phospholipidosis	Fsp3	StereoCenters	PPI_Friendly	Functional_Group	PAINS_Filter_A	Result	Alert
1	alpha-Humulene	Good	1	good	bad	NonInduc	0.6	0	Not	No	0	Accepted	

					er			Computed					
2	beta-Elemene	Good	2	good	bad	NonInducer	0.6	3	Not Computed	Yes	0	Rejected	Low_Risk_halo_alkene,LogP
3	bicyclogermacrene	Good	1	good	bad	NonInducer	0.73	2	Not Computed	No	0	Accepted	
4	Caryophyllene oxide	Good	1	good	bad	NonInducer	0.87	4	Not Computed	Yes	0	Rejected	High_Risk_epoxide
5	Cedroxyde	Good	1	good	bad	NonInducer	0.73	2	Not Computed	Yes	0	Rejected	High_Risk_epoxide
6	delta-Cadinene	Good	1	good	bad	NonInducer	0.73	2	Not Computed	No	0	Accepted	
7	E-Caryophyllene	Good	1	good	bad	NonInducer	0.73	2	Not Computed	No	0	Accepted	
8	E-Nerolidol	Good	1	good	bad	NonInducer	0.6	1	Not Computed	Yes	0	Intermediate	Low_Risk_halo_alkene
9	epi alpha-Bisabolol	Good	1	good	bad	NonInducer	0.73	2	Not Computed	No	0	Accepted	
10	Germacrene D	Good	1	good	bad	NonInducer	0.6	1	Not Computed	No	0	Accepted	
12	N-Pentadecane	Good	4	good	bad	NonInducer	1	0	Not Computed	Yes	0	Rejected	High_Risk_consecutive_alkyl_chains,Rotatable Bonds,LogP
13	Pentadecanal	Good	4	good	bad	NonInducer	0.93	0	Not Computed	Yes	0	Rejected	High_Risk_consecutive_alkyl_chains,High_Risk_aldehyde,

14	Phytol	Good	4	good	bad	NonInducer	0.9	2	Not Computed	No	0	Rejected	Rotatable Bonds,LogP
15	Safrole	Good	0	good	warning	NonInducer	0.2	0	Not Computed	Yes	0	Rejected	Low_Risk_halo_alkene,MW,Heavy Atoms
16	Phytanic acid	Good	4	good	bad	NonInducer	0.95	3	Not Computed	No	0	Rejected	Rotatable Bonds,LogP

Apêndice 2. Resultados das análises no servidor SwissADME.

Molecule	Canonical SMILES	Formula	Molecular weight	Heavy atoms	Aromatic heavy atoms	Fraction Csp3	Rotatable bonds	H-bond acceptors	H-bond donors	MR	TPSA	iLOGP
alpha-Humulene	<chem>CC1=CCC(C)(C)C=CCC(=CCC1)C</chem>	C15H24	204.35	15	0	0.6	0	0	0	70.42	0	3.27
beta-Elemene	<chem>C=C[C@]1(C)CC[C@H](C[C@H]1C(=C)C)C(=C)C</chem>	C15H24	204.35	15	0	0.6	3	0	0	70.42	0	3.37
Bicyclogerma crene	<chem>CC1=CCCC(=C[C@H]2[C@H](CC1)C2(C)C)C</chem>	C15H24	204.35	15	0	0.73	0	0	0	68.78	0	3.27
Caryophyllene oxide	<chem>C=C1CC[C@H]2O[C@@]2(CC[C@@H]2[C@@H]1)CC2(C)C)C</chem>	C15H24O	220.35	16	0	0.87	0	1	0	68.27	12.53	3.15
Cedroxyde	<chem>CC1=CCCC2(C)OC2CCC(=CCC1)C</chem>	C15H24O	220.35	16	0	0.73	0	1	0	70.17	12.53	3.14
delta-Cadinene	<chem>CC1=C[C@@H]2C(=C(C)CC[C@@H]2C(C)C)C1</chem>	C15H24	204.35	15	0	0.73	1	0	0	69.04	0	3.32
E-caryophyllene	<chem>CC1=CCCC(=C)[C@@H]2[C@@H](CC1)C(C2)(C)C</chem>	C15H24	204.35	15	0	0.73	0	0	0	68.78	0	3.29
E-nerolidol	<chem>C=C[C@](CC/C=C(/CCC=C(C)C)\C)(O)C</chem>	C15H26O	222.37	16	0	0.6	7	1	1	74	20.23	3.64
Epi-alpha-bisabolol	<chem>CC(=CCC[C@]([C@@H]1CCC(=CC1)C)(O)C)C</chem>	C15H26O	222.37	16	0	0.73	4	1	1	72.36	20.23	3.46
germacrene D	<chem>CC1=CCCC(=C)C=C[C@@H](CC1)C(C)C</chem>	C15H24	204.35	15	0	0.6	1	0	0	70.68	0	3.32
Hexadecanoic acid	<chem>[13CH3][13CH2]CCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	C16H32O 2	258.41	18	0	0.94	14	2	1	80.8	37.3	3.85

n-Pentadecane	CCCCCCCCCCCCCCCC	C15H32	212.41	15	0	1	12	0	0	74.22	0	4.5
Pentadecanal	CCCCCCCCCCCCCCCC=O	C15H30O	226.4	16	0	0.93	13	1	0	74.42	17.07	3.84
Phytol	OC/C=C(/CCC[C@@H])(CCC[C@@H](CCCC(C)C)C)C	C20H40O	296.53	21	0	0.9	13	1	1	98.94	20.23	4.77
Safrole	C=CCc1ccc2c(c1)OCO2	C10H10O 2	162.19	12	6	0.2	2	2	0	46.61	18.46	2.46
Phytanic acid	C[C@H](CCC[C@@H](CC(=O)O)C)CCC[C@@H](CCCC(C)C)C	C20H40O 2	312.53	22	0	0.95	14	2	1	100.03	37.3	4.52

Continuação

Molecule	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	Silicos-IT Log P	Consensus Log P	ESOL Log S	ESOL Solubility (mg/ml)	ESOL Solubility (mol/l)	ESOL Class	Ali Log S	Ali Solubility (mg/ml)	Ali Solubility (mol/l)
alpha-Humulene	4.55	5.04	4.53	3.91	4.26	-3.97	2.17E-02	1.06E-04	Soluble	-4.27	1.09E-02	5.34E-05
beta-Elemene	6.11	4.75	4.53	4.5	4.65	-4.76	3.57E-03	1.74E-05	Moderately soluble	-5.89	2.62E-04	1.28E-06
Bicyclogermane	4.14	4.73	4.63	3.91	4.13	-3.72	3.94E-02	1.93E-04	Soluble	-3.85	2.90E-02	1.42E-04
Caryophyllene oxide	3.56	3.94	3.67	4.07	3.68	-3.45	7.84E-02	3.56E-04	Soluble	-3.51	6.83E-02	3.10E-04
Cedroxyde	3.25	4.39	3.56	3.96	3.66	-3.25	1.23E-01	5.58E-04	Soluble	-3.19	1.43E-01	6.50E-04
delta-Cadinene	3.8	4.73	4.63	4.12	4.12	-3.43	7.51E-02	3.67E-04	Soluble	-3.49	6.55E-02	3.20E-04

E-caryophyllene		4.38	4.73	4.63	4.19	4.24	-3.87	2.78E-02	1.36E-04	Soluble	-4.1	1.64E-02	8.01E-05
E-nerolidol		4.83	4.4	3.86	4.21	4.19	-3.8	3.53E-02	1.59E-04	Soluble	-4.99	2.29E-03	1.03E-05
Epi-alpha-bisabolol		3.79	4.23	3.56	3.74	3.76	-3.34	1.01E-01	4.55E-04	Soluble	-3.91	2.74E-02	1.23E-04
germacrene D		4.74	4.89	4.53	4.01	4.3	-4.03	1.92E-02	9.39E-05	Moderately soluble	-4.47	6.93E-03	3.39E-05
Hexadecanoic acid		7.17	5.55	4.19	5.25	5.2	-5.04	2.38E-03	9.22E-06	Moderately soluble	-7.77	4.34E-06	1.68E-08
n-Pentadecane		7.74	6.1	6.19	5.77	6.06	-5.24	1.22E-03	5.74E-06	Moderately soluble	-7.58	5.55E-06	2.61E-08
Pentadecanal		6.51	5.28	4.06	5.52	5.04	-4.49	7.38E-03	3.26E-05	Moderately soluble	-6.67	4.90E-05	2.16E-07
Phytol		8.19	6.36	5.25	6.57	6.23	-5.98	3.10E-04	1.05E-06	Moderately soluble	-8.47	9.94E-07	3.35E-09
Safrole		2.96	2.14	2.02	3.01	2.52	-2.95	1.83E-01	1.13E-03	Soluble	-3.01	1.58E-01	9.76E-04
Phytanic acid		8.31	6.54	5.13	6.33	6.16	-6.09	2.55E-04	8.15E-07	Poorly soluble	-8.96	3.44E-07	1.10E-09

Continuação

Molecule	Ali Class	Silicos-IT	Silicos-IT	Silicos-IT	Silicos-IT	GI absor	BBB	Pgp	CYP1 A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
----------	-----------	------------	------------	------------	------------	----------	-----	-----	---------	---------	--------	--------

		LogSw	Solubility (mg/ml)	Solubility (mol/l)	class	ption	permeant	substrate	inhibitor	inhibitor	inhibitor	inhibitor
alpha-Humulene	Moderately soluble	-3.52	6.19E-02	3.03E-04	Soluble	Low	No	No	No	No	Yes	No
beta-Elemene	Moderately soluble	-3.58	5.36E-02	2.62E-04	Soluble	Low	No	No	No	Yes	Yes	No
Bicyclogerma crene	Soluble	-3.52	6.19E-02	3.03E-04	Soluble	Low	No	No	No	Yes	Yes	No
Caryophyllene oxide	Soluble	-3.51	6.81E-02	3.09E-04	Soluble	High	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Cedroxyde	Soluble	-3.38	9.10E-02	4.13E-04	Soluble	High	Yes	No	No	No	Yes	No
delta-Cadinene	Soluble	-3.52	6.19E-02	3.03E-04	Soluble	Low	No	No	No	Yes	Yes	No
E-caryophyllene	Moderately soluble	-3.77	3.49E-02	1.71E-04	Soluble	Low	No	No	No	Yes	Yes	No
E-nerolidol	Moderately soluble	-3.15	1.56E-01	7.00E-04	Soluble	High	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Epi-alpha-bisabolol	Soluble	-3	2.24E-01	1.01E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No	Yes	No
germacrene D	Moderately soluble	-3.32	9.83E-02	4.81E-04	Soluble	Low	No	No	No	No	Yes	No
Hexadecanoic acid	Poorly soluble	-5.31	1.26E-03	4.88E-06	Moderately soluble	High	Yes	No	Yes	No	Yes	No

n-Pentadecane	Poorly soluble	-5.92	2.54E-04	1.19E-06	Moderately soluble	Low	No	No	Yes	No	No	No
Pentadecanal	Poorly soluble	-5.49	7.41E-04	3.27E-06	Moderately soluble	High	Yes	No	Yes	No	No	No
Phytol	Poorly soluble	-5.51	9.06E-04	3.05E-06	Moderately soluble	Low	No	Yes	No	No	Yes	No
Safrole	Soluble	-2.99	1.66E-01	1.02E-03	Soluble	High	Yes	No	Yes	No	No	No
Phytanic acid	Poorly soluble	-5.42	1.20E-03	3.85E-06	Moderately soluble	High	No	Yes	No	No	Yes	No

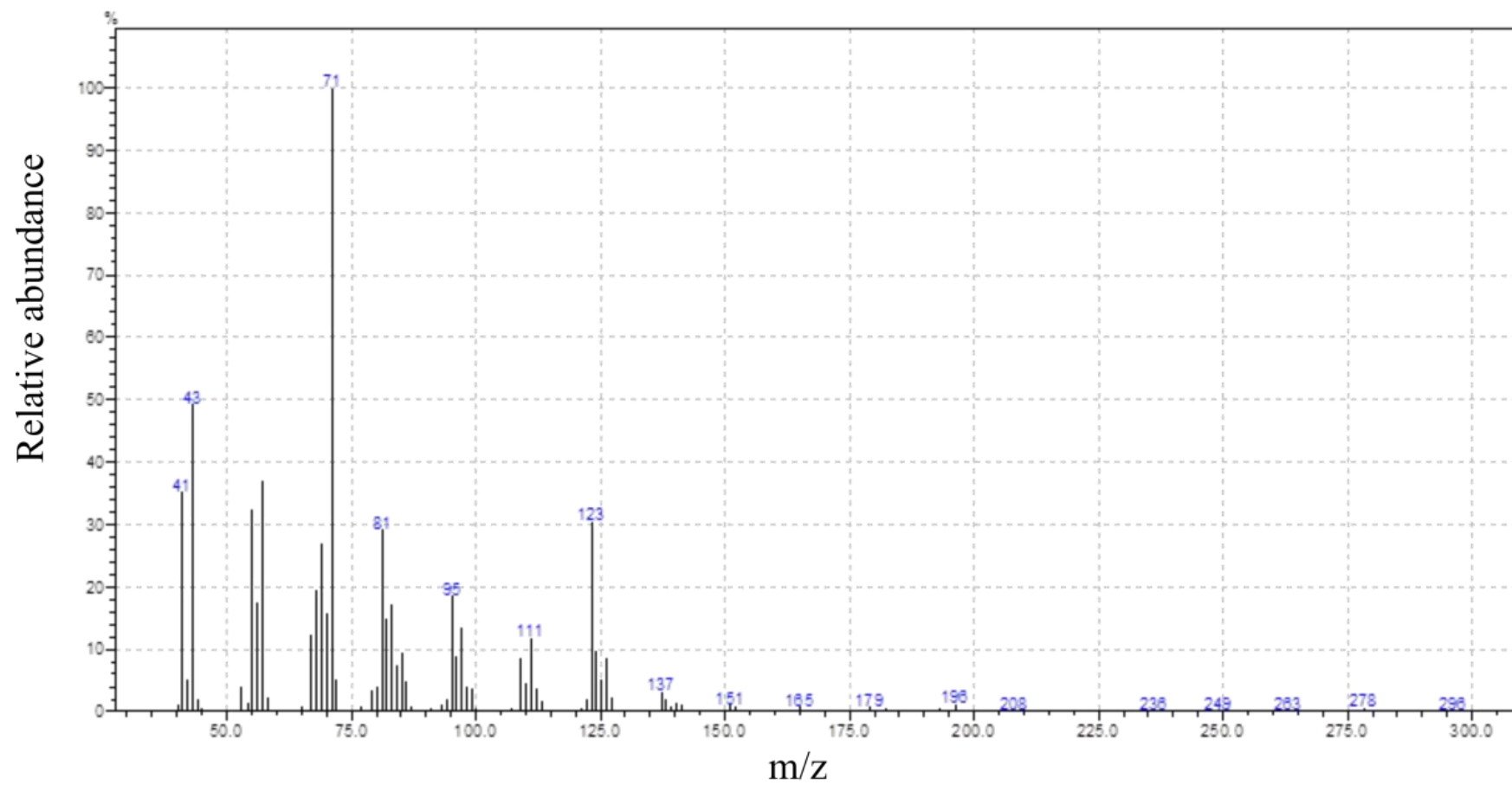
Continuação

Molecule	CYP3A4 inhibitor	log Kp (cm/s)	Lipinski violations	Ghose violations	Weber violations	Egan violations	Muegge violations	Bioavailability Score	PAINS alerts	Brenk alerts	Leadlikeness #violations	Synthetic Accessibility
alpha-Humulene	No	-4.32	1	0	0	0	1	0.55	0	1	2	3.66
beta-Elemene	No	-3.21	1	0	0	0	2	0.55	0	1	2	3.63
Bicyclogermacrene	No	-4.61	1	0	0	0	1	0.55	0	1	2	4.34
Caryophyllene oxide	No	-5.12	0	0	0	0	1	0.55	0	2	2	4.35
Cedroxyde	No	-5.34	0	0	0	0	1	0.55	0	2	1	4.25
delta-	No	-4.85	1	0	0	0	1	0.55	0	1	2	4.14

Cadinene

E-caryophyllene	No	-4.44	1	0	0	0	1	0.55	0	1	2	4.51
E-nerolidol	No	-4.23	0	0	0	0	1	0.55	0	1	2	3.53
Epi-alpha-bisabolol	No	-4.97	0	0	0	0	1	0.55	0	1	2	3.95
germacrene D	No	-4.18	1	0	0	0	1	0.55	0	1	2	4.55
Hexadecanoic acid	No	-2.79	1	0	1	0	1	0.56	0	0	2	2.31
n-Pentadecane	No	-2.1	1	1	1	1	2	0.55	0	0	3	2.15
Pentadecanal	No	-3.06	0	0	1	0	2	0.55	0	1	3	2.15
Phytol	No	-2.29	1	1	1	1	2	0.55	0	1	2	4.3
Safrole	No	-5.19	0	0	0	0	1	0.55	0	1	1	2.1
Phytanic acid	No	-2.31	1	1	1	1	1	0.56	0	0	2	3.67

Apêndice 3. Padrão de fragmentação do derivado de fitol.



Apêndice 4. Análise comparativa entre os padrões de fragmentação do constituintes derivado de fitol (A) e fitol (B).

