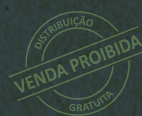


MINISTÉRIO DA SAÚDE

Informações Sistematizadas
da Relação Nacional de

PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



*CROTON CAJUCARA BENTH,
EUPHORBIACEAE – SACACA*

Brasília – DF
2023

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Informações Sistematizadas
da Relação Nacional de

PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



*CROTON CAJUCARA BENTH,
EUPHORBIACEAE – SACACA*

Brasília – DF
2023

2023 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvms.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2023 – 100 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia,
Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica
e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência
Farmacêutica Básica
Esplanada dos Ministérios, bloco
G, Edifício Sede, sobreloja
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-7881
Site: [https://www.gov.br/saude/pt-br/
composicao/sctie/daf/pnmpf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/pnmpf)
E-mail: fitodaf@saude.gov.br

Coordenação do trabalho:

Benilson Beloti Barreto
Clarissa Giesel Heldwein
Daniel César Nunes Cardoso
Katia Regina Torres
Letícia Mendes Ricardo
Lucas Junqueira de Freitas Morel

Elaboração:

Everton Macêdo Silva

Revisão técnica:

Benilson Beloti Barreto
Daniel César Nunes Cardoso
Lucas Junqueira de Freitas Morel
Renata Paula Coppini de Almeida

Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

Equipe Ministério da Saúde:

Benilson Beloti Barreto
Carlos Augusto Grabois Gadelha
Daniel César Nunes Cardoso
Daniella Magalhães de Carrara Grillo
Ediane de Assis Bastos
Lucas Junqueira de Freitas Morel
Marco Aurélio Pereira
Rafael Poloni
Renata Paula Coppini de Almeida

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Anexo,
3ª andar, sala 356-A
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7791
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:

Normalização: Daniela Ferreira Barros da Silva e
Valéria Gameleira da Mota
Revisão: Khamila Silva e Tatiane Souza
Design editorial: Denny Guimarães de Souza Salgado
e Renato Barbosa de Carvalho

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS : *Croton cajucara* Benth, *Euphorbiaceae* (Sacaca) / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.

62 p. : il.

ISBN 978-65-5993-461-4

1. *Croton cajucara* Benth. 2. Plantas medicinais e fitoterápicos. 3. Sistema Único de Saúde (SUS). I. Título.

CDU 633.88

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0119

Título para indexação:

Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: *Croton cajucara* Benth, *Euphorbiaceae* (Sacaca)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Folhas de <i>Croton cajucara</i> Benth .	9
Figura 2 – Caule e cascas do caule de <i>Croton cajucara</i> Benth	10
Figura 3 – Epiderme adaxial e abaxial da folha de <i>Croton cajucara</i>	15
Figura 4 – Tricomas de <i>Croton cajucara</i>	16
Figura 5 – Estrutura foliar de <i>Croton cajucara</i>	17
Figura 6 – Células secretoras e tricomas em pecíolo e nervura central da folha de <i>Croton cajucara</i>	18
Figura 7 – Principais componentes químicos de <i>Croton cajucara</i>	26
Figura 8 – Autobiografia com componentes isolados do óleo essencial de <i>C. cajucara</i> ¹⁹	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Compostos químicos estudados relacionados à <i>Croton cajucara</i>	27
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Usos medicinais populares e/ou tradicionais da espécie <i>Croton cajucara</i>	34
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Graus Celsius
μM	Micromolar
Aine	Anti-inflamatório não esteroideal
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CE	Catequina equivalente
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CI₅₀	Concentração inibitória de 50% do efeito testado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DE₅₀	Dose efetiva mediana, capaz de causar 50 % do efeito testado
DL₅₀	Dose letal para 50% dos animais testados
DMSO	Dimetilssulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
eV	Eletrovolt
g	Gramas
GAE	Ácido gálico equivalente
HDL	<i>High density lipid</i> – lipídio de alta densidade
kg	Quilograma
LDL	<i>Low density lipid</i> – lipídio de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
mg	Miligramas
MEV	Microscópio eletrônico de varredura
min	Minuto
mL	Mililitro
mM	milimolar
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MTT	Brometo de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazólio
ng	Nanograma
NK	<i>Natural killer</i>
NO	Óxido nítrico
UV	Ultravioleta
VLDL	<i>Very low density lipid</i> – lipídio de densidade muito baixa
V.O.	Via oral

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	8
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA.....	9
1.2 SINOMÍNIA BOTÂNICA.....	9
1.3 FAMÍLIA	9
1.4 FOTO DA PLANTA	9
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	10
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	10
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	10
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	12
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	13
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	13
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	13
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES.....	18
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	20
3.1 PARA A ESPÉCIE VEGETAL	21
3.1.1 Caracteres organolépticos.....	21
3.1.2 Requisitos de pureza	21
3.1.3 Granulometria	21
3.1.4 Prospeção fitoquímica.....	21
3.1.5 Testes físico-químicos	22
3.1.6 Testes de identificação.....	22
3.1.7 Testes de quantificação.....	22
3.1.8 Outras informações úteis para controle de qualidade.....	22
3.2 DERIVADO VEGETAL	22
3.2.1 Descrição	22
3.2.2 Método de obtenção	22
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	23
3.2.4 Requisitos de pureza	23
3.2.5 Testes físico-químicos	23
3.2.6 Prospeção fitoquímica.....	24
3.2.7 Testes de identificação.....	24
3.2.8 Testes de quantificação.....	25
3.3 PRODUTO FINAL	30

4	INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	32
4.1	USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS	33
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	35
4.3	ESTUDOS NÃO CLÍNICOS	35
4.3.1	Ensaio toxicológicos	35
4.3.2	Ensaio farmacológicos	36
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS	48
4.4.1	Fase I	48
4.4.2	Fase II	48
4.4.3	Fase III	48
4.4.4	Fase IV	48
4.4.5	Estudos observacionais	49
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	49
4.5.1	Via de administração	49
4.5.2	Dose diária	49
4.5.3	Posologia (dose e intervalo)	49
4.5.4	Período de utilização	49
4.5.5	Contraindicações	49
4.5.6	Grupos de risco	50
4.5.7	Precauções de uso	50
4.5.8	Efeitos adversos relatados	50
4.5.9	Interações medicamentosas	50
4.5.10	Informações de superdosagem	50
5	INFORMAÇÕES GERAIS	52
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	53
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E EM OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	53
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	53
5.4	ROTULAGEM	53
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	53
5.6	PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	53
	REFERÊNCIAS	54





1

IDENTIFICAÇÃO

■ 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Croton cajucara Benth.¹⁻³

■ 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Croton seputubensis Hoehne,^{2,4} *Croton motilonorum* Croizat,² *Oxydectes cajucara* (Benth.) Kuntze.^{2,3}

■ 1.3 FAMÍLIA

Euphorbiaceae.^{2,4}

■ 1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1 – Folhas de *Croton cajucara* Benth.⁵



Figura 2 – Caule e cascas do caule de *Croton cajucara* Benth.⁶



■ 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Foram encontrados os seguintes nomes populares para essa espécie: sacaca, casca-sacaca, marassacaca, muirá, caá-juçara e cajuçara.^{4,7-16}

■ 1.6. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Trata-se de espécie de origem nativa, porém não é endêmica do Brasil. Essa planta se distribui nas Regiões Norte (Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima), Nordeste (Maranhão) e Centro-Oeste (Mato Grosso),¹ com ocorrência relatada no bioma Amazônia.¹⁷

■ 1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Dado não encontrado na literatura consultada.





2

**INFORMAÇÕES
BOTÂNICAS**

A espécie estudada ocorre na forma de arbusto de 6 a 10 metros de altura.^{16,18}

■ 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

As partes da planta relatadas na literatura com utilização medicinal são as cascas do caule e as folhas.^{7,11,12,14-16,18-49}

■ 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

As folhas são alternadas, pecioladas, biglandulosas, lanceoladas, acuminadas, peninervadas, estipuladas, de até 14 cm de comprimento e 5 cm de largura (Figura 1). Possuem cor verde ou pardacenta, são glabras na face ventral e pubescentes na face dorsal. As inflorescências são racemosas, com 6 a 9 cm de extensão, com 7 flores femininas e 12 masculinas na porção terminal do racemo. Os frutos são globosos e capsulares, tricocos e deiscentes.^{16-18,50} A casca do caule é purulenta, espessa e com ranhuras (Figura 2).

■ 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

As folhas são anfiestomáticas, apresentando maior número de estômatos na face abaxial, enquanto na adaxial se concentram próximo à nervura central. As células-guardas são circundadas por duas células subsidiárias desiguais, paralelas ao ostíolo, do tipo paracítico. A epiderme das duas faces foliares é composta por somente um estrato de células irregulares, justapostas, com paredes sinuosas (Figura 3). As células epidérmicas são revestidas por uma espessa camada de cera epicuticular.¹⁷

Abaixo da camada de cera epicuticular, foram observadas glândulas oleaginosas, com sinais de pontuações translúcidas. Na face abaxial da lâmina foliar, principalmente junto às nervuras, foram observados muitos tricomas, incluindo: tricoma multirradiado com uma base colunar multicelular, tricoma lepidoto com células basais dispostas na forma de escamas superpostas, tricoma com um raio central ereto circundado por outros dispostos de forma plana unidos na base e o tricoma estrelado com células secretoras na base (Figura 4). Neste último tipo, ocorre a presença de células circunvizinhas que se apresentam em forma de pequenos pelos ou papilas. Essas estruturas algumas vezes se mostram preenchidas com secreção, que pode ser óleo essencial. A folha é do tipo

dorsiventral, na qual, em observação do corte transversal, nota-se parênquima paliçádico em um único estrato, com células alongadas (Figura 5). Segue-se um estrato de parênquima lacunoso constituído de células de contornos irregulares ligadas entre si, porém com grandes espaços intercelulares, formando lacunas ao longo da lâmina foliar.¹⁷

Observam-se cristais de oxalato de cálcio, dispostos em drusas, dispersos no mesofilo, formando grandes idioblastos cristalíferos, assim como células secretoras de óleo essencial. Há células epidérmicas retangulares, de tamanhos variados, com paredes periclinais e anticlinais lisas, junto à nervura central. A subepiderme de ambas as faces é formada por células colenquimáticas, em faixa irregular. Já o parênquima é formado por células arredondadas de tamanhos irregulares, com idioblastos cristalíferos (oxalato de cálcio) e taníferos, frequentes e dispersos. O feixe vascular principal é colateral, formado por dois arcos côncavos de tamanhos diferentes, parcialmente inseridos um no outro. A mesma disposição colateral também é demonstrada nas nervuras secundárias.¹⁷

Na nervura central também podem ser observados nectários extraflorais não vinculados às estipulas, localizados na base da folha, na face abaxial. São amarelos translúcidos em folhas jovens, que se tornam marrons ou pretos em folhas velhas. O pecíolo é de coloração esverdeada a pardacenta, com distribuição de tecidos semelhante à nervura central, com presença de cristais de oxalato de cálcio. Os tricomas multirradiados são mais concentrados nessa estrutura (Figura 6), observando-se ainda uma faixa mais espessa de colênquima e dois feixes vasculares do tipo concêntrico anficrival, porém menores e paralelos ao feixe principal.¹⁷

Figura 3 – Epiderme adaxial e abaxial da folha de *Croton cajucara*. 1. Vista frontal das células epidérmicas e estômatos paracíticos, face abaxial; 2. Detalhe dos estômatos na face abaxial, MEV; 3. Vista frontal das células epidérmicas, face adaxial; 4. Visão geral da face adaxial com espessa camada de cera epicuticular e presença de estômato, MEV; 5. Detalhe de célula secretora sob camada de cera em MEV, face abaxial (cc = célula sob camada de cera; ce = célula epidérmica; cg = célula guarda; cp = cera epicuticular; cs = célula subsidiária; et = estômato; tc = tricoma). Escalas (barras) = 15 µm (fotomicrografias 1 e 3), 50 µm (fotomicrografia 2), 10 µm (fotomicrografias 4 e 5)¹⁷

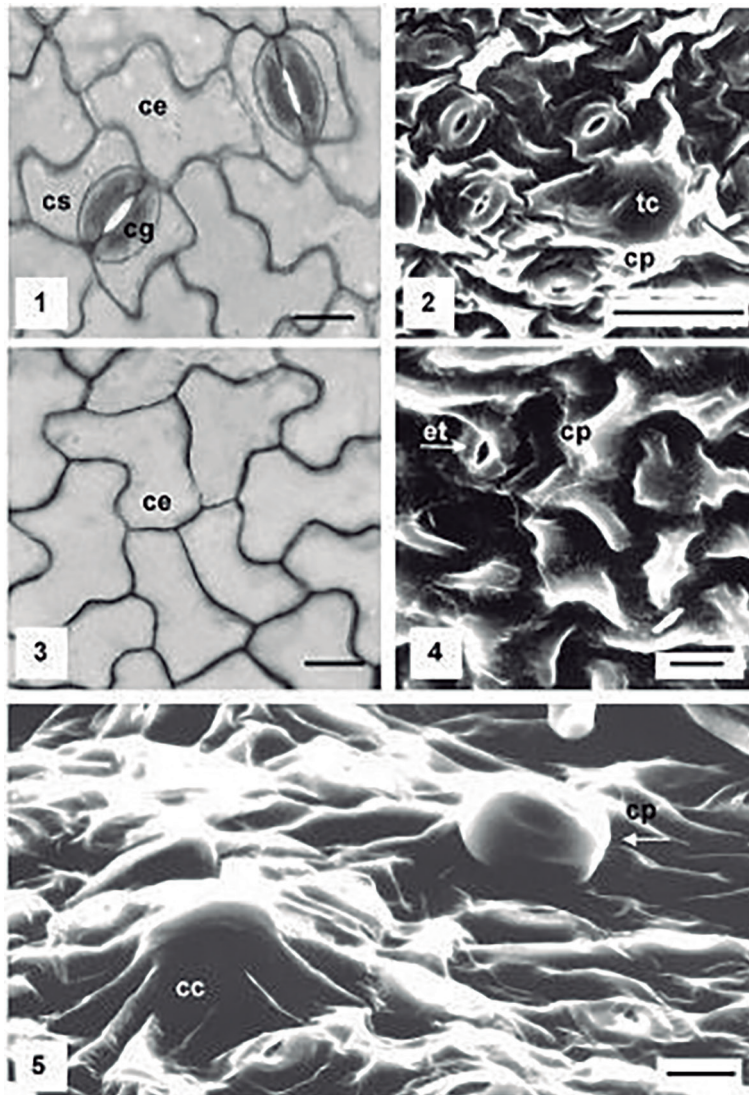


Figura 4 – Tricomas de *Croton cajucara*. 6. Tricoma multirradiado, face abaxial, MEV; 7. Tricoma lepidoto, margem da face abaxial, MEV; 8. Tricoma estrelado com um raio central ereto, "porrect", MEV; 9. Tricoma estrelado com células secretoras na base, MEV. Escalas (barras) = 100 μ m (fotomicrografia 6), 50 μ m (fotomicrografias 7, 8 e 9)¹⁷

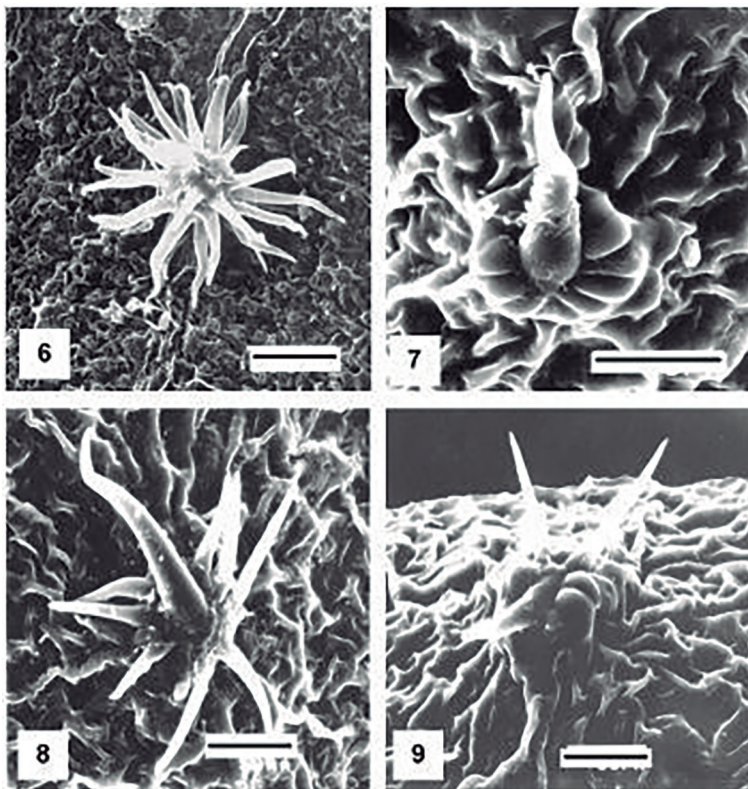


Figura 5 – Estrutura foliar de *Croton cajucara*. 10. Corte transversal da lâmina foliar de *Croton cajucara*; 11. Corte transversal da nervura central (cl = colênquima; cr = cristais; epi = epiderme inferior; eps = epiderme superior; pl = parênquima lacunoso; pp = parênquima paliçádico; tc = tricoma). Escalas (barras) = 75 µm (fotomicrografia 10), 150 µm (fotomicrografia 11)¹⁷

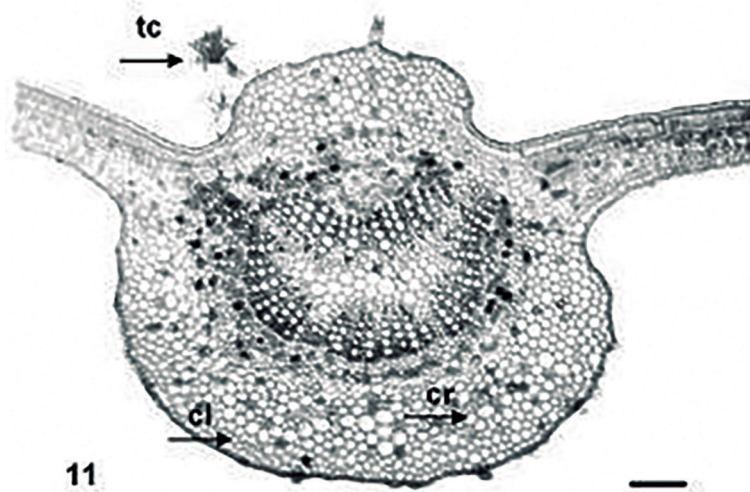
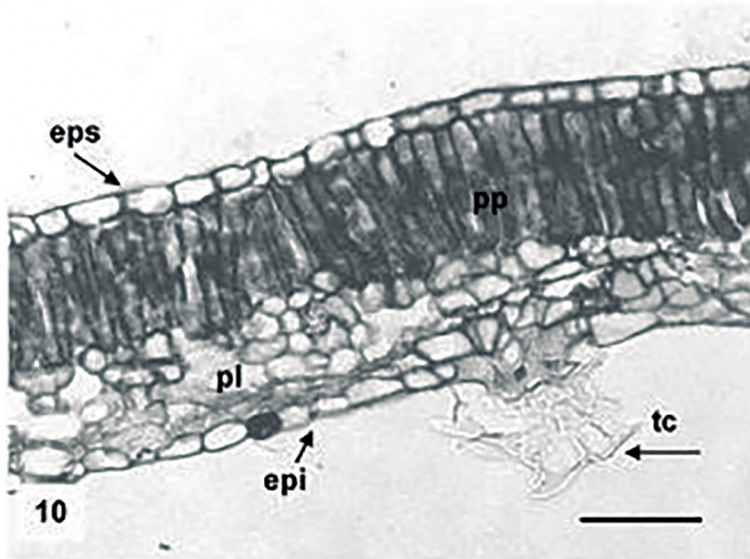
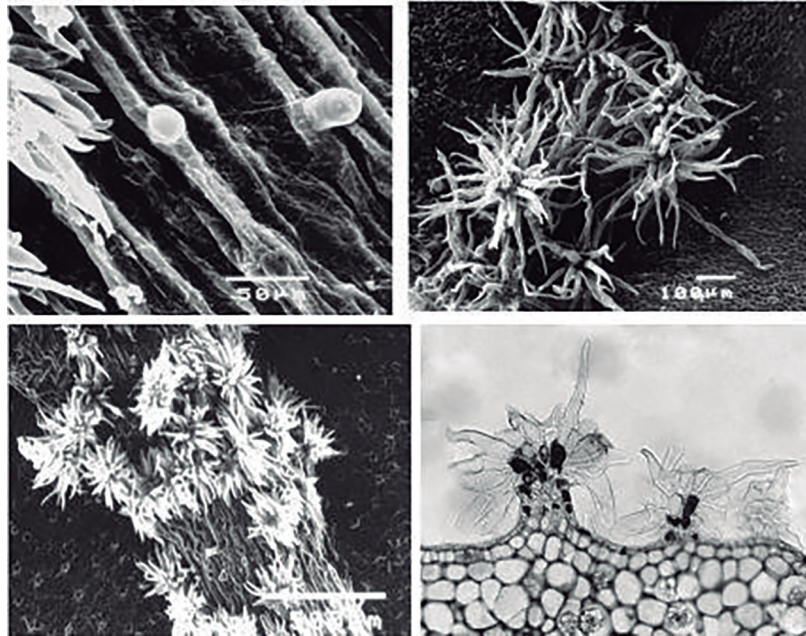


Figura 6 – Células secretoras e tricomas em pecíolo e nervura central da folha de *Croton cajucara*. 6.1. Detalhe das células secretoras da nervura central, em MEV; 6.2. Tricomas multirradiados na nervura central, face adaxial, MEV; 6.3. Tricomas multirradiados na nervura central, MEV; 6.4. Tricomas multirradiados no pecíolo, vistos em corte transversal, e drusas no parênquima cortical (As imagens estão ordenadas da esquerda para a direita, de cima para baixo). Escalas (barras) = 50 μm (fotomicrografia 6.1), 100 μm (fotomicrografia 6.2), 500 μm (fotomicrografia 6.3), 75 μm (fotomicrografia 6.4)¹⁷



■ 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Dado não encontrado na literatura consultada.





3

**CARACTERIZAÇÃO
E CONTROLE DE
QUALIDADE**

■ 3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

Casca do caule purulenta e folhas odoríferas.^{16,50}

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.2 Ensaios microbiológicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.6 Teor de cinzas

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.3 Granulometria

Cascas trituradas foram submetidas a tamis com malha de 35 Mesh, obtendo-se um material com granulometria variando entre 28 a 45 Mesh.⁴⁹

3.1.4 Prospecção fitoquímica

A presença de flavonoides, taninos, antraquinonas, alcaloides, saponinas, cumarinas e glicosídeos cardiotônicos foi verificada. Essa análise permitiu observar a presença de flavonoides, cumarinas e alcaloides, enquanto outros metabólitos secundários, como saponinas, antraquinonas, compostos fenólicos e glicosídeos cardiotônicos, não foram detectados.⁴⁶

A identificação de taninos e oxalato de cálcio também é relatada, conforme método de Johansen e Sass. Além disso, foi realizado ensaio de microsublimação

para detectar a presença de óleos essenciais. Para diferenciação dos óleos essenciais foram utilizados os reagentes específicos sudan III, IV e sudan black B.¹⁷

3.1.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.6 Testes de identificação

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas com sistemas eluentes e reveladores descritos por Wagner e Bladt.⁴⁶

Para identificação de substâncias presentes na droga vegetal, também foi realizada CCD em placas HF-254 de sílica-gel 60 (Merck®), com fase móvel constituída por metanol 5%. As placas foram reveladas com metanol e ácido sulfúrico (1:1). A comparação da eluição do extrato clorofórmico foi realizada com padrões de ácido aleurítico e *t*-desidrocrotonina.¹²

3.1.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.8 Outras informações úteis para controle de qualidade

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

Foram encontradas informações sobre diversos tipos de derivados vegetais das cascas do caule e folhas de *Croton cajucara*, como extrato seco, extrato mole, extrato líquido e óleo essencial.^{12,20,22,25,27,38,39,51}

3.2.2 Método de obtenção

A extração de óleos essenciais deu-se pela utilização de aparelho tipo Clevenger ou extrator de hidrodestilação adaptado e água como solvente, por um período de 4 a 6 horas.^{12,22}

A obtenção de extratos hexânico e metanólico pode ser realizada com um aparelho de Soxhlet, durante 48 horas para cada solvente,^{20,27,38} com proporção de droga vegetal e solvente não definida. O uso de percolação, por um período de 24 horas, com hexano, clorofórmio e metanol, também é um método comumente encontrado na literatura.^{25,52} A extração por fluido supercrítico, com alta pressão e temperatura moderada foi realizada com o pó da casca do caule, submetido a empacotamento em um tubo e posteriormente aplicado um fluxo de CO₂ por aproximadamente quatro horas, com pressão entre 66-70 bar e 55°C.⁴⁹

A aplicação do método de infusão para extração de substâncias das folhas e da casca do caule também foi evidenciada. Um volume de 100 mL de água previamente aquecida para cada 5 g de droga vegetal, durante 20 minutos, permitiu a obtenção de extrato aquoso a 5%.^{33,50} Outra proporção encontrada foi de 500 mg : 25 mL de água referência, rendendo um extrato mole a 2%.²⁶

3.2.3 Caracteres organolépticos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Ácido acetil aleuritólico: ponto de fusão – 302°C a 303°C; literatura 209°C a 301°C poder rotatório específico $[\alpha]_D^{20} = +21$ (CHCl₃, c 0.1); cristalização com acetona.²⁷ *trans*-desidrocrotonina: cristais incolores, ponto de fusão = 139°C a

140°C; literatura 138,5°C a 140,5°C poder rotatório específico $[\alpha] = D+10,6^\circ$ (CHCl_3 , c 0.6); *trans*-crotonina: cristais incolores, ponto de fusão = 130°C a 132°C; literatura 131°C a 132°C poder rotatório específico $[\alpha] = D+1,5^\circ$ (CHCl_3 , c 0.8); *trans*-cajucarina B: óleo incolor, poder rotatório específico $[\alpha] = D-10,2^\circ$ (CHCl_3 , c 1.6); *trans*-cajucarina A: óleo incolor, poder rotatório específico $[\alpha] = D-13,1^\circ$ (CHCl_3 , c 7.1); cajucarinolídeo: cristais incolores, ponto de fusão = 202°C a 204°C; literatura 202°C a 203°C; isocajucarinolídeo: cristais incolores, ponto de fusão = 204°C a 205°C; literatura 205°C a 206°C; ácido vanílico: cristais incolores, ponto de fusão = 209°C a 210°C; ácido 4-hidróxi-benzoico: cristais incolores, ponto de fusão = 214°C a 215°C; cajucarinolídeo: cristais incolores, ponto de fusão = 202°C a 204°C; literatura 202°C a 203°C.³⁸

3.2.6 Prospecção fitoquímica

O teor de compostos fenólicos totais foi determinado a partir da infusão das folhas frescas de *Croton* spp., usando o método colorimétrico de Folin-Ciocalteu.²⁶ A quantificação foi realizada em espectrofotômetro UV-visível a 750 nm e os resultados foram expressos em mg de ácido gálico equivalente (GAE) por g de base seca. Os testes foram realizados em triplicata e apresentados em média \pm desvio-padrão. Foi quantificado um teor de $26,02 \pm 1,70$ mg de GAE por grama de base seca ($p < 0,05$).²⁶

A quantificação de flavonoides totais foi realizada usando o ensaio colorimétrico descrito por Zhishen, Mengcheng Jianming (1999)⁶³. A quantificação foi realizada também a partir da infusão das folhas frescas de *Croton* spp., em espectrofotômetro UV-visível a 510 nm. Os resultados foram expressos em mg de catequina equivalente (CE) por g de material seco. Os testes foram realizados em triplicata e apresentados em média \pm desvio-padrão.²⁶ Foi observada uma concentração de $0,83 \pm 0,25$ mg de CE por g da droga vegetal seca ($p < 0,05$).²⁶

3.2.7 Testes de identificação

A caracterização estrutural dos compostos purificados a partir de extratos e óleos essenciais foi realizada com métodos espectroscópicos de infravermelho, ultravioleta, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C .¹⁴

Análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM) foram realizadas, operado no modo de impacto de elétrons (70 eV) com analisador quadrupolo. No espectrômetro de massas a escala de varredura foi de 40 a 600 unidades de massa atômica. Foi utilizado hidrogênio altamente puro

como gás carreador em uma velocidade linear de 2 ml min⁻¹. A temperatura do forno foi programada de 110°C a 160°C em 2°C min⁻¹ e, em seguida, de 290°C a 5°C min⁻¹, seguida de isoterma de 5 minutos. Foi utilizada coluna capilar de sílica. As identificações foram realizadas por comparação dos dados de cromatografia (índices de retenção) e espectrometria de massas obtidos de padrões, da literatura e de banco de dados.⁴⁹

3.2.8 Testes de quantificação

Para a quantificação de constituintes químicos, foram utilizadas técnicas de CLAE e CG-EM.

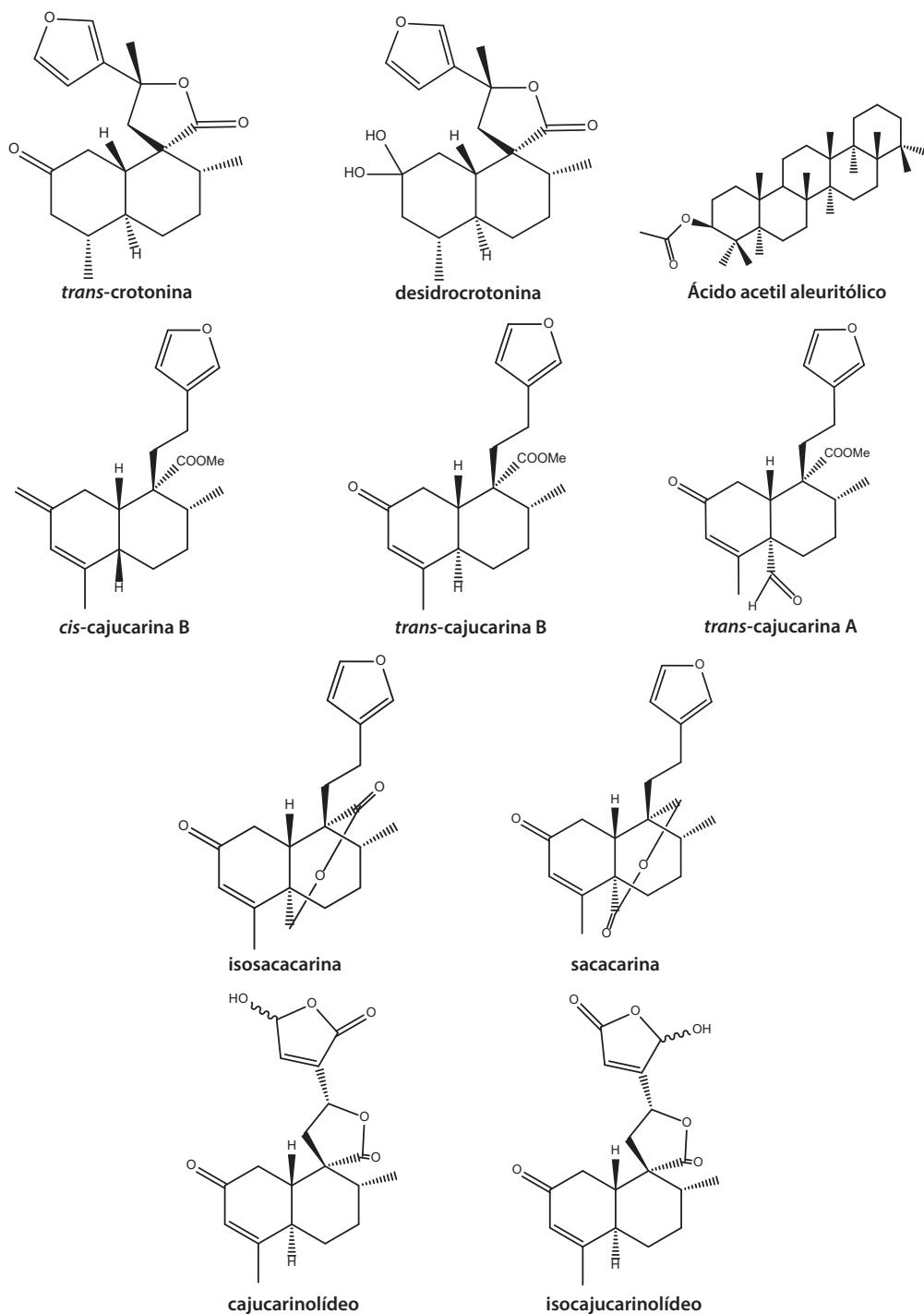
3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Foram isolados componentes químicos característicos da espécie *C. cajucara*, sendo majoritariamente *trans*-desidrocrotonina e *trans*-crotonina, além de ácido acetil aleuritólico *cis*-cajucarina B, *trans*-cajucarina B, cajucarina A, cajucarinolídeo, isocajucarinolídeo, sacacarina, isosacarina, magnoflorina e N,N-dimetil-lindicarpina. Esses compostos foram identificados principalmente em extratos aquoso, metanólico, clorofórmico e hexânico das folhas e do caule.^{7,15,20,25,27} Como derivado semissintético, foi descrita a obtenção da dimetilamida-crotonina.^{8,9}

Também foram encontrados outros compostos, identificados em diversas espécies botânicas, incluindo: β -sitosterol, estigmasterol, sitosterol-3-O- β -glucosídeo, 3,7- dimetil-éter-campferol, cajucarinolídeo, 3,4',7-trimetil-éter-campferol, magnoflorina, N,N- dimetil-lindicarpina, ácido 2-metil-octadecanoico, ácido octadecanoico, ácido nonanedioico, ácido 4-hidróxi-3-metóxi-benzoico, ácido 4-hidróxi-benzoico.^{25,30,51}

Quando analisada a constituição dos óleos essenciais dessa planta, foram identificados 7-hidróxi-calameneno, linalol, β -cariofileno, α -pineno, canfeno, (-)- β -pineno, para-cimeno, limoneno, óxido de *cis*-linalol, óxido de *trans*-linalol, linalol, *trans*-pinocarveol, *cis*-verbenol, cânfora, borneol, 4-terpineol, para-cimen-8-ol, α -terpineol, *cis*-verbenona, *trans*-carveol, O-metil-timol, carvacrol, δ -elemeno, α -cubebeno, (+)-ciclosativeno, α -copaeno, β -patchouleno, cipereno, α -*cis*-bergamoteno, α -santaleno, *trans*-cariofileno, β -cedreno, α -*trans*-bergamoteno, α -guaiano, aromadendreno, epi- β -santaleno, (Z)- β -farneseno, α -humuleno, aromadendreno, γ -gurjuneno, germacreno, α -muuroleno, β -himachaleno, cupareno, δ -cadineno, α -calacoreno, (E)-nerolidol, espatulenol, óxido de cariofileno, viridiflorol, α -cadinol, cadalina, α -bisabolol, α -cubebeno e borneol.^{11,12,28,52}

Figura 7 – Principais componentes químicos de *Croton cajucara*



Fonte: autoria própria.

Quadro 1 – Compostos químicos estudados relacionados à *Croton cajucara*

Autor	Composto químico Origem natural ou síntese química	Referência
ALMEIDA, A. B. A. de <i>et al.</i>	Desidrocrotonina, crotonina	(7)
ALMEIDA, A. B. A. de <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina, <i>trans</i> -crotonina	(15)
ALVIANO, W. S. <i>et al.</i>	Linalol	(19)
ANAZETTI, M. C. <i>et al.</i>	Desidrocrotonina, dimetilamida-crotonina	(8)
ANAZETTI, M. C. <i>et al.</i>	Desidrocrotonina, dimetilamida-crotonina	(9)
AZEVEDO, M. M. B. <i>et al.</i>	α -pineno, 7-hidróxi-calameneno, linalool, β -cariofileno	(11)
BARRETO JR, A. G. <i>et al.</i>	Ácido acetil aleuritólico	(20)
CAMPOS, A. R. <i>et al.</i>	β -sitosterol, estigmasterol, sitosterol-3-O- β -glucosídeo, 3,7-dimetil-éter-campferol, cajucarinolídeo, 3,4,7-trimetil-éter-campferol	(51)
CAMPOS, A. R. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina e o ácido aleuritólico, <i>trans</i> -crotonina, <i>cis</i> -cajucarina B, <i>trans</i> -cajucarina B, cajucarina A, cajucarinolídeo, isosacacarina, α -copaeno e cipereno, magnoflorina, N,N-dimetil-lindicarpina, ácido 2-metil-octadecanoico, ácido octadecanoico e ácido nonanedioico	(25)
SAN GIL, R. A. da S. <i>et al.</i>	Ácido acetil aleuritólico	(27)

continua

continuação

SILVA, F. R. <i>et al.</i>	<p>α-pineno, canfeno, (-)-β-pineno, para-cimeno, limoneno, óxido de cis-linalol, óxido de trans-linalol, linalol, trans-pinocarveol, <i>cis</i>-verbenol, cânfora, borneol, 4-terpineol, para-cimen-8-ol, α-terpineol, <i>cis</i>-verbenona, trans-carveol, O-metil-timol, carvacrol, δ-elemeno, α-cubebeno, (+)-ciclosativeno, α-copaeno, β-patchouleno, cipereno, α-<i>cis</i>-bergamoteno, α-santaleno, trans-cariofileno, β-cedreno, α-trans-bergamoteno, α-guaieno, aromadendreno, epi-β-santaleno, (Z)-β-farneseno, α-humuleno, allo-aromadendreno, γ-gurjuneno, germacreno, α-muuroleno, β-himachaleno, cupareno, δ-cadineno, α-calacoreno, (E)-nerolidol, espatulenol, óxido de cariofileno, viridiflorol, α-cadinol, cadalina, α-bisabolol. Teor: Cipereno (12,36%), α-guaieno (11,50%) e epi-β-santeleno (8,70%)</p>	(12)
PAULA, A. C. B. de <i>et al.</i>	<p>α-copaeno (18,9%), cipereno (8,5%), α-santaleno (5,2%), ciclosativeno (4,7%), trans-α-bergamoteno (4,0%), δ-cadineno (3,9%), α-calacoreno (3,6%), aloaromadendreno (2,8%), espatulenol (2,7%), α-cubebeno (1,2%), linalol (1,4%) e borneol (1,1%)</p>	(28)
FARIAS, R. A. F. <i>et al.</i>	<p><i>trans</i>-desidrocrotonina, <i>trans</i>-crotonina, <i>cis</i>-cajucarina B, <i>trans</i>-cajucarina B, cajucarina A, cajucarinolídeo, isocajucarinolídeo, isosacacarina, ácido 4-hidróxi-3-metóxi-benzoico, ácido 4-hidróxi-benzoico</p>	(30)
GRASSI-KASSISSE, D. M. <i>et al.</i>	<p><i>trans</i>-desidrocrotonina</p>	(33)
HIRUMA-LIMA, C. A. <i>et al.</i>	<p>α-copaeno (20,9%), cipereno (29%), <i>t</i>-crotonina, <i>t</i>-desidrocrotonina</p>	(34, 36)
ITOKAWA, H. <i>et al.</i>	<p><i>t</i>-crotonina, <i>t</i>-desidrocrotonina</p>	(37)
KHAN, M. T. H. <i>et al.</i>	<p><i>trans</i>-desidrocrotonina</p>	(28)

continua

conclusão

LE MOS, T. M. A. M. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(53)
MACIEL, M. A. M. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina, <i>trans</i> -crotonina, <i>trans</i> -cajucarina B, <i>trans</i> -cajucarina A, isocajucarinolídeo, cajucarinolídeo, ácido vanílico, ácido 4-hidróxi-benzoico e N-metil-tirosina β - sitosterol, estigmasterol, sitosterol-3-O- β - glucosídeo, 3,4',7-trimetil-éter caempferol, 3,7 dimetil-éter caempferol, sacarina, ácido acetil aleurítico	(38-40, 54)
MELO, P. S. <i>et al.</i>	Desidrocrotonina	(41, 55, 56)
MENDONÇA, M. S. <i>et al.</i>	Linalol (37,6%)	(17)
PAULA, A. C. B. <i>et al.</i>	α -copaeno, cipereno	(42)
PERAZZO, F. F. <i>et al.</i>	Ácido acetil aleurítico, <i>trans</i> -crotonina	(43)
PEREIRA, A. Q. <i>et al.</i>	5-hidróxi-calameneno (44,3%), linalol (28,6%)	(44)
POERSCH, A. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(14)
RODRIGUES, I. A. <i>et al.</i>	Linalol e 5-hidróxi-calameneno	(47)
ROSA, M. D. S. S. <i>et al.</i>	Linalol	(48)
ROZZA, A. L. <i>et al.</i>	Desidrocrotonina, α -copaeno, cipereno, ácido acetil aleurítico	(18)
SANTOS, F. V. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(57)
SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; YESILADA, E.	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(58)
SILVA, R. M. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(59,60)
SOUZA, M. A. A. <i>et al.</i>	α -copaeno (20,1%), cipereno (21,8%), linalol, <i>trans</i> -crotonina, <i>cis</i> -cajucarina B e <i>trans</i> -cajucarina B	(49)
TIEPPO, M. <i>et al.</i>	β -sitosterol, estigmasterol, sitosterol-3-O- β -glucosídeo; 3,7,4'-tri-O-metilcampferol e 3,7,-di-O-metilcampferol; diterpeno: cajucarinolídeo	(50)

Fonte: autoria própria.



■ 3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura consultada.





4

**INFORMAÇÕES
DE SEGURANÇA
E EFICÁCIA**

■ 4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

A caracterização dos usos populares e/ou tradicionais de *Croton cajucara* para o tratamento de várias doenças é bem documentado na literatura (Tabela 1). Geralmente são utilizadas cascas do caule e folhas, submetidos à infusão ou decocção para obtenção do chá^{7,12,22,25} ou na forma de cápsulas do pó seco.^{16,22,50,51,61} Foram encontrados registros somente de administração oral na literatura consultada. As alegações descritas envolvem o tratamento de diarreia, diabetes, distúrbios gastrintestinais e hepáticos.^{7,8,15,16,22} Também foram encontrados relatos de atividade anti-inflamatória, antiulcerogênica e hipocolesterolêmica.^{23,24,62} Outros usos também foram encontrados na literatura, porém em menor número, como anti-malárico^{28,29} e uso em dieta para emagrecimento.^{33,63} Como efeitos adversos, há diversos relatos de hepatotoxicidade.

Tabela 1 – Usos medicinais popular e/ou tradicional da espécie *Croton cajucara*

Forma de utilização	Posologia	Via de administração	Alegações	Efeitos adversos
Chá preparado por infusão ou decoção de casca do caule ou folhas	Chá: 25 g de casca do caule seca em 1.000 mL de água em ebulição, tomar um copo (100 mL) duas vezes ao dia.	Oral	Diarreia, diabetes, febre, malária, úlceras gástricas, distúrbios gastrintestinais, hepáticos e renais ^{7, 8, 15, 16, 22} Ações anti-inflamatória, hipoglicemiante, antiulcerogênica, antiestrogênica e hipocolesterolêmica, hepatoprotetora. ^{23, 24, 62} Emagrecimento, perda de peso. ^{33, 63}	Hepatotoxicidade
Pílulas de pó seco	Pílula de 250 mg de casca do caule seca, tomar uma vez ao dia	Oral	Diarreia, diabetes, distúrbios gastrintestinais e distúrbios hepáticos ^{7, 8, 15, 16, 22}	ND
Casca e folhas na forma óleo, cápsulas, pílulas e extratos	ND*	Oral	Diarreia, diabetes, distúrbios gastrintestinais hepáticos e renais ^{7, 8, 15, 16, 22}	Hepatotoxicidade
Infusão de folhas em mistura com melão-de-são-caetano (<i>Momordica charantia</i>)	ND	Oral	Hepatite ¹²	ND
Infusões e tablete	ND	Oral	Malária, diarreia e câncer ^{28, 29}	ND
Cortiça	ND	ND	Antidiabético, antilipotrófico ^{28, 29}	ND

Fonte: autoria própria.

*ND – Não descrito.

■ 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 4.3 ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Em ensaio de toxicidade aguda realizado com ratos Wistar machos, administrando-se por via oral doses de 50 a 5.000 mg/kg de extrato alcoólico das folhas, reconstituído em goma arábica a 5%, não foi observada letalidade na maior dose testada.³¹ Em testes com camundongos albinos Swiss, utilizando as doses de 1; 2,5; 5; 7,5 e 10 g/kg de óleo essencial da casca do caule, foi encontrada uma DL₅₀ de 9,26 g/kg após 14 dias de acompanhamento³⁴. Em ensaio similar usando as mesmas doses de óleo essencial da casca do caule por via oral, e ainda 0,5; 1; 1,5 e 2 g/kg por via intraperitoneal, foram encontrados os valores de DL₅₀ de 9,26 g/kg e 680 mg/kg, respectivamente.³⁵

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

O efeito da administração de *Croton cajucara* sobre parâmetros comportamentais e nutricionais de ratos foi avaliado. Os animais foram tratados com o extrato seco das folhas, na dose diária de 5 mg/kg, por 14 dias. Na avaliação de presença de diarreia, foi observada maior média ponderal no grupo tratado, além de maior ingestão de alimento e água. Após análise comportamental, não houve diferença estatística quanto à agressividade entre os grupos tratados por gavagem ou contenção.²³

Para avaliação da hepatotoxicidade do extrato líquido aquoso das folhas, foi realizado estudo com administração oral de 0,1 mL/100 mg de peso corporal em ratos Wistar, por 14, 28 ou 56 dias. Depois de sacrificados, os animais tiveram o fígado coletado e submetido à análise microscópica. As alterações hepáticas estruturais em animais tratados permaneceram ausentes. Também não foram observados sinais de necrose nos cortes histológicos do fígado do grupo tratado por 14 dias. No grupo de 28 dias de tratamento, houve sinais de necrose em cinco animais que receberam extrato e um animal do grupo-controle. Esse número

subiu para nove animais após 56 dias de tratamento, sem efeito observado no grupo que recebeu água. Nos animais tratados com o extrato vegetal foi ainda observada maior ocorrência de alterações hepatocelulares degenerativas.³²

Em outro estudo sobre hepatotoxicidade em ratos Wistar diabéticos, foi utilizado um esquema de tratamento de 5 a 20 dias, com 1,5 mL do extrato aquoso da casca do caule a 5% por via intraperitoneal. O extrato foi capaz de reduzir os níveis séricos de transaminases nos animais diabéticos.⁴⁵

4.3.1.4 Genotoxicidade

Em estudo de genotoxicidade em animais diabéticos, foi realizado o ensaio de micronúcleo com hepatócitos coletados após o tratamento in vivo com 1,5 mL do extrato aquoso da casca do caule a 5% por via intraperitoneal. Não foi observada diferença no grupo tratado em relação ao controle.⁴⁵

A atividade mutagênica do extrato metanólico da casca do caule em reticulócitos do sangue periférico foi testada em camundongos swiss albinos. Os animais receberam o extrato por gavagem nas doses de 312,5; 625 ou 1.250 mg/kg. Amostras de sangue foram coletadas nos dias 0, 7, 14, 21 e 28, e não houve detecção de qualquer possível efeito mutagênico.²⁹ Em outro estudo com as mesmas doses, não foram observadas mutações em células germinativas de camundongos Swiss.⁵⁷

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaios in vitro

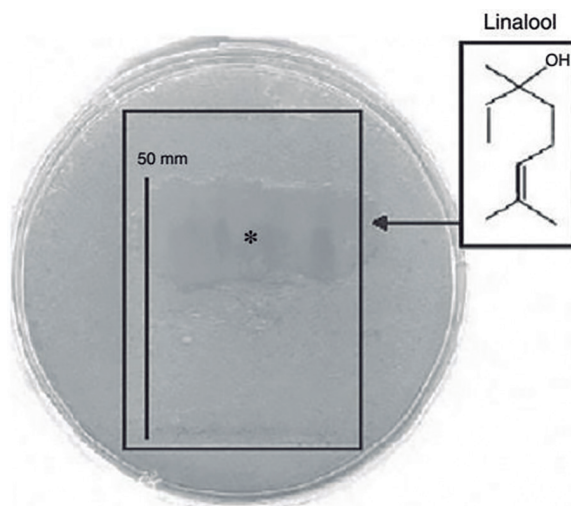
4.3.2.1.1 Atividade citotóxica

Estudos para avaliar efeitos citotóxicos da espécie *C. cajucara*, utilizando-se macrófagos peritoneais de camundongos swiss e células de linhagem Vero, foram realizados com (i) o óleo essencial das folhas; (ii) uma fração purificada contendo 5-hidróxi-calameneno 80%; (iii) linalol puro; (iv) extrato aquoso das folhas; e (v) extrato etanólico das folhas. Na avaliação de concentrações de 1 a 1.000 µg/mL, não foram observadas alterações na viabilidade celular.^{47,48}

4.3.2.1.2 Atividade antimicrobiana

Em um estudo para avaliar a atividade antimicrobiana, foram testados o linalol puro e óleo essencial das folhas de 1 µg a 1 mg/mL, para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), efeito antimicrobiano em biofilme artificial e bioautografia. Para obtenção de CIM, foram utilizadas as cepas *Lactobacillus casei* (ATCC 4646), *Streptococcus sobrinus* (ATCC 27609), *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Porphyromonas gingivalis* (ATCC 43146), *Staphylococcus aureus* (ATCC 49456), *Candida albicans* (ATCC 51501), *C. albicans*, isolado clínico identificado com meio seletivo e indicativo (CHROMagar Candida, CHROMagar Microbiology, Paris, França), *Lactobacillus* sp., isolado clínico identificado com meio seletivo e indicativo (Rogosa agar, Merck, Darmstadt, Germany), *Streptococcus* sp. (*S. mutans* e *S. sobrinus*), isolado em meio ágar Mitis Salivarius (Difco Laboratories, Detroit, MI). Para *C. albicans* foi encontrado CIM igual a 13,4 µg/mL para o óleo essencial, e atividade mais moderada para as outras cepas testadas.¹⁹ Os resultados foram semelhantes no ensaio de biofilme. A placa de autobiografia demonstrou a zona de inibição de crescimento microbiano correspondente ao linalol na placa cromatográfica (Figura 8).

Figura 8 – Autobiografia com componentes isolados do óleo essencial de *C. cajucara*¹⁹



*Referente ao composto linalol, considerado principal responsável pela atividade antimicrobiana.

Na análise por microscopia eletrônica de transmissão, não foram observadas alterações relevantes das células de *C. albicans* após tratamento com o óleo essencial. Nas células tratadas com linalol, foram observadas alterações de forma e redução de 25% no tamanho. Foi observado também um padrão irregular de formação de hifas.¹⁹

Em estudo semelhante com cinco quimiotipos distintos de óleo essencial das folhas, foi avaliado o potencial antimicrobiano sobre as cepas bacterianas e fúngicas: *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA-BMB9393), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus casei* (Hospital Clementino Fraga Filho, UFRJ-HUCFF/UFRJ), *Mycobacterium smegmatis* (00061), *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294), *Candida albicans* (ATCC 24433), *Aspergillus fumigatus* (ATCC 16913), *Aspergillus niger* (HUCFF/UFRJ), *Aspergillus ochraceus* (ATCC 22947), *Mucor circinelloides* (LIKA0066), *Rhizopus oryzae* (UCP1506), *Trichophyton rubrum* (T544), *Fusarium solani* e *Microsporum gypseum* (HUCFF/UFRJ). Foram observados halos de inibição maiores ou iguais a 20 cm para dois quimiotipos sobre as espécies *S. aureus* (MRSA), *M. smegmatis* e *S. epidermidis*. O óleo essencial rico em 7-hidróxi-calameneno foi mais eficaz contra diversos microrganismos, com CIM de $4,76 \times 10^{-3}$ µg/mL para *S. aureus* (MRSA), 4,88 µg/mL para *M. tuberculosis*, 39,06 µg/mL para *M. smegmatis*, 0,152 µg/mL para *R. oryzae* e $3,63 \times 10^{-8}$ µg/mL para *M. circinelloides*.¹¹ O extrato glicólico a 10% da casca do caule não apresentou atividade inibitória relevante sobre a enzima tirosinoquinase.²¹

O óleo fixo obtido da casca do caule também foi aplicado em estruturas reprodutivas dos fungos *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* e *Sclerotium rolfsii*. As placas de Petri foram utilizadas para o teste de zona de inibição. Após cinco dias, foi observado efeito fungistático, principalmente contra *Fusarium oxysporum*.⁴⁹

4.3.2.1.3 Atividade anti-Tripanossoma cruzi

A atividade tripanocida foi analisada para o extrato metanólico a 100 mg/mL, *t*-desidrocrotina a 15,7 mg/mL (50 mM) e ácido acetil aleurítico a 24,9 mg/mL (50 mM) em formas epimastigotas, tripomastigotas extracelulares e tripomastigotas intramacrófago. Os três tratamentos apresentaram atividade moderada nas formas testadas. Em uma das cepas testadas, foi verificado uma CI_{50} de $109,5 \pm 7,5$ µg/mL ($p < 0,05$) sobre formas tripomastigotas, em comparação ao controle realizado com benzinidazol, $CI_{50} = 13,2 \pm 0,9$ µg/mL. Na concentração de 62,8 µg/mL a taxa de infecção de macrófagos pelo parasito ficou abaixo de 50%. Foi observado ainda que o extrato inibiu a atividade de tripanotona-redutase em todas as cepas, e o ácido acetil aleurítico teve o mesmo efeito em três cepas. Em ambas as formas de *T. cruzi*, o extrato e o ácido acetil aleurítico induziram alterações na membrana plasmática com uma perda de morfologia típica.²⁵

4.3.2.1.4 **Atividade antioxidante**

Em teste de atividade antioxidante, quatro quimiotipos de óleo essencial rico em 7-hidróxi-calameneno (teor de 28,4% a 37,5%) apresentaram 50% de inibição de DPPH (EC_{50}) a concentrações variando de 44,4 a 63,59 $\mu\text{g/mL}$. O composto 7-hidróxi-calameneno puro apresentou $EC_{50} = 35,64 \mu\text{g/mL}$.¹¹ O mesmo efeito não foi observado para o extrato aquoso das folhas de *Croton* spp., denominada sacaca, contendo $26,02 \pm 1,7$ mg equivalente de ácido gálico, que não apresentou inibição a 0,02 mg/mL da infusão.²⁶ No teste de atividade antioxidante da mesma infusão utilizando o método de β -caroteno/ácido linoleico, em que a atividade é expressa em mg equivalente de butil-hidróxi-tolueno (BHT), foi verificado teor de $7,95 \pm 1,89 \mu\text{g BHT/mL}$ ($p < 0,05$).²⁶

Em estudo utilizando DPPH, com extrato aquoso das folhas a 5%, foram registradas inibições de $9,39\% \pm 1,20$ a 1 mg/mL, $18,74\% \pm 1,55$ a 10 mg/mL e $24,37\% \pm 0,30$ a 100 mg/mL ($p < 0,05$), com $CI_{50} = 218$ mg/mL. Essa atividade correspondeu a 25%, 43% e 75% da atividade observada para o controle positivo trolox, na ordem crescente de concentrações descritas.⁵⁰ A atividade antioxidante também foi avaliada em *Saccharomyces cerevisiae*, nas concentrações de 1 e 10 mg/mL, em 2×10^6 células/mL em associação com o composto paraquat. As células foram então aplicadas em placas de Petri para avaliação da viabilidade celular, que aumentou 21% a 1 mg/mL e 55% a 10 mg/mL ($p < 0,05$), em relação ao tratamento com paraquat isolado.⁵⁰

Utilizando-se ensaios de xantina oxidase, foi avaliado o potencial antioxidante do extrato aquoso da casca do caule, observando-se $CI_{50} = 1,61$ mg/mL ($p < 0,05$), com redução significativa de estresse oxidativo. Na maior concentração testada (2 mg/mL) a produção de ácidos hidróxi-benzoico foi reduzida a 45,49%. O controle positivo, Trolox ($CI_{50} = 0,34$ mg/mL) reduziu completamente a produção desses compostos.⁴⁶

O extrato também mostrou 91,38% de inibição de radicais livres a 1.000 $\mu\text{g/mL}$ e 57,32% a 100 $\mu\text{g/mL}$ nos ensaios com DPPH. O valor de CI_{50} foi igual a 63,34 $\mu\text{g/mL}$, em comparação ao controle positivo, ácido ascórbico, que apresentou $CI_{50} = 4,03$ $\mu\text{g/mL}$, e o Trolox, $CI_{50} = 15,52$ $\mu\text{g/mL}$.⁴⁶

4.3.2.1.5 **Atividade citotóxica**

A atividade citotóxica dos extratos hexânico e etanólico da casca do caule, e da *trans*-desidrocrotonina foi avaliada, a 2,0-250 $\mu\text{g/mL}$ e 0,19-25 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Nos testes para determinação da concentração responsável por 50% da ação (CI_{50}), foi observada atividade citotóxica dos extratos sobre células

HL-60, de linhagem de leucemia promielocítica aguda, e o composto isolado *trans*-desidrocrotonina não apresentou CI_{50} abaixo da concentração máxima testada de 25 $\mu\text{g/mL}$. Nos ensaios de inibição da síntese de DNA realizado com o extrato bruto, houve efeito moderado, bem como alterações morfológicas e diminuição na diferenciação de células tratadas em tipo celular de leucemia.³⁰

Nos ensaios com desidrocrotonina sobre a mesma linhagem, houve redução significativa na diferenciação de células leucêmicas, e não foi observada fragmentação de DNA. Pelos resultados obtidos, foi observado que as células tratadas com desidrocrotonina morreram principalmente por necrose, com baixo percentual de apoptose. Além disso, sugere-se que a indução de apoptose por esse composto depende da inibição de serino-proteases/treonino-fosfatases.^{46,64}

O efeito em células leucêmicas, de linhagem K562, e em células de carcinoma de Erlich foi verificado para os compostos *trans*-desidrocrotonina, *trans*-crotonina, cajucarinolídeo e isocajucarinolídeo. Esse último composto apresentou melhor atividade citotóxica sobre carcinoma de Erlich, embora os outros também tenham inibido moderadamente o crescimento de células leucêmicas. Os compostos mais ativos em células K562 foram principalmente a *trans*-cajucarina A e o cajucarinolídeo.³⁸ Outro estudo também mostrou que a desidrocrotonina e dois derivados semissintéticos não foram citotóxicos contra células de tumor de Erlich, mesmo nas concentrações mais altas, de até 1 mM. Outro derivado apresentou CI_{50} igual a 400 μM no método de MTT, enquanto no teste de atividade de fosfatase a inibição foi de 20% na mesma concentração.⁵⁶

O potencial citoprotetor da *trans*-desidrocrotonina foi testado com hepatócitos de linhagem CHO-K1. Essas células foram submetidas a teste de micronúcleos, segundo Fenech e Morley. A redução no percentual das células com micronúcleo presente foi mensurada após exposição a sulfonato de metilmetano, mitomicina C e doxorubicina. O índice de apoptose segundo MacGahon e colaboradores⁶⁵ também foi calculado. A desidrocrotonina apresentou efeito citoprotetor, com preservação de micronúcleos e redução de apoptose celular em culturas submetidas a tratamentos com agentes pró-apoptóticos.¹⁴

4.3.2.1.6 Atividade antiulcerogênica

Para avaliação da ação antiulcerogênica, foram testados os extratos hexânico e metanólico da casca do caule, além de compostos isolados sobre glândulas oxínticas extraídas da mucosa gástrica de coelhos albinos. Houve efeito positivo nos testes com crotonina, desidrocrotonina e ácido acetil aleuritólico.³⁹

Estudando a capacidade gastroprotetora da espécie, o óleo essencial da casca do caule foi incubado com *Helicobacter pylori* em diluição seriada, entre 1.000 e 6,25 µg/mL. Foi observada uma CIM igual a 125 µg/mL.¹⁸

4.3.2.2 Ensaios in vivo

4.3.2.2.1 Atividade antiulcerogênica

A *trans*-crotonina, derivado semissintético da desidrocrotonina, foi testada em concentrações de 50, 100 e 200 mg/kg, em dose única oral, em ratos *Wistar* e camundongos *Wiss*. As úlceras induzidas por etanol, estresse por restrição hipotérmica, e por uso de anti-inflamatórios não esteroidais foram tratadas para posterior determinação do índice de ulceração e análise dos parâmetros bioquímicos do suco gástrico. Foi observada inibição de 79,6% das úlceras causadas por etanol (100 mg/kg) ($p < 0,01$); 16,0% (50 mg/kg) ($p < 0,01$), 46,7% (100 mg/kg) ($p < 0,001$) e 40,8% (200 mg/kg) ($p < 0,001$) no caso de estresse hipotérmico; e 60,0% (50 mg/kg), 81,5% (100 mg/kg) ($p < 0,01$) e 74,0% (200 mg/kg) ($p < 0,01$) para ulceração causada por anti-inflamatório não esteroidal (Aine).⁷

O ácido acetil aleurítico mostrou-se inativo em ensaios in vivo para atividade antiulcerogênica.²⁸ Em testes de motilidade gastrintestinal, esse composto a 100 mg/kg inibiu em 40% o deslocamento do alimento no trato digestório, enquanto a crotonina foi inativa e a desidrocrotonina mostrou 30% de inibição, ambas na mesma dose ($p < 0,05$).³⁹

Em estudo semelhante, foi observada ação inibitória da *trans*-crotonina e *trans*-desidrocrotonina a 100 mg/kg nos modelos experimentais de úlcera gástrica. As lesões induzidas causadas por estresse foram reduzidas em 72% para a *trans*-crotonina e 67% para a *trans*-desidrocrotonina, enquanto nas lesões causadas por indometacina/betanecol a redução foi de 78% e 29% para os dois compostos ($p < 0,05$). Além disso, o tratamento após procedimento de ligadura do piloro a 100 mg/kg mostrou redução de 35% e 30% das úlceras, para *trans*-crotonina e *trans*-desidrocrotonina, respectivamente.³⁶

O estudo com derivados semissintéticos da desidrocrotonina para avaliação da ação sobre úlceras mostrou que, nas lesões causadas por HCl/etanol, houve inibição de vários compostos, sendo: desidrocrotonina = 48%, composto II = 78% e composto IV = 89%. No ensaio de estresse hipotérmico, foram observadas reduções de 43%, 88%, 21% e 90%, para desidrocrotonina e compostos II, III e IV, respectivamente. No modelo de indução de úlceras por indometacina, a atividade dos derivados foi menor, exceto para o composto IV, que mostrou redução de 74%.⁴¹

A redução de lesões por úlcera gástrica em animais tratados com óleo essencial da casca do caule por via oral foi avaliada. Nas úlceras causadas por HCl/etanol, o tratamento com 100 mg/kg resultou em inibição de 52% ($p < 0,01$) e a 200 mg/kg esse efeito foi de 67% ($p < 0,01$).³⁴ Os controles positivos lansoprazol e omeprazol mostraram 71% e 46% de redução, respectivamente.³⁴ Em outro estudo, o tratamento com 100 mg/kg desse óleo essencial resultou em inibição de 53% ($p < 0,01$) das lesões gástricas causadas por HCl/etanol.³⁵

No teste de lesão causada por estresse hipotérmico, o uso de 100 mg/kg de óleo essencial apresentou 47% de inibição ($p < 0,01$), assim como no modelo de lesão induzida por indometacina.³⁵ Na ulceração por etanol, nessa mesma concentração, houve 86% de cicatrização das lesões. Na avaliação da composição do suco gástrico após o tratamento intraduodenal com óleo essencial, no modelo de ligadura de piloro, observou-se aumento no volume de suco gástrico e também no pH, paralelamente à redução na acidez da secreção.³⁴

A atividade antiulcerogênica do óleo essencial da casca do caule também foi avaliada em animais alimentados com dieta hipoproteica, e foi observado que o índice de úlceras foi similar para animais malnutridos e com dieta normal. Animais malnutridos apresentaram lesões maiores (43,2%) que aqueles normais (20,4%). Nesses casos, o tratamento com óleo essencial reduziu a lesão em 56,4% e 23,3%, respectivamente. A expressão de mRNA na mucosa ulcerada foi maior no grupo tratado do que no grupo-controle, demonstrando fator de proteção para a recuperação tecidual.²⁸

Em modelos com indução de úlceras por indometacina, em animais malnutridos e com dieta normal, houve redução significativa de 60% do índice de lesões nos animais com dieta normal tratados quatro horas antes com 100 mg/kg de óleo essencial ($p < 0,05$), em relação ao controle negativo. Além disso, houve maior frequência de lesões em animais normais do que malnutridos.⁴² Nos dois grupos com dietas distintas, também foi verificado aumento de 50% na produção de prostaglandina E2 ($p < 0,001$), fator gastroprotetor, em relação ao controle negativo.⁴²

Um estudo para verificação de possíveis mecanismos de ação antiulcerogênica do óleo essencial da casca do caule foi realizado. O envolvimento de marcadores como proteína-70 de choque térmico, peptídeo intestinal vasoativo, glutatona, óxido nítrico e compostos sulfidríla não proteicos no efeito gastroprotetor foi mensurado em ensaios bioquímicos. O uso oral do óleo essencial a 100 mg/kg em ratos Wistar reduziu a área da lesão gástrica em 99,6%. No grupo pré-tratado com solução salina, o óleo essencial reduziu a área lesionada para $0,55 \pm 0,30 \text{ mm}^2$

versus $139,05 \pm 19,21$ mm², para o controle negativo ($p < 0,01$). No pré-tratamento com n-metilmalimida ou N-nitro-L-arginina-metil éster, o uso do tratamento do óleo essencial levou à redução de 71% e 92,2% no tamanho das lesões gástricas ($p < 0,01$), e a quantidade de lesões histológicas foram reduzidas.¹⁸

No grupo tratado, a área marcada com proteína-70 de choque térmico foi de $105,13 \pm 9,47$ μm², e no grupo-controle essa área foi de $34,33 \pm 6,32$ ($p < 0,01$). Esse efeito não foi observado para o peptídeo intestinal vasoativo. Os níveis de glutathiona também não foram alterados pelo tratamento. Além disso, foi observado que o mecanismo gastroprotetor envolve compostos sulfidríla, mas não o óxido nítrico.¹⁸

4.3.2.2.2 Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva

As propriedades anti-inflamatória e antinociceptiva foram analisadas em camundongos Swiss e ratos Wistar, com administração de dose única de óleo essencial da casca do caule por via oral. Contrações abdominais foram tratadas com 100, 500 ou 1.000 mg/kg de óleo essencial, ou somente veículo, ou com controle positivo (dipirona 200 mg/kg V.O.). Os animais foram observados em pares por 6-21 min. O percentual de redução de contrações foi 17%, 38% e 80%, em ordem crescente de dose aplicada ($p < 0,01$).²² Outro estudo com extratos de folhas, a 100 e 200 mg/kg, demonstrou a redução de movimentos contorcidos, que foi de 42% e 53% para o extrato hexânico, 47% e 62% para o extrato clorofórmico e 59% e 58% para o extrato metanólico, nas duas doses testadas, respectivamente ($p < 0,01$).⁵¹

Para investigação do mecanismo de analgesia, os animais foram pré-tratados com naloxona (5 mg/kg), 15 minutos antes da administração do óleo essencial (1.000 mg/kg) ou de morfina (10 mg/kg), e houve redução de 25,7% e 16,3% na dor, respectivamente.²² No teste de duração da nocicepção após aplicação de formalina, todos os extratos inibiram a ação de lamber a pata após 20 e 25 minutos.⁵¹

Em outro teste, camundongos Swiss foram colocados em um cilindro de vidro com 24 cm de diâmetro sobre uma placa aquecida a 56°C, sendo que o tempo entre a colocação e o ato de lamber as patas ou saltar foi registrado como latência. Todos os animais foram observados antes e até 90 minutos após a administração do tratamento. A latência de 30 segundos foi considerada como analgesia completa. Houve latência de 5 a 9 segundos no grupo tratado com óleo essencial, em comparação com 0 a 6 segundos para o grupo placebo, ambos observados entre 30 e 90 minutos após o tratamento.²² No estudo de Campos *et al.*, não foram observados benefícios nesse modelo de experimento com o tratamento usando extrato hexânico, clorofórmico e metanólico das folhas de *C. cajucara*.⁵¹

O efeito dos compostos obtidos em extrato aquoso da casca do caule sobre a nocicepção também foram verificados. Utilizando os modelos descritos anteriormente de contorções induzidas pela administração de ácido acético 1%, os compostos crotonina e ácido acetil aleuritólico (50 mg/kg) ou o extrato aquoso (300 mg/kg) foram administrados em veículo Tween 80% a 5% ou DMSO 0,5% por via oral. O número de contorções abdominais foi determinado por 20 min, após 5 min da aplicação do ácido acético. O extrato aquoso apresentou DE₅₀ de 305 mg/kg, enquanto a crotonina teve inibição de 46,5% (p<0,01) e o ácido acetil aleuritólico de 60,4% (p<0,05).⁴³

Em estudo com camundongos *Swiss* para avaliação do potencial antinociceptivo e da resposta motora, os animais foram submetidos a testes de placa quente, contorção abdominal induzida por ácido acético para avaliação do potencial analgésico e testes motores. O tratamento foi realizado com desidrocrotonina. Foi observada atividade analgésica moderada a 50mg/kg, após 120 min da aplicação do composto. Na dose mais alta, o efeito analgésico no teste da placa quente ocorreu em 60 min. A 50 e 100 mg/kg, houve 66,85% (p<0,01) e 81,92% (p<0,0001) de inibição de contrações abdominais, respectivamente. A dose efetiva mediana (DE₅₀) foi de 44,88 mg/kg (p<0,01). Não foram observados efeitos significativos no sistema nervoso central.⁶⁶

Para avaliação de edema de pata, camundongos foram pré-tratados com indometacina (30 mg/kg), ou com o óleo essencial (50, 100 ou 200 mg/kg), 30 min antes da injeção de carragenina 300 mg (suspensão a 1% em solução salina normal). O volume da pata foi determinado quatro horas após injeção de carragenina. A inibição no aumento de peso foi de 34% (p<0,005), 50% (p<0,001) e 54% (p<0,001) para 50, 100 e 200 mg/kg de óleo essencial, respectivamente. O controle positivo indometacina atingiu 67,5% (p<0,001) de controle de edema.²²

Para verificar a inibição da migração celular peritoneal, 200 ng de LPS foram injetados na cavidade peritoneal dos animais 30 minutos após os tratamentos e, após seis horas, os animais foram sacrificados. A migração peritoneal de neutrófilos foi reduzida em 42,8%, com óleo essencial a 100 mg/kg, 88,5% com dexametasona (p<0,05) e 15% com indometacina.²²

Em modelo de edema de pata induzido por dextrano, a crotonina mostrou 31,9% (p<0,01) de redução na medida da pata, enquanto o ácido acetil aleuritólico mostrou redução de 28,5% (p<0,01). Quando a indução foi realizada com histamina, os dois compostos atingiram 43,2% (p<0,05) e 40,5% (p<0,05) de redução da pata, respectivamente.⁴³

4.3.2.2.3 Atividade ansiolítica

A atividade moduladora do sistema nervoso central também foi estudada, a partir da administração intraperitoneal de extrato aquoso de folhas em camundongos Swiss a 0,005 g/kg, 0,05 g/kg e 5 g/kg, em dose única. Os tempos de sono foram verificados após tratamento, registrando-se 134,1 ($p < 0,01$); 136,6 ($p < 0,01$) e 191,6 ($p < 0,01$) minutos, na ordem crescente de doses. O grupo tratado com tiopental apresentou 107,6 ($p < 0,01$) minutos.²⁴

4.3.2.2.4 Efeitos cardíacos

Os efeitos cardíacos da *trans*-desidrocrotonina foram avaliados em ratos, por via intravenosa, em doses de 5, 10 e 15 mg/kg. Foi observado um efeito hipotensor dose-dependente do composto, com mecanismo provavelmente não relacionado a receptores muscarínicos, beta-adrenérgicos ou bloqueio ganglionar. Não foi encontrado efeito inotrópico significativo, enquanto a ação vasorrelaxante foi verificada. Sugere-se que os efeitos bradicárdico e hipotensor estão relacionados à liberação direta de NO e ao efeito direto no músculo cardíaco.⁶⁷

Para verificar o potencial antiestrogênico, ratas *Wistar* receberam o tratamento com extrato bruto de *C. cajucara* a 5 mg/kg, em dias predeterminados, durante 28 dias. Após esse período, foi realizada a mastectomia para análise histológica e morfométrica, observando-se que o número médio de ácinos mamários por campo foi de 7,4 para o grupo-controle e 5,2 para o grupo teste. Houve também vacuolização intracitoplasmática predominantemente intensa no primeiro grupo e moderada no segundo grupo. Em relação à secreção intraductal, mostrou-se presente no grupo-controle e ausente/baixa no grupo tratado com extrato.⁶² Em estudo com o composto desidrocrotonina, foi observado efeito antiestrogênico, que necessita ser aprofundado por meio da realização de outros estudos.³⁹

4.3.2.2.5 Atividade antimutagênica

O extrato metanólico da casca do caule foi testado para verificação da ação antimutagênica. Os reticulócitos foram expostos ao extrato concomitantemente a um agente mutagênico, por gavagem, nas doses de 312,5; 625 ou 1.250 mg/kg. Análises nos dias 0, 7, 14, 21 e 28 demonstraram redução da frequência de reticulócitos micronucleados, evidenciando atividade antimutagênica, principalmente nas duas maiores doses.^{29,57}

4.3.2.2.6 Atividade hipolipemiante

O efeito do extrato mole das folhas, reconstituído em goma arábica 5% em solução salina, foi analisado em animais tratados com dieta hipergraxa. Os ratos receberam dieta hipergraxa por dez semanas. O extrato vegetal foi administrado

uma vez ao dia a 100 e 200 mg/kg. Em comparação com o grupo hiperlipidêmico não tratado, que apresentou colesterol total igual a $132,00 \pm 21,00$ mg/100 mL ($p < 0,05$) e LDL de $54,90 \pm 12,8$ mg/100 mL ($p < 0,05$), somente a concentração de 200 mg/kg de extrato das folhas reduziu significativamente os valores de colesterol total $63,00 \pm 5,06$ mg/100 mL ($p < 0,05$) e LDL $11,50 \pm 4,77$ mg/100 mL ($p < 0,05$). Não houve influência nos valores de HDL e triglicerídeos.³¹

O estudo da atividade da *trans*-desidrocrotonina a 50 mg/kg em animais dislipidêmicos e diabéticos mostrou redução significativa de 37% ($p < 0,001$) dos níveis séricos de triglicerídeos e 61% da glicemia ($p < 0,05$). O índice aterogênico foi menor no grupo tratado com o composto.⁵⁹

A ação do extrato aquoso da casca do caule, padronizado com teor de 0,3 mg/mL de desidrocrotonina, foi avaliada sobre a lipólise. Ratos Wistar receberam o extrato aquoso por 15 dias e, após o tratamento, os animais foram sacrificados e os adipócitos foram coletados para análise. Os animais tratados com água apresentaram ganho de 7% de peso ($p < 0,05$), e no grupo tratado com extrato não houve variação significativa, favorecendo o controle do peso dos animais. Foi estimado que, considerando o teor de 0,3 mg/mL de desidrocrotonina no extrato, cada animal ingeriu cerca de 12,4 a 15 mg do composto, diariamente.³³

Foi realizada avaliação da potência lipolítica e das respostas lipolíticas máximas a agonistas β -adrenoceptores na ausência ou na presença de antagonistas de adrenoceptores em adipócitos de ratos tratados com extrato vegetal, em comparação com o grupo-controle. A sensibilidade lipolítica das células a isoprelina e adrenalina foi significativamente maior nos ratos tratados, e o uso de antagonistas mostrou indícios de um mecanismo de antagonismo competitivo. Esses dados corroboram o efeito positivo do extrato sobre a lipólise.³³

Em estudo utilizando ratos Wistar diabéticos, foi verificada a variação nos níveis de glicemia, triglicérides e colesterol após tratamento com 1,5 mL extrato aquoso da casca do caule a 5% por via intraperitoneal. Houve redução significativa dos três parâmetros nos animais tratados em relação ao grupo-controle diabético, sendo que a glicose mensurada foi de $418,5 \pm 22,82$ mg/dL ($p < 0,05$) após 20 dias de tratamento, comparada a $468,8 \pm 36,12$ mg/dL ($p < 0,05$) do grupo-controle. Para triglicerídeos, os valores encontrados foram $91,34 \pm 24,34$ ($p < 0,05$) e $227,3 \pm 54,22$ mg/mL ($p < 0,05$) e em relação ao colesterol foram de $71,6 \pm 6,12$ ($p < 0,05$) e $85,1 \pm 4,86$ mg/dL ($p < 0,05$), para os grupos tratado e controle, respectivamente.⁴⁵

4.3.2.2.7 Atividade antitumoral

O efeito antitumoral da crotonina e da desidrocrotonina foi avaliado em animais inoculados com células de sarcoma 180 e de carcinoma de Erlich. O tratamento foi aplicado por via oral com duas ou três doses, 24 horas após a inoculação. Em seguida, foi medido o tempo de sobrevivência dos animais tratados em comparação com o grupo-controle. No ensaio com sarcoma 180, a razão de sobrevivência foi de 1,2, favorável ao grupo tratado com crotonina 100 mg/kg. A desidrocrotonina apresentou razão de 1,4, enquanto o controle positivo 5-fluoruracila teve razão de 1,4. Para carcinoma de Erlich, essa razão foi de 1,1 e 1,3, respectivamente.³⁹

Em células de tumor ascítico de Erlich, animais tratados com desidrocrotonina ou outros três derivados sintéticos por via oral em concentrações de 2,5, 5,0, 10 ou 20 mg/kg, por quatro dias consecutivos, tiveram aumento de sobrevida de 80% em relação ao controle negativo ($p < 0,005$), cujos animais morreram todos dentro de 20 dias. Os compostos derivados foram ineficazes. Na avaliação do potencial imunomodulador, desidrocrotonina não produziu efeitos sobre a atividade de células NK no grupo sem tumor. Já no grupo com tumor, esse composto, a 20 mg/kg, reestabeleceu a níveis normais a atividade citotóxica de células efectoras NK ($p < 0,05$) sobre células de Erlich, estimulando sua atividade. Não foram observados efeitos a 10 mg/kg.⁵⁶

4.3.2.2.8 Atividade antioxidante

O estudo da capacidade antioxidante in vivo foi realizado inicialmente em ratos sadios. Ratos machos Wistar foram tratados com 1,5 mL de extrato aquoso 5% da casca do caule por cinco dias, ou extrato com paraquat (50 mg/kg). Os animais foram mortos e o sangue foi coletado para avaliação da função renal. Foi observado que a concentração elevada de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico, causada pelo paraquat, foi inibida pelo extrato vegetal, com redução do estresse oxidativo associada à peroxidação lipídica.⁵⁰

Em ratos diabéticos, o uso intraperitoneal de 1,5 mL de extrato aquoso 5% da casca do caule por 5 a 20 dias foi submetido a análise bioquímica, mensurando: lipoperoxidação hepática, atividade de superóxido dismutase, catalase e glutathione redutase. Foi realizado também *western blot* para detecção da proteína p65, utilizando-se anticorpos policlonais NF- κ B p65. A administração do extrato não reduziu a glicemia em ratos diabéticos. O tratamento entre 5 e 20 dias reduziu a lipoperoxidação. Em ratos normais, a lipoperoxidação estava aumentada em relação ao controle, embora menor que no grupo diabético. A atividade da superóxido dismutase foi elevada no uso de extrato por 20 dias. A enzima catalase não sofreu

alterações, enquanto a glutathione-redutase teve sua atividade diminuída após a administração do extrato por cinco dias. De modo geral, foi observada a presença de atividade antioxidante.⁴⁶

4.3.2.3 Ensaios *ex vivo*

Para estudo do mecanismo de ação da *trans*-crotonina, derivado semissintético da desidrocrotonina, foram isolados os átrios cardíacos direitos de porcos-da-índia. Esse tecido foi tratado com o composto a 3, 10 ou 30 mM para avaliação dose-resposta. Houve antagonismo de receptores histamínicos a 3 mM de crotonina, com deslocamento da curva dose-resposta da histamina para a direita e a redução da resposta máxima.¹⁵

■ 4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.2 Fase II

Em revisão de ensaios clínicos realizados para tratamento de alopecia areata, foi incluído somente um estudo clínico duplo-cego com uso de óleo de *Croton*, descritor relacionado ao gênero *Croton*. Pacientes selecionados (n=25) foram divididos em dois grupos para comparação: intervenção com uso tópico dinitroclorobenzeno e óleo de *Croton*. O tratamento foi realizado em intervalos de cinco a sete dias. Em uma coorte pequena, composta por 8 homens e 14 mulheres, com idade entre 16 e 68 anos, foi realizado seguimento por 6 meses. Um total de 22 pacientes concluiu o tratamento, sendo 12 do grupo dinitroclorobenzeno e 10 do grupo-controle com óleo de *Croton*. Houve crescimento capilar em 63% (n=7) dos pacientes tratados com dinitroclorobenzeno, em comparação com nenhum paciente com resposta ao óleo de *Croton*.⁶⁸

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.5 Estudos observacionais

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

O uso de infusão da casca do caule e das folhas possui relatos que dão suporte às indicações na literatura científica. Os registros mais comuns de alegações para utilização dessas drogas vegetais são febre, distúrbios gastrointestinais, diabetes, diarreia, distúrbios renais e hepáticos,^{7,8,15,16,22} malária,^{28,29} e dislipidemias.^{23,24,62}

Os estudos in vitro demonstraram as ações antimicrobiana, antiparasitária e antitumoral do derivado. Os estudos pré-clínicos demonstraram atividades biológicas do derivado ou composto isolado, compreendendo o potencial anti-inflamatório, antinociceptivo, antiulcerogênico, antimutagênico, antidiabético, antidislipidêmico, antiestrogênico e modulador do sistema nervoso central. Não há estudos clínicos que corroborem com as evidências dos estudos não clínicos.

4.5.1 Vias de administração

Uso oral.^{7,22,24}

4.5.2 Dose diária

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.3 Posologia (dose e intervalo)

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.4 Período de utilização

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.5 Contraindicações

Dado não encontrado na literatura consultada.



4.5.6 Grupos de risco

Indivíduos com hepatopatia. ^{16,23,33,45,46}

4.5.7 Precauções de uso

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.8 Efeitos adversos relatados

Hepatotoxicidade relatada para o uso crônico de hepatopatiam. ^{16,23,33,45,46}

4.5.9 Interações medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.9.2 Potenciais

Medicamentos com eliminação hepática. ^{16,23,33,45,46}

4.5.10 Informações de superdosagem

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura consultada.





5

**INFORMAÇÕES
&
GERAIS**

■ 5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Não há registro de fitoterápicos para *Croton cajucara* na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

■ 5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Dado não encontrado na literatura consultada.

■ 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Dado não encontrado na literatura consultada.





REFERÊNCIAS

1. CORDEIRO, I. *et al.* *Croton*. In: JARDIM BOTÂNICO DO RIO DE JANEIRO. **Lista de espécies Flora do Brasil**. Rio de Janeiro: JBRJ, 2014. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/PrincipalUC/PrincipalUC.do>. Acesso: 19 ago. 2021.
2. TROPICOS. **Missouri Botanical Garden**. 2014. Disponível em: <http://www.tropicos.org/>. Acesso em: 6 jun. 2021.
3. THE INTERNATIONAL PLANT NAMES INDEX. **[Site]**. 2014. Disponível em: <http://www.ipni.org/>. Acesso em: 6 jun. 2021.
4. JARDIM BOTÂNICO DO RIO DE JANEIRO. **Lista de espécies Flora do Brasil**. Rio de Janeiro: JBRJ, 2014. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>. Acesso em: 6 jun. 2021.
5. LORENZI, H.; MATOS, F. J. D. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2002. 512 p.
6. MIOTTO, A. M. **Perfil lipídico e sensibilidade adrenérgica em átrio direito de ratos normo e hipercolesterolêmicos tratados ou não com infuso das cascas de *Croton cajucara* Benth**. 2001. Dissertação (Mestrado em Biologia Funcional e Molecular) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2001.
7. ALMEIDA, A. B. A. de *et al.* Antiulcerogenic effect and cytotoxic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Croton cajucara* Benth. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, Netherlands, v. 472, n. 3, p. 205-212, 2003.
8. ANAZETTI, M. C. *et al.* Comparative cytotoxicity of dimethylamide-crotonin in the promyelocytic leukemia cell line (HL60) and human peripheral blood mononuclear cells. **Toxicology**, Limerick, Irlanda, v.188, n. 2/3, p. 261-274, 2003.
9. ANAZETTI, M. C. *et al.* Dehydrocrotonin and its derivative, dimethylamide-crotonin induce apoptosis with lipid peroxidation and activation of caspases-2, -6 and -9 in human leukemic cells HL60. **Toxicology**, Limerick, Irlanda, v. 203, n. 1/3, p. 123-137, 2004.
10. ANTHONY, J. P.; FYFE, L.; SMITH, H. Plant active components - a resource for antiparasitic agents? **Trends in Parasitology**, Oxford, England, v. 21, n. 10, p. 462-468, 2005.

11. AZEVEDO, M. M. B. *et al.* Antioxidant and antimicrobial activities of 7-hydroxycalamenene-rich essential oils from *Croton cajucara* benth. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1128-1237, 2013.
12. SILVA, F. R. *et al.* Chemical composition of essential oil from the bark of *croton cajucara* Benth. **Acta Scientiarum. Technology**, Maringá, PR, v. 34, n. 3, p. 325-359, 2012.
13. DAMASCENO, D. C.; VOLPATO, G. T.; LEMONICA, I. P. A review of antifertility folkloric plants tested in laboratory animals. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, SP, v. 5, n. 1, p. 19-26, 2002.
14. POERSCH, A. *et al.* Protective effect of DCTN (trans-dehydrocrotonin) against induction of micronuclei and apoptosis by different mutagenic agents in vitro. **Mutation Research**, Amsterdam, Netherlands, v.629, n. 1, p. 14-23, 2007.
15. ALMEIDA, A. B. A. de *et al.* Mechanism of antiulcerogenic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Croton cajucara* Benth. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 12, p. 105-110, 2002. Supl. 1.
16. BRITO, M. V. H. *et al.* Revisão crítica do uso de Sacaca (*Croton cajucara* Benth.) como fitoterápico. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, PA, v. 15, n. 2, p. 16, 2002.
17. MENDONÇA, M.S.; ILKIU-BORGES, F.; SOUZA, M.C. Anatomia foliar de *Croton cajucara* benth (Euphorbiaceae) como contribuição ao estudo farmacognóstico de plantas da região amazônica. **Revista brasileira de Plantas Mediciniais**, v.10, n.2, p.18-25, 2008.
18. ROZZA, A. L. *et al.* Involvement of glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide, and heat-shock protein-70 in the gastroprotective mechanism of *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae) essential oil. **Journal of Medicinal Food**, Larchmont, United States, v. 14, n. 9, p. 1011-1017, 2011.
19. ALVIANO, W. S. *et al.* Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral Microbiology and Immunology**, Copenhagen, Denmark, v. 20, n. 2, p. 101-105, 2005.

20. BARRETO JÚNIOR, A. G. *et al.* Cromatografia de troca-iônica aplicada ao isolamento da fração ácida do óleo de copaíba (*Copaifera multijuga*) e da sacaca (*Croton cajucara*). **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 719-722, 2005.
21. BAURIN, N, *et al.* Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, Ireland, v.82, n. 2/3, p. 155-158, 2002.
22. BIGHETTI, E. J. B. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents of the essential oil of *Croton cajucara* benth. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, England, v. 51, n. 12, p. 1447-1453, 1999.
23. BRITO, M. V. H. *et al.* Parâmetros comportamentais e nutricionais de ratos submetidos à administração de sacaca (*Croton cajucara*, Benth). **Revista Paraense de Medicina**, Belém, PA, v. 15, n. 3, p. 6, 2001.
24. BRITO, M. V. H. *et al.* Estudo da ação depressora inespecífica do extrato de sacaca (*Croton cajucara*, Benth) sobre o sistema nervoso central. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, PA, v. 15, n. 4, p. 5, 2001.
25. CAMPOS, M. C. O. *et al.* *Croton cajucara* crude extract and isolated terpenes: Activity on *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology Research**, Berlin, Germany, v. 107, n. 5, p. 1193-1204, 2010.
26. PORT'S, P. da S. *et al.* The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Amazonian region. **Food Research International**, Barking, England, v. 53, n. 2, p. 875-881, 2013.
27. SAN GIL, R. A. da S. *et al.* Solid-state ¹³C NMR and molecular modeling studies of acetyl aleuritolic acid obtained from *Croton cajucara* Benth. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, Netherlands, v. 885, n. 1-3, p. 82-88, 2008.
28. PAULA, A. C. B. de *et al.* The antiulcer effect of *Croton cajucara* Benth in normoproteic and malnourished rats. **Phytomedicine**, Stuttgart, Germany, v. 15, n. 10, p. 815-825, 2008.
29. SANTOS, F. V. dos *et al.* Mutagenicity and antimutagenicity of *Croton cajucara*. **Biologia**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 3, p. 327-331, 2008.

30. FARIAS, R. A. F. *et al.* Chromatographic fractions from *Croton cajucara* inhibit cell proliferation and induce differentiation in a human leukemia cell line. **Journal of Cancer Integrative Medicine**, Weston, United States, v. 3, n. 2, p. 75-80, 2005.
31. FARIAS, R. A. F. *et al.* Effects of *Croton cajucara* extract on serum lipids of rats fed a high fat diet. **Phytotherapy Research**, London, England, v. 10, n. 8, p. 697-699, 1996.
32. GRAIM, J. F. D. S. *et al.* Histologic evaluation of rats' liver after *Croton cajucara* Benth (sacaca) administration. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 130-134, 2008.
33. GRASSI-KASSISSE *et al.* Sensitivity to beta-adrenoceptor agonists of adipocytes from rats treated with an aqueous extract of *Croton cajucara* Benth. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, London, England, v. 55, n. 2, p. 253-257, 2003.
34. HIRUMA-LIMA, C. A. *et al.* Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. **Planta Medica**, Stuttgart, Germany, v. 65, n. 4, p. 325-330, 1999.
35. HIRUMA-LIMA, C. A. *et al.* Gastroprotective effect of essential oil from *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, Ireland, v. 69, n. 3, p. 229-324, 2000.
36. HIRUMA-LIMA, C. A. *et al.* Natural trans-crotonin: The antiulcerogenic effect of another diterpene isolated from the bark of *Croton cajucara* Benth. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, Japan, v. 25, n. 4, p. 452-456, 2002.
37. ITOKAWA, H. *et al.* Nor-clerodane diterpenes from *Croton cajucara*. **Phytochemistry**, London, England, v. 28, n. 6, p. 1667-1669, 1989.
38. MACIEL, M. A. M. *et al.* Echevarria A. Natural and semi- synthetic clerodanes of *Croton cajucara* and their cytotoxic effects against Ehrlich carcinoma and human K562 leukemia cells. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 391-396, 2007.
39. MACIEL, M. A. M. *et al.* Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: A successful combination in the study of *Croton cajucara*. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, Ireland, v. 70, n. 1, p. 41-55, 2000.

40. MACIEL, M. A. M. *et al.* Terpenoids from *Croton cajucara*. **Phytochemistry**, London, England, v. 49, n. 3, p. 823-828, 1998.
41. MELO, P. S. *et al.* Comparison of the gastroprotective effect of a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara* with its synthetic derivatives. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, Ireland, v. 87, n. 2/3, p. 169-174, 2003.
42. PAULA, A. C. *et al.* The gastroprotective effect of the essential oil of *Croton cajucara* is different in normal rats than in malnourished rats. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, England, v. 96, n. 2, p. 310-315, 2006.
43. PERAZZO, F. F. *et al.* Comparative anti-inflammatory and antinociceptive effects of terpenoids and an aqueous extract obtained from *Croton cajucara* Benth. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 521-528, 2007.
44. PEREIRA, A. Q. *et al.* Isolation and identification of cis-7-hydroxycalamenene from the essential oil of *Croton cajucara* Benth. **Journal of Essential Oil Research**, Philadelphia, United States, v. 23, n. 2, p. 20-23, 2011.
45. RODRIGUES, G. *et al.* Hepatic alterations and genotoxic effects of *Croton cajucara* Benth (SACACA) in diabetic rats. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 301-305, 2010.
46. RODRIGUES, G. R. *et al.* Treatment with aqueous extract from *Croton cajucara* Benth reduces hepatic oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. **Journal of Biomedicine & Biotechnology**, Akron, United States, v. 2012, p. 902351, 2012.
47. RODRIGUES, I. A. *et al.* In vitro cytotoxic effects of the essential oil from *Croton cajucara* (red sacaca) and its major constituent 7-hydroxycalamenene against *Leishmania chagasi*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, London, England, v. 13, p. 249, Oct. 2013.
48. ROSA, M. D. S. S. *et al.* Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, United States, v. 47, n. 6, p. 1895-1901, 2003.
49. SOUZA, M. A. A. *et al.* Composição química do óleo fixo de *Croton cajucara* e determinação das suas propriedades fungicidas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 16, p. 11, 2006. Suplemento.

50. TIEPPO, M. *et al.* Croton cajucara Benth. leaf extract scavenges the stable free radical DPPH and protects against oxidative stress induced by paraquat. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, Japan, v. 29, n. 1, p. 161-165, 2006.
51. CAMPOS, A. R. *et al.* Investigations on the antinociceptive activity of crude extracts from Croton cajucara leaves in mice. **Fitoterapia**, Milano, Italy, v. 73, n. 2, p. 116-120, 2002.
52. AZEVEDO, M. M. B. *et al.* Antimicrobial activity of the essential oils from the leaves of two morphotypes of Croton cajucara Benth. **Journal of Essential Oil Research**, Philadelphia, United States, v. 24, n. 4, p. 351-357, 2012.
53. LEMOS, T. M. A. M.; AOYAMA, H.; CAVAGIS, A. D. M. Cytotoxicity of dehydrocrotonin (a nor-clerodane from Croton cajucara) on human lymphocytes. **Latin American Journal of Pharmacy**, La Plata, Argentina, v. 27, n. 6, p. 914-917, 2008.
54. MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; KAISER, C. R. M. R and structure review of some natural furoclerodanes. **Magnetic Resonance in Chemistry**, Chichester, England, v. 41, n. 4, p. 278-282, 2003.
55. MELO, P. S.; DURÁN, N.; HAUN, M. Derivatives of dehydrocrotonin, a diterpene lactone isolated from Croton cajucara: cytotoxicity in rat cultured hepatocytes and in V79 cells. **Human & Experimental Toxicology**, London, England, v. 21, n. 5, p. 281-288, 2002.
56. MELO, O. S. *et al.* Natural killer cell activity and anti-tumour effects of dehydrocrotonin and its synthetic derivatives. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, Netherlands, v. 487, n. 1/3, p. 47-54, 2004.
57. SANTOS, F. V. *et al.* Absence of mutagenicity in somatic and germ cells of mice submitted to subchronic treatment with an extract of Croton cajucara Benth. (Euphorbiaceae). **Genetics and Molecular Biology**, Ribeirão Preto, SP, v. 29, n. 1, p. 159-165, 2006.
58. SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; YESILADA, E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, Ireland, v. 100, n. 1/2, p. 61-66, 2005.
59. SILVA, R. M. *et al.* Blood glucose- and triglyceride-lowering effect of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from Croton cajucara benth., in rats. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Oxford, England, v. 3, n. 6, p. 452-456, 2001.

60. SILVA, R. M. *et al.* The lipid-lowering effect of trans- dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara* Benth. in mice fed on high-fat diet. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, England, v. 53, n. 4, p. 535-539, 2001.
61. VEIGA JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.
62. BRITO, N. M. B. *et al.* Efeito do extrato de sacaca (*Croton cajucara*, Benth) nas glândulas mamárias de ratas submetidas à ooforectomia. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, PA, v. 20, n. 1, p. 4, 2006.
63. COSTA, M. P. da *et al.* Uma revisão das atividades biológicas da trans-desidrocrotonina, um produto natural obtido de *Croton cajucara*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 275-286, 2007.
64. FREIRE, A. C. G. *et al.* Influence of protein phosphatase inhibitors on HL60 cells death induction by dehydrocrotonin. **Leukemia Research**, Oxford, England, v. 27, n. 9, p. 823-829, 2003.
65. MCGAHON, A. J. *et al.* The end of the (cell) line: methods for the study of apoptosis in vitro. **Methods in Cell Biology**, New York, United States, v. 46, p. 153-185, 1995.
66. KHAN, M. T. H. *et al.* Potential benefits of the 19-nor-clerodane trans-dehydrocrotonin on the central nervous system. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 19, n. 1A, p. 7-13, 2009.
67. SILVA, R. M. *et al.* Cardiovascular effects of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. **Vascular Pharmacology**, New York, United States, v. 43, n. 1, p. 11-18, 2005.
68. BUCKLEY, D.; DUVIVIER, A. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. **British Journal of Dermatology**, Oxford, England, v. 145, p. 21, 2001.
69. ZHISHEN, J.; MENGCHENG, T.; JIANMING, W. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. **Food Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 555-559, 1999.



Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. Responda a pesquisa disponível por meio do QR Code ao lado:





**DISQUE
SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsm.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal