

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA PARA A ESPÉCIE *Croton cajucara* Benth. (SACACA)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte de recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS) / 2013

Brasília, 2015

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Folhas <i>Croton cajucara</i> Benth. Fonte: Lorenzi, 2002.....	7
Figura 2. Caule e cascas do caule de <i>Croton cajucara</i> Benth. Fonte: Miotto AM, 2001.	8
Figura 3. Epiderme adaxial e abaxial da folha de <i>Croton cajucara</i>	10
Figura 4. Tricomas de <i>Croton cajucara</i>	11
Figura 5. Estrutura foliar de <i>Croton cajucara</i> . ..	12
Figura 6. Células secretoras e tricomas em pecíolo e nervura central da folha de <i>Croton cajucara</i>	12
Figura 7. Principais componentes químicos de <i>Croton cajucara</i> . ..	17
Figura 8. Autobiografia com componentes isolados do óleo essencial de <i>C. cajucara</i>	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Compostos químicos estudados relacionados à <i>Croton cajucara</i>	20
Tabela 2. Usos medicinais popular e tradicional da espécie <i>Croton cajucara</i>	24

LISTA DE ABREVIACÕES

°C – graus Celsius

μM – micromolar

AINE – anti-inflamatório não-esteroidal

ATCC - *American Type Culture Collection*

CE - catequina equivalente

CCD - cromatografia em camada delgada

CG-EM – Cromatografia gasosa acoplada a 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 desóxiribonucléico

DPPH - 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

eV – Eletrovolt

g – grama

GAE - ácido gálico equivalente

HDL – *high density lipid* - – lipídio de alta densidade

kg – quilograma

LDL – *low density lipid* – lipídio de baixa densidade

LPS – lipopolissacarídeo

mg – miligrama

min – minuto

mL – mililitro

mM – milimolar

mRNA – ácido ribonucleico mensageiro

MRSA – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

MTT – Brometo de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazólio

ng – nanograma

NK – *natural killer*

NO – óxido nítrico

UV – Ultravioleta

VLDL – *very low density lipid* - – lipídio de densidade muito baixa

V.O. – via oral

SUMÁRIO

1	IDENTIFICAÇÃO	7
1.1	NOMENCLATURA BOTÂNICA.....	7
1.2	SINONÍMIA BOTÂNICA	7
1.3	FAMÍLIA.....	7
1.4	FOTO DA PLANTA	7
1.5	NOMENCLATURA POPULAR.....	8
1.6	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	8
1.7	OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS.....	8
2	INFORMAÇÕES BOTÂNICAS.....	8
2.1	PARTE UTILIZADA/ ÓRGÃO VEGETAL.....	9
2.2	DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	9
2.3	DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	9
2.4	INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	13
3	INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE	13
3.1	ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....	13
3.1.1	Caracteres organolépticos.....	13
3.1.2	Requisitos de pureza.....	13
3.1.3	Granulometria	14
3.1.4	Prospecção fitoquímica.....	14
3.1.5	Testes físico-químicos	14
3.1.6	Testes de identificação	14
3.1.7	Testes de quantificação.....	14
3.1.8	Outras informações úteis para controle de qualidade.....	14
3.2	DERIVADO VEGETAL	15

3.2.1	Descrição	15
3.2.2	Método de obtenção	15
3.2.3	Caracteres organolépticos	15
3.2.4	Requisitos de pureza.....	15
3.2.5	Testes físico-químicos	16
3.2.6	Prospecção fitoquímica.....	16
3.2.7	Testes de identificação	17
3.2.8	Testes de quantificação.....	17
3.3	PRODUTO FINAL	22
3.3.1	Forma farmacêutica.....	22
3.3.2	Testes específicos por forma farmacêutica.....	22
3.3.3	Requisitos de pureza.....	22
3.3.4	Resíduos químicos.....	22
3.3.5	Prospecção fitoquímica.....	22
3.3.6	Testes de identificação	22
3.3.7	Testes de quantificação.....	22
4	INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	22
4.1	USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS.....	22
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	25
4.3	ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS	25
4.3.1	Estudos toxicológicos	25
4.3.2	Estudos farmacológicos	27
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS.....	39
4.4.1	Fase I	39
4.4.2	Fase II	39
4.4.3	Fase III.....	40
4.4.4	Fase IV.....	40

4.4.5	Estudos Observacionais.....	40
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	40
4.5.1	Vias de administração.....	40
4.5.2	Dose diária	40
4.5.3	Posologia (Dose e intervalo).....	40
4.5.4	Período de Utilização	41
4.5.5	Contra-indicações.....	41
4.5.6	Grupos de Risco	41
4.5.7	Precauções de Uso.....	41
4.5.8	Efeitos Adversos Relatados	41
4.5.9	Interações Medicamentosas	41
4.5.10	Informações de Superdosagem	41
5	INFORMAÇÕES GERAIS.....	42
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA.....	42
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	42
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	42
5.4	ROTULAGEM.....	42
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	42
5.6	PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	42
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

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 *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, muiará, caá-juçara, e cajuçara (4, 7-16).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Trata-se de uma espécie de origem nativa, porém não é endêmica do Brasil. Essa planta distribui-se 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 concentram-se 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). Nesse último tipo, ocorre a presença de células circunvizinhas que se apresentam em forma de pequenos pêlos 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).

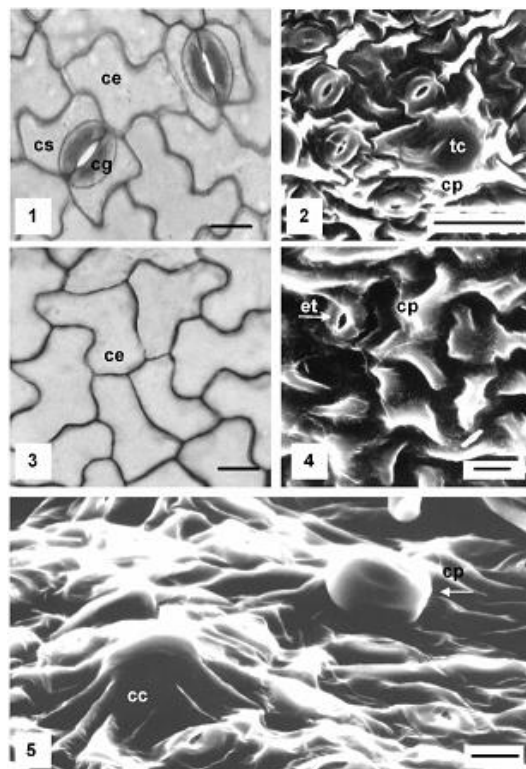


Figura 3. Epiderme adaxial e abaxial da folha de *Croton cajucara*. 1.Vista frontal das células epidérmicas e estômatos paracíticos, face abaxial; 2.Detalhe dos estômatos na face abaxial, MEV; 3.Vista

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). Barras (fotomicrografias) = 15 μm (1,3), 50 μm (2), 10 μm (4 e 5).

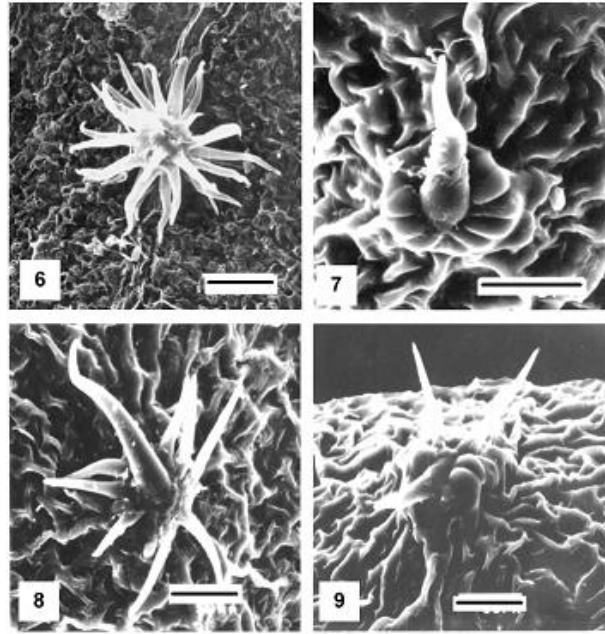


Figura 4. Tricomas de *Croton cajucara*. 6. Tricoma multirradiado, face abaxial, MEV; 7. Tricoma lepidoto, margem da face abaxial, MEV; 8. Tricoma estrelado com um raio central ereto, “porrect”, MEV; 9. Tricoma estrelado com células secretoras na base, MEV. Barras (fotomicrografias) = 100 μm (6), 50 μm (7, 8 e 9).

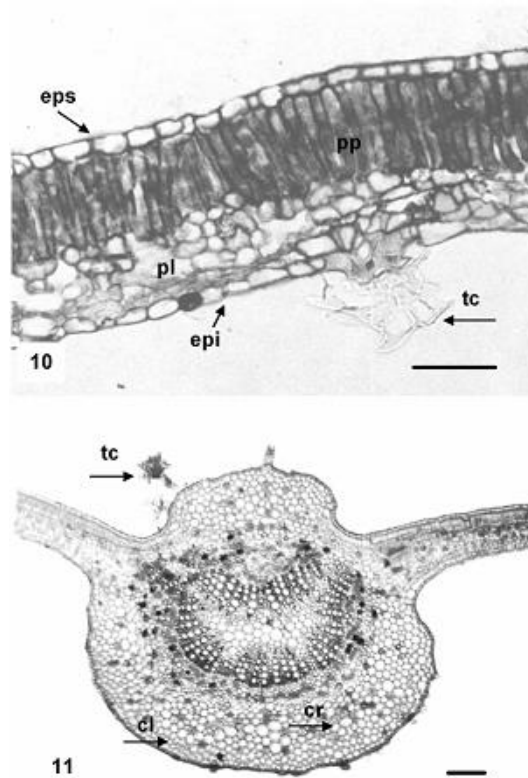


Figura 5. Estrutura foliar de *Croton cajucara*. 10. Corte transversal da lâmina foliar de *Croton cajucara*; 11. Corte transversal da nervura central (cl = colênquima; cr = cristais; epi = epiderme inferior; eps = epiderme superior; pl = parênquima lacunoso; pp = parênquima paliçadico; tc = tricoma).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

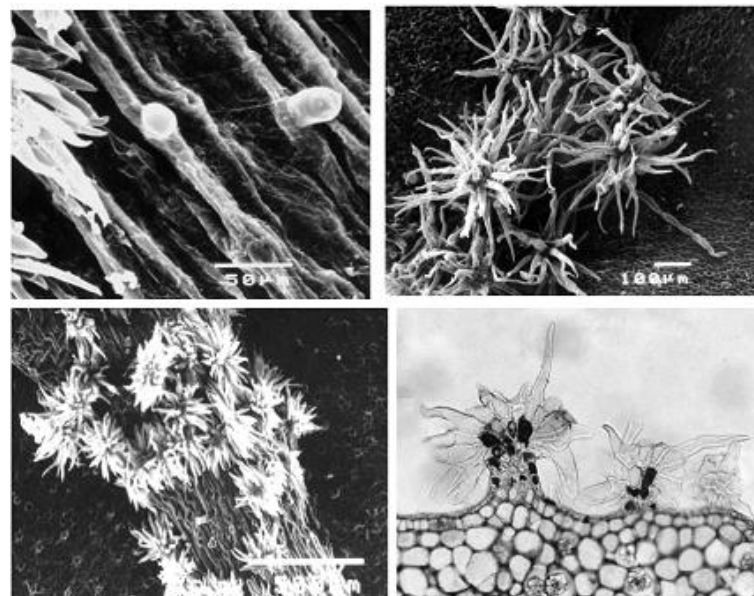


Figura 6. Células secretoras e tricomas em pecíolo e nervura central da folha de *Croton cajucara*. 12. Detalhe das células secretoras da nervura central, em MEV; 13. Tricomas multirradiados na nervura central, face adaxial, MEV; 14. Tricomas multirradiados na nervura central, MEV; 15. Tricomas multirradiados no pecíolo, vistos em corte transversal, e drusas no parênquima cortical (csc = célula secretora; tm = tricomas multirradiados; cr = cristais de oxalato de cálcio em forma de drusas). Barras (fotomicrografia) = 50 μ m (12), 100 μ m (13), 500 μ m (14), 75 μ m (15)

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

Dado não encontrado na literatura consultada.

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

Casca do caule purulenta e folhas odoríferas (16, 51).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 *Perfil de contaminantes comuns*

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.2 *Ensaio 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, 52).

3.2.2 Método de obtenção

A extração de óleos essenciais se deu 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 h, 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 4 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 evidenciado. 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, 51). 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 a 303 °C; literatura 209 a 301 °C poder rotatório específico $[\alpha] = D+21$ (CHCl₃, c 0.1); cristalização com acetona (27).

trans-desidrocrotonina: cristais incolores, ponto de fusão = 139 a 140 °C; literatura 138,5 a 140,5 °C poder rotatório específico $[\alpha] = D+10,6^\circ$ (CHCl₃, c 0.6); *trans*-crotonina: cristais incolores, ponto de fusão = 130 a 132 °C; literatura 131 a 132 °C poder rotatório específico $[\alpha] = D+1,5^\circ$ (CHCl₃, c 0.8); *trans*-cajucarina B: óleo incolor, poder rotatório específico $[\alpha] = D-10,2^\circ$ (CHCl₃, c 1.6); *trans*-cajucarina A: óleo incolor, poder rotatório específico $[\alpha] = D-13,1^\circ$ (CHCl₃, c 7.1); cajucarinolídeo: cristais incolores, ponto de fusão = 202 a 204 °C; literatura 202 a 203 °C; isocajucarinolídeo: cristais incolores, ponto de fusão = 204 a 205 °C; literatura 205 a 206 °C; ácido vanílico: cristais incolores, ponto de fusão = 209 a 210 °C; ácido 4-hidróxi-benzóico: cristais incolores, ponto de fusão = 214 a 215 °C; cajucarinolídeo: cristais incolores, ponto de fusão = 202 a 204 °C; literatura 202 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 e Jianming (1999). 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 $110 \text{ }^\circ\text{C}$ a $160 \text{ }^\circ\text{C}$ em $2 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e, em seguida, de $290 \text{ }^\circ\text{C}$ a $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, 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.

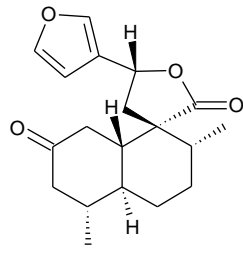
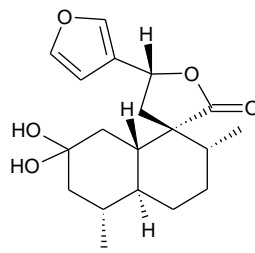
3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

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, sacarina, isosacarina, magnoflorina e N,N-dimetil-lindicarpina. Esses compostos foram identificados principalmente em extratos aquoso, metanólico, clorofórmico e hexânico das

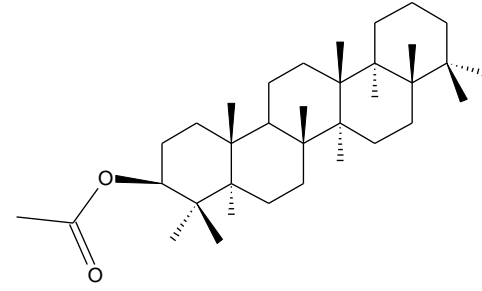
folhas e do caule (7, 15, 20, 25, 27). Como derivado semissintético, foi descrita a obtenção da dimetilamida-crotonina (8, 9)

Também foram encontrados outros compostos, também 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-octadecanóico, ácido octadecanóico, ácido nonanedióico, ácido 4-hidróxi-3-metóxi-benzóico, ácido 4-hidróxi-benzóico (25, 30, 52).

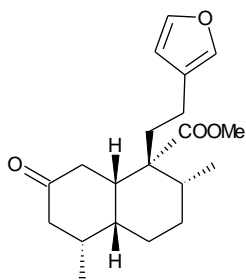
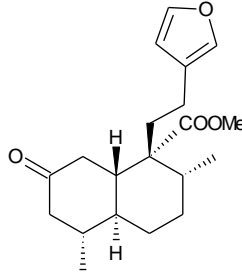
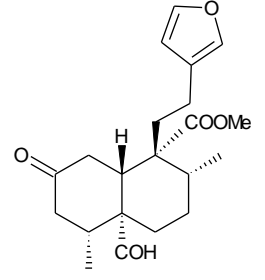
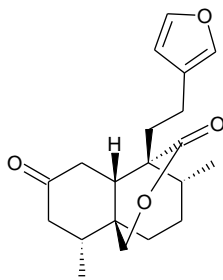
Quando analisada a constituição dos óleos essenciais dessa planta, foram identificados 7-hidróxi-calameneno, linalol, β -cariofileno, α -pineno, canfeno, (-)- β -pineno, para-cimeno, limoneno, óxido de *cis*-linalol, óxido de *trans*-linalol, linalol, *trans*-pinocarveol, *cis*-verbenol, cânfora, borneol, 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, 53)

*trans*-crotonina

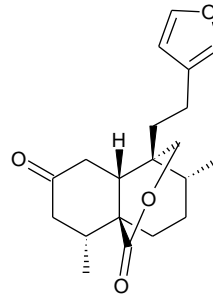
desidrocrotonina



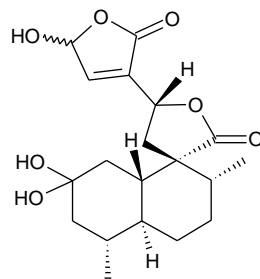
Ácido acetil-aleurítico

*cis*-cajucarina B*trans*-cajucarina B*trans*-cajucarina A

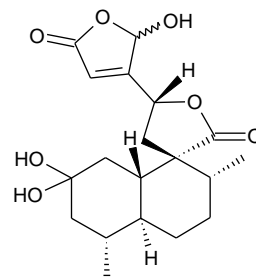
isosacarina



sacarina



cajucarinolídeo



isocajucarinolídeo

Figura 7. Principais componentes químicos de *Croton cajucara*.

Tabela 1. Compostos químicos estudados relacionados à *Croton cajucara*.

Autor	Composto químico Origem natural ou síntese química	Referência
ALBINO DE ALMEIDA, A. B. <i>et al.</i>	desitrocrotonina, crotonina	(7)
ALMEIDA, A. B. A. <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.	(52)
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-octadecanóico, ácido octadecanóico e ácido nonanedióico	(25)
DA SILVA SAN GIL, R. A. <i>et al.</i>	Ácido acetil aleuritólico	(27)
DA SILVA, F. R. <i>et al.</i>	α -pineno, canfeno, (-)- β -pineno, para-cimeno, limoneno, óxido de <i>cis</i> -linalol, óxido de <i>trans</i> -linalol, linalol, <i>trans</i> -pinocarveol, <i>cis</i> -verbenol, cânfora, borneol, 4-terpineol, para-cimen-8-ol, α -terpineol, <i>cis</i> -verbenona, <i>trans</i> -carveol, O-metil-timol, carvacrol, δ -elemeno, α -cubebeno, (+)-ciclosativeno, α -copaeno, β -patchouleno, cipereno, α - <i>cis</i> -bergamoteno, α -santaleno, <i>trans</i> -cariofileno, β -cedreno, α - <i>trans</i> -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%)	(12)
DE PAULA, A. C. B. <i>et al.</i>	α -copaeno (18,9%), cipereno (8,5%), α -santaleno (5,2%), ciclosativeno (4,7%), <i>trans</i> - α -bergamoteno	(28)

	(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%)	
FARIAS, R. A. F. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina, <i>trans</i> -crotonina, <i>cis</i> -cajucarina B, <i>trans</i> -cajucarina B, cajucarina A, cajucarinolídeo, isocajucarinolídeo, isosacarina, ácido 4-hidróxi-3-metóxi-benzóico, ácido 4-hidróxi-benzóico	(30)
GRASSI-KASSISSE, D. M. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(33)
HIRUMA-LIMA, C. A. <i>et al.</i>	α -copaeno (20,9%), cipereno (29%), <i>t</i> -crotonina, <i>t</i> -desidrocrotonina	(34, 36)
ITOKAWA, H. <i>et al.</i>	<i>t</i> -crotonina, <i>t</i> -desidrocrotonina	(37)
KHAN, M. T. H. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(28)
LEMOS, T. M. A. M. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(54)
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-benzóico 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 aleuritólico	(38-40, 55)
MELO, P. S. <i>et al.</i>	Desidrocrotonina	(41, 56, 57)
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 aleuritólico, <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-aleuritólico	(18)
SANTOS, F. V. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(58)
SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; YESILADA, E.	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(59)
SILVA, R. M. <i>et al.</i>	<i>trans</i> -desidrocrotonina	(60, 61)
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	(51)
--------------------------	---	------

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 popular e/ou tradicional de *Croton cajucara* para o tratamento de várias doenças é bem documentado na literatura (Tabela 2). 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, 51, 52, 62). 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, 63). Outros usos também foram encontrados na literatura, porém em menor número, como anti-malárico (28, 29) e uso em dieta para emagrecimento (33, 64). Como efeitos adversos, há diversos relatos de hepatotoxicidade.

Tabela 2. 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 decocção de casca do caule ou folhas	Chá: 25 de casca do caule seca em 1000 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, 63); Emagrecimento, perda de peso (33, 64)	Hepatotoxicidade
Pílulas de pó seco	Pílula de 250 mg de casca do caule seca, tomar uma vez ao dia	Oral	Diarréia, 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

*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 realizados 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 acompanhamento (34). 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 5 animais que receberam extrato e um animal do grupo controle. Esse número subiu para 9 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 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 na dose 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 (58).

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 Ensaio *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, além de 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 pg 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).

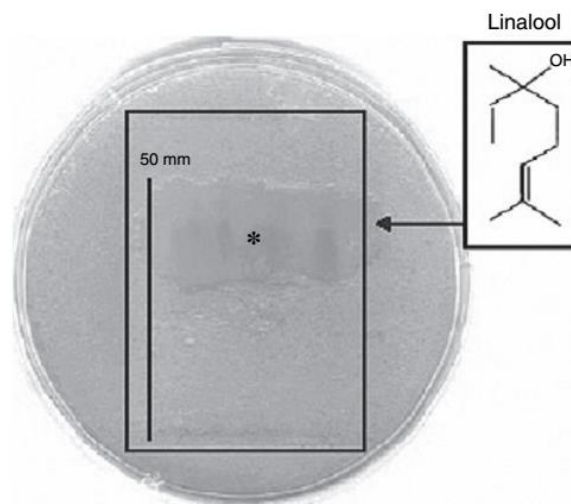


Figura 8. Autobiografia com componentes isolados do óleo essencial de *C. cajucara*. *Referente ao composto linalol, considerado principal responsável pela atividade antimicrobiana.

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* metilina-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 *Microsporium 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-hidóxi-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 *Trypanosoma cruzi*

A atividade tripanocida foi analisada para o extrato metanólico a 100 mg/ mL, *t*-desidrocrotonina a 15,7 mg/ mL (50 mM) e ácido acetil aleuritólico 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 $109,5 \pm 7,5$ μ g/ mL ($p < 0,05$) sobre formas tripomastigotas, em comparação ao controle realizado com benznidazol, $CI_{50} = 13,2 \pm 0,9$ μ g/ mL. Na concentração de 62,8 μ g/ 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 aleuritólico teve o mesmo efeito em três cepas. Em ambas as formas de *T. cruzi*, o extrato e o ácido acetil aleuritólico 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 μ g/ mL. O composto 7-hidróxi-calameneno puro apresentou $EC_{50} = 35,64$ μ 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 um teor de $7,95 \pm 1,89$ μ 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 (51). 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 (51).

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-benzóico 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 1000 μ g/ mL e 57,32% a 100 μ g/ mL nos ensaios com DPPH. O valor de CI_{50} foi igual a 63,34 μ g/ mL, em comparação ao controle positivo, ácido ascórbico, que apresentou $CI_{50} = 4,03$ μ g/ mL, e o Trolox, $CI_{50} = 15,52$ μ 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 μ g/ mL e 0,19–25 μ 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 μ 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). (65)

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 CI₅₀ igual a 400 µM no método de MTT, enquanto no teste de atividade de fosfatase a inibição foi de 20 % na mesma concentração (57).

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 doxorrubicina. O índice de apoptose segundo MacGahon e colaboradores (66) 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 1000 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

Swiss. 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 AINE's (7).

O ácido acetil aleuritólico se mostrou inativo em ensaios *in vivo* para atividade antiulcerogênica (28). Em testes de motilidade gastrointestinal, 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 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 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 um 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 hipoprotéica, 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 verificada um 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-protéicos 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 $0,55 \pm 0,30$ mm², 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 $105,13 \pm 9,47 \mu\text{m}^2$ 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 glutatona 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 1000 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 ($p < 0,01$) (52).

Para investigação do mecanismo de analgesia, os animais foram pré-tratados com naloxona (5 mg/ kg), 15 minutos antes da administração do óleo essencial (1000 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 (52).

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.* (2002), não foram observados benefícios nesse modelo de experimento com o tratamento usando extrato hexânico, clorofórmico e metanólico das folhas de *C. cajucara* (52).

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 50 mg/ 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 (67).

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 4 h 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 6 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 (68).

Para verificar o potencial antiestrogênico, ratas Wistar receberam o tratamento com extrato bruto de *C. cajucara* a 5 mg/kg, em dias pré-determinados 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 intra-ductal, mostrou-se presente no grupo controle e ausente/baixa no grupo tratado com extrato (63). 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 no dias 0, 7, 14,

21 e 28 demonstraram redução da frequência de reticulócitos micronucleados, demonstrando atividade antimutagênica, principalmente nas duas maiores doses (29, 58).

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 10 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 (60).

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 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 triglicérides, 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 $71,6 \pm 6,12$ ($p < 0,05$) 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 h 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 4 dias consecutivos, tiveram aumento de sobrevivência 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 (57).

4.3.2.2.8 Atividade antioxidante

O estudo da capacidade antioxidante *in vivo* foi realizada inicialmente em ratos saudáveis. Ratos machos Wistar foram tratados com 1,5 mL de extrato aquoso 5 % da casca do caule por 5 dias ou extrato juntamente 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 inibido pelo extrato vegetal, com redução do estresse oxidativo associada à peroxidação lipídica (51).

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 glutaciona 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 glutaciona-redutase teve sua atividade diminuída após a administração do extrato por 5 dias. De modo geral, foi observada a presença de atividade antioxidante (46).

4.3.2.3 *Ensaaios 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 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 cróton, descritor relacionado ao gênero *Croton*. Pacientes selecionados (n=25) foram divididos em dois grupos para comparação: intervenção com uso tópico dinitroclorobenzeno e óleo de cróton. O tratamento foi realizado em intervalos de 5 a 7 dias. Em uma coorte pequena, composta por oito 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 cróton. Houve crescimento capilar em 63 % (n=7) dos pacientes tratados

com dinitroclorobenzeno, em comparação com nenhum paciente com resposta ao óleo de cróton (69).

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 gastrintestinal, diabetes, diarreia, renal, hepático (7, 8, 15, 16, 22), malária (28, 29), e dislipidemias (23, 24, 63).

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, anti-diabético, 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 Contra-indicações

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 hepatopatia (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.

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.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordeiro I, Secco R, Carneiro-Torres D, Lima L, Caruzo M, Berry P, et al. *Croton* in: Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Lista de espécies Flora do Brasil. Brasília: Ministério do Meio Ambiente; 2014 [Available from: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>].
2. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden 2014 [Available from: <http://www.tropicos.org/>].
3. The International Plant Names Index (IPNI) 2014 [Available from: <http://www.ipni.org/>].
4. BRASIL. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Lista de espécies Flora do Brasil. Brasília: Ministério do Meio Ambiente; 2014 [Available from: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>].

5. Lorenzi H, Matos FJdA. Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas. Brasil: Plantarum; 2002. 512 p.
6. Miotto AM. Perfil lipídico e sensibilidade adrenérgica em átrio direito de ratos normo e hipercolesterolêmicos tratados ou não com infuso das cascas de *Croton cajucara* Benth. Campinas, Brasil: Universidade Estadual de Campinas; 2001.
7. Albino de Almeida AB, Melo PS, Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Carli L, Nunes DS, et al. Antiulcerogenic effect and cytotoxic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Croton cajucara* Benth. *Eur J Pharmacol.* 2003;472(3):205-12.
8. Anazetti MC, Melo PS, Durán N, Haun M. Comparative cytotoxicity of dimethylamide-crotonin in the promyelocytic leukemia cell line (HL60) and human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology.* 2003;188(2-3):261-74.
9. Anazetti MC, Melo PS, Durán N, Haun M. 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.* 2004;203(1-3):123-37.
10. Anthony JP, Fyfe L, Smith H. Plant active components - a resource for antiparasitic agents? *Trends Parasitol.* 2005;21(10):462-8.
11. Azevedo MMB, Chaves FCM, Almeida CA, Bizzo HR, Duarte RS, Campos-Takaki GM, et al. Antioxidant and antimicrobial activities of 7-hydroxycalamenene-rich essential oils from *Croton cajucara* benth. *Molecules.* 2013;18(1):1128-37.
12. da Silva FR, Wisniewski Jr A, Filho VC, Nunes DS. Chemical composition of essential oil from the bark of *croton cajucara* Benth. *Composição química do óleo essencial das cascas de croton ajucara Benth.* 2012;34(3):325-9.
13. Damasceno DC, Volpato GT, Lemonica IP. A review of antifertility folkloric plants tested in laboratory animals. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai.* 2002;5(1):19-26.
14. Poersch A, dos Santos FV, Maciel MA, de Câmara JK, de Castro Dantas TN, de Syllos Cólus IM. Protective effect of DCTN (trans-dehydrocrotonin) against induction of micronuclei and apoptosis by different mutagenic agents in vitro. *Mutat Res.* 2007;629(1):14-23.
15. Almeida ABA, Miotto AM, Nunes DS, Spadari-Bratfisch RC, Brito ARMS. Mechanism of antiulcerogenic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Croton cajucara* Benth. *Brazilian Journal of Pharmacognosy.* 2002;12(Suppl 1):105-10.
16. Brito MVH, Siqueira RBP, Santos MTd, Carvalho RdA. Revisão crítica do uso de Sacaca (*Croton cajucara* Benth.) como fitoterápico. *Revista Paraense de Medicina.* 2002;15(2):16.
17. Mendonça MS, Ilkiu-Borges F, Souza MC. Leaf anatomy of *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae) as a contribution to the pharmacognostic study of plants of the Amazon Region. *Anatomia foliar de Croton cajucara Benth (Euphorbiaceae) como contribuição ao estudo farmacognóstico de plantas da região amazônica.* 2008;10(2):18-25.
18. Rozza AL, de Mello Moraes T, Kushima H, Nunes DS, Hiruma-Lima CA, Pellizzon CH. Involvement of glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide, vasoactive intestinal peptide, and heat-shock protein-70 in the gastroprotective mechanism of *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae) essential oil. *J Med Food.* 2011;14(9):1011-7.
19. Alviano WS, Mendonça-Filho RR, Alviano DS, Bizzo HR, Souto-Padrón T, Rodrigues ML, et al. Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(2):101-5.
20. Barreto Jr AG, Biscaia Jr EC, Da Veiga Jr VF, Pinto AC, De Carvalhaes SF, Maciel MAM. Ion exchange chromatography applied to the fractionation of the copaiba oil (*Copaifera multijuga*) and sacaca (*Croton cajucara*) extracts. *Cromatografia de troca-iônica aplicada ao isolamento da fração ácida do óleo de copaiba (Copaifera multijuga) e da sacaca (Croton cajucara).* 2005;28(4):719-22.
21. Baurin N, Arnoult E, Scior T, Do QT, Bernard P. Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002;82(2-3):155-8.
22. Bighetti EJB, Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Souza Brito ARM. Anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents of the essential oil of *Croton cajucara* benth. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1999;51(12):1447-53.

23. Brito MVH, dos Santos MT, Siqueira RBP, Dias CS, Uêno SdC, Picanço-Junior OM, et al. Parâmetros comportamentais e nutricionais de ratos submetidos à administração de sacaca (*Croton cajucara*, Benth). *Revista Paraense de Medicina*. 2001;15(3):6.
24. Brito MVH, dos Santos MT, Siqueira RBP, Dias CS, Uêno SdC, Picanço-Junior OM, et al. Estudo da ação depressora inespecífica do extrato de sacaca (*Croton cajucara*, Benth) sobre o sistema nervoso central. *Revista Paraense de Medicina*. 2001;15(4):5.
25. Campos MCO, Salomão K, Castro-Pinto DB, Leon LL, Barbosa HS, Maciel MAM, et al. Croton cajucara crude extract and isolated terpenes: Activity on *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology Research*. 2010;107(5):1193-204.
26. Da Silva Port's P, Chisté RC, Godoy HT, Prado MA. The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Amazonian region. *Food Research International*. 2013;53(2):875-81.
27. da Silva San Gil RA, Albuquerque MG, de Alencastro RB, da Cunha Pinto A, do Espírito Santo Gomes F, de Castro Dantas TN, et al. Solid-state ¹³C NMR and molecular modeling studies of acetyl aleuritic acid obtained from *Croton cajucara* Benth. *Journal of Molecular Structure*. 2008;885(1-3):82-8.
28. De Paula ACB, Gracioso JS, Toma W, Hiruma-Lima CA, Carneiro EM, Souza Brito ARM. The antiulcer effect of *Croton cajucara* Benth in normoproteic and malnourished rats. *Phytomedicine*. 2008;15(10):815-25.
29. Dos Santos FV, Dos Santos VJDSV, Farias MJ, De Fátima Paccola Mesquita S, Maciel MA, Da Cunha Pinto A, et al. Mutagenicity and antimutagenicity of *Croton cajucara*. *Biologia*. 2008;63(3):327-31.
30. Farias RAF, González RP, Leyva A, Maia LS, Maciel MAM, Pinto ÂDC, et al. Chromatographic fractions from *Croton cajucara* inhibit cell proliferation and induce differentiation in a human leukemia cell line. *Journal of Cancer Integrative Medicine*. 2005;3(2):75-80.
31. Farias RAF, Neto MFO, Viana GSB, Rao VSN. Effects of *Croton cajucara* extract on serum lipids of rats fed a high fat diet. *Phytotherapy Research*. 1996;10(8):697-9.
32. Graim JFDS, Lopes Filho GDJ, Brito MVH, Matos LTDMB. Histologic evaluation of rats' liver after *Croton cajucara* Benth (sacaca) administration. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2008;23(2):130-4.
33. Grassi-Kassisse DM, Wolf-Nunes V, Miotto AM, Farias-Silva E, Souza Brito AR, Nunes DS, et al. Sensitivity to beta-adrenoceptor agonists of adipocytes from rats treated with an aqueous extract of *Croton cajucara* Benth. *J Pharm Pharmacol*. 2003;55(2):253-7.
34. Hiruma-Lima CA, Spadari-Bratfisch RC, Grassi-Kassisse DM, Brito AR. Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. *Planta Med*. 1999;65(4):325-30.
35. Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Rodríguez JA, Haun M, Nunes DS, Souza Brito AR. Gastroprotective effect of essential oil from *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol*. 2000;69(3):229-34.
36. Hiruma-Lima CA, Toma W, De Souza Gracioso J, De Almeida ABA, Batista LM, Magri L, et al. Natural trans-crotonin: The antiulcerogenic effect of another diterpene isolated from the bark of *Croton cajucara* Benth. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2002;25(4):452-6.
37. Itokawa H, Ichihara Y, Kojima H, Watanabe K, Takeya K. Nor-clerodane diterpenes from *Croton cajucara*. *Phytochemistry*. 1989;28(6):1667-9.
38. Maciel MAM, Martins JR, Pinto AC, Kaiser CR, Esteves-Souza A, 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*. 2007;18(2):391-6.
39. Maciel MAM, Pinto AC, Arruda AC, Pamplona SGSR, Vanderlinde FA, Lapa AJ, et al. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: A successful combination in the study of *Croton cajucara*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;70(1):41-55.
40. Maciel MAM, Pinto AC, Brabo SN, Da Silva MN. Terpenoids from *Croton cajucara*. *Phytochemistry*. 1998;49(3):823-8.

41. Melo PS, Durán N, Hiruma-Lima CA, Souza-Brito ARM, Haun M. Comparison of the gastroprotective effect of a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara* with its synthetic derivatives. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;87(2-3):169-74.
42. Paula AC, Toma W, Gracioso JS, Hiruma-Lima CA, Carneiro EM, Souza Brito AR. The gastroprotective effect of the essential oil of *Croton cajucara* is different in normal rats than in malnourished rats. *Br J Nutr*. 2006;96(2):310-5.
43. Perazzo FF, Carvalho JCT, Rodrigues M, Morais EKL, Maciel MAM. Comparative anti-inflammatory and antinociceptive effects of terpenoids and an aqueous extract obtained from *Croton cajucara* Benth. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2007;17(4):521-8.
44. Pereira AQ, Chaves FCM, Pinto SC, Leitão SG, Bizzo HR. Isolation and identification of cis-7-hydroxycalamenene from the essential oil of *Croton cajucara* Benth. *Journal of Essential Oil Research*. 2011;23(2):20-3.
45. Rodrigues G, Marcolin E, Bona S, Porawski M, Lehmann M, Marroni NP. Hepatic alterations and genotoxic effects of *Croton cajucara* Benth (SACACA) in diabetic rats. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):301-5.
46. Rodrigues GR, Di Naso FC, Porawski M, Marcolin E, Kretzmann NA, Ferraz Ade B, et al. Treatment with aqueous extract from *Croton cajucara* Benth reduces hepatic oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:902351.
47. Rodrigues IA, Azevedo MMB, Chaves FCM, Bizzo HR, Corte-Real S, Alviano DS, 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*. 2013;13.
48. Rosa MDSS, Mendonça-Filho RR, Bizzo HR, Rodrigues IDA, Soares RMA, Souto-Padrón T, et al. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(6):1895-901.
49. Souza MAA, Souza SR, Veiga Jr VF, Cortez JK, Leal RdS, Dantas TNC, et al. Composição química do óleo fixo de *Croton cajucara* e determinação das suas propriedades fungicidas. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2006;16:11.
50. Tieppo M, Porawski M, Salvador M, Moreira AJ, Collado PS, Gonzalez-Gallego J, et al. *Croton cajucara* Benth. leaf extract scavenges the stable free radical DPPH and protects against oxidative stress induced by paraquat. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(1):161-5.
51. Tieppo M, Porawski M, Salvador M, Moreira AJ, Collado PS, González-Gallego J, et al. *Croton cajucara* Benth. leaf extract scavenges the stable free radical DPPH and protects against oxidative stress induced by paraquat. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(1):161-5.
52. Campos AR, Albuquerque FAA, Rao VSN, Maciel MAM, Pinto AC. Investigations on the antinociceptive activity of crude extracts from *Croton cajucara* leaves in mice. *Fitoterapia*. 2002;73(2):116-20.
53. Azevedo MMB, Pereira AQ, Chaves FCM, Bizzo HR, Alviano CS, Alviano DS. Antimicrobial activity of the essential oils from the leaves of two morphotypes of *Croton cajucara* Benth. *Journal of Essential Oil Research*. 2012;24(4):351-7.
54. Lemos TMAM, Aoyama H, Cavagis ADM. Cytotoxicity of dehydrocrotonin (a nor-clerodane from *Croton cajucara*) on human lymphocytes. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2008;27(6):914-7.
55. Maciel MAM, Pinto AC, Kaiser CR. NMR and structure review of some natural furoclerodanes. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2003;41(4):278-82.
56. Melo PS, Durán N, Haun M. Derivatives of dehydrocrotonin, a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara*: cytotoxicity in rat cultured hepatocytes and in V79 cells. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21(5):281-8.
57. Melo PS, Justo GZ, Durán N, Haun M. Natural killer cell activity and anti-tumour effects of dehydrocrotonin and its synthetic derivatives. *Eur J Pharmacol*. 2004;487(1-3):47-54.

58. Santos FV, Mesquita SFP, Faria MJSS, Poersh A, Maciel MAM, Pinto AC, 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*. 2006;29(1):159-65.
59. Schmeda-Hirschmann G, Yesilada E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;100(1-2):61-6.
60. Silva RM, Santos FA, Rao VSN, Maciel MA, Pinto AC. Blood glucose- and triglyceride-lowering effect of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* benth., in rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2001;3(6):452-6.
61. Silva RM, Santos FA, Rao VSN, Maciel MAM, Pinto AC. 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*. 2001;53(4):535-9.
62. Veiga Jr VF, Pinto AC, Maciel MAM. Medicinal plants: Safe cure? *Plantas medicinais: Cura segura?* 2005;28(3):519-28.
63. Brito NMB, Silva Neto GPND, Torres IO, Pacheco FT, Batista LL. Efeito do extrato de sacaca (*Croton cajucara*, Benth) nas glândulas mamárias de ratas submetidas à ooforectomia. *Revista Paraense de Medicina*. 2006;20(1):4.
64. Da Costa MP, Santos Magalhães NS, Gomes FES, Maciel MAM. Uma revisão das atividades biológicas da trans- desidrocrotonina, um produto natural obtido de *Croton cajucara*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2007;17(2):275-86.
65. Galvão Freire AC, Fernandes De Assis C, Frick AO, Da Silva Melo P, Haun M, Aoyama H, et al. Influence of protein phosphatase inhibitors on HL60 cells death induction by dehydrocrotonin. *Leukemia Research*. 2003;27(9):823-9.
66. McGahon AJ, Martin SJ, Bissonnette RP, Mahboubi A, Shi Y, Mogil RJ, et al. The end of the (cell) line: methods for the study of apoptosis in vitro. *Methods Cell Biol*. 1995;46:153-85.
67. Khan MTH, Ather A, Pinto AC, Maciel MAM. Potential benefits of the 19-nor-clerodane trans-dehydrocrotonin on the central nervous system. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009;19(1 A):7-13.
68. Silva RM, Oliveira FA, Cunha KMA, Maia JL, Maciel MAM, Pinto AC, et al. Cardiovascular effects of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. *Vascular Pharmacology*. 2005;43(1):11-8.
69. Buckley D, Duvivier A. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *British Journal of Dermatology*. 2001;145:21.