



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA CAMPUS I**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**LIDIANE GOMES DE ARAÚJO**

**AVALIAÇÃO INTRAESPECÍFICA DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS ÓLEOS  
ESSENCIAIS DAS FOLHAS DE *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae)**

**CAMPINA GRANDE – PB**

**2019**

**LIDIANE GOMES DE ARAÚJO**

**AVALIAÇÃO INTRAESPECÍFICA DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS ÓLEOS  
ESSENCIAIS DAS FOLHAS DE *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Química.

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Linha de pesquisa:** Química Medicinal

**Orientador:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria da  
Conceição de Menezes Torres

**CAMPINA GRANDE – PB**

**2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A659a Araújo, Lidiane Gomes de.  
Avaliação intraespecífica da composição química dos óleos essenciais das folhas de *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) [manuscrito] / Lidiane Gomes de Araújo. - 2019.  
94 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Dissertação (Mestrado em Química - Mestrado) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2019.  
"Orientação : Profa. Dra. Maria da Conceição de Menezes Torres, Coordenação do Curso de Licenciatura em Química - CCT."  
1. Óleos essenciais. 2. *Croton argyrophyllus*. 3. Atividade antibacteriana. 4. Quimiometria. I. Título  
21. ed. CDD 615.19

**LIDIANE GOMES DE ARAÚJO**

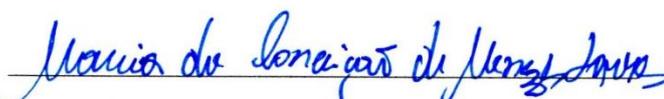
**AVALIAÇÃO INTRAESPECÍFICA DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS ÓLEOS  
ESSENCIAIS DAS FOLHAS DE *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química  
Orgânica

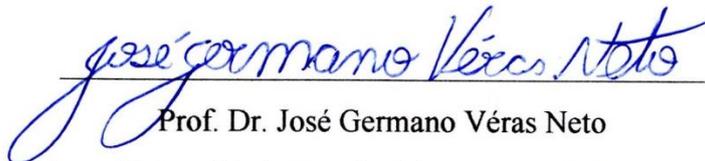
Aprovada em: 27/03/2019.

**BANCA EXAMINADORA**



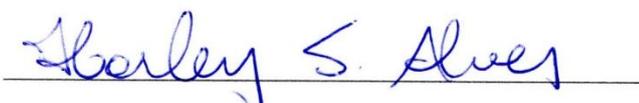
Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria da Conceição de Menezes Torres (Orientadora)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. José Germano Vêras Neto

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Harley da Silva Alves

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Àquele que me protege, guia, fortalece, e sem o qual nada sou, ao autor e consumidor da minha fé, DEUS, dedico.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por sua infinita graça e misericórdia sobre mim, por ter me dado forças e sabedoria para não desistir, por ser meu escudo e socorro bem presente, e por todos os motivos que me dá, a cada dia, para lhe agradecer.

A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria da Conceição, por ter sido além de professora, uma amiga. Obrigada por toda compreensão, paciência e dedicação para me passar parte de seus conhecimentos mesmo diante de todas as dificuldades que foram surgindo durante esse período. Sou eternamente grata.

Aos meus pais Maria Santana e José Freire, pelo exemplo de honestidade e temor a Deus, por todo o esforço e apoio em minhas escolhas, por compartilharem comigo todos os momentos da minha vida.

A todos os meus familiares que acompanham minha trajetória de perto, orando por mim e se alegrando comigo a cada conquista alcançada, minha irmã Luciana, meus irmãos Adriano e Lucinaldo, e minhas cunhadas Eliane e Veronica.

A todos os meus amigos que estão sempre na torcida pelo meu sucesso, em especial Emanuela Coutinho, Amanda Pereira, Mônica Marcelino, sem faltar o meu quarteto, Laysa Rocha, Danilo Vieira e Juliana Almeida.

A Antônio Junior que, como voluntário de iniciação científica, me ajudou durante o período de extrações.

A todos os professores que tive a honra de conhecer durante minha trajetória acadêmica.

Ao pós doutorando Dr. Alexandre Gomes da Silva (*in memoriam*), do Departamento de Antibióticos, Centro de Ciências, da Universidade Federal de Pernambuco, pela coleta e identificação do material.

A Bruno Oliveira (Graduando), da Universidade Federal de Pernambuco, pela ajuda na extração dos óleos essenciais.

Ao Laboratório de Certificação em Biomateriais (Certbio), da Universidade Federal de Campina Grande, em especial ao Filipe Rodrigues, pela realização das análises em CG/EM, pela simpatia e disposição de sempre em tirar dúvidas;

Ao Laboratório de Química Analítica e Quimiometria (LQAQ), da Universidade Estadual da Paraíba, em especial à Ana Carla Brito (mestranda), pela realização das análises no NIR;

Ao mestrando João Victor de Oliveira (PPG-UFPE) pela contribuição com a atividade biológica.

A todos aqueles que por motivos de esquecimento não foram citados, mas que colaboraram para minha formação e contribuíram para que eu fosse o que sou hoje.

“Àquele que é poderoso de realizar infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou imaginamos, de acordo com o seu poder que age em nós, a Ele seja a glória na Igreja e em Cristo Jesus, por todas as gerações, por toda a eternidade. Amém!

**Efésios 3: 20-21**

## RESUMO

O gênero *Croton*, um dos maiores da família Euphorbiaceae, possui espécies aromáticas produtoras de óleos essenciais ricos em monoterpenos e sesquiterpenos e fenilpropanoides. Os óleos essenciais sintetizados por espécies de *Croton* vêm sendo amplamente estudados, devido sua vasta quantidade de substâncias e amplo espectro de atividades biológicas. A literatura mostra que o *Croton argyrophyllus*, alvo desse estudo, é utilizado na medicina popular como calmante e para problemas cardíacos, e o óleo essencial das folhas apresenta atividade anti-inflamatória, antioxidante, citotóxica, antinociceptiva, inseticida e gastroprotetora, porém a composição química apresenta variações. O presente trabalho teve como objetivo investigar a composição química intraespecífica dos óleos essenciais das folhas de *Croton argyrophyllus*, bem como avaliar sua atividade antibacteriana. As folhas frescas de nove espécimes de *C. argyrophyllus* foram submetidas à extração por hidrodestilação em aparelho doseador tipo Clevenger. Os óleos essenciais (OCA1 a OCA9) foram submetidos a análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) para identificação da composição química e análises por espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) para verificação da similaridade entre as amostras analisadas. As análises por CG/EM mostraram que os óleos são compostos exclusivamente por sesquiterpenos, e o composto majoritário para todos os óleos foi o biciclogermacreno (média de 38,42%), seguido por (*Z*)-cariofileno (média de 14,06%), *epi*-longipinanol (média de 9,78%) e germacreno B (média de 9,10%). *Epi*-longipinanol está sendo relatado pela primeira vez para o óleo essencial das folhas de *C. argyrophyllus*. Os dados obtidos a partir das análises por espectroscopia NIR e CG/EM foram tratados por PCA e HCA, e mostraram similaridade do perfil químico das amostras. Os óleos essenciais OCA1 a OCA9 não apresentaram variabilidade em relação ao composto majoritário, contudo, a análise quantitativa mostra diferença significativa em relação aos compostos minoritários. As análises estatísticas tornaram possível a formação de três agrupamentos: OCA1-6, OCA7-8 e OCA9. Esses três agrupamentos foram submetidos a avaliação da atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e todos apresentaram forte atividade bactericida, sendo o grupo OCA7-8 o mais ativo.

**Palavras-chave:** Óleos voláteis, *Croton argyrophyllus*, atividade antibacteriana, quimiometria.

## ABSTRACT

The genus *Croton*, one of the largest in the *Euphorbiaceae* family, has aromatic species that produce essential oils rich in monoterpenes and sesquiterpenes and phenylpropanoids. The essential oils synthesized by *Croton* species have been extensively studied because of their vast amount of substances and a broad spectrum of biological activities. The literature shows that *Croton argyrophyllus*, the target of this study, is used in folk medicine as a sedative and for heart problems, and the leaf essential oil has anti-inflammatory, antioxidant, cytotoxic, antinociceptive, insecticidal and gastroprotective activity, but the chemical composition varies. The present work aimed to investigate the chemical composition of the essential oils of the leaves of nine different specimens of *Croton argyrophyllus*, as well as to evaluate their antibacterial activity. Fresh leaves of nine specimens of *C. argyrophyllus* were extracted by hydrodistillation in a Clevenger dosing apparatus. The essential oils (OCA1 to OCA9) were analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC/MS) to identify the chemical composition. In addition, it was analyzed by near infrared spectroscopy (NIR) in order to verify the similarity between the analyzed samples. GC/MS analysis presented that the oils are composed exclusively of sesquiterpenes, and the major compound for all oils was bicyclogermacrene (mean 38.42%), followed by (Z)-cariophyllene (mean of 14.06%), epi-longipinanol (mean of 9.78%) and germacrene B (mean of 9.10%). The epi-longipinanol is being reported for the first time for the essential oil of *C. argyrophyllus* leaves. The data obtained from the analysis by NIR spectroscopy and GC/MS were treated by PCA and HCA, and showed similarity of the chemical samples' profile. The essential oils OCA1 to OCA9 did not show variability in relation to the major compound. However, the quantitative analysis shows a significant difference in relation to the minority compounds. Statistical analysis made it possible to form three clusters: OCA1-6, OCA7-8 and OCA9. These three clusters were submitted to evaluation of the antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and all presented strong bactericidal activity, and the OCA7 + OCA8 group was the most active.

**Keywords:** Volatile oils, *Croton argyrophyllus*, antibacterial activity, chemometrics.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação da formação de fenilpropanoides .....	17
<b>Figura 2:</b> Representação da biossíntese de terpenos .....	19
<b>Figura 3:</b> Exemplos de monoterpenos presentes em óleos essenciais .....	20
<b>Figura 4:</b> Instrumentação de um sistema CG/EM .....	25
<b>Figura 5:</b> Aparelho de CG/EM utilizado nesse trabalho .....	26
<b>Figura 6:</b> componentes básicos de um aparelho que funciona na região do infravermelho .....	27
<b>Figura 7:</b> Substâncias majoritárias dos óleos essenciais de espécies do gênero <i>Croton</i> .....	47
<b>Figura 8:</b> <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth.....	50
<b>Figura 9:</b> Estrutura dos constituintes identificados nos óleos essenciais das folhas de <i>Croton argyrophyllus</i> .....	59
<b>Figura 10:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA1 .....	81
<b>Figura 11:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA2 .....	81
<b>Figura 12:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA3 .....	82
<b>Figura 13:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA4 .....	82
<b>Figura 14:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA5 .....	83
<b>Figura 15:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA6 .....	83
<b>Figura 16:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA7 .....	84
<b>Figura 17:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA8 .....	84
<b>Figura 18:</b> Cromatograma CG/EM da amostra OCA9 .....	85
<b>Figura 19:</b> Gráfico de scores PC1 vs PC2 a partir dos dados do CG/EM .....	61
<b>Figura 20:</b> Dendograma obtido a partir dos dados de CG/EM .....	61
<b>Figura 21:</b> Espectro NIR da média dos dados brutos .....	63
<b>Figura 22:</b> Espectro NIR após seleção das variáveis .....	63
<b>Figura 23:</b> Gráfico de "scores" de PC1 vs PC2 .....	64
<b>Figura 24:</b> Dendograma dos dados obtidos no NIR.....	64

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Regiões espectrais no infravermelho.....	26
<b>Tabela 2:</b> Atividade biológica e compostos majoritários de óleos essenciais presentes no gênero <i>Croton</i> e seus usos tradicionais.....	34
<b>Tabela 3:</b> Massa das folhas e volumes de água utilizados nas extrações .....	51
<b>Tabela 4:</b> Rendimento dos óleos essenciais obtidos.....	55
<b>Tabela 5:</b> Composição química dos óleos essenciais das folhas de nove espécimes de <i>Croton argyrophyllus</i> .....	58
<b>Tabela 6:</b> Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de <i>Croton argyrophyllus</i> .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>CG/EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
<b>FIR</b>	Infravermelho Distante (do inglês, <i>Far Infrared</i> )
<b>Hz</b>	Hertz
<b>HCA</b>	Análise Hierárquica de Grupos (do inglês, <i>Hierarchical Clusters Analysis</i> )
<b>MLR</b>	Regressão Linear Múltipla (do inglês, <i>Multiple Linear Regression</i> )
<b>MIR</b>	Infravermelho Médio (do inglês, <i>Mid Infrared</i> )
<b>NIST</b>	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
<b>NIR</b>	Infravermelho Próximo (do inglês, <i>Near Infrared</i> )
<b>OCA</b>	Óleo de <i>Croton argyrophyllus</i>
<b>PLS</b>	Mínimos Quadrados Parciais (do inglês, <i>Partial Least Squares</i> )
<b>PCA</b>	Análise por Componentes Principais (do inglês, <i>Principal Components Analysis</i> )
<b>PCR</b>	Regressão por Componentes Principais (do inglês, <i>Principal Components Regression</i> )
<b>UV-vis</b>	Ultravioleta visível
<b>SisGen</b>	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	15
	2.1. Objetivo geral .....	15
	2.2. Objetivos específicos .....	15
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	16
	<b>3.1. Óleos essenciais</b> .....	16
	<b>3.2. Métodos de extração dos óleos essenciais</b> .....	22
	3.2.1. “ <i>Enfleurage</i> ” .....	22
	3.2.2. <i>Arraste por vapor d’água</i> .....	22
	3.2.3. <i>Hidrodestilação</i> .....	23
	3.2.4. <i>Extração com solventes orgânicos</i> .....	23
	3.2.5. <i>Prensagem (ou expressão)</i> .....	23
	3.2.6. <i>Extração por CO<sub>2</sub> supercrítico</i> .....	23
	<b>3.3. Métodos de análise dos óleos essenciais</b> .....	24
	3.3.1. <i>Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM)</i> .....	24
	3.3.1.1. <i>Instrumentação da CG/EM</i> .....	25
	3.3.2. <i>Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)</i> .....	26
	3.3.2.1. <i>Instrumentação</i> .....	27
	<b>3.4. Quimiometria</b> .....	28
	3.4.1 <i>Reconhecimento de padrões</i> .....	28
	3.4.1.2. <i>Análises de agrupamentos hierárquicos (HCA)</i> .....	29
	<b>3.5. Família Euphorbiaceae</b> .....	30
	3.5.1 <i>Gênero Croton</i> .....	31
	3.5.2 <i>Croton argyrophyllus Kunth</i> .....	49
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	51
	<b>4.1. Material vegetal</b> .....	51
	<b>4.2. Extração por hidrodestilação</b> .....	51
	<b>4.3. Cálculo do rendimento</b> .....	52
	<b>4.4. Análises por CG/EM</b> .....	52
	<b>4.5. Análises por Espectroscopia NIR</b> .....	53
	<b>4.6. Atividade Antimicrobiana</b> .....	53
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	55

<b>5.1.</b>	<b>Identificação dos constituintes</b> .....	55
<b>5.2.</b>	<b>Análises quimiométricas</b> .....	60
5.2.1.	<i>Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas</i> .....	60
5.2.2.	<i>Espectroscopia NIR</i> .....	61
<b>5.3.</b>	<b>Atividade antimicrobiana</b> .....	65
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	67
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	68

## 1 INTRODUÇÃO

A medicina tradicional é considerada, segundo a Organização Mundial de Saúde, como os conhecimentos, habilidades e práticas baseadas nas teorias, crenças e experiências indígenas de diferentes culturas e povos tradicionais, utilizados na manutenção da saúde e na prevenção, diagnóstico, melhoria ou tratamento de doenças físicas e mentais. Ela abrange uma ampla variedade de terapias e práticas que variam de região para região (ESTEBAINHA, 2012).

A utilização de plantas para cura, tratamento e prevenção de doenças pelo homem, é milenar. O uso das plantas para fins medicinais despertou o interesse nos cientistas em isolar seus princípios ativos e investigar seus mecanismos de ação. Estudos químicos, farmacológicos e clínicos, predominantemente com produtos naturais oriundos de plantas, constituem a base dos mais antigos e conceituados medicamentos, como aspirina, digitoxina, morfina, quinina e pilocarpina (VIEGAS & BOLZANI, 2006).

Os produtos naturais são compostos orgânicos derivados de fontes naturais, como plantas, organismos terrestres ou aquáticos e microrganismos. Esses compostos têm sido utilizados tanto no passado como no presente, de forma extensiva, no tratamento de muitas doenças. Ao longo da nossa evolução, a importância dos produtos naturais para a medicina e saúde tem sido enorme, desde os nossos ancestrais que mastigavam certas ervas para aliviar a dor, ou aplicavam certas folhas enroladas para melhorar a cicatrização das feridas, os produtos naturais têm sido muitas vezes o único meio para tratar doenças (CHIN *et al.*, 2006).

A flora brasileira é considerada uma das mais ricas fontes de material com potencial farmacológico e biotecnológico do mundo devido à diversidade de espécies existentes em seus ecossistemas. Várias plantas da família Euphorbiaceae fazem parte do elenco de plantas do sistema de medicina tradicional do semiárido (ALVES *et al.*, 2017). O gênero *Croton*, o segundo mais numeroso da família Euphorbiaceae, apresenta ampla distribuição no Nordeste Brasileiro e suas espécies são utilizadas na medicina popular, para os mais variados fins (CÂMARA *et al.*, 2017). Entre as propriedades farmacológicas experimentalmente comprovadas, destacam-se: anti-inflamatória, antioxidante, antiulcerogênica, antidiabética, inibidores da enzima acetilcolinesterase e antimicrobiana (PALMEIRA, *et al.*, 2006; ALVES *et al.*, 2017; FIRMINO *et al.*, 2018). Adicionalmente, muitas espécies de *Croton* são produtoras de óleos essenciais, cuja composição química é rica em monoterpenoides, sesquiterpenoides e fenilpropanoides (PALMEIRA *et al.*, 2006; CAMARA *et al.*, 2017).

Os óleos essenciais sintetizados por espécies de *Croton* vêm sendo amplamente estudados, devido a sua vasta quantidade de substâncias voláteis, as quais apresentam atividades biológicas como: antimicrobiana, acaricida, antitumoral, inseticida, entre outras (ALVES *et al.*, 2016), (CÂMARA *et al.*, 2017), (ARAÚJO *et al.*, 2017), (RESTREPO *et al.*, 2014).

O óleo essencial das folhas de *Croton argyrophyllus* Kunth, conhecido popularmente como casatinga-branca ou cassetinga (SiBBr, 2019), alvo desse estudo, apresenta atividade inseticida, antimicrobiana, antioxidante, citotóxica, anti-inflamatória, antinociceptiva e gastroprotetora (CRUZ *et al.*, 2016; BRITO *et al.*, 2018; ARAÚJO *et al.*, 2014; RAMOS *et al.*, 2013; 2015; AMORIM, 2017). Contudo, os poucos trabalhos reportados na literatura relatando a composição química dos óleos essenciais das folhas da referida espécie mostram resultados diferentes.

Neste contexto, a fim de contribuir para o conhecimento químico e taxonômico do gênero *Croton*, foi proposta a realização do estudo químico dos óleos essenciais, das folhas de *C. argyrophyllus* Kunth, visando uma avaliação intraespecífica da composição química volátil através da análise estatística dos dados obtidos por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e por espectroscopia no infravermelho próximo (NIR). A literatura apresenta resultados distintos, no entanto, não existem trabalhos que relatem o estudo intraespecífico da constituição química dos óleos essenciais de *C. argyrophyllus*.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Investigar a composição química dos óleos essenciais das folhas de nove diferentes espécimes de *Croton argyrophyllus*, visando uma análise detalhada dos constituintes químicos, bem como avaliar sua propriedade antibacteriana.

### 2.2. Objetivos específicos

- Realizar extração dos óleos essenciais de diferentes indivíduos de *C. argyrophyllus* por hidrodestilação;
- Fazer análises da composição dos óleos essenciais por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM);
- Analisar as diferentes amostras de óleos essenciais utilizando a espectroscopia de infravermelho próximo (NIR) e tratamentos estatísticos incluindo análises de PCA e HCA;
- Testar a atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *C. argyrophyllus* em cepas de *Staphylococcus aureus*.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1. Óleos essenciais

Os óleos essenciais, também denominados como óleos voláteis, são produtos obtidos de partes de plantas através, sobretudo, de destilação por arraste com vapor d'água, bem como os produtos obtidos por expressão dos pericarpos de frutos cítricos. De forma geral, são misturas complexas de substâncias voláteis lipofílicas, geralmente, odoríferas e líquidas. A principal característica desses óleos é a volatilidade, diferindo-se, assim, dos óleos fixos, mistura de substâncias lipídicas, obtidos geralmente de sementes. Podem apresentar também outras características como:

- Aparência oleosa a temperatura ambiente;
- Cheiro agradável e intenso da maioria dos óleos;
- Solubilidade em solventes orgânicos apolares e baixa solubilidade em água, mas suficiente para aromatizar as soluções aquosas, que são chamadas de hidrolatos;
- Sabor: geralmente acre (ácido) e picante;
- Cor: quando recentemente extraídos são geralmente incolores ou ligeiramente amarelados; são poucos os óleos que apresentam cor, como o óleo volátil de camomila de coloração azulada pelo seu alto teor de azuleno;
- Estabilidade: em geral não são muito estáveis, principalmente na presença de ar, calor, luz, umidade e metais;
- A maioria deles possui índice de refração e são opticamente ativos;

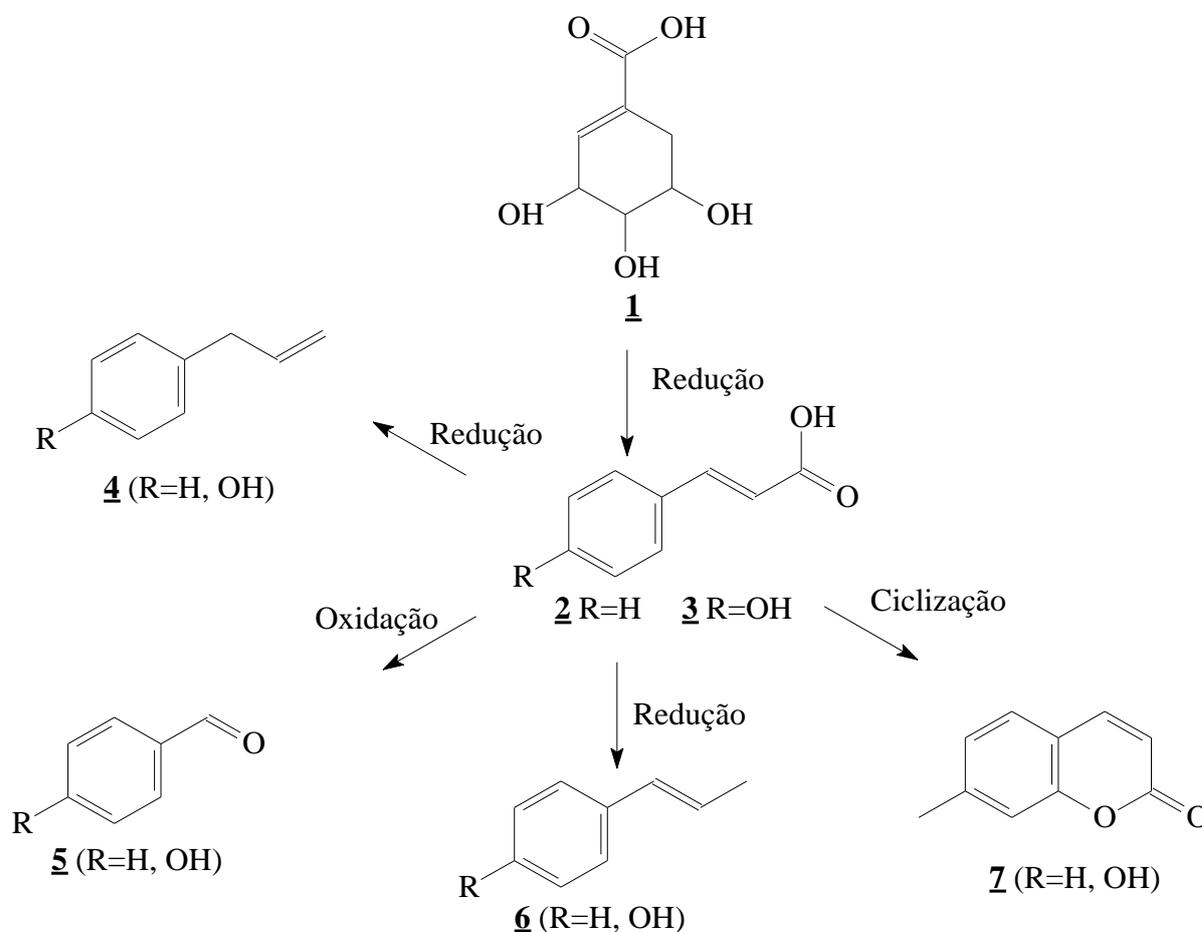
Os óleos essenciais são misturas muito complexas e variáveis de constituintes voláteis que pertencem de forma quase exclusiva a duas séries, caracterizadas por suas distintas origens biossintéticas: a série terpênica e a série dos fenilpropanoides (menos frequente) (BRUNETON, 1991).

Os metabólitos secundários são originados a partir do metabolismo da glicose via dois intermediários principais: o ácido chiquímico e o acetato. O ácido chiquímico é formado pela condensação aldóica de dois metabólitos da glicose: o fosfoenolpivurato e a eritrose-4-fosfato, onde, uma vez formado, o ácido chiquímico pode ser metabolizado em ácido corísmico ou ácido gálico. O acetato fornece unidades acetila que compõem o intermediário ativo, acetil-tio-coenzima A, o precursor de vários grupos de substâncias. O mevalonato é formado pela condensação de uma unidade da acetoacetil-CoA com uma molécula da acetil-CoA, que após

condensação aldólica produz a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, que é reduzida a mevalonato numa reação irreversível. O mevalonato é então convertido em isopentenil-pirofosfato, ou isopreno ativo, que é a unidade básica na formação dos terpenos.(SIMÕES *et al.* 2010).

Os fenilpropanoides são formados a partir do ácido chiquímico **1**, que forma as unidades básicas dos ácidos cinâmico **2** e *p*-cumárico **3**. Esses ácidos, por meio de reações enzimáticas produzem propenilbenzenos **4** e/ou alilbenzenos **6** e, através de reações de oxidação com degradação de cadeias laterais, geram aldeídos aromáticos **5**, e ainda ciclizações enzimáticas produzem cumarinas **7**. As estruturas dos compostos mencionados são mostradas na Figura 1, a seguir (SIMÕES *et al.*, 2010).

**Figura 1:** Representação da formação de fenilpropanoides

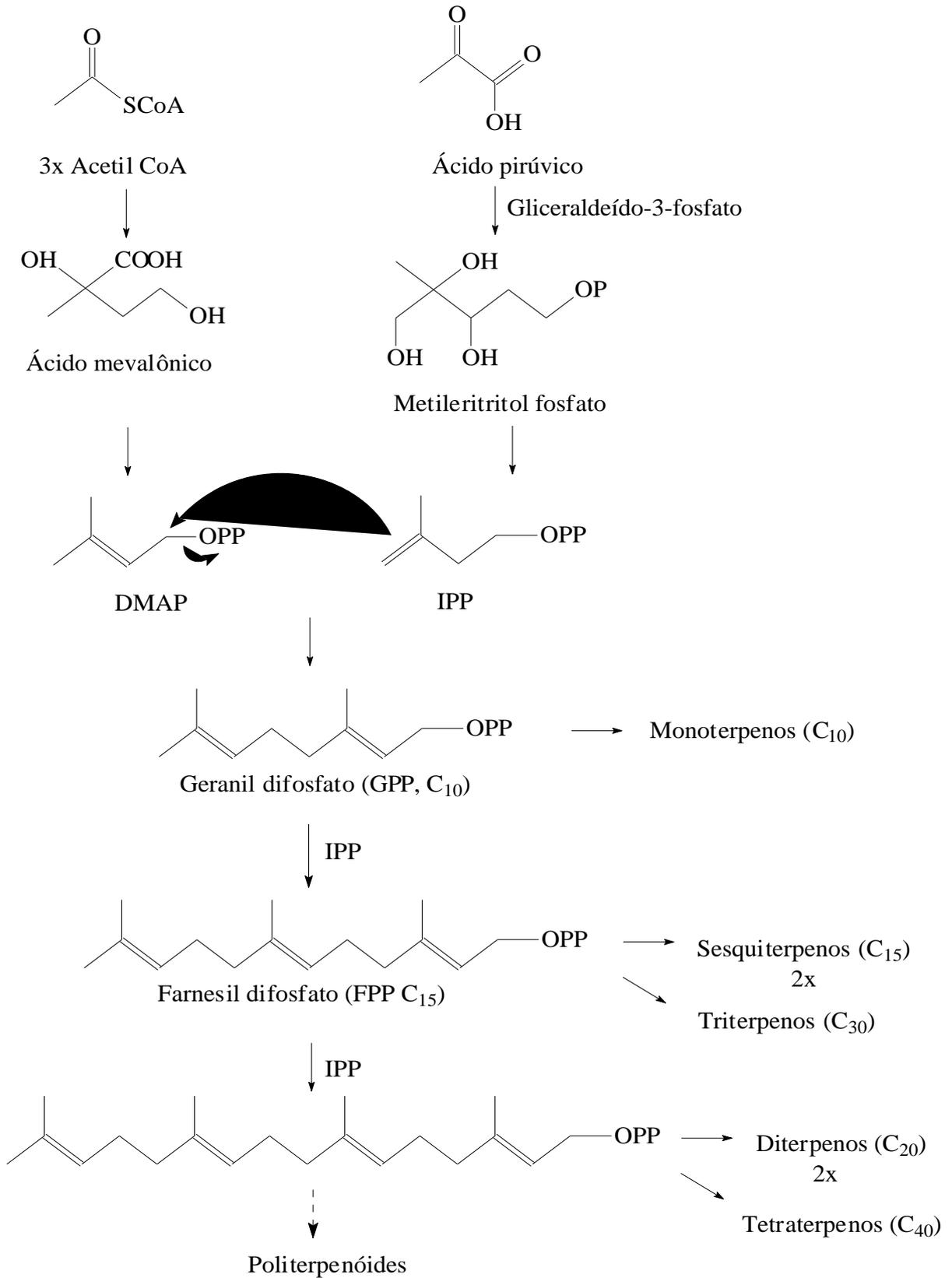


Fonte: adaptado de SIMÕES *et al.*, 2010

A biossíntese dos terpenoides ocorre a partir de duas unidades contendo cinco átomos de carbono, 3,3-dimetilalil pirofosfato (DMPA) e o 3-isopentenil pirofosfato (IPP) (Figura 2, página 21). O DMAP é originado a partir do ácido mevalônico que provém da condensação

inicial de três moléculas do acetil-SCoA. O IPP é formado a partir da reação entre o ácido pirúvico com o gliceraldeído num processo mediado pela coenzima tiamina difosfato. A condensação cabeça-cauda entre as unidades DMPPA e IPP forma a cadeia do geranyl pirofosfato (GPP), precursora dos monoterpênicos. A condensação dessa cadeia com novas unidades de IPP origina sucessivamente as cadeias de farnesil pirofosfato (C<sub>15</sub>), geranylgeranyl pirofosfato (C<sub>20</sub>) precursoras dos sesquiterpênicos e de diterpênicos, respectivamente. Por outro lado, a condensação de duas cadeias de farnesil pirofosfato formam triterpênicos e de duas cadeias de geranylgeranyl pirofosfato formam os tetraterpênicos (ESTEBAINHA, 2012).

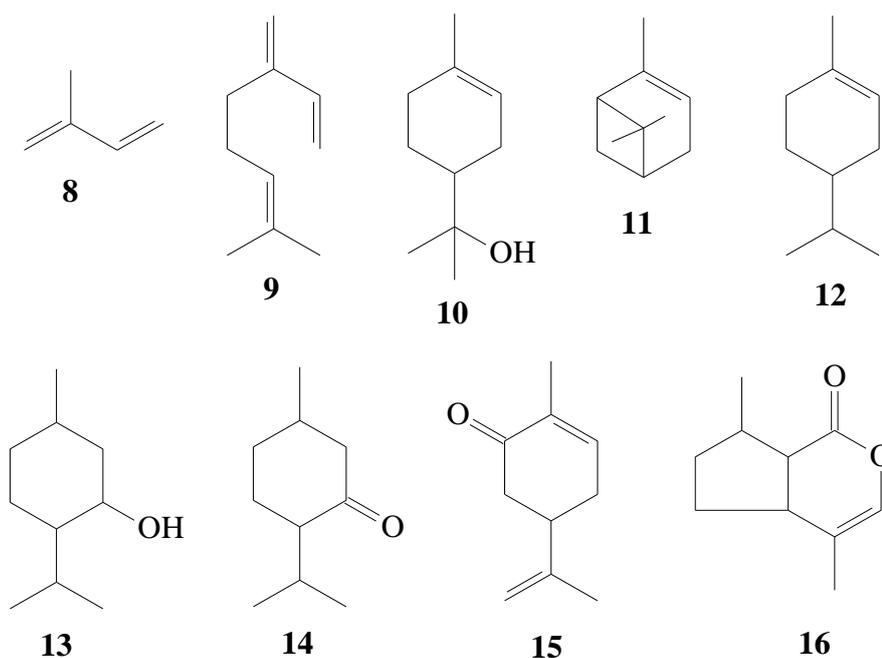
**Figura 2:** Representação da biossíntese de terpenos



Fonte: adaptado de ESTEBAINHA, 2012 e SIMÕES *et al.*, 2017

Os terpenoides são formados por um número variável de unidades do isopreno (2-metilbutadieno, **8**) ligadas pela condensação cabeça-cauda (Figura 3). Os compostos terpênicos mais frequentes nos óleos essenciais são os monoterpenos (cerca de 90% dos óleos voláteis) e os sesquiterpenos. Os monoterpenos podem, ainda, ser divididos em três subgrupos: acíclico (ex.: mirceno, **9**), monocíclicos (ex.:  $\alpha$ -terpineol, **10**), e bicíclicos (ex.:  $\alpha$ -pineno, **11**). Em cada um desses subgrupos, há ainda outras classificações: hidrocarbonetos insaturados (ex.: limoneno, **12**), álcoois (ex.: mentol, **13**), aldeídos ou cetonas (ex.: mentona, **14**; carvona, **15**), lactonas (ex.: nepetalactona, **16**). Os sesquiterpenos sofrem variações estruturais de mesma natureza dos monoterpenos.

**Figura 3:** Exemplos de monoterpenos presentes em óleos essenciais



Fonte: adaptada de SIMÕES *et al.*, 2010

A composição química dos óleos voláteis das plantas é determinada geneticamente, havendo possibilidade de alterações devido aos seguintes fatores:

- a. Origem botânica: a composição de um óleo essencial está em função de sua espécie produtora;
- b. Quimiotipo: os constituintes de cada óleo podem variar por fatores geográficos;
- c. Ciclo vegetativo: a porcentagem de cada constituinte do óleo pode variar com a época do ano;
- d. Fatores da natureza, climáticos e tipos de solos podem influenciar na produção de óleo essencial;

e. Procedimento de obtenção (o método de extração escolhido pode fazer com que a composição varie, podendo extrair determinados constituintes ou não) (BRUNETON, 1991).

Quimiotipos, também chamados de raças químicas, são aqueles vegetais botanicamente idênticos, mas que diferem quimicamente, sendo essas frequentes em plantas ricas em óleos voláteis (SIMÕES *et al.*, 2010).

Para que uma planta se adeque ao clima, tipo de solo, altitude e outras condições de uma determinada região, é capaz de modificar a sua estrutura sem afetar de maneira significativa o seu fenótipo – que são todas as características visíveis de um organismo. Isto quer dizer que uma planta, com o objetivo de se adaptar a um ambiente particular, pode dar origem a uma variedade quimicamente nova, com propriedades morfológicas idênticas ou muito semelhantes àquelas da mesma espécie (AZAMBUJA, 2009).

Os quimiotipos, então, referem-se a esta variedade ou raça química da planta. Esta classificação é de grande importância para as plantas uma vez que isto afeta diretamente seus princípios ativos, e conseqüentemente, todas as suas propriedades (AZAMBUJA, 2009).

Os produtos químicos que são produzidos pelos vegetais podem ser classificados em dois grandes grupos. O primeiro deles é a classe dos metabólitos primários, que são necessários a todos os seres vivos; são macromoléculas como os lipídios, proteínas e glicídios, os quais são capazes de originar o segundo grupo de compostos químicos, os metabólitos secundários, que são micromoléculas de estruturas complexas, possuindo atividades biológicas com funções variadas (SILVA, 2006).

Apesar dos óleos essenciais serem “produtos naturais”, esse termo não deve ser interpretado de forma errônea onde se entenda que seu uso pode ser deliberado, pois isto acarretaria em um emprego abusivo destas substâncias ou até mesmo a uma automedicação perigosa pelo fato dessas substâncias apresentarem certa toxicidade (SILVA, 2006).

Os óleos essenciais podem estar estocados em certos órgãos da planta, tais como nas flores, folhas ou até mesmo nas cascas dos caules, madeira, raízes, rizomas, frutos ou sementes. Embora todos os órgãos de uma planta possam acumular óleos essenciais, sua composição pode variar dependendo da localização (SIMÕES *et al.*, 2010), como mostrado no trabalho de Heluane (2005), no qual o *Croton hieronymi* apresentou composição diferente para o óleo essencial das folhas e das raízes.

Dependendo da família a qual a planta pertence, a síntese e o acúmulo desses óleos podem estar associadas à presença de estruturas histológicas especializadas, localizadas em

determinados pontos do tecido vegetal, tais como pelos glandulares, células parenquimáticas diferenciadas, canais oleíferos e bolsas que podem estar localizadas em diversos órgãos da planta (SILVA, 2006).

Os óleos voláteis são raramente encontrados em plantas do grupo das Gimnospermas (com exceção das coníferas). Por outro lado, as Angiospermas são plantas ricas em óleos essenciais tais como as encontradas nas famílias Lauraceae, Piperaceae, Rutaceae, Burceraceae, entre outras (SILVA, 2006; HARBONE, 1984).

Os óleos essenciais são quase sempre bacteriostáticos e, frequentemente bactericidas. Eles têm função na polinização como meio de defesa frente a predadores, microrganismos, parasitas, insetos e herbívoros. Apresentam atividade tóxico-protetora sobre a germinação, sendo esta ação facilitada pela localização periférica dos órgãos secretores (HARBONE, 1984; COSTA, 1994).

### **3.2. Métodos de extração dos óleos essenciais**

Os métodos de extração variam conforme a localização do óleo essencial na planta e com a proposta de utilização do mesmo. Os mais comuns são:

#### *3.2.1. “Enfleurage”*

É o principal método empregado para extrair óleo essencial de pétalas de flores. As pétalas são depositadas, a temperatura ambiente, sobre uma camada de gordura, durante certo período de tempo. Em seguida, essas pétalas esgotadas são substituídas por novas até a saturação total, quando a gordura é tratada com álcool. Para se obter o óleo essencial, o álcool é destilado a baixa temperatura, o produto assim possui alto valor comercial. Esse método já foi mais utilizado, mas atualmente ele é empregado apenas por indústrias de perfumes (SIMÕES *et al.*, 2010; SILVA, 2006).

#### *3.2.2. Arraste por vapor d’água*

Os constituintes do material vegetal possuem pressão de vapor mais elevada que a da água, sendo por isso, arrastados pelo vapor d’água. Em pequena escala, emprega-se o aparelho de Clevenger. O óleo essencial obtido, após separar-se da água, deve ser seco com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) anidro. Esse procedimento, embora clássico, pode levar à formação

de artefatos em função da alta temperatura empregada. Preferencialmente, esse método é utilizado para extrair óleos de plantas frescas (SIMÕES *et al.*, 2010; SILVA, 2006).

### 3.2.3. Hidrodestilação

Com uma variação do método anterior, faz-se a extração do óleo volátil através da mistura do material vegetal à água, caracterizando assim o método chamado de hidrodestilação. Neste processo, o material vegetal é imerso em água sob aquecimento, até a fervura, resultando na formação de vapores que arrastam os compostos voláteis, os quais, após condensação separam-se da fase aquosa por decantação no aparelho tipo Clevenger. Na hidrodestilação também se obtém o hidrolato, que é a parte aquosa com a presença de uma porcentagem do óleo essencial que é solúvel nesta (SIMÕES *et al.*, 2010; SILVA, 2006).

### 3.2.4. Extração com solventes orgânicos

Os óleos essenciais são extraídos, preferencialmente, com solventes apolares que, entretanto, extraem outros compostos lipofílicos, além dos óleos essenciais. Por isso, os produtos assim obtidos raramente possuem valor comercial (SIMÕES *et al.*, 2010; SILVA, 2006).

### 3.2.5. Prensagem (ou expressão)

É empregado para extração de óleos essenciais de frutos cítricos. Os pericarpos desses frutos são prensados e a camada que contém o óleo essencial é, então, separada. Posteriormente, o óleo é separado da emulsão formada com água através de decantação, centrifugação ou destilação fracionada (SIMÕES *et al.*, 2010; SILVA, 2006).

### 3.2.6. Extração por CO<sub>2</sub> supercrítico

#### 3.2.7.

Esse método permite recuperar os aromas naturais de vários tipos e não somente óleo essencial, de um modo bastante eficiente. É o método ideal para extração industrial de óleos essenciais. Nenhum traço de solvente permanece no produto obtido, tornando-o mais puro do que aqueles obtidos por outros métodos. Para tal extração, o CO<sub>2</sub> é primeiramente liquefeito através de compressão e, em seguida, aquecido a uma temperatura superior a 31 °C. Nessa

temperatura, o CO<sub>2</sub> atinge um quarto estado, no qual sua viscosidade é análoga à de um gás, mas sua capacidade de dissolução é elevada como a de um líquido. Uma vez efetuada a extração, faz-se o CO<sub>2</sub> retornar ao estado gasoso, resultando na sua total eliminação (SIMÕES *et al.*, 2010; SILVA, 2006).

### 3.3. Métodos de análise dos óleos essenciais

Os óleos essenciais podem ser analisados através de técnicas cromatográficas, espectrométricas e espectroscópicas. Neste trabalho foram utilizadas as técnicas de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) e espectroscopia no infravermelho próximo (NIR).

#### 3.3.1. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM)

A cromatografia gasosa é a técnica mais utilizada para analisar substâncias voláteis e semivoláteis (termoestáveis), pois este método apresenta grande eficiência na separação dos compostos químicos, sendo capaz de separar até mesmo compostos orgânicos com isomeria plana similar, isomeria óptica e homólogos com grande pureza (VILEGAS, 1997).

Trata-se de um procedimento físico o qual é capaz de separar uma amostra em todos os seus componentes individuais. O método para esta separação consiste na distribuição da amostra em duas fases: uma fase estacionária e uma fase gasosa (que é a fase móvel). A amostra é vaporizada e conduzida pela fase móvel (ou gás de arraste) através da coluna cromatográfica que contém a fase estacionária (SILVA, 2006).

Em um sistema de cromatografia gasosa, o detector é o principal responsável pela quantidade mínima de substância a ser detectada, enquanto que cabe à coluna a responsabilidade de estabelecer a quantidade máxima (MC NAIR, 1997).

A principal função de um detector em um sistema cromatográfico é identificar a presença e também medir a quantidade de componentes no efluente da coluna (MC NAIR, 1997). É gerado um sinal elétrico de acordo com a variação da composição do gás de arraste que sai da coluna cromatográfica, ou seja, é dada uma resposta proporcional à concentração ou à massa do analito eluído (CIOLA, 1985).

### 3.3.1.1. Instrumentação da CG/EM

O espectrômetro de massas é um sistema muito utilizado nas análises de amostras. Quando este sistema é acoplado a um cromatógrafo a gás, este funciona como um detector. Nesta técnica conhecida como CG/EM, o gás de arraste emergente do cromatógrafo é transferido através de uma válvula dentro de um tubo, onde ele passa por uma espécie de fenda molecular. Uma parte do fluxo de gás é então transferida para dentro da câmara de ionização do espectrômetro de massas. Assim, cada pico eluído da coluna cromatográfica é bombardeado com uma fonte ionizante, capaz de provocar a fragmentação do composto em uma grande diversidade de íons que são separados e registrados de acordo com suas razões massa/carga ( $m/z$ ) (Figura 4) (SILVA, 2006; VILEGAS, 1997).

No sistema CG/EM é necessário que haja uma varredura rápida pelo espectrômetro de massas. O instrumento deve determinar o espectrômetro de massas de cada espécie química presente na amostra, separado pela coluna cromatográfica, antes mesmo do próximo componente entrar na câmara de ionização, de forma que a substância não seja contaminada pela próxima fração a ser separada pela coluna cromatográfica antes que seu espectro tenha sido obtido (SILVA, 2006).

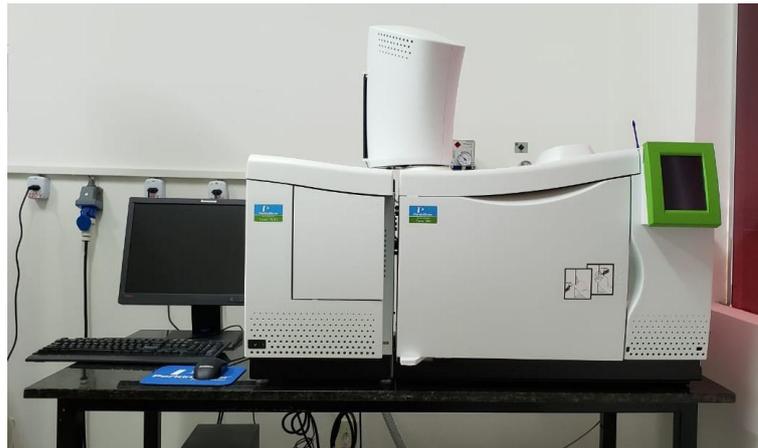
Utilizando um sistema CG/EM também é possível analisar uma mistura e conduzir uma busca em uma biblioteca de dados já existentes no sistema, podendo desta maneira procurar cada componente da mistura por tentativas e comparações (SILVA, 2006).

**Figura 4:** Instrumentação de um sistema CG/EM



Fonte: adaptado de HARBONE, 1984.

O sistema de CG/EM utilizado no presente trabalho está exposto na Figura 5 a seguir.

**Figura 5:** Aparelho de CG/EM utilizado nesse trabalho

Fonte: Filipe Rodrigues (CertBio/UFCG)

### 3.3.2. Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR)

A espectroscopia no infravermelho se encontra fundamentada no fenômeno da absorção da radiação eletromagnética, de comprimento de onda de 780 nm a 100000 nm, por um sistema molecular promovendo o aumento de energia vibracional e/ou rotacional das espécies químicas.

As técnicas espectroscópicas de estudo que utilizam a radiação na região do infravermelho são melhor compreendidas dividindo-se o espectro em regiões denominadas infravermelho próximo (NIR, do inglês, *Near Infrared*), infravermelho médio (MIR, do inglês, *mid infrared*) e infravermelho distante (FIR, do inglês, *Far Infrared*) (Tabela 1) (DIAS, 2011).

**Tabela 1:** Regiões espectrais no infravermelho

Região	Intervalo de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Região em comprimento de onda (nm)	Região de frequência (Hz)
Próximo (NIR)	12800 – 4000	780 – 2500	$3,8 \times 10^{14}$ – $1,2 \times 10^{14}$
Médio (MIR)	4000 – 200	2500 – 5000	$1,2 \times 10^{14}$ – $6,0 \times 10^{12}$
Distante (FIR)	200 – 10	5000 – 100000	$6,0 \times 10^{12}$ – $3,0 \times 10^{11}$

Fonte: NEVES, 2013

A espectroscopia no infravermelho próximo possui caráter vibracional, uma vez que utiliza fótons de energia, na faixa de 780 a 2500 nm, sendo que estes são suficientemente

energéticos para promoverem moléculas a seus estados vibracionais excitados, porém, incapazes de provocar transições eletrônicas nas mesmas. Assim, ao se submeter uma determinada amostra à radiação NIR é possível que se obtenha informações qualitativas e também quantitativas sobre a mesma, considerando as interações entre a energia, em forma de radiação, e os constituintes presentes na amostra, uma vez que haja alterações nos momentos de dipolo das moléculas em questão (NEVES, 2013).

A espectroscopia no infravermelho possui diversos tipos de aplicações: na indústria alimentícia, na indústria têxtil, no segmento farmacêutico, no ramo do agrícola, no setor petroquímico e em diversos outros. Tem sido uma técnica bastante utilizada nas últimas décadas e frequentemente vem sendo alvo de revisões bibliográficas que tentam compilar todas as suas aplicações (DIAS, 2011).

Essa técnica configura um método onde as medidas podem ser realizadas sem a necessidade de pré-tratamentos de amostras, utilizando-se, por exemplo, acessórios de reflectância total atenuada (*attenuated total reflection – ATR*). Sendo assim, a espectroscopia no infravermelho pode ser considerada uma técnica de análise não destrutiva. O desenvolvimento de novas fontes de radiação de elevada intensidade e diversos acessórios permitiu seu uso em campo, sendo possível realizar medidas *in loco* e *in natura* utilizando sondas conectadas ao equipamento portátil por meio de fibras ópticas.

### 3.3.2.1. Instrumentação

Um aparelho espectrofotômetro NIR consiste principalmente da fonte de luz, do seletor de comprimento de onda, do suporte para a amostra e do detector óptico, conforme ilustrado na figura 6:

**Figura 6:** componentes básicos de um aparelho que funciona na região do infravermelho



Fonte: Adaptado de NEVES (2003)

O método consiste na emissão de uma radiação na região do infravermelho próximo sobre a amostra. Após a interação com o material, fotodetecores registram a intensidade da luz e produzem um espectro de absorvância, transmitância ou reflectância, dependendo do modo de funcionamento do equipamento. A reflectância difusa (modo mais utilizado na espectroscopia NIR) é geralmente utilizada em amostras em que a variação do comprimento

de onda varia de 1100 nm até 2500 nm, enquanto que o modo de transmitância vai de 800 nm até 1100 nm (VIANA, 2008). Neste trabalho foi utilizado o modo de transmitância.

Assim, a informação contida no espectro pode ser relacionada aos valores obtidos por métodos analíticos convencionais e uma calibração é ajustada através da calibração multivariada.

### 3.4. Quimiometria

A quimiometria pode ser definida como a ciência que utiliza, de forma conjunta, os métodos matemáticos, estatísticos e informáticos, tendo como principal finalidade a obtenção de informações quimicamente importantes a partir dos dados químicos medidos e representar e apresentar essa informação (VIANA, 2008; WOLD, 1988).

O desenvolvimento das técnicas quimiométricas pode ser considerado um dos fortes motivos que contribuíram para o sucesso da espectroscopia NIR como uma ferramenta de análise em aplicações qualitativas e quantitativas na química analítica (VIANA, 2008).

No contexto da quimiometria, a calibração multivariada ganhou ênfase para tratamento de dados espectrais, sendo que as principais técnicas de análise multivariada utilizadas para a elaboração de modelos são: regressão linear múltipla (MLR), regressão por componentes principais (PCR), análise por componentes principais (PCA) e mínimos quadrados principais (PLS) (VIANA, 2008).

#### 3.4.1 Reconhecimento de padrões

##### 3.4.1.1. Análise por componentes principais (PCA)

A análise dos componentes principais (PCA, *Principal Components Analysis*) é uma das ferramentas da quimiometria que têm como objetivo projetar dados originais de grande dimensão espacial para menores dimensões, e, dessa maneira, permitir que as informações mais importantes possam ser extraídas (BORIN, 2003).

Este método de análise consiste de fatores em que a matriz de espectros originais denominados  $X$ , formada por  $m$  linhas (onde  $m$  é o número de amostras) e  $n$  colunas (sendo  $n$  o número de variáveis), é decomposta em duas matrizes de variações: a matriz de *loadings* (pesos) e a de *scores* (escores). A matriz de *scores* é constituída de  $m$  linhas e de  $d$  colunas (em que  $d$  corresponde ao número de componentes principais). A matriz de *loadings* é

constituída de  $d$  linhas e  $n$  colunas. Assim, os espectros originais podem ser considerados como combinações lineares das variações dos espectros (pesos), e os escores representam a contribuição de cada espectro original (BURNS & CIURCZAK, 2008).

Os componentes principais consistem num conjunto de vetores ortogonais entre si. E os novos componentes são combinações lineares das variáveis originais, que são construídos em ordem decrescente de variância e, portanto, de quantidade de informação resultantes do agrupamento das variáveis altamente correlacionadas (VIANA, 2008).

Nesse contexto, as análises por componentes principais reduzem a dimensionalidade do conjunto de dados original, de maneira que as informações mais importantes ficam concentradas nas primeiras componentes, e por consequência, as de menor relevância vão ficando por último. Dessa forma, as primeiras componentes principais são suficientes para descrever o sistema, possibilitando que o sistema seja facilmente interpretado (VIANA, 2008).

#### 3.4.1.2. Análises de agrupamentos hierárquicos (HCA)

A utilização das técnicas de agrupamento hierárquico, do inglês *Hierarchical Clusters Analysis* (HCA) é feita com o objetivo de investigar as relações existentes dentro de um conjunto multivariado onde, *a priori*, nenhuma caracterização é conhecida. Ela pode ser de dois tipos: aglomerativa ou divisiva. No primeiro, cada amostra é considerada inicialmente um grupo e, de acordo com suas semelhanças, elas vão sendo agrupadas em subgrupos, até que todas elas formem um único grupo. Na técnica divisiva ocorre o contrário. Todas as amostras constituem um único grupo que será dividido em subgrupos, também de acordo com as similaridades entre as mesmas, até que cada amostra forme um único grupo (VIANA, 2008).

A análise de agrupamentos hierárquicos é uma técnica aglomerativa não supervisionada que examina as distâncias interpontuais entre todas as amostras do conjunto de dados e representa essa informação na forma de um gráfico bidimensional chamado dendrograma. Por meio do dendrograma é possível visualizar os agrupamentos e similaridade entre as amostras e/ou variáveis (BORIN, 2003).

A construção desses dendrogramas é feita com base na proximidade que existe entre as amostras no espaço. Isso é feito calculando-se a distância entre todas as amostras (agrupamentos) do conjunto, em pares, e então definindo uma matriz de similaridade cujos

elementos são os chamados índices de similaridade que variam entre zero e um. Um índice alto indica uma distância pequena entre dois agrupamentos e, portanto, uma alta similaridade. A cada passo, os dois grupos mais similares vão se juntando e o processo vai se repetindo até que forme um único agrupamento (WOLD, 1988).

A escolha da proximidade entre dois agrupamentos pode ser feita basicamente por três métodos: do vizinho mais próximo, do vizinho mais distante ou pela média (que pode ser calculada de várias maneiras) e a mais simples medida de similaridade entre pontos num conjunto de dados é sua distância Euclidiana (NØRSKOV-LAURITSENA & BÜRGI, 1985)

### 3.5. Família Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae, pertencente à ordem Euphorbiales, é uma das maiores famílias entre as dicotiledôneas, abrangendo cerca de 300 gêneros e aproximadamente 7.500 diferentes espécies distribuídas em todo o mundo, em especial nas regiões tropicais (JOLY, 1998). No Brasil, ocorrem 72 gêneros e cerca de 1.100 espécies representadas por todos os tipos de vegetação (PALMEIRAS – JUNIOR, 2005). Dentre os gêneros nativos do Brasil destacam-se, seja pelo número de espécies, seja pela utilidade que apresenta: *Croton*, *Phyllanthus*, *Euphorbia* e *Jatropha*. As plantas pertencentes a esses gêneros, no Nordeste, são comumente conhecidas como pinhão, e muitas delas destacam-se por serem espécies ornamentais (JOLY, 1998).

Desta família, os gêneros mais representativos são *Euphorbia*, *Croton* e *Phyllanthus* com aproximadamente 2.300, 1.300 e 800 espécies, respectivamente, em todo o mundo (JOLY, 1998). Várias dessas espécies se destacam pelo potencial econômico ou pelo seu uso conhecido pela medicina popular. Dentre essas se destacam *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra) bastante utilizado na medicina popular como diurético e na eliminação de cálculos renais (JOLY, 1998; SILVA *et al.*, 2006), *Croton zehntneri* (canelinha) usado como sedativo, antisséptico e para distúrbios gastrointestinais (ANDRADE, 2015), *Euphorbia tirucalli* (avelós) usada para tratar verrugas e alguns tipos de câncer (COSTA, 2011), entre outras.

A química das plantas da família Euphorbiaceae está entre as mais diversas e interessantes. Inúmeros compostos pertencentes a diferentes tipos de classes químicas têm sido relatados. Os diterpenos, alcaloides, flavonoides e triterpenoides são as principais classes, entretanto, cumarinas, glicosídeos cianogênicos e taninos também já foram relatados (PALMEIRAS – JUNIOR, 2005).

### 3.5.1 Gênero *Croton*

O gênero *Croton* possui cerca de 1.300 espécies. Popularmente conhecidas como velames ou marmeleiros, são largamente distribuídas em regiões quentes da terra, ocorrendo principalmente nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. Diversos novos táxons de *Croton* têm sido propostos para o Brasil, desde a revisão de Müller, em 1873. Estima-se que no Brasil existem em média 350 espécies e no Nordeste um total de 52 (SALATINO, 2007; SILVA *et al.*, 2009; LIRA-NETO, 2011).

Entre as principais características do gênero *Croton* estão as inflorescências, as flores femininas com pétalas reduzidas, látex não-leitoso, estames encurvados no botão e indumentos do tipo estrelados, escamiforme ou simples (LIMA *et al.*, 2006).

Espécies desse gênero são encontradas como árvores, arbustos, subarbustos, ervas e raramente lianas. As folhas apresentam revestimento piloso, inteiras ou raramente trilobadas, com estípulas, principalmente nos ramos novos (ANGÉLICO, 2011).

Quimicamente o gênero *Croton* é diverso, evento que qualifica as espécies como amplamente promissoras para estudos de prospecção de substâncias com propriedades farmacológicas, sendo assim, alvo de pesquisas em estudos fitoquímicos e biológicos (RANDAU *et al.*, 2004).

Muitas dessas espécies tiveram suas atividades biológicas comprovadas, tais como atividade inseticida, antifúngica, antimicrobiana, antioxidante, dentre outras. E entre os principais compostos biologicamente ativos das espécies de *Croton* destacam-se os terpenoides, fenilpropanoides, flavonoides, alcaloides e tocoferóis (antioxidantes lipossolúveis) (SILVA *et al.*, 2011).

Na região Nordeste ocorre uma extensa variedade de espécies, tais como: *C. argyrophylloides*, *C. betulast*, *C. brasiliensis*, *C. celtidifolius*, *C. cajucara*, *C. heliotropiifolius*, *C. lobatos*, *C. muscicapa*, *C. nepetaefolius*, *C. sellowii*, *C. sonderianus*, *C. urucurana*, *C. zehntneri*, *C. cajucara*, *C. grewioides*, *C. rhamnifolioides*, entre outras. As espécies de *C. cajucara*, *C. campestris*, *C. heliotropiifolius*, *C. rhamnifolioides*, *C. grewioides*, *C. sellowii* e *C. zehntneri* são usadas popularmente como inseticidas naturais, purgantes, antiespasmódicos, antiinflamatórios e antibióticos (FERNANDES, 2016).

Extratos da espécie *Croton lecheri* Müll. Arg., popularmente conhecida como “sangue-de-drago”, possuem atividades antioxidante, antimicrobiana, mutagênica e antiviral (LOPES *et al.*, 2004). Outras espécies, como o *Croton urucurana*, *Croton campestris* e

*Croton cuneatus* apresentam atividade antinociceptiva, moluscicida e anti-inflamatória, respectivamente (RAO *et al.*, 2007; BABILI *et al.*, 2006; PALMEIRA *et al.*, 2006).

Também existe uma variedade de espécies aromáticas pertencentes ao gênero *Croton*, que produzem óleos essenciais. As espécies de *Croton* produtoras de óleos essenciais são ricas em mono e sesquiterpenoides e fenilpropanoides (LIMA *et al.*, 2006; FERNANDES, 2016).

Esses compostos voláteis são responsáveis pelo aroma dessas plantas, e apresentam uma grande diversidade estrutural, o que aumenta a probabilidade de os óleos essenciais serem verdadeiras fontes de substâncias bioativas (RANDAU *et al.*, 2004).

Pesquisas científicas já confirmaram a atividade antioxidante dos óleos essenciais do *C. zehntneri*, *C. nepetaefolius* e *C. argyrophylloides* (MORAIS *et al.*, 2006).

O *Croton argyrophylloides* Mull. Arg. é utilizado na medicina popular no tratamento de diversas doenças, como diabetes, inflamação, dores nas costas, doenças venéreas, intoxicação e dores de cabeça (FERNANDES, 2016). O óleo essencial desta espécie apresenta uma elevada atividade antifúngica frente ao *Microsporium canis* e uma baixa toxicidade, sendo uma promissora fonte de novos agentes fitoterápicos. Outras atividades biológicas atribuídas ao seu óleo essencial foram relatadas, incluindo sua capacidade antioxidante, larvicida e antipasmódica (FERNANDES, 2016).

Os componentes voláteis de óleos essenciais dos caules e folhas de *Croton jacobinensi*, espécie restrita ao semiárido brasileiro, apresentaram atividade acaricida relevante contra *Tetranychus urticae* e antimicrobiana frente às cepas de *Neisseria*, de *Nocardia* e de *Brucella* (NEVES & CÂMARA, 2011; YUNES & CALIXTO, 2001). O óleo volátil de *Croton nepetaefolius* possui atividade sobre cepas de *Streptococcus* sp., oriundos da mucosa oral e produtores de biofilme (TEIXEIRA *et al.*, 2012). Já o óleo do *Croton zehntneri* apresenta atividade antimicrobiana importante contra *Staphylococcus aureus*, atividade anti-helmíntica e efeito cardiovascular (VASCONCELOS, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2006; COSTA *et al.*, 2008).

Diversos trabalhos têm reunido informações sobre o uso medicinal, químico e farmacológico das espécies de *Croton*, evidenciando o grande potencial deste gênero. Mas ainda assim, a ampliação dos estudos químicos e farmacológicos é de suma importância, devido à grande distribuição do gênero no país e ao crescente número de espécies de *Croton* identificadas (SALATINO *et al.*, 2007).

### 3.5.1.1. Revisão da literatura sobre o gênero *Croton*

As espécies do gênero *Croton* e uma associação dos compostos majoritários dos óleos essenciais com a suas respectivas atividades biológicas estão apresentadas na tabela 2. Os dados fornecidos na referida tabela foram coletados de artigos publicados até janeiro de 2019, através de pesquisas realizadas na plataforma *scifinder* e no site *sciencedirect*. Como pode ser observado na tabela 2, as atividades biológicas dos óleos essenciais de 46 espécies de *Croton* foram investigadas. Entre as atividades testadas destacam-se: anti-inflamatória, acaricida, antitumoral, antimicrobiana, antibiótica, antiespasmódica, antioxidante, larvicida, citotóxica, entre outras. Foram identificadas um total de 62 substâncias, sendo a maioria sesquiterpenos, e que se apresentam como majoritárias nos óleos são: estragol (**S1**), espatulenol (**S2**), biciclogermacreno (**S13**), cariofileno (**S4**), germacreno D (**S10**),  $\beta$ -cariofileno (**S20**), 1,8-cineol (**S9**),  $\alpha$ -pineno (**S8**) e metileugenol (**S7**). As estruturas dessas substâncias e de todas que foram citadas na Tabela 2 (páginas 35 – 46) estão dispostas na Figura 8 (páginas 47 – 50).

É importante ressaltar que para os óleos essenciais das folhas de *C. argyrophyllus* foram reportados seis trabalhos envolvendo a composição química e atividade biológica. Entre as atividades biológicas já relatadas estão as atividades antioxidante, antimicrobiana, citotóxica, anti-inflamatória, antinociceptiva, gastroprotetora e inseticida (BRITO *et al.*, 2018; ARAÚJO *et al.*, 2014; RAMOS *et al.*, 2013; 2015; AMORIM, 2017; CRUZ *et al.*, 2016). E os compostos majoritários associados a tais atividades variaram entre biciclogermacreno,  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno, espatulenol e (*E*)-cariofileno, mostrando uma diferença relevante quanto à composição química dos óleos essenciais das folhas da referida espécie.

**Tabela 2:** Atividade biológica e compostos majoritários de óleos essenciais presentes no gênero *Croton* e seus usos tradicionais

<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
<i>C. adamantinus</i>	Marmeleiro branco,	Anti-inflamatório e para feridas na pele	Folhas	Metileugenol (S7) e 1,8-cineol (S9)	Antinoceptiva, cicatrizante e antimicrobiana	XIMENES <i>et al.</i> , 2013
<i>C. argyrophyloides</i>	Marmeleiro prateado	Para cólicas intestinais	Partes aéreas	Mirceno (S5) e $\alpha$ -pineno (S8)	Antibacteriana	ALVES <i>et al.</i> , 2016
<i>C. argyrophyllus</i>	Casatinga-branca, cassetinga, marmeleiro branco e alecrim-de-vaqueiro	Calmante, para problemas cardíacos	Folhas	Biciclogermacreno (S13), espatulenol (S2) e ( <i>E</i> )-cariofileno (S4)	Anti-inflamatória e antioxidante	RAMOS <i>et al.</i> , 2013
			Folhas	Biciclogermacreno (S13)	Citotóxica	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2014
			Folhas	Biciclogermacreno (S13), ( <i>E</i> )-cariofileno (S4) e espatulenol (S2)	Antinociceptiva	RAMOS <i>et al.</i> , 2015
			Folhas	Espatulenol (S2), ( <i>E</i> ) – cariofileno (S4), $\alpha$ -pineno (S8) e biciclogermacreno (S13)	Inseticida	CRUZ <i>et al.</i> , 2016
			Folhas	Biciclogermacreno (S13), ( <i>E</i> )-cariofileno (S4) e espatulenol (S2)	Gastroprotetora	AMORIM, 2017

Espécie	Nome popular	Uso tradicional	Partes da planta	Compostos majoritários	Atividades biológicas	Referências
			Folhas	Biciclogermacreno (S13), $\beta$ -pineno (S11) e espatulenol (S2)	Antioxidante e microbiana	BRITO <i>et al.</i> , 2018
<i>C. blanchetianus</i>	Marmeleiro preto	Para distúrbios gastrointestinais, reumatismo e cefaleia	Folhas	Cedrol (S31), 1,8-cineol (S9) e $\alpha$ -pineno (S8)	Antibacteriana	ANGÉLICO <i>et al.</i> , 2014
<i>C. borarium</i>	-	Para tratar a malária, asma, hipertensão, tosse e doenças do estômago	Folhas	$\beta$ -felandreno (S29) e $\alpha$ -terpineol (S56)	Antimicrobiana	RPHIN <i>et al.</i> , 2016
<i>C. cajucara</i>	Sacaca	anti-inflamatória, antiulcerogênica e hipocolesterolêmica, usado para tratar diarreia, diabetes, distúrbios gastrintestinais e hepáticos	Folhas	7-hidroxicalameneno (S26)	Antibacteriana, Leishmanicida e Antioxidante	AZEVEDO <i>et al.</i> , 2016; RODRIGUES <i>et al.</i> , 2013; AZEVEDO <i>et al.</i> , 2013; SILVA <i>et al.</i> , 2013
<i>C. campestris</i>	Velame do campo	Depurativo, desobstruente e diurético, para doenças	Folhas	Óxido de Cariofileno (S22) e óxido de humuleno II (S23)	Inibitória	EL BABILI <i>et al.</i> , 2009

<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
		venéreas, impinges, tumores, moléstias da pele, reumatismo, úlceras do útero, diarreia e artrite	Raízes	Espatuleno (S2) e borneol (S24)	Inibitória	EL BABILI <i>et al.</i> , 2012
			Folhas	(E)-cariofileno (S4) e biciclogermacreno (S13)	Antimicrobiana e antibiótica	SILVA <i>et al.</i> , 2013
			Ramos	(E)-cariofileno (S4) e espatuleno (S2)	Antimicrobiana e antibiótica	SILVA <i>et al.</i> , 2013
			Folhas	(Z)-cariofileno (S20) e $\gamma$ -elemeno (S21)	Antitumoral e citotóxica	MONTEIRO <i>et al.</i> , 2017
			Folhas	(E)-cariofileno (S4), 1,8-cineol (S9) e germacreno-D (S10)	Anti-inflamatória e anti-edematogênica	TINTINO <i>et al.</i> , 2018
			Folhas	(E)-cariofileno (S4), 1,8-cineol (S9) e germacreno-D (S10)	Anti-inflamatória e anti-edematogênica	TINTINO <i>et al.</i> , 2018
<i>C. conduplicatus</i>	Quebra-faca	Analgésico para dores de cabeça	Folhas	1,8-cineol (S9), $\alpha$ -felandreno (S12), biciclogermacreno (S13), (E)-cariofileno (S4) e espatuleno	Antioxidante	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2014

Espécie	Nome popular	Uso tradicional	Partes da planta	Compostos majoritários (S2)	Atividades biológicas	Referências
			Folhas	$\alpha$ -pineno (S8) e <i>b</i> -pineno (S11)	Anti-inflamatória	ALVES <i>et al.</i> , 2017
			Folhas	1,8-cineol (S9), espatulenol (S2) e p-cimeno (S14)	Antinociceptiva	OLIVEIRA-JUNIOR <i>et al.</i> , 2019
<i>C. cordiifolius</i>	Quebra-faca	Anti-inflamatório e cicatrizante	Cascas	( <i>E</i> )-cariofileno (S4) e óxido de cariofileno (S22)	Inibitória	SETZER <i>et al.</i> , 2007
			Folhas	1,8-cineol (S9) e $\alpha$ -felandreno (S12)	Antinociceptivo	NOGUEIRA <i>et al.</i> , 2015
<i>C. draco</i>	Sangre de drago	Para infecções superficiais, gengivite e problemas digestivos	Partes aéreas	$\beta$ -pineno (S11)	Amoebicida	VUNDA <i>et al.</i> , 2012
<i>C. ericoides</i>	-	-	Folhas	Viridifloreno (S19) e germacrona (S53)	Antitumoral	SYLVESTRE <i>et al.</i> , 2006
<i>C. flavens</i>	Mama-cachorra	Abortivo, para cólicas menstruais e para retrair o útero durante o pós-parto	Folhas	$\beta$ -pineno (S11), limoneno (S17) e 1,8-cineol (S9)	Antimicrobiana	RPHIN <i>et al.</i> , 2016

<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
<i>C. geayi</i>	-	Para tratar a malária, asma, hipertensão, tosse e doenças do estômago	Folhas	Sabineno ( <b>S15</b> ), <i>a</i> -felandreno ( <b>S12</b> ) e <i>b</i> -felandreno ( <b>S29</b> )	Antibacteriana, e citotóxica	LAWAL <i>et al.</i> , 2017
<i>C. gratissimus</i>	-	Para tosse, febre, sífilis, distúrbios abdominais, inflamações de pele e ouvidos	Folhas	1,8-cineol ( <b>S9</b> ), linalol ( <b>S35</b> ) e $\alpha$ -terpineol ( <b>S56</b> )	Antimicrobiana	RPHIN <i>et al.</i> , 2016
<i>C. greveanus</i>	-	Para tratar a malária, asma, hipertensão, tosse e doenças do estômago	Folhas	$\alpha$ -pineno ( <b>S8</b> )	Antibiótica	MEDEIROS <i>et al.</i> , 2017
<i>C. grewioides</i>	Canelinha ou canelinha-de-cheiro	-	Folhas	Limoneno ( <b>S17</b> ), $\alpha$ -pineno ( <b>S8</b> ), ( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> )	Antioxidante e microbiana	BRITO <i>et al.</i> , 2018
<i>C. heliotropiifolius</i>	Velame	Para dores no estômago, mal estar gástrico, diarreia e febre	Folhas	germacreno D ( <b>S10</b> ), biciclogermacreno ( <b>S13</b> ), $\delta$ -elemeno ( <b>S51</b> ) e $\beta$ -elemeno ( <b>S52</b> )	Antimicrobiana	MORENO <i>et al.</i> , 2009

Espécie	Nome popular	Uso tradicional	Partes da planta	Compostos majoritários	Atividades biológicas	Referências
			Folhas	( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> ), biciclogermacreno ( <b>S13</b> ) e germacreno-D ( <b>S10</b> )	Larvicida	DORIA <i>et al.</i> , 2010
			Folhas	1,8-cineol ( <b>S9</b> ), ( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> ) e germacreno-D ( <b>S10</b> )	Antibacteriana	ANGÉLICO <i>et al.</i> , 2014
			Folhas	( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> )	Antibacteriana	ALENCAR-FILHO <i>et al.</i> , 2017
			Partes aéreas (folhas e caule)	( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> ), g-muroleno ( <b>S18</b> ) e viridifloreno ( <b>S19</b> )	Antibacteriana	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2017
<i>C. heterocalyx</i>	-	-	Folhas	Cânfora ( <b>S25</b> )	Antimicrobiana	HELUANI <i>et al.</i> , 2005
<i>C. hieronymi</i>	-	-	Raízes	$\gamma$ -asarona ( <b>S54</b> ), borneol ( <b>S24</b> ), ( <i>E</i> )-asarona ( <b>S55</b> ) e cânfora ( <b>S25</b> )	Antimicrobiana	HELUANI <i>et al.</i> , 2005
			Partes aéreas	( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> ), germacreno-D ( <b>S10</b> ) e $\alpha$ -humuleno ( <b>S32</b> )	Antibacteriana	TOURE <i>et al.</i> , 2014
<i>C. hirtus</i>	Croto	-	Partes aéreas	Biciclogermacreno ( <b>S13</b> )	Amebicida	VUNDA <i>et al.</i> , 2012

<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
<i>C. isabelli</i>	-	-	Folhas	( <i>Z</i> )- $\alpha$ -atlantona ( <b>S36</b> ) e <i>trans</i> -isolongifolanona ( <b>S37</b> )	Acaricida	NEVES <i>et al.</i> , 2011
<i>C. jacobinensis</i>	Marmeleiro branco, marmeleiro roxo	-	Cascas do caule	Sesquicineol ( <b>S16</b> ) e $\alpha$ -calacoreno ( <b>S41</b> )	Antioxidante	ROSSI <i>et al.</i> , 2011
<i>C. lechleri</i>	Sangue de grado, sangue de dragão	Anti-inflamatório, cicatrizante e para anemia	Folhas	1,8-cineol ( <b>S9</b> ) e $\alpha$ -pineno ( <b>S8</b> )	Antimicrobiana e modulatória	LEITE <i>et al.</i> , 2019
<i>C. limae</i>	Marmeleiro prateado	Dor de barriga	Folhas	Eugenol ( <b>S30</b> )	Repelente	COLORADO <i>et al.</i> , 2014
<i>C. malambo</i>	Palomatia	Anti-inflamatório e analgésico usado para diabetes, diarreia, tosse, reumatismo e úlceras gástricas	Folhas e ramos	Metileugenol ( <b>S7</b> ), eugenol ( <b>S30</b> )	Antirradical livre	AZEVEDO <i>et al.</i> , 2014
			Folhas	Metileugenol ( <b>S7</b> )	Antibacteriana e citotóxica	SUAREZ <i>et al.</i> , 2008
			Folhas	Acetato de fenchila ( <b>S44</b> ), metileugenol ( <b>S7</b> ) e isoelemicino ( <b>S45</b> )	Citotóxica	COMPAGNONE <i>et al.</i> , 2010
<i>C. matourensis</i>	Orelha de burro,	Depurativo e para infecções, fraturas e	Flores	Acetato de fenchila ( <b>S44</b> ) e ( <i>Z</i> )-cariofileno	Citotóxica	COMPAGNONE <i>et al.</i> , 2010

Espécie	Nome popular	Uso tradicional	Partes da planta	Compostos majoritários	Atividades biológicas	Referências
	maravuvuia ou sangra d'água	resfriados		(S20)		
<i>C. micans</i>	Alecrim-de-vaqueiro	Sedativo e calmante, usado para tratar distúrbios cardíacos e gripe	Folhas	Acetato de fenchila (S44), (Z)-cariofileno (S20), $\alpha$ -selineno (S46) e $\beta$ -bourboneno (S47)	Citotóxica	COMPAGNONE <i>et al.</i> , 2010
			Folhas	$\alpha$ -bulneseno (S48) e guaiol (S49)	Acaricida	NEVES <i>et al.</i> , 2011
			Folhas	Foenicolina (S40)	Acaricida	NEVES <i>et al.</i> , 2011
<i>C. muscicapa</i>	Velame-de-cheiro	-	Folhas	1,8-cineol (S9), metileugenol (S7) e $\alpha$ -terpineol (S56)	Antiespasmódica e miorrelaxante intestinal	MAGALHÃES <i>et al.</i> , 1998
			Caule	Foenicolina (S40)	Acaricida	NEVES <i>et al.</i> , 2011
<i>C. nepetaefolius</i>	Marmeleiro-sabiá	Antiespasmódico, para aliviar a flatulência e aumentar o apetite	Cascas do caule	Terpinen-4-ol (S61) $\alpha$ -guaieno (S62), (E)-cariofileno (S4) e mirceno (S5)	Antibacteriana	ATHIKOMKULCHAI <i>et al.</i> , 2015
<i>C. oblongifolius</i>	Chucka	Como purgativo, para dismenorreia, dispepsia e diarreia	Cascas do caule	$\alpha$ -pineno (S8), metileugenol (S7) e (E)-metiliso Eugenol (S50)	Larvicida	BRASIL <i>et al.</i> , 2009
<i>C. palanostigma</i>	Marmeleiro,	Anticancerígeno e	Partes aéreas	Germacreno D (S10),	Amoebicida	VUNDA <i>et al.</i> , 2012

Espécie	Nome popular	Uso tradicional	Partes da planta	Compostos majoritários	Atividades biológicas	Referências
	sangre de grado	gastroprotetor gastrointestinal		terpinen-4-ol (S61) e (E)-cariofileno (S4)		
<i>C. pallidulus</i>	Velame do campo	-	Folhas	<i>p</i> -cimeno (S14), acetato de bornila (S27) e ascaridol (S28)	Antitumoral	MEIRELES <i>et al.</i> , 2016
<i>C. polyandrus</i>	Croton de tabuleiro	-	Folhas	(E)-cariofileno (S4), biciclogermacreno (S13) e germacreno-D (S10)	Larvicida	DORIA <i>et al.</i> , 2010
<i>C. pulegiodoros</i> Baill	Velaminho	Antifúngico e bactericida	Folhas e partes aéreas	Linalol (S35)	Antimicrobiana	PEIXOTO <i>et al.</i> , 2013
<i>C. pullei</i>	-	-	Folhas	Ascaridol (S28), <i>p</i> -cimeno (S8) e cânfora (S25)	Larvicida e nematocida	TORRES <i>et al.</i> , 2008
<i>C. regelianus</i>	Velame-de-cheiro	Anticancerígeno	Folhas	Epóxido de $\alpha$ -cedreno (S38) e óxido de cariofileno (S22)	Acaricida	NEVES <i>et al.</i> , 2011
<i>C. rhamnifolius</i>	Catinga branca, quebra faca	Para dores no estômago, diarreia, mal-estar gástrico, vômitos e febre	Caule	Cânfora (S25) e triciclono (S39)	Acaricida	NEVES <i>et al.</i> , 2011
			Caule e folhas	(E)-cariofileno (S4), biciclogermacreno (S13)	Acaricida	CÂMARA <i>et al.</i> , 2017

Espécie	Nome popular	Uso tradicional	Partes da planta	Compostos majoritários	Atividades biológicas	Referências
<i>C. rhamnifolioides</i>	Caatinga branca	Anti-inflamatório, para hipertensão, dores no estômago, vômitos, febre, mal-estar gástrico e úlceras	Folhas	e 1,8-cineol (S9)		
			Folhas	1,8-cineol (S9)	Anti-inflamatória e Anti-edematogênica	MARTINS <i>et al.</i> , 2017
			Folhas	1,8-cineol (S9), $\alpha$ -felandreno (S12), <i>p</i> -cimeno (S14) e sabineno (S15)	Antibacteriana	COSTA <i>et al.</i> , 2013
			Folhas	Sesquicineol (S16), $\alpha$ -felandreno (S12) e 1,8-cineol (S9)	Larvicida	SANTOS <i>et al.</i> , 2014
			Folhas	Espatulenol (S2) e 1,8-cineol (S9)	Gastroprotetora	LAWAL <i>et al.</i> , 2017
<i>C. sonderianus</i>	Marmeleiro preto	Distúrbios gastrointestinais, reumatismo e dor de cabeça	Folhas	Espatulenol (S2), ( <i>E</i> )-cariofileno (S4) e óxido de cariofileno (S22)	Antiespasmódica	SILVA <i>et al.</i> , 2010
			Cascas	$\alpha$ -felandreno (S12), <i>p</i> -cimeno (S14), linalol (S35) e $\alpha$ -pineno (S8)	Antimicrobiana	MARTINS <i>et al.</i> , 2000

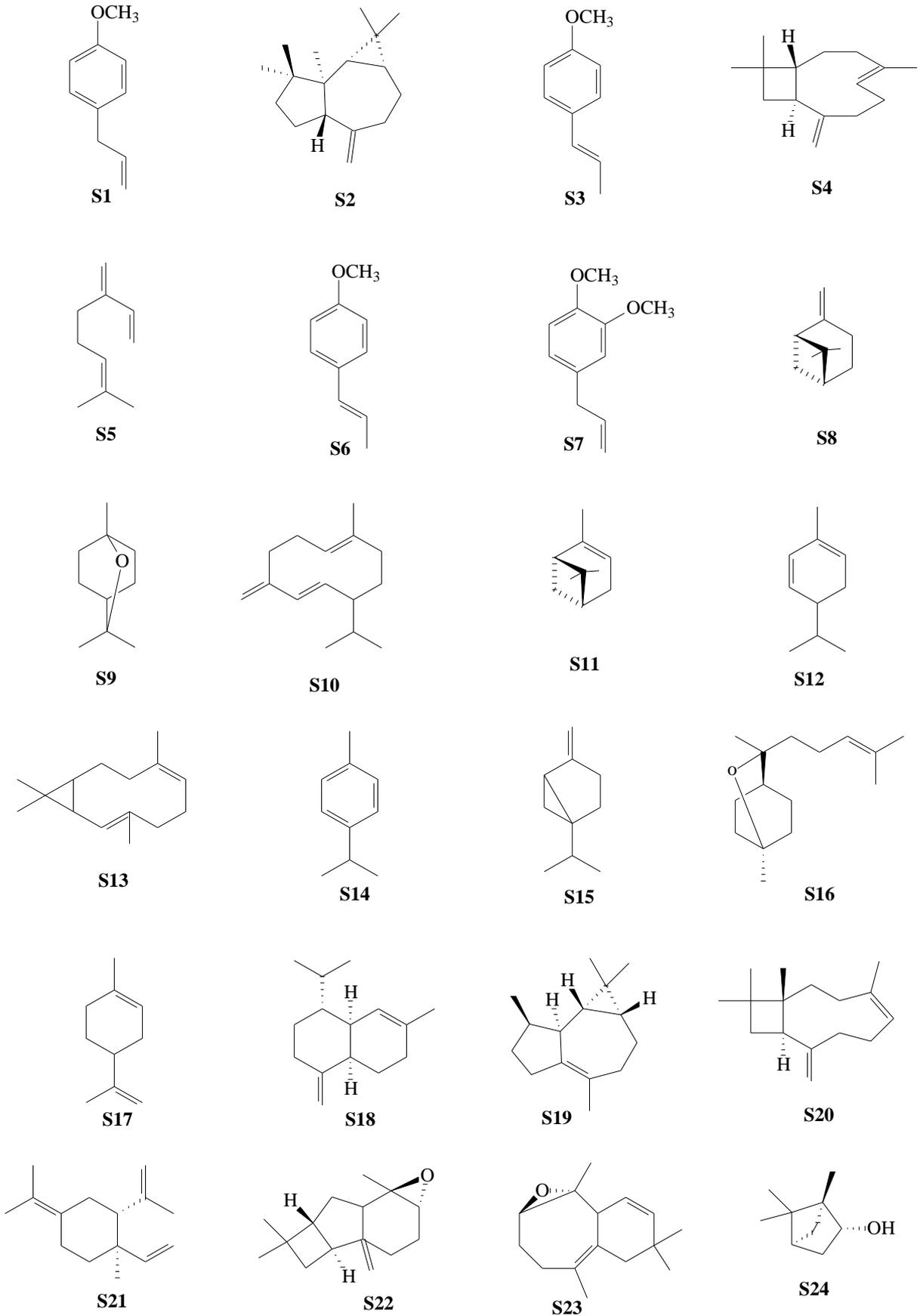
<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
<i>C. stellulifer</i>	-	Antibacteriano	Caule	Epiglobulol (S57), $\alpha$ -bisabolol (S58), $\alpha$ -trans-bergamotol (S59)	Inibitória	MIRANDA <i>et al.</i> , 2018
<i>C. tricolor</i>	-	-	Folhas	(Z)-cariofileno (S20), calameneno (S33), cadin-1,4-dieno (S34)	Inseticida	RESTREPO <i>et al.</i> , 2014
<i>C. trinitatis</i>	Croto, velame	-	Folhas	Germacreno-D (S10) e Biciclogermacreno (S13)	Citotóxica, antimicrobiana e antioxidante	SIMIONATTO <i>et al.</i> , 2009
<i>C. urucurana</i>	Sangra d'água	Cicatrizante e antibacteriano, para combater câncer de próstata, diabetes, doenças no estômago e rins, gastrite, inflamação uterina e úlcera	Cascas do caule	Borneol (S24) e 1-isopropil-7-metil-4-metileno-1,3,4,5,6,8-hexa-hidro-2H-naftalen-4a-ol (I) (S43)	Antioxidante e antimicrobiana	SIMIONATTO <i>et al.</i> , 2007
			Cascas do caule	Borneol (S24) e cadin-4,10(14)-dieno-1 $\alpha$ -ol (S42)	Citotóxica, antimicrobiana e antioxidante	SIMIONATTO <i>et al.</i> , 2009
			Folhas	Cis-crisantenol (S60) e mirceno (S5)	Antioxidante	PINO <i>et al.</i> , 2018

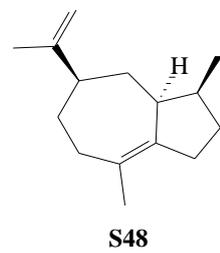
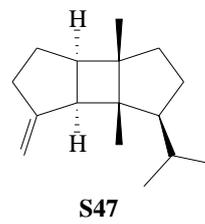
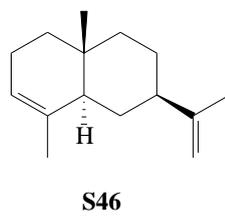
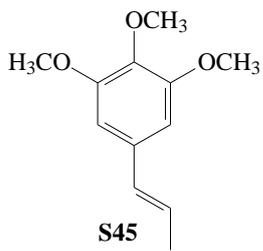
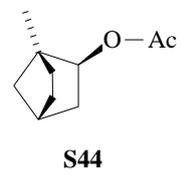
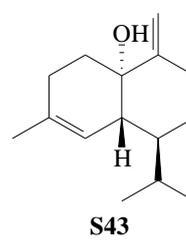
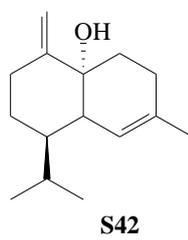
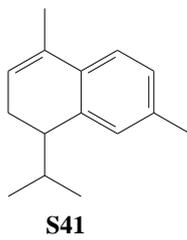
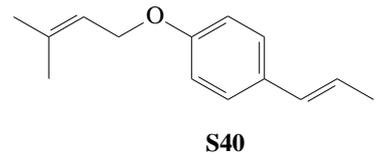
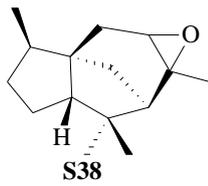
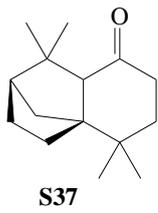
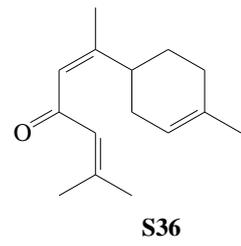
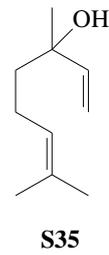
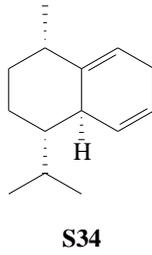
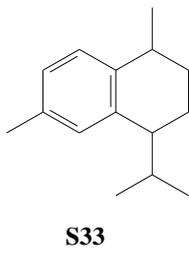
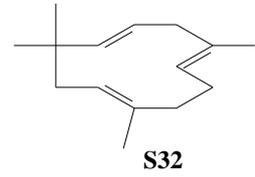
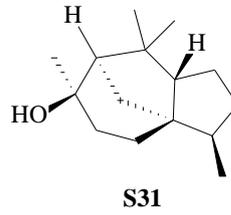
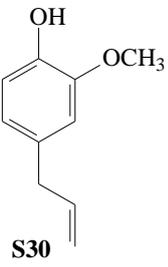
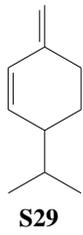
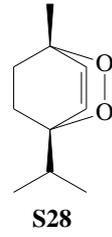
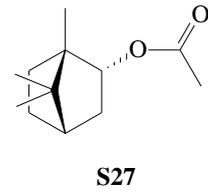
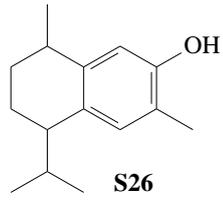
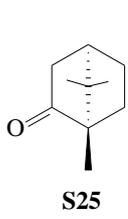
<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
<i>C. wagneri</i>	Mosqueira branca	-	Folhas	Linalol ( <b>S35</b> ) e óxido de cariofileno ( <b>S22</b> )	Vaso relaxante	BACCELLI <i>et al.</i> , 2010
<i>C. zambesicus</i>	-	Anti-hipertensiva, antimicrobiana e para febre, diarreia, convulsões e malária	Folhas	Linalol ( <b>S35</b> ) e óxido de cariofileno ( <b>S22</b> )	Vaso relaxante	BACCELLI <i>et al.</i> , 2010
<i>C. zehntneri</i>	Canelinha ou canela de cunhã	Sedativo, antisséptico, para ansiedade, convulsões, insônia, irritabilidade, e para aliviar distúrbios gastrointestinais e distúrbios nervosos	Folhas	Estragol ( <b>S1</b> ), ( <i>E</i> )-anetol ( <b>S6</b> ) e metileugenol ( <b>S7</b> )	Antiespasmódica	SOUZA <i>et al.</i> , 1997
			Folhas	Metileugenol ( <b>S7</b> )	Antidepressiva	NORTE <i>et al.</i> , 2005
			Folhas	Estragol ( <b>S1</b> ) e ( <i>E</i> )-anetol ( <b>S6</b> )	Cardiovascular	SIQUEIRA <i>et al.</i> , 2006
			Folhas, caule e inflorescências	( <i>E</i> )-anetol ( <b>S6</b> )	Larvicida	SANTOS <i>et al.</i> , 2007
			Folhas	Estragol ( <b>S1</b> )	Antibiótica	COUTINHO <i>et al.</i> , 2010; COSTA <i>et al.</i> , 2008
			Partes aéreas	<i>p</i> -cimeno ( <b>S14</b> ), acetato de bornila ( <b>S27</b> ) e ascaridol ( <b>S28</b> )	Antibacteriana e antifúngica	FERNANDES <i>et al.</i> , 2012
			Folhas	Estragol ( <b>S1</b> ), ( <i>E</i> )-anetol ( <b>S6</b> ), ( <i>E</i> )-cariofileno ( <b>S4</b> ) e mirceno ( <b>S5</b> )	Antimicrobiana e antioxidante	DONATI <i>et al.</i> , 2015

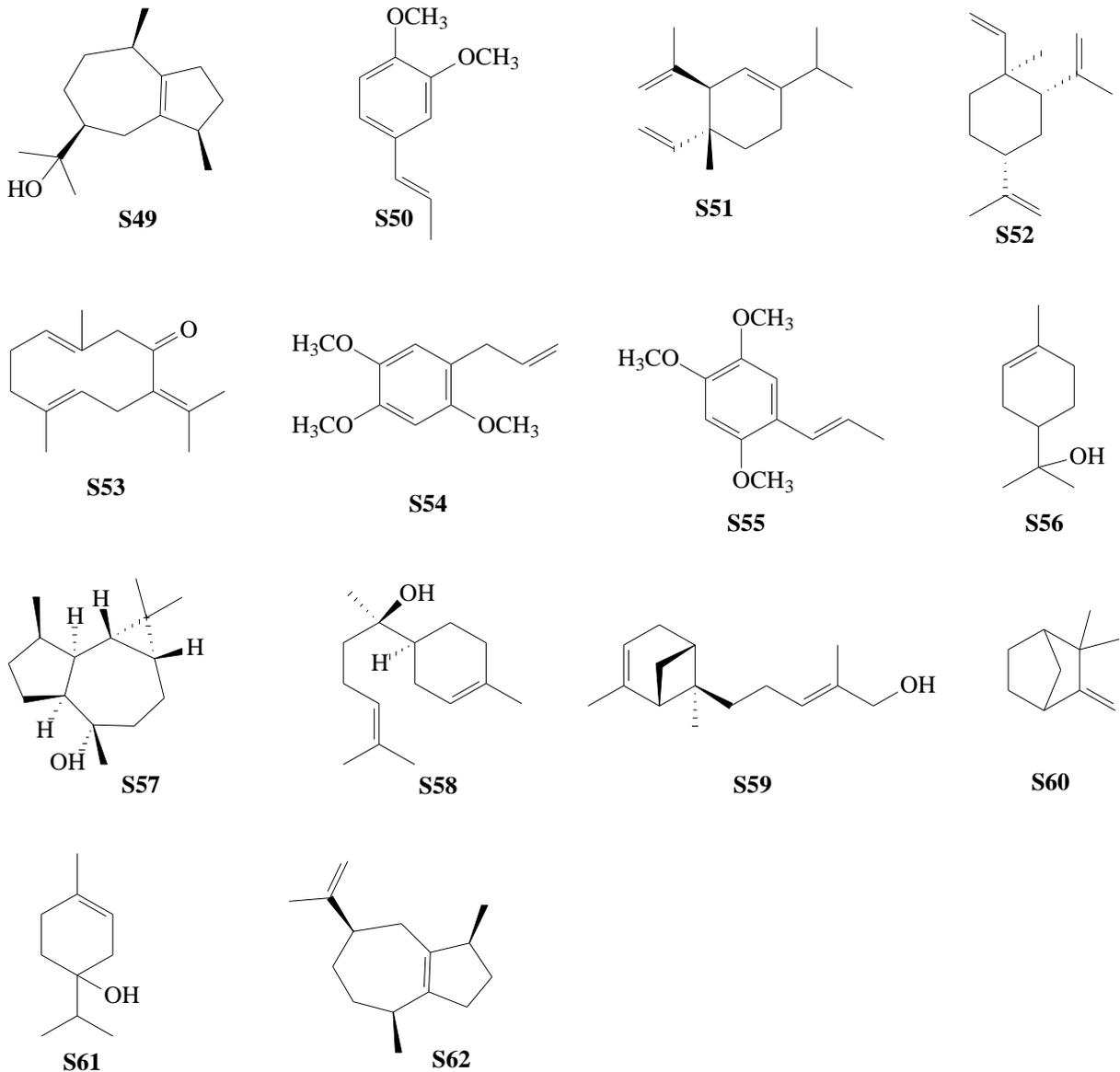
<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Partes da planta</b>	<b>Compostos majoritários</b>	<b>Atividades biológicas</b>	<b>Referências</b>
			Folhas	Estragol ( <b>S1</b> ), 1,8-cineol ( <b>S9</b> ) e espatulenol ( <b>S2</b> )	Antimicrobiana e citotóxica	ANDRADE <i>et al.</i> , 2015

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

**Figura 7:** Substâncias majoritárias dos óleos essenciais de espécies do gênero *Croton*







Fonte: Dados da pesquisa, 2019

### 3.5.2 *Croton argyrophyllus* Kunth

A espécie *Croton argyrophyllus* Kunth ocorre em florestas decíduas da Venezuela, Paraguai, Bolívia e Brasil. Neste, o vegetal se encontra em solo arenoso e argiloso de caatingas arbustivas. As plantas dessa espécie são amplamente distribuídas no Nordeste brasileiro, especialmente nos estados do Piauí, Ceará, Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Sergipe e Bahia (TORRES, 2009).

A espécie de *C. argyrophyllus*, é conhecida popularmente por “casetinga-branca”, “casetinga” ou “moita de mulher” e possui arbusto ereto que pode variar de 1 a 4 metros de

altura (TORRES, 2009). Essa espécie pode ser facilmente reconhecida por apresentar folhas prateadas a levemente amareladas devido ao indumento de tricomas lepidoto e sépalas das flores pistiladas reduplicadas com lobos ovais. Apesar disso, foram encontradas muitas exsiccatas de *C. argyrophyllus* identificadas como *C. tricolor* pela semelhança na forma do limbo e coloração prateada. Porém, enquanto *C. argyrophyllus* apresenta flores pistiladas com sépalas ovais e estiletes 6-fidos, *C. tricolor* possui flores pistiladas com sépalas elípticas a deltoides e estiletes 8-fidos, além de possuir limbo com coloração prateada com pontuações ferrugíneas (TORRES, 2009).

**Figura 8:** *Croton argyrophyllus* Kunth



Fonte: Alexandre Silva (2018)

A espécie *C. argyrophyllus* tem sido alvo de estudos tanto químico quanto farmacológico nos últimos anos com o intuito de conhecer mais a respeito de suas ações farmacoterapêuticas e de validar seu uso na medicina popular (LIMA, 2014). Dentre os trabalhos reportados na literatura, foram encontrados seis trabalhos sobre o óleo essencial dessa espécie e três sobre o extrato das folhas desse *Croton*.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1. Material vegetal

As folhas de nove diferentes espécimes de *C. Argrophyllus* foram coletadas no Parque Nacional do Catimbau, localizado na Serra do Catimbau, município de Buíque, Pernambuco (sob as coordenadas 8°24'00" S e 37°09'30" O) e uma exsicata encontra-se depositada no Herbário do Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA), Recife-PE, sob o número 93.533, cadastrada no SisGen sob o número A08E18B.

### 4.2. Extração por hidrodestilação

As folhas de nove espécimes de *C. Argrophyllus* foram processadas com água no liquidificador para posterior obtenção dos seus respectivos óleos essenciais, os quais foram submetidos a estudos para caracterização de seu perfil fitoquímico.

A extração foi realizada pelo método de hidrodestilação em um sistema do tipo Clevenger, executada a temperatura de 100 °C por um período de quatro horas para cada extração.

As quantidades de material de cada espécime, bem como o volume de água utilizado em cada extração estão dispostos na tabela 3.

**Tabela 3:** Massa das folhas e volumes de água utilizados nas extrações

Espécime	Massa de folhas	Volume de água
OCA1	150 g	3 L
OCA2	95,5 g	2 L
OCA3	150 g	3 L
OCA4	132,5 g	3 L
OCA5	86,2 g	2 L
OCA6	67,8 g	2 L
OCA7	201,0 g	3 L
OCA8	87,8 g	2 L
OCA9	202,0 g	3 L

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

Os óleos obtidos foram retirados do tubo separador com o auxílio de uma micropipeta do tipo Pasteur estéril, sendo posteriormente desidratados (remoção de água residual) pela adição de sulfato de magnésio anidro ( $MgSO_4$ ). Em seguida, foi feita a filtração para retirada do sulfato, sendo transferidos para frascos de vidro âmbar e armazenados sob refrigeração, afim de se evitar possíveis perdas de constituintes voláteis provenientes dos óleos essenciais.

### 4.3. Cálculo do rendimento

O cálculo do rendimento foi determinado pela relação entre o volume de óleo obtido e a biomassa vegetal (massa das folhas frescas), conforme a equação 1.

**Equação 1:** cálculo do rendimento dos óleos essenciais

$$TO = \frac{Vo}{Bm} \times 100$$

Onde:

TO = teor de óleo essencial (%)

Vo = volume de óleo extraído (mL)

Bm = biomassa vegetal (g)

### 4.4. Análises por CG/EM

As análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizadas no laboratório de espectrometria de massas, integrante do Laboratório de Certificação em Biomateriais (CertBio), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). O método adotado foi baseado na metodologia de Frankenberger *et al.* (2017).

O equipamento utilizado foi um cromatógrafo a gás Perkin Elmer Clarus 680, com injetor de amostra automático e coluna Perkin Elmer Elite 5ms (30 m x 0,25 mm i.d. 0,25  $\mu$ m); acoplado a um espectrômetro de massas Perkin Elmer Clarus SQ8S, com temperatura da interface de 180 °C, equipado com fonte de ionização por elétrons a 70 eV. Como fase móvel foi usado gás hélio com fluxo contínuo de 1 mL.min<sup>-1</sup>.

As amostras foram solubilizadas em diclorometano, grau *HPLC*. Inicialmente foram feitos testes com uma amostra de óleo nas concentrações de 3000, 1500 e 300 ppm e a concentração definida para as análises posteriores foi de 3000 ppm pois foi a que resultou em melhor separação dos compostos e posterior identificação.

As análises foram realizadas utilizando o seguinte gradiente de aumento de temperatura: 35°C (2 min) até 90°C (2 min) com uma taxa de 20 °C.min<sup>-1</sup>; de 90 °C até 130 °C com uma taxa de 8 °C.min<sup>-1</sup>; e de 130°C (2 min) até 250 °C (2 min) com uma taxa de 9 °C.min<sup>-1</sup>; sendo a temperatura do injetor de 250 °C e a do *transfer line* de 220 °C. Volume de injeção de 2,0 µL e faixa de varredura de 20 a 600 Da. As análises foram realizadas em triplicata.

#### 4.5. Análises por Espectroscopia NIR

As análises dos óleos essenciais foram realizadas em um espectrofotômetro UV-Vis-NIR modelo Lambda 750 da marca Perkin-Elmer pertencente ao Laboratório de Química Analítica e Quimiometria da Universidade Estadual da Paraíba operando na faixa de comprimentos de onda entre 900 nm e 2200 nm. As leituras foram feitas variando de 1 nm em 1 nm, utilizando o acessório para análises de sólidos (para medidas de reflectância) devido requerer menor quantidade de material e também considerando a viscosidade dos óleos essenciais. As análises foram realizadas em triplicata.

As análises estatísticas dos dados obtidos foram realizadas utilizando os softwares STATISTICA 10 (para construção dos dendogramas) e THE UNSCRAMBLER.

#### 4.6. Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais obtidos foi realizada no Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Bioquímica no Centro de biociências da Universidade Federal do Pernambuco, sob a coordenação da Profa. Dra. Márcia Vanusa da Silva.

A atividade antimicrobiana foi avaliada frente a bactérias *Staphylococcus aureus* normais cedidas pela coleção de microrganismos do departamento de antibióticos – UFPE. O controle positivo foi o antibiótico amoxicilina

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada pelo método de microdiluição. Foram pesados 50 mg de óleo essencial e solubilizados em 1 mL de uma solução de DMSO e tween 80 a 0,01 %. Placas de 96 poços de fundo chato foram previamente preenchidas com 100 µL de meio Müller-Hinton (MHB). Após isso, 100 µL dos óleos solubilizados foram adicionados e então homogeneizados e retirado 100 µL para ser colocado no próximo poço de forma a proporcionar uma diluição seriada de ½ (concentração

inicial: 25 mg / mL). 10 µL de suspensão bacteriana (aproximadamente  $1,5 \times 10^8$  CFU /mL) foram adicionados aos poços. As amostras foram incubadas por 24 horas a 37 °C. A leitura de densidade ótica (OD) foi realizada para verificação da mortalidade dos microrganismos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi realizado o estudo da composição química dos óleos essenciais das folhas de nove espécimes de *C. argyrophyllus* (OCA1 a OCA9) coletadas na Serra do Catimbau, no Parque Nacional do Catimbau, município de Buíque, no estado de Pernambuco, visando avaliar possíveis alterações intraespecíficas na composição química dos mesmos.

Os óleos essenciais (OCA1 a OCA9) foram extraídos por hidrodestilação, em aparelho doseador tipo Clevenger obtendo-se rendimentos variando entre 0,067% e 0,733%. O cálculo do rendimento foi feito de acordo com a equação 1 (página 53), e os valores obtidos estão dispostos na tabela 4. Os rendimentos obtidos encontram-se entre o intervalo dos valores descritos na literatura para espécies de *Croton* (0,05% a 3,15%) (LUPE, 2007).

A variação na produção de óleos essenciais por espécies vegetais está relacionada a fatores como temperatura ambiente, umidade do ar, diversidade genética de cada espécie, bem como a época do ano (SILVA *et al.*, 2006).

**Tabela 4:** Rendimento dos óleos essenciais obtidos

<b>Espécime</b>	<b>Biomassa vegetal (g)</b>	<b>Volume de óleo (mL)</b>	<b>Rendimento</b>
OCA1	150 g	0,5 mL	0,333%
OCA2	95,5 g	0,7 mL	0,733%
OCA3	150 g	0,1 mL	0,067%
OCA4	132,5 g	0,5 mL	0,377%
OCA5	86,2 g	0,25 mL	0,290%
OCA6	67,8 g	0,1 mL	0,147%
OCA7	201 g	0,5 mL	0,249%
OCA8	87,8 g	0,2 mL	0,228%
OCA9	202 g	0,4 mL	0,198%

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

### 5.1. Identificação dos constituintes

Os óleos essenciais (OCA1 a OCA9) foram analisados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM).

Foram identificados vinte e dois compostos presentes nos óleos (Figura 9, página 59) a partir dos dados obtidos nos cromatogramas (Figuras de 10 a 18, página 61) e espectros de

massas (Apêndices de A1 a A22), compreendendo um total de 96,01% a 100% (Tabela 5, página 58) dos compostos identificados em cada amostra de óleos, os quais foram constituídos exclusivamente por sesquiterpenos. Apesar da similaridade na análise qualitativa, foi verificada na análise quantitativa uma significativa diferença na composição química dos óleos, no que se diz respeito a porcentagem de cada constituinte e até em relação a presença ou ausência de alguns constituintes em determinadas amostras.

A identificação das substâncias foi feita pela comparação dos espectros de massas obtidos com os da literatura adotada (ADAMS, 2009) e banco de dados *NIST* ([www.nist.gov](http://www.nist.gov)). Foi então realizada a correção dos índices de Kovats através de regressão linear usando o tempo de retenção experimental e o índice de Kovats da literatura (ADAMS, 2009) de alguns constituintes químicos presentes nas amostras (OCA1 a OCA9) de óleo essencial. Os constituintes químicos, seus respectivos índices de Kovats e as respectivas porcentagens estão apresentados na tabela 5 (página 58).

O índice de Kovats é um índice de retenção que descreve o comportamento de retenção dos compostos de interesse comparativamente ao de uma mistura de hidrocarbonetos saturados com diferentes números de átomos de carbonos. Ele fornece informações sobre a sequência de eluição dos compostos em função da fase estacionária e independe das condições experimentais (LANÇAS, 1993).

A quantidade de substâncias identificadas em cada óleo variou de onze a dezenove, sendo que as nove amostras apresentaram como composto majoritário o biciclogermacreno (**C10**, Figura 9, página 59), concordando com os dados obtidos por Brito *et al.* (2018), Araújo *et al.* (2014), Ramos *et al.* (2013, 2015) e Amorim (2017) havendo variação considerável para os compostos minoritários. A porcentagem de biciclogermacreno nos óleos voláteis variou entre 21,43% a 62,87%, apresentando uma média de 38,42% da composição dos óleos analisados. Esses percentuais encontrados para o biciclogermacreno são bem mais elevados que os encontrados na literatura para o óleo essencial das folhas de *C. argyrophyllus* (10,43% a 27,78% %) (CRUZ *et al.*, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2014) e essa variação pode se dar por vários fatores como a localização específica da planta no local de onde foi coletada, o tempo que levou entre o horário da coleta e o horário da extração dos óleos, etc.

Para as amostras OCA1, OCA2, OCA 4, OCA5 e OCA7 o segundo composto com maior porcentagem na composição foi o (*Z*)-cariofileno (**C3**, Figura 9, página 59), com as porcentagens: 11,94%, 18,70%, 23,60%, 18,91% e 13,63% para cada amostra, respectivamente, sendo que esse composto não apareceu com concentrações significativas nos estudos anteriores. Já para as amostras OCA3, OCA8 e OCA9, o segundo composto mais

abundante foi o *epi*-longipinanol (**C15**, Figura 9, página 59), com 14,15%, 11,53% e 9,17%, respectivamente, sendo que este constituinte não foi identificado em trabalhos anteriores para a referida espécie.

O terceiro constituinte de maior porcentagem foi o germacreno B (**C14**, Figura 9, página 59) para OCA2 (11,76%), OCA4 (16,79%), e OCA7 (10,70%); (*Z*)-cariofileno (**C3**, Figura 9, página 59) para OCA3 (12,69%), OCA6 (12,51%) e OCA8 (9,63%); *epi*-longipinanol (**C15**, Figura 9, página 59) para OCA5 (11,88%); e espatulenol (**C16**, Figura 9, página 59) para OCA9 (6,91%).

A partir dos dados apresentados na tabela 6 é possível perceber que os constituintes mais importantes para os óleos voláteis em estudo, de forma geral, são: biciclogermacreno (média de 38,42%), (*Z*)-cariofileno (média de 14,06%), germacreno B (média de 9,10%), presentes em todas as amostras, e *epi*-longipinanol (média de 9,78%), presente em oito amostras.

Foi visto que nos seis trabalhos analisados houve a presença do composto  $\alpha$ -pineno, composto que não foi identificado em nenhuma amostra do presente trabalho. O espatulenol também foi identificado nos trabalhos de Brito *et al.* (2018) e Ramos *et al.* (2015), 8,7% e 6,79%, respectivamente, em porcentagem relativamente aproximada à identificada nesse estudo, com média de 4,29%. Já em relação ao (*E*)-cariofileno, a diferença foi maior em relação aos dados da literatura, pois no trabalho de Cruz *et al.* (2016) a porcentagem desse composto foi de 15,41%, enquanto que no presente estudo essa substância foi identificada em apenas seis das nove amostras, apresentando um percentual médio de 1,17%, um composto minoritário.

Segundo Simões *et al.* (2010), a composição química do óleo essencial de uma planta é determinada geneticamente, sendo geralmente específica para um determinado órgão e característica para seu estágio de desenvolvimento. Além disso, diversos fatores podem influenciar na composição química dos óleos voláteis, tais como ciclo vegetativo, origem botânica, fatores climáticos, tipo do solo, método de obtenção e até mesmo a diferença de horário do dia em que o material foi coletado e realizada a extração (SIMÕES, *et al.*, 2010).

A ocorrência de quimiotipos ou raças químicas (vegetais botanicamente idênticos, mas que diferem quimicamente) é frequente em plantas ricas em óleos essenciais, no entanto, neste estudo foi detectado apenas um quimiotipo, o do biciclogermacreno.

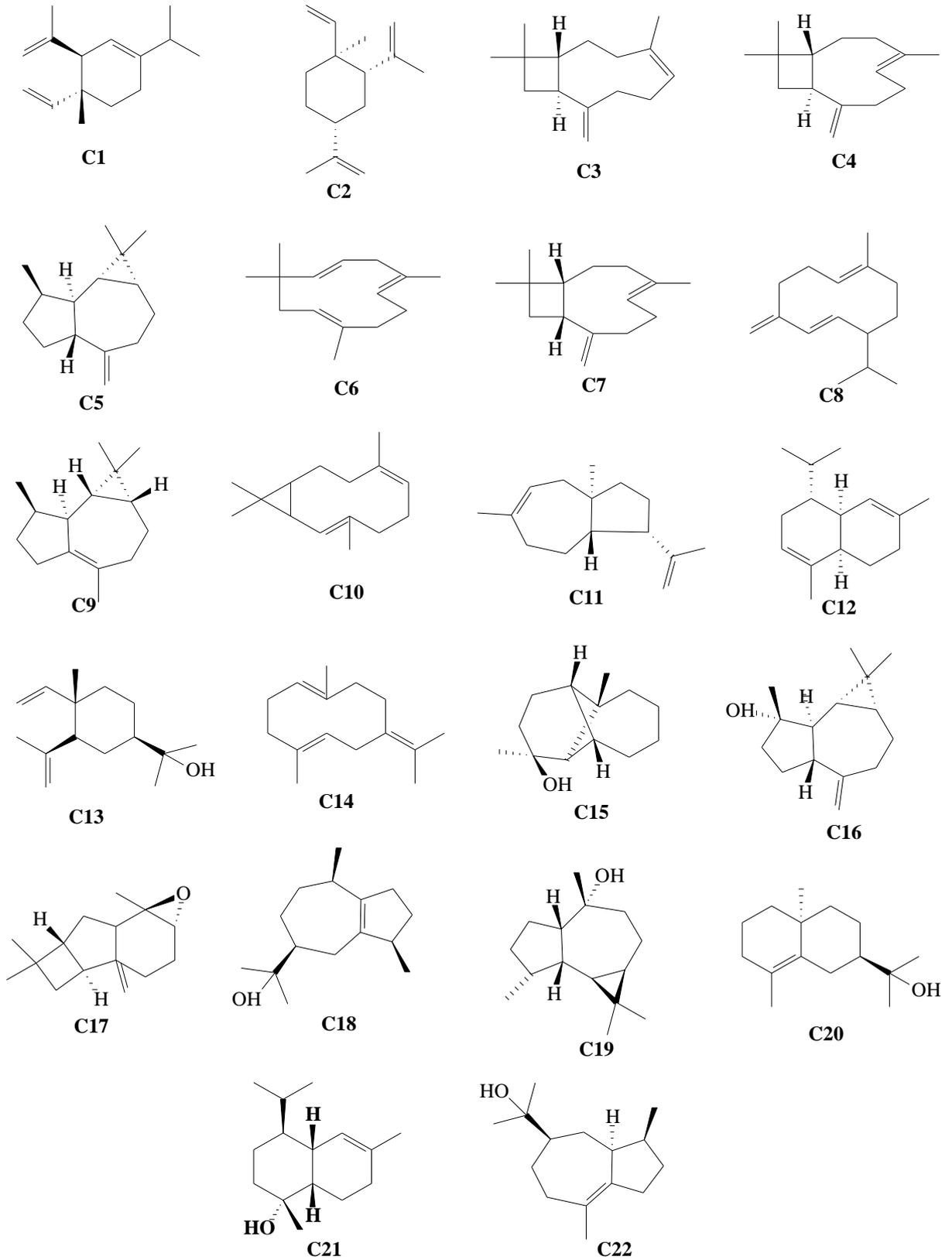
**Tabela 5:** Composição química dos óleos essenciais das folhas de nove espécimes de *Croton argyrophyllus*

Composto	Nome <sup>a</sup>	IK <sup>b</sup>	IK <sup>c</sup>	Composição (%)								
				OCA1	OCA2	OCA3	OCA4	OCA5	OCA6	OCA7	OCA8	OCA9
C1	$\delta$ -Elemeno	1338	1299	2,45	-	-	-	3,09	0,46	2,26	-	2,51
C2	$\beta$ -Elemeno	1390	1373	2,30	1,25	1,48	8,36	1,21	5,88	4,38	2,68	2,75
C3	(Z)-cariofileno	1408	1414	11,94	18,70	12,69	23,60	18,91	12,51	13,14	9,63	5,44
C4	(E)-Cariofileno	1419	1422	-	1,01	-	1,77	0,94	1,60	1,16	0,54	-
C5	Aromadendreno	1441	1439	-	-	2,16	-	5,71	-	-	-	-
C6	$\alpha$ -Humuleno	1454	1455	1,45	2,52	-	2,30	2,72	1,57	1,93	1,45	-
C7	9- <i>epi</i> - $\beta$ -Cariofileno	1466	1459	-	0,55	-	0,83	0,41	0,50	-	-	-
C8	Germacreno-D	1485	1482	-	0,62	-	0,73	-	0,65	-	-	-
C9	Viridifloreno	1496	1496	-	-	-	-	7,83	-	-	-	-
C10	Biciclogermacreno	1500	1498	45,45	39,37	21,43	36,72	22,34	48,93	32,64	36,07	62,87
C11	Isodauceno	1500	1513	-	-	0,66	0,92	-	0,58	0,64	0,64	-
C12	$\alpha$ -muuroleno	1500	1518	-	0,44	-	0,42	-	0,72	0,79	0,70	-
C13	Elemol	1549	1549	1,19	1,14	3,15	-	1,67	0,33	2,46	2,41	1,13
C14	Germacreno-B	1561	1562	2,30	11,76	9,33	16,79	6,38	13,63	10,70	7,42	3,64
C15	<i>epi</i> -Longipinanol	1563	1565	11,33	5,07	14,15	-	11,88	4,41	10,70	11,53	9,17
C16	Espatuleno	1578	1578	3,08	3,44	7,26	3,75	3,30	3,32	3,74	3,85	6,91
C17	Óxido de cariofileno	1583	1584	-	0,69	5,29	0,84	1,50	0,31	0,68	1,31	-
C18	Guaiol	1600	1595	7,80	6,53	1,95	0,58	0,93	0,46	3,62	7,24	-
C19	Ledol	1602	1608	0,79	0,72	2,19	1,21	1,35	0,76	1,09	1,58	1,43
C20	10- <i>epi</i> - $\gamma$ -Eudesmol	1622	1611	5,64	2,16	8,18	-	5,45	1,76	5,63	6,12	3,27
C21	$\alpha$ -Muurolol	1646	1645	3,79	3,08	6,09	-	3,52	1,66	2,93	5,08	1,56
C22	Bulnesol	1670	1655	0,70	0,96	-	-	-	-	0,61	1,36	-
<b>Total</b>				100,00	100,00	96,01	98,82	99,14	100,00	99,10	99,61	100,00

<sup>a</sup>Nomes dos constituintes listados em ordem de eluição na coluna cromatográfica; <sup>b</sup>IK= índice de Kovat da literatura (ADAMS, 2009); <sup>c</sup>IK= índice de Kovat corrigido.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

**Figura 9:** Estrutura dos constituintes identificados nos óleos essenciais das folhas de *Croton argyrophyllus*



## 5.2. Análises quimiométricas

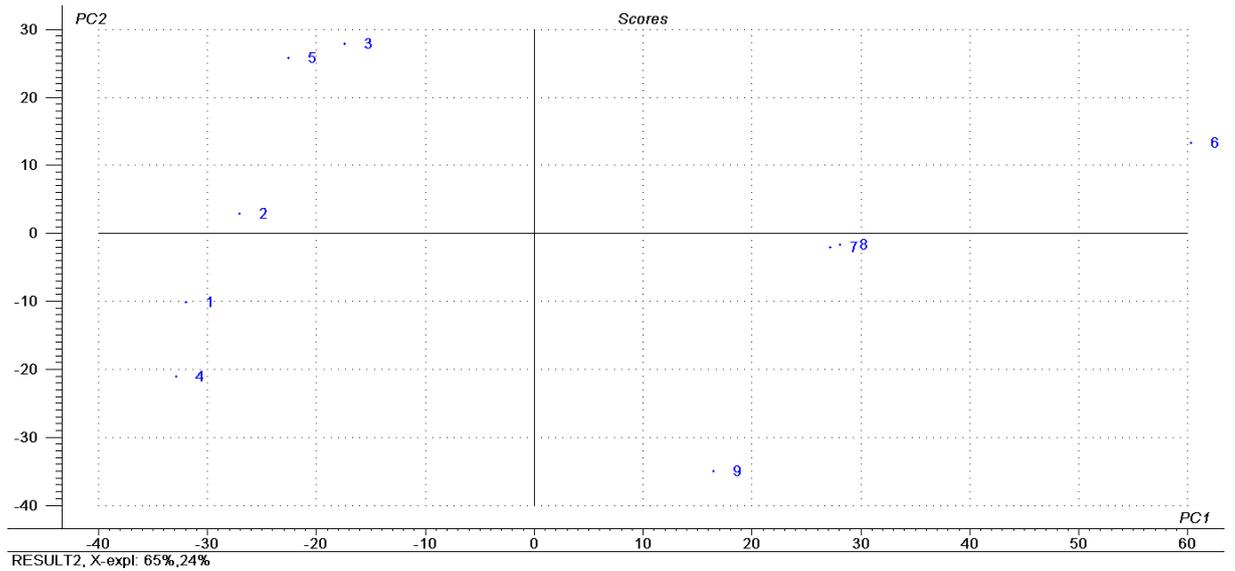
### 5.2.1. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

Na análise da Figura 10 (página 61), na qual é mostrado o gráfico *scores*, é possível perceber que a PC1 descreve 65% da variação total dos dados e a PC2 descreve 24%. Portanto as componentes descrevem 89% da variação total dos dados, mostrando que é necessário considerar principalmente a PC1, visto que a mesma representa melhor o comportamento das amostras. Percebe-se que há formação de agrupamentos de amostras, sendo possível visualizar que as amostras 1, 2, 3, 4, 5 e 7 (correspondentes aos óleos OCA1, OCA2, OCA3, OCA4, OCA5 e OCA7) ficaram próximas, assim como é possível visualizar a aproximação das amostras 7 e 8 (correspondentes aos óleos OCA7 e OCA8), enquanto que a amostra 9 e a amostra 6 se apresenta mais distante dos demais.

Essa variação está de acordo com o que é observado na tabela 5 (página 57), visto que há pouca variabilidade na composição dos óleos essenciais. Porém, o distanciamento da amostra 9 pode ter se dado pelo fato de o óleo OCA9 ter apresentado a menor quantidade de constituintes em sua composição, se diferenciando dos demais.

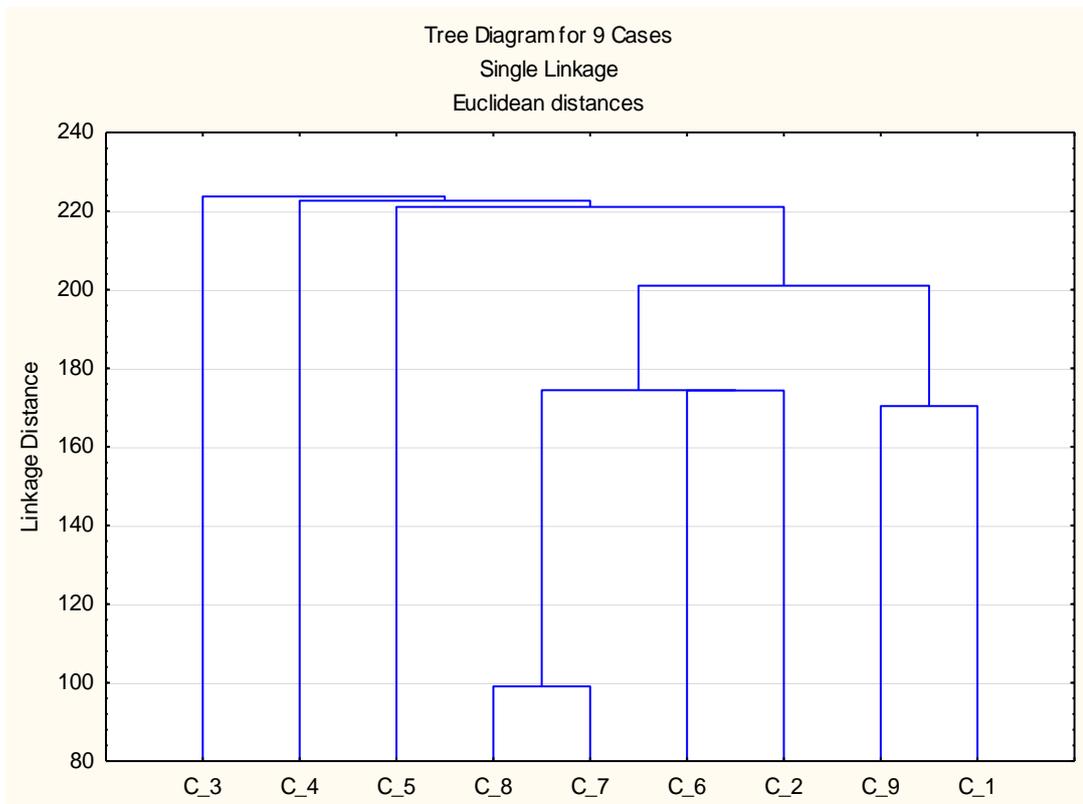
Afim de se obter melhor visualização de possíveis agrupamentos, e também para complementar as tendências analisadas na análise de componentes principais (PCA), foi feita a análise de agrupamentos hierárquicos (HCA) para obtenção do dendograma (Figura 11, página 61), adotando o método de ligação simples e distância euclidiana para o cálculo de agrupamento, e a partir deste, foi possível verificar, principalmente, o agrupamento das amostras 7 e 8, que apresentam menor distância. Isso ocorre devido os óleos OCA7 e OCA8 terem apresentado composição semelhante, como pode ser observado na Tabela 5 (página 58).

**Figura 10:** Gráfico de *scores* PC1 vs PC2 a partir dos dados do CG/EM



Fonte: dados da pesquisa, 2019

**Figura 11:** Dendrograma obtido a partir dos dados de CG/EM



Fonte: Dados da pesquisa, 2019

### 5.2.2. Espectroscopia NIR

Antes da realização dos reconhecimentos de padrões não-supervisionados (PCA e HCA), foram feitos dois pré-tratamentos de dados objetivando-se uma análise mais detalhada dos dados. O primeiro pré-processamento foi a média das variáveis para cada triplicada de

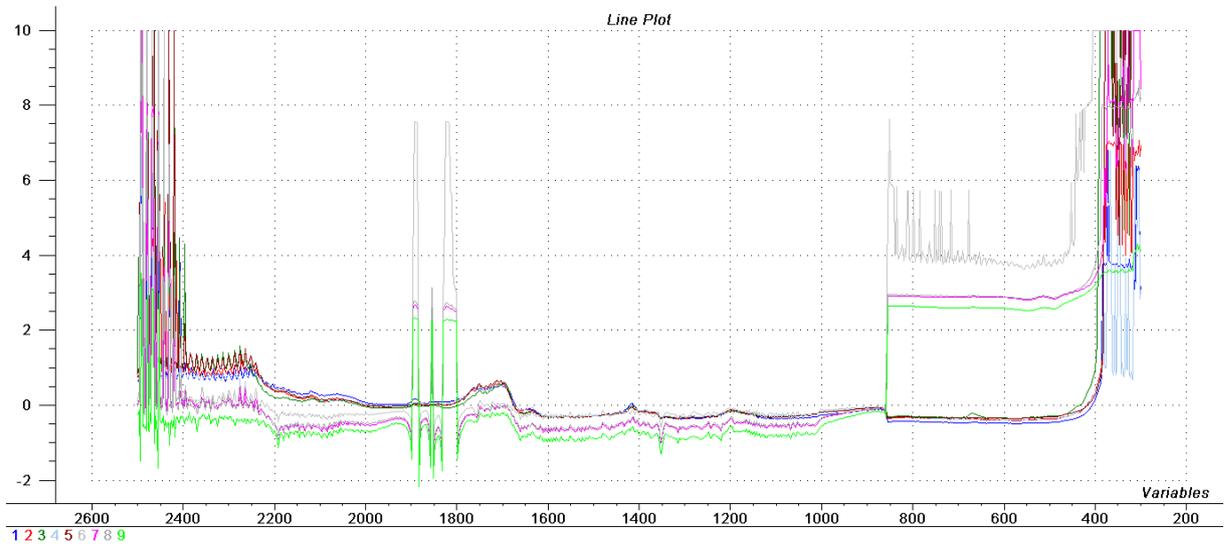
amostras, pois em PCA feita com os dados brutos não foi possível identificar a formação de grupos de amostras. A representação do espectro obtido após a média das amostras está na Figura 12 (página 63), onde é possível observar que os óleos apresentam perfil semelhante, contudo, há bastante sobreposição de bandas e regiões ruidosas. Por isso, foi necessário selecionar as variáveis de forma que maximizasse a capacidade preditiva das técnicas empregadas. Sendo as variáveis os comprimentos de onda empregados, foi selecionada a região de  $1600\text{ cm}^{-1}$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$ , por ser a região que representa de forma mais nítida o comportamento das amostras analisadas.

A Figura 13 (página 63) mostra a representação dos espectros após a seleção das variáveis, onde a partir desses dados foram aplicadas as técnicas de reconhecimento de padrões (PCA e HCA), representadas nas figuras 14 e 15, respectivamente.

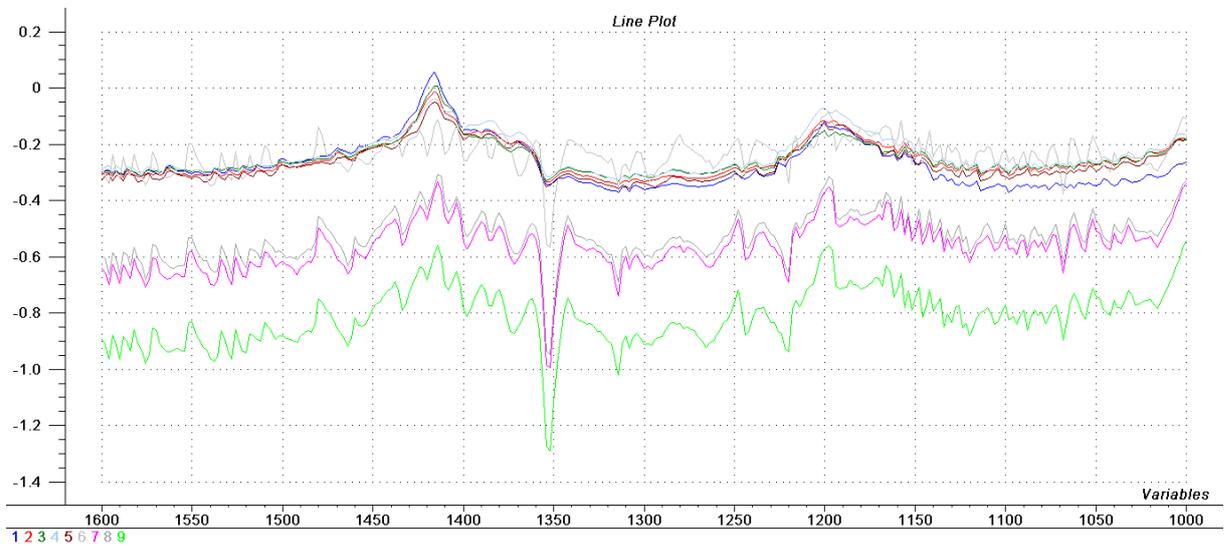
Analisando a Figura 14 (página 64) é possível perceber que as PC's 1 e 2 representaram 99% da variância total dos dados e fornecem informações discriminatórias das amostras. A primeira componente principal (PC1) descreve 98% da variância total dos dados e a segunda (PC2), 1%. Através da análise do gráfico de *scores* (Figura 14, página 64) é possível perceber certas similaridades entre determinadas amostras, como as amostras 7 e 8, que formam um agrupamento assim como foi visto na análise estatística dos dados do CG/EM, comprovando que a composição química dessas duas amostras é bem semelhante. Outro grupo importante é o que compreende as amostras de 1 a 5, que se apresentam bastante aproximados. Também é possível associar o distanciamento da amostra 9, como visto anteriormente a relação com sua menor quantidade de constituintes. Ainda é possível perceber que a amostra 6 ficou distante das demais amostras, do lado oposto à 9, o que faz sentido pois, de acordo com os dados da tabela 5, essa amostra é a que apresenta maior quantidade de constituintes (um total de 19), se diferenciando significativamente da amostra 9. Contudo, observando a PC1 é possível perceber que a amostra 6 está próxima do agrupamento das amostras de 1 a 5, separando-se do agrupamento das amostras 7 e 8, e também da amostra 9.

As tendências observadas através das análises das componentes principais (PCA) foram confirmadas através do dendograma obtido pela HCA (Figura 15, página 64), principalmente, em relação à proximidade das amostras 7 e 8, e o distanciamento da amostra 9.

A partir das análises dos dados obtidos através do CG/EM e do NIR, foi possível sugerir que os agrupamentos formados (OCA1-6, OCA7-8 e OCA9) poderiam passar por teste de atividade antimicrobiana separadamente, afim de verificar se as diferenças entre os grupos infeririam em resultados distintos para o teste de atividade em questão.

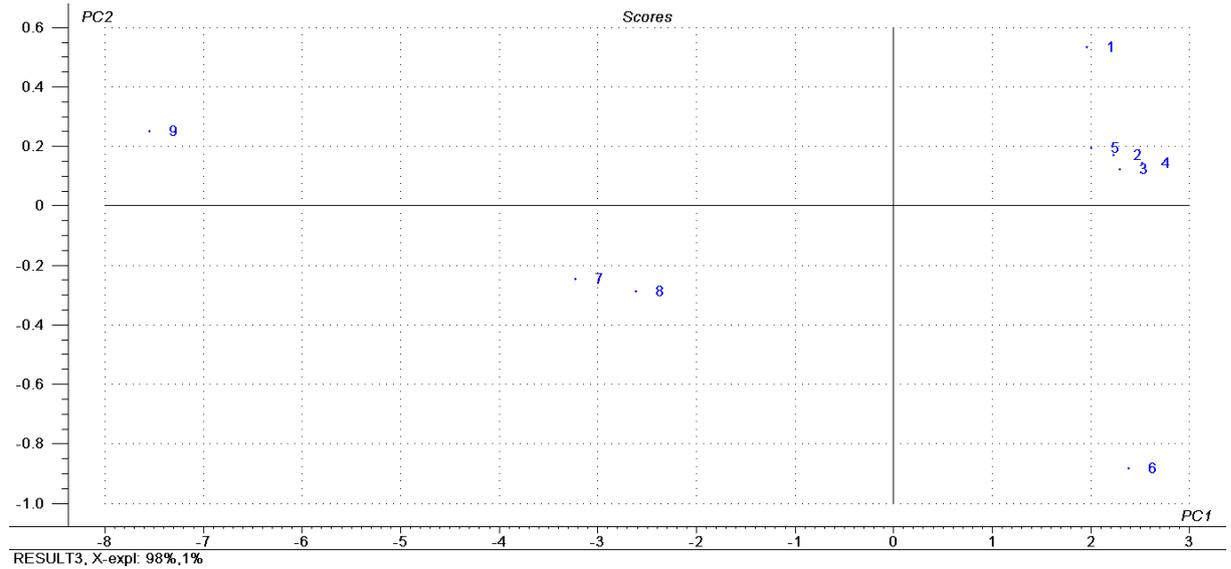
**Figura 12:** Espectro NIR da média dos dados brutos

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

**Figura 13:** Espectro NIR após seleção das variáveis

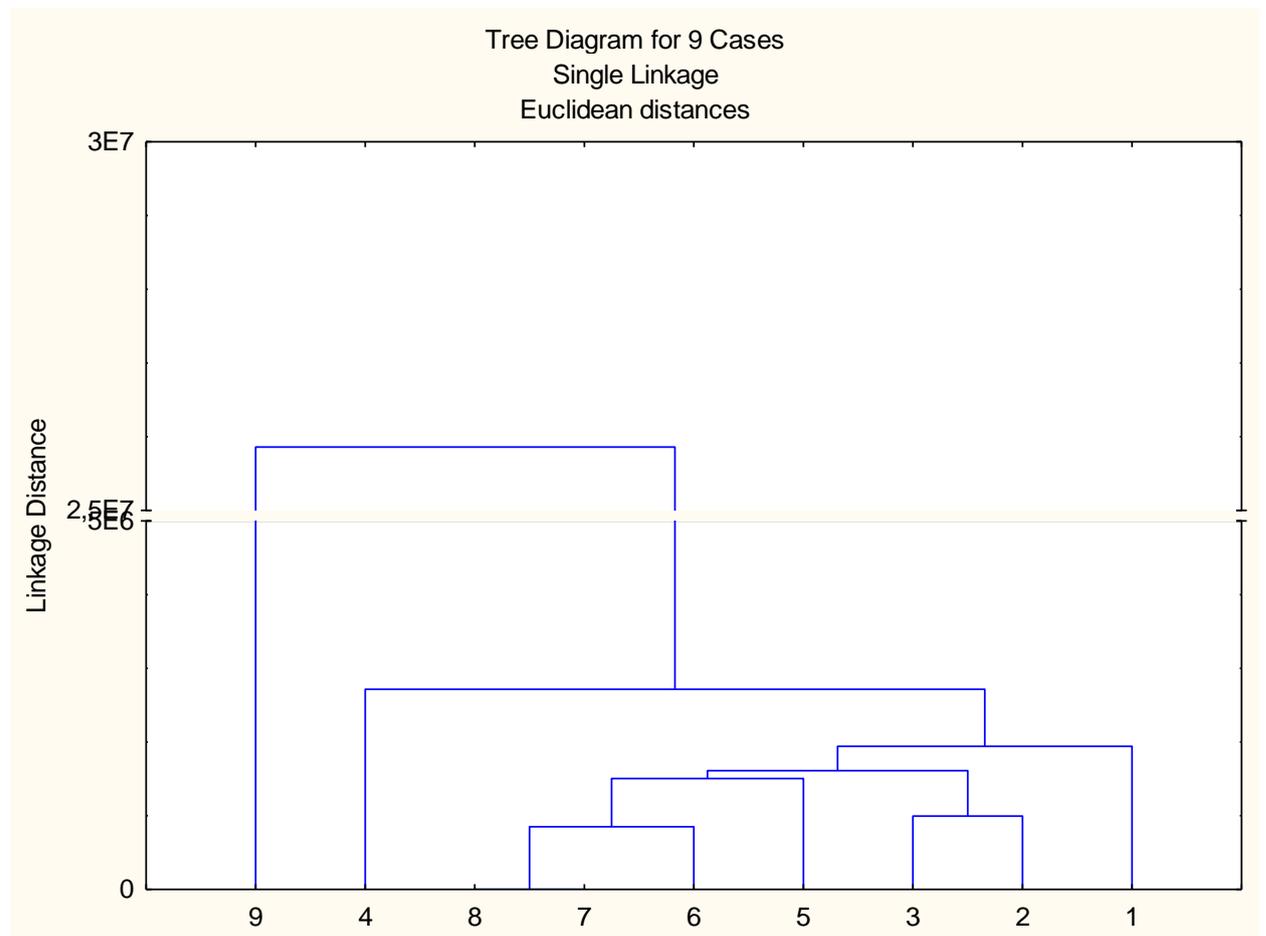
Fonte: Dados da pesquisa, 2019

**Figura 14:** Gráfico de "scores" de PC1 vs PC2



Fonte: Dados da pesquisa, 2019

**Figura 15:** Dendograma dos dados obtidos no NIR



Fonte: Dados da pesquisa, 2019

### 5.3. Atividade antimicrobiana

As amostras (OCA1-6, OCA7-8 e OCA-9) reunidas a partir das análises estatísticas foram submetidas avaliação de seu potencial antimicrobiano *in vitro* frente a cepa de *Staphylococcus aureus* 02 (Tabela 6). Os testes foram realizados pelo método de microdiluição em caldo de acordo com *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2018). As placas contendo as amostras testadas foram incubadas por 24 h a 37 °C e o controle positivo foi a amoxicilina na concentração de 25 mg, a qual inibiu 100% do crescimento da bactéria. Os óleos foram testados nas concentrações dispostas na tabela 6, e todos apresentaram elevada atividade antibacteriana na maioria das concentrações analisadas, com isso não foi possível calculado concentração mínima inibitória – CMI, a menor concentração

Amostras	Concentrações em µg/mL					
	25	12,5	6,3	3,1	1,6	0,8
OCA9	100,0±0,01	100,0±0,03	100,0±0,04	73,9±0,01	33,5±0,03	ND
OCA7-8	100,0±0,03	100,0±0,02	100,0±0,06	100,0±0,05	100,0±0,01	100,0±0,04
OCA1-6	100,0±0,04	100,0±0,04	100,0±0,02	100,0±0,01	94,7±0,02	ND

do óleo capaz de inibir o crescimento bacteriano em 50%.

**Tabela 6:** Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de *Croton argyrophyllus*

Obs: **Nd**: não houve atividade antimicrobiana; os valores foram expressos em porcentagem de inibição do crescimento microbiano. Controle positivo: amoxicilina

Fonte: Dados da pesquisa

De acordo com a tabela 6, todas as amostras dos óleos essenciais de *C. argyrophyllus* se apresentaram ativos contra a bactéria *S. aureus* 02 na maioria das concentrações utilizadas, sendo que a mistura de óleos OCA7-8 foi a mais ativa, pois inibiu o crescimento microbiano em todas as concentrações empregadas e a OCA9 a menos ativa.

O óleo essencial das folhas de *C. argyrophyllus* já teve sua atividade antimicrobiana testada em outros trabalhos (SILVA *et al.*, 2017), (BRITO *et al.*, 2018), que comprovaram seu efeito bactericida. Porém, foi realizado teste com apenas uma amostra de óleo, portanto o presente trabalho apresenta relevância visto que a análise foi realizada com diferentes espécimes, visando a observação de variação na força da atividade, relacionando com a variação na composição química desses óleos.

Portanto, comparando a composição dos óleos analisados com os da literatura, pode-se perceber que o óleo que já apresentou atividade bactericida (BRITO *et al.*, 2018) também apresenta o biciclogermacreno como composto majoritário, assim como os óleos analisados

no presente estudo. Compostos minoritários como espatulenol,  $\beta$ -pineno, (*E*)-cariofileno, entre outros também são coincidentes nesse trabalho e no de Brito *et al.* (2018).

Com relação aos agrupamentos feitos a partir das análises estatísticas, é possível perceber que a junção dos óleos OCA7 e OCA8 apresentou 100% de atividade em todas as concentrações analisadas. Essa diferença pode ser explicada pela sua composição, que, analisando a Tabela 5 (página 54) observa-se que o grupo OCA7-8 apresenta concentrações mais elevadas do que os demais agrupamentos das seguintes substâncias: epi-longipinanol, 10-epi- $\gamma$ -eudesmol,  $\alpha$ -muurolol,  $\beta$ -elemeno, elemol e guaiol, sendo que as três últimas também foram identificadas no trabalho de Brito *et al.* (2018), e este resultado corrobora que o sinergismo entre as substâncias estabelece a atividade do óleo, pois estas mesmas substâncias estão em menor porcentagem na amostra OCA9, que foi relativamente menos ativa do que as demais.

Observando a atividade da amostra OCA9 e comparando com sua composição na Tabela 5 (página 54), é possível relacionar seu menor potencial antibiótico para a concentração 1,6  $\mu\text{g/mL}$  bem como a ausência de atividade na concentração 0,8  $\mu\text{g/mL}$ , com a ausência de algumas substâncias e maior concentração de bicilogermacreno, o que modifica a combinação necessária entre as substâncias para um maior potencial antibiótico. Assim pode-se inferir que o óleo OCA9 foi o menos ativo (embora ainda seja fortemente ativo) mesmo apresentando o bicilogermacreno, porém apresenta menor diversidade química, não havendo a combinação necessária com substâncias como  $\beta$ -elemeno, elemol, guaiol, entre outras que estão presentes em maior concentração nos óleos bactericidas.

## 6 CONCLUSÕES

O estudo da composição química dos óleos de *C. argyrophyllus* resultou na identificação de 22 constituintes, sendo que a amostra com menos constituintes (OCA9) apresentou 11 constituintes, e a amostra com maior quantidade desses (OCA6) apresentou 19 compostos químicos.

Todos os constituintes identificados foram classificados como sesquiterpenos, e o composto majoritário de todas as amostras analisadas foi o biciclogermacreno, com média de 38,42%, indicando uma semelhança do ponto de vista qualitativo com a literatura e não permitindo a descoberta de novos quimiotipos. Porém a composição dos compostos minoritários foi bastante variável, apresentando, inclusive, um composto ainda não identificado na literatura para óleos de *C. argyrophyllus*, o *epi*-longipinanol (média de 9,78% da composição dos oito óleos que o continham). Compostos já relatados na literatura como principais, como espatulenol e (*E*)-cariofileno também foram identificados, enquanto que o  $\beta$ -pineno, não foi identificado neste trabalho.

As análises quimiométricas confirmaram que há pouca variabilidade na composição química dos óleos (OCA1 a OCA9), onde três agrupamentos (OCA1-6, OCA7-8 e OCA9) foram observados através das técnicas de reconhecimentos de padrões não-supervisionados adotadas (PCA e HCA) tanto para os dados do CG/EM quanto para os dados obtidos através da espectroscopia de infravermelho próximo (NIR).

Contudo, os teores de cada constituinte se mostraram variáveis do ponto de vista quantitativo, justificando a importância do estudo da composição dos óleos essenciais e as implicações dessas variações na atividade biológica.

Os três grupos, OCA1-6, OCA7-8 e OCA9, apresentaram atividade antimicrobiana frente a cepa *Staphylococcus aureus*, inibindo o crescimento dos microrganismos. Apesar de todos serem ativos, o grupo OCA7-8 foi o mais ativo e essa maior atividade pode estar relacionada com a maior variabilidade na composição química deste óleo, assim como o OCA9 foi menos ativo por não apresentar o sinergismo necessário entre o composto majoritário e outras substâncias que determinam o potencial antibiótico.

## 7 REFERÊNCIAS

ADAMS, Robert P. **Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy**. Illinois, United States. 2009.

ALENCAR-FILHO, J. M. T.; ARAUJO, L. C.; OLIVEIRA, A. P.; GUIMARÃES, A. L.; PACHECO, A. G. M.; SILVA, F. S.; CAVALCANTI, L. S.; LUCCHESI, A. M.; ALMEIDA, J. R. S.; ARAUJO, E. C. C. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of *Croton heliotropiifolius* in different seasons of the year. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 4, p. 440-444, 2017.

ALMEIDA, J.; SOUZA, A. V.; OLIVEIRA, A. O.; SANTOS, U.; SOUZA, M.; BISPO, L.; TURATTI, A. C.; LOPES, N. Chemical Composition of Essential Oils from *Croton conduplicatus* (Euphorbiaceae) in Two Different Seasons. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 17, n. 6, p. 1137-1145, 2014.

ALVES, I. A. B. S.; SANTOS, M. S.; MENDES, R. F. V.; SILVA, J. W.; RODRIGUES, M. F.; RAMOS, B. A.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S., TENORIO, F. C. A. M.; BEZERRA, R. J. J.; et al. Chemical composition, antioxidant and topical antiinflammatory activities of *Croton cordiifolius* Baill. (Euphorbiaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 11, n. 2, p. 22-33, 2017.

ALVES, J. A. B.; NUNES, M. S.; FAKHOURI, R.; MARTINS-FILHO, P. R. S.; RIBEIRO, M. C. O.; de VASCONCELLOS, A. C.; SANTOS, P. O.; MARCHIORO, M.; TRINDADE, R. C.; FRAZAO, G. G. Santos; et al. Inhibition of drug-sensitive and drug-resistant mycobacterium tuberculosis strains by essential oil from *Croton argyrophylloides* Mull. Arg. **International Archives of Medicine**, v. 9, p. 1-7, 2016.

ANDRADE, T. C. B.; LIMA, S. G.; FREITAS, R. M.; ROCHA, M. S.; ISLAM, T.; SILVA, T. G.; MILITAO, G. C. G. **Isolation, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of estragole, obtained from the essential oil of *Croton zehntneri* (euphorbiaceae)**. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 87, n. 1, p. 173-182, 2015.

ANGÉLICO, E. C.; RODRIGUES, O. G.; COSTA, J. G. M.; LUCENA, M. F. A.; QUEIROGA-NETO, V.; MEDEIROS, R. S. Chemical characterization and antimicrobial activity of essential oils and *Croton's* varieties modulator in the Brazilian's Northeast semiarid. **African Journal of Plant Science**, v. 8, n. 7, p. 392-397, 2014.

ANGÉLICO, E. C. **Avaliação das Atividades Antibacteriana e Antioxidante de *Croton heliotropiifolius* Kunt e *Croton blanchetianus* Baill.** Dissertação (Mestrado em Zootecnia). Universidade Federal de Campina Grande- UFCG. Patos-PB 2011.

ARAUJO, F. M., DANTAS, M. C. S. M.; SILVA, L. S.; AONA, L. Y. S.; TAVARES, I. F.; SOUZA-NETA, L. C. Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil of *Croton heliotropiifolius* Kunth from Amargosa, Bahia, Brazil. **Industrial Crops and Products**, v. 105, p. 203-206, 2017.

ARAUJO, M. P.; ARAUJO, M. P.; MACCARI, Z. I. A.; O. S. I. M.; VENDRAMINI-COSTA D. B.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO, J. E.; RUIZ, A. L. T. G.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO J. E. Chemical composition and antiproliferative activity of *Croton campestris* A.St.-Hil. essential oil. **Natural product research**, p. 1-4, 2017.

ARAUJO, S. S.; SANTOS, M. I. S.; DIAS, A. S.; FERRO, J. N. S.; LIMA, R. N.; BARRETO, E. O.; CORREA, C. B.; ARAUJO, B. S.; LAUTON-SANTOS, S.; SHAN, A. Y. K.; Chemical composition and cytotoxicity analysis of the essential oil from leaves of *Croton argyrophyllus* Kunth. **Journal of Essential Oil Research**, v. 26, n. 6, p. 446-451, 2014.

ATHIKOMKULCHAI, S.; TADTONG, S.; RUANGRUNGSI, N.; HONGRATANAWORAKIT, T. Chemical Composition of the Essential Oil from *Croton oblongifolius* and its Antibacterial Activity against *Propionibacterium acnes*. **Natural product communications**, v. 10, n. 8, p. 1459-60, 2015.

AZEVEDO, M. M. B.; ALMEIDA, C. A.; CHAVES, F. C. M.; RODRIGUES, I. A.; BIZZO, H. R.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S. 7-hydroxycalamenene effects on secreted aspartic proteases activity and biofilm formation of *Candida* spp. **Pharmacognosy Magazine**, v. 12, n. 45, p. 36-40, 2016.

AZEVEDO, M. M. B.; CHAVES, F. C. M.; ALMEIDA, C. A.; BIZZO, H. R.; DUARTE, R. S.; CAMPOS-TAKAKI, G. M.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S. Antioxidant and antimicrobial activities of 7 hydroxycalamenene-rich essential oils from *Croton cajucara* Benth. **Molecules**, v. 18, p. 1128-1137, 2013.

AZEVEDO, M. M. B.; PEREIRA, A. Q.; CHAVES, F. C. M.; BIZZO, H. R.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S. Antimicrobial activity of the essential oils from the leaves of two morphotypes of *Croton cajucara* Benth. **Journal of Essential Oil Research**, v. 24, n. 4, p. 351-357, 2012.

BABILI, F.E.L. FEBRE, N.; MOULIS, C.; FOURASTE, I. Molluscicidal activity against *Bulinus truncatus* of *Croton campestris*. **Fitoterapia**, Vol.77, p.384-387, 2006.

BACCELLI, C.; MARTINSEN, A.; MOREL, N.; QUETIN, L. J. Vasorelaxant activity of essential oils from *Croton zambesicus* and some of their constituents. **Planta Medica**, v. 76, n. 14, p. 1506-1511, 2010.

BORIN, V. **Aplicação de quimiometria e espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de lubrificantes**. 2003. 104 p. Dissertação (mestrado em química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

BRASIL, D. S. B.; MULLER, A. H.; GUILHON, G. M. S. P.; ALVES, C. N.; ANDRADE, E.H. A.; SILVA, J. K. R.; MAIA, J. G. S. Essential oil composition of *Croton palanostigma* Klotzsch from North Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 6, p. 1188-1192, 2009.

BRITO, S. S. S.; SILVA, F.; MALHEIRO, R. BAPTISTA, P. P.; ALBERTO, J. *Croton argyrophyllus* Kunth and *Croton heliotropiifolius* Kunth: Phytochemical characterization and bioactive Properties. **Industrial Crops and Products**, v. 113, p. 308-315, 2018.

BRUNETON, J. **Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia**. Zaragoza: Acribia, 1991. 594p.

BURNS, D. A.; CIURCZAK, E. W. **Handbook of near-infrared analysis**. 3. Ed. Boca Raton: CRC, 2008. 808 p.

CAMARA, C. A. G.; MORAES, M. M.; MELO, J. P. R.; SILVA, M. C. Chemical Composition and Acaricidal Activity of Essential Oils from *Croton rhamnifolioides* Pax and Hoffm. In Different Regions of a Caatinga Biome in Northeastern Brazil. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 20, n. 6, p. 1434-1449, 2017.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.; BEVILAQUA, C.M.L.; MORAIS, S.M.; MACIEL, M.V.; COSTA, C.T.C.; MACEDO, I.T.F; OLIVEIRA, L. M. B.; BRAGA, R.R.; SILVA, R. A.; VIEIRA, L.S. Anthelmintic activity of *Croton zehntneri* and *Lippia sidoides* essential oils. **Veterinary Parasitology**, Vol.148, p.288-294, 2007.

CIOLA, R. **Fundamentos da cromatografia a gás**. São Paulo: Edgar Blusher, 1985. 266 p.

Clinical Laboratory Standards Institute, Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters. Approved guideline, 5th ed. CLSI publication M23-A5., in (CLSI). 2018, ASM Press: Wayne, Pennsylvania

COELHO-DE-SOUZA, A. N.; BARATA, E. L.; MAGALHAES, P. J. C.; LIMA, C. C.; LEAL-CARDOSO, J. H. Effects of the essential oil of *Croton zehntneri* and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. **Phytotherapy Research**, v. 11, n. 4, p. 299-304, 1997.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Introdução a métodos cromatográficos**. 7 ed. Campinas: editora UNICAMP, 1997. 279 p.

COMPAGNONE, R. S.; CHAVEZ, K.; MATEU, E.; ORSINI, G.; ARVELO, F.; SUAREZ, A. I. Composition and cytotoxic activity of essential oils from *Croton matourensis* and *Croton micans* from Venezuela. **Records of Natural Products**, v. 4, n. 2, p. 101-108, 2010.

COSTA, A. C. V.; MELO, G. F. A.; MADRUGA, M. S.; COSTA, J. G. M.; GARINO-JUNIOR, F.; QUEIROGA-NETO, V. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of a *Croton rhamnifolioides* leaves Pax & Hoffm. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 6, p. 2853-2864, 2013.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1994. V. 1.

COSTA, J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G.; ANGÉLICO, E.C.; PEREIRA, C.K.B.; SOUZA, E.O.; CALDAS, G.F.R. Composição química e avaliação da atividade antibacteriana e toxicidade do óleo essencial de *Croton zehntneri* (variedade estragol). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Vol. 18, n. 4, p. 583-586, 2008.

COSTA, L. B. **Estudo do aveloz (*Euphorbia tirucalli*) no tratamento de doenças humanas: uma revisão**. 2011. 18f. Trabalho de conclusão de curso (graduação) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.

COUTINHO, H. D. M.; MATIAS, E. F. F.; SANTOS, K. K. A.; TINTINO, S. R.; SOUZA, C. E. S.; GUEDES, G. M. M.; SANTOS, F. A. D.; COSTA, J. G. M.; SILVA, F. V. S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P. Enhancement of the norfloxacin antibiotic activity by gaseous contact with the essential oil of *Croton zehntneri*. **Journal of Young Pharmacists**, v. 24, p. 362-364, 2010.

*Croton argyrophyllus* in Ficha de Espécies do Sistema de Informação sobre a Biodiversidade Brasileira (SiBBr). Disponível em:  
<[https://ferramentas.sibbr.gov.br/ficha/bin/view/especie/croton\\_argyrophyllus](https://ferramentas.sibbr.gov.br/ficha/bin/view/especie/croton_argyrophyllus)>. Acesso em 29-01-2019

CRUZ, R. C. D.; SILVA, S. L. C. E.; GUALBERTO, S. A.; CARVALHO, K. S.; SOUZA, I. A.; SANTOS, F. R.; CARVALHO, M. G. Toxicological Evaluation of Essential Oil From the Leaves of *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Mus musculus* (Rodentia: Muridae). **Journal of medical entomology**, v. 54, n. 4, p. 985-993, 2017.

DIAS, Y. G. **Espectroscopia NIR e calibração multivariada aplicados ao controle de qualidade de gases combustíveis naturais e derivados do petróleo**. 2011. 152 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de química, Universidade Estadual de Campinas, 2011.

DONATI, M.; MONDIN, A.; CHEN, Z.; MIRANDA, F. M.; NASCIMENTNO, B. B.; SCHIRATO, G.; PASTORE, P.; FROLDI, G. Radical scavenging and antimicrobial activities of *Croton zehntneri*, *Pterodon emarginatus* and *Schinopsis brasiliensis* essential oils and their major constituents: estragole, trans-anethole, b-caryophyllene and myrcene. **Natural Product Research**, v. 29, n. 10, p. 939-946, 2015.

DORIA, G. A. A.; SILVA, W. J.; CARVALHO, G. A.; ALVES, P. B.; CAVALCANTI, S. C. H. A study of the larvicidal activity of two *Croton* species from northeastern Brazil against *Aedes aegypti*. **Pharmaceutical Biology** (London, United Kingdom), v. 48, n. 6, p. 615-620, 2010.

EL BABILI, F.; FOURASTE, I.; MOULIS, C.; BESSIERE, J. M.; ROQUES, C.; HADDIOUI, L. Essential oil of leaves of *Croton campestris* St. Hilaire, its secretory elements, and its biological activity. **Journal of Essential Oil Research**, v. 21, n. 3, p. 272-275, 2009.

EL BABILI, F.; ROQUES, C.; HADDIOUI, L.; BELLVERT, F.; BERTRAND, C.; CHATELAIN, C.. Velamo do campo: its volatile constituents, secretory elements, and biological activity. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 7, p. 671-6, 2012.

FERNANDES, D. N. M. **Composição química, atividade antimicrobiana e antioxidante do óleo essencial de *Croton tetradenius* baill (euphorbiaceae)**. 2016. 74 p. Dissertação (mestrado em ciências ambientais) – Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciências Ambientais – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Itapetinga, 2016.

FERNANDES, H. M. B.; OLIVEIRA-FILHO, A. A.; SOUSA, J. P.; OLIVEIRA, T. L.; LIMA, E. O.; MEIRELES, D. R. P.; BRITO, M. T.; ZELIOLI, I. A. M.; QUEIROZ, N. C. A.; FOGGIO, M. A.; *et al.* Antitumor, antimicrobial effect and chemical composition of the

essential oil of *Croton polyandrous* Spreng. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, n. 10, p. 1430-1434, 2012.

FRANKENBERGER, L.; BIAVATTI, M. W.; SANDJO, L. P. Comparative characterization of terpenes from *Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl. (Malvaceae) resin using hydrodistillation and headspace (HD vs HS-GC/MS) techniques. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ÓLEOS ESSENCIAIS, 9., 2017. Rio Grande do Sul. 2017. ISBN 978-85-66836-19-6

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381. 2007.

GONÇALVES-JUNIOR, R. O.; FERRAZ, C. A. A.; SILVA, J. C.; OLIVEIRA, A. P.; DINIZ, T. C.; GAMA E SILVA, M.; QUINTANS, L. J. JR.; SOUZA, A. V. V.; SANTOS, U. S.; TURATTI, I. C. C. Antinociceptive effect of the essential oil from *Croton conduplicatus* Kunth (Euphorbiaceae). **Molecules**, v. 22, n. 6, p. 901-914, 2017.

HARBONE, J. B. **Phytochemical Methods: a guide to a modern techniques of plant analysis**. 2 ed. New York: Chapman and Hall, 1984. 288 p.

HELUANI, C. S.; LAMPASONA, M. P.; VEGA, M. I.; CATALAN, C. A. N. Antimicrobial activity and chemical composition of the leaf and root oils from *Croton hieronymi* Griseb. **Journal of Essential Oil Research**, v. 17, n. 3, p. 351-353, 2005.

SMEYERS-VERBEKE, J.C. DEN HARTOG, W. H. DEKKER, D. L. MASSART, “Clustering applied to an organic air pollutants data set”, *Analisis*, 12, p. 486-489, **1984**.

JARAMILLO-COLORADO, B. E.; MUNOZ, K. C.; DUARTE, E. R.; STASHENKO, E.; OLIVERO, J. V; Volatile Secondary Metabolites from Colombian *Croton malambo* (Karst) by Different Extraction Methods and Repellent Activity of its Essential Oil. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 17, n. 5, p. 992-1001, 2014.

JOLY, A. B. **BOTÂNICA: Introdução à Taxonomia Vegetal**, 12 Ed. São Paulo, Editora Nacional, 1998.

L. NØRSKOV-LAURITSENA E H. B. BÜRGI, “Cluster Analysis of periodic distributions; application to conformational analysis”, *J. Comput. Chem.*, 6, p. 216-228, **1985**.

LANÇAS, F. M. **Cromatografia em fase gasosa**. São Carlos: Acta, 1993. 254 p.

LAWAL, O. A.; OGUNWANDE, I. A.; OSUNSANMI, F. O.; OPOKU, A. R.; OYEDEJI, A. O. *Croton gratissimus* Leaf Essential Oil Composition, Antibacterial, Antiplatelet Aggregation, and Cytotoxic Activities. **Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants**, v. 23, n. 1, 77-87, 2017.

LEITE, T. R.; SILVA, M. A. P.; SANTOS, A. C. B.; COUTINHO, H. D. M.; DUARTE, A. E.; COSTA, J. G. M. Antimicrobial, modulatory and chemical analysis of the oil of *Croton limae*. **Pharmaceutical Biology** (Abingdon, United Kingdom), v. 55, n. 1, 2015-2019, 2017.

LIMA, D. B. **Perfil bioquímico do extrato de *Croton argyrophyllus* e seus efeitos antioxidantes em ratas submetidas ao exercício físico resistido de alta intensidade**. 2014.

56 p. Dissertação (Mestrado em Ciências fisiológicas) – Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2014.

LIMA, E.O. Plantas e suas propriedades antimicrobianas: uma breve análise histórica. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (Orgs.). Plantas medicinais: sob a óptica da química medicinal moderna. Chapecó: **ARGOS**, p. 483-501, 2001.

LIMA, M.R.F.; XIMENES, C.P.A.; LUNA, J.S.; SANT'ANA, A.E.G. The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Vol. 16: p. 300-306, 2006.

LIRA-NETO, A. C. **Caracterização genética das espécies de *Croton* (Euphorbiaceae) ocorrentes no nordeste brasileiro**. 2011. 137 f. Dissertação (Mestrado em ciências biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

LOBO, A. M.; LOURENÇO, A. M. **Biossíntese de produtos naturais**. Portugal: IST press, 2007

LOPES E LOPES, M.I.; SAFFI, J.; ECHEVERRIGARAY, S.; HENRIQUES, J.A.P.; SALVADOR, M. Mutagenic and antioxidant activities of *Croton lechleri* sap in biological systems. **Journal of Ethnopharmacology**, vol.95, n.2-3, p.437-445, 2004.

LUPE, F. A. **Estudo da composição química de óleos essenciais de plantas aromáticas da Amazônia**. 2007. 120 f. Dissertação (mestrado) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

MAGALHAES, P. J. C.; CRIDDLE, D. N.; TAVARES, R. A.; MELO, E. M.; MOTA, T. L.; CARDOSO, J. H. L. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. **Phytotherapy Research**, v.12, n.3, p. 172-177, 1998.

MARTINS, A. O. B. P. B.; RODRIGUES, L. B.; CESARIO, F. R. A. S.; OLIVEIRA, M. R. C.; TINTINO, C. D. M.; CASTRO, F. F.; ALCANTARA, I. S.; FERNANDES, M. N. M.; ALBUQUERQUE, T. R.; SILVA, M. S. A. Anti-edematogenic and anti-inflammatory activity of the essential oil from *Croton rhamnifolioides* leaves and its major constituent 1,8-cineole (eucalyptol). **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 384-395, 2017.

MARTINS, A. P.; SALGUEIRO, L. R.; GONCALVES, M. J.; VILA, R.; TOMI, F.; ADZET, T.; CUNHA, A. P.; CANIGUERAL, S.; CASANOVA, J. Antimicrobial activity and chemical composition of the bark oil of *Croton stellulifer*, an endemic species from S. Tome and Principe. **Planta Medica**, v. 66, n. 7, p. 647-650, 2000.

MC NAIR, H. M. **Basic gas chromatography**. New York: John Wiley 1997. 200 p.

MEDEIROS, V. M.; NASCIMENTO, Y. M.; SOUTO, A. L.; MADEIRO, S. A. L.; COSTA, V. C. O.; SILVA, S. M. P. M.; SILVA, V. S. F.; AGRA, M. F.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; TAVARES, J. F. Chemical composition and modulation of bacterial drug resistance of the essential oil from leaves of *Croton grewoides*. **Microbial Pathogenesis**, v. 111, p. 468-471, 2017.

MEIRELES, D. R. P.; FERNANDES, H. M. B.; ROLIM, T. L.; BATISTA, T. M.; MANGUEIRA, V. M. SOUSA, T. K. G.; PITA, J. C. L. R.; XAVIER, A. L.; BELTRÃO, D. M.; TAVARES, J. F. Toxicity and antitumor efficacy of *Croton polyandrus* oil against Ehrlich ascites carcinoma cells. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 6, p. 751-758, 2016.

MIRANDA, F. M.; NASCIMENTO J., B.; AGUIAR, R. M.; PEREIRA, R. S.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, D. M.; LIMA, E. O.; OIGMAN, S. S.; REZENDE, C. M.; FROLDI, G. Promising antifungal activity of *Croton tricolor* stem essential oil against *Candida* yeasts. **Journal of Essential Oil Research**, 2018, Ahead of Print.

MONTEIRO, P. A.; MACCARI, I. A. Z.; SOUSA, I. M. O.; RUIZ, A. L. T. G.; VENDRAMINI COSTA, D. B.; FOGGIO, M. A.; CARVALHO, J. E. Chemical composition and antiproliferative activity of *Croton campestris* A.St.-Hil. essential oil. **Natural Product Research**, 2017, Ahead of Print.

MORAIS, S. M.; CAVALCANTI, E. S.; BERTINI, L. M.; OLIVEIRA, C. L.; RODRIGUES, J. R.; CARDOSO, J. H. Larvicidal activity of essential oils from brazilian *Croton* species against *Aedes aegypti* L. **Journal of the American Mosquito Control Association** , v. 22, p. 161-4. 2006.

MORAIS, S.M.; CATUNDA-JR, F.E.A.; SILVA, A.R.A.; MARTINS-NETO, J.S.; RONDINA, D.; CARDOSO, J.H.L. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de *Croton* do nordeste do Brasil. **Química Nova**, vol. 29, p. 907-910, 2006

MORENO, P. R. H.; LIMA, M. E. L.; CARUZO, M. B. R.; TORRES, D. S. C.; CORDEIRO, I.; YOUNG, M. C. M. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from *Croton heterocalyx* Baill. (Euphorbiaceae s.s.) leaves. **Journal of Essential Oil Research**, v. 21, n. 2, p. 190-192, 2009.

MUNOZ-ACEVEDO, A. PUERTO, C. E.; RODRIGUEZ, J. D.; ARISTIZABAL-CORDOBA, S.; KOUZNETSOV, V. V. Chemical-biological study of the essential oils from *Croton malambo* H. Karst. and their major component, Methyleugenol. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 13, n. 4, p. 336-343, 2014.

NEVES, A. C. O. **Espectroscopia no infravermelho próximo e métodos de calibração multivariada aplicados à determinação simultânea de parâmetros bioquímicos em plasma sanguíneo**. 2013. 109 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de pós-graduação em química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2013.

NEVES, I. A.; CAMARA, C. A. G. Acaricidal activity against *Tetranychus urticae* and essential oil composition of four *Croton* species from Caatinga Biome in northeastern Brazil. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 6, p. 893-899, 2011.

NOGUEIRA L. M.; SILVA, M. R.; VIANA, G. S. B.; HAVT A.; SANTOS S. M.; ALBUQUERQUE, J. F. C.; XIMENES, R. M.; FERRAZ I. C.; ALBUQUERQUE T. T.; MOTA, C. R. F. C.; et al. Antinociceptive Effect of the Essential Oil Obtained from the Leaves of *Croton cordifolius* Baill. (Euphorbiaceae) in Mice. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**. 2015.

NORTE, M. C. B.; COSENTINO, R. M.; LAZARINI, C. A. Effects of methyl-eugenol administration on behavioral models related to depression and anxiety, in rats.

**Phytomedicine**, v. 12, n. 4, p. 294-298, 2005.

OLIVEIRA-JUNIOR, RAIMUNDO, G.; FERRAZ, C. A. A.; SILVA, J. C.; TELES, R. B. A.; SILVA, M. G.; DINIZ, T. C.; SANTOS, U. S.; SOUZA, A. V. V.; NUNES, C. E. P.; SALVADOR, M. J.; et al. Neuropharmacological effects of essential oil from the leaves of *Croton conduplicatus* Kunth and possible mechanisms of action involved. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 221, p. 65-76, 2018.

OLIVEIRA-TINTINO, C. D. M.; PESSOA, R. T.; FERNANDES, M. N. M.; ALCANTARA, S.; FERNANDES, S.; OLIVEIRA, B. A. C.; MARTINS, A. O. B.; SILVA, M. S.; TINTINO, S. R.; RODRIGUES, F. F. G.; et al. Anti-inflammatory and anti-edematogenic action of the *Croton campestris* A. St.-Hil (Euphorbiaceae) essential oil and the compound  $\beta$ -caryophyllene in in vivo models. **Phytomedicine**, v. 41, 82-95, 2018.

PALMEIRA, J.R.S.F.; ALVES, V.L.; MOURA, F.S.; VIEIRA, L.F.A.; COSERVA, L.M.; LEMOS, R.P.L. Constituintes químicos das folhas de *Croton sellowii* (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol.16, n.3, p.397-402, 2006.

PALMEIRAS – JUNIOR, S. F. Contribuição ao conhecimento quimiotaxonômico da família Euphorbiaceae: estudo químico de duas espécies do gênero *croton* (*C. Sellowii* Baill. E *C. Brasiliensis* Muell. Arg) **Tese de doutorado (química e biotecnologia)** Departamento de Química, Centros de Ciências, Universidade Federal de Alagoas – UFAL, 2005

PARREIRA, T. F. **Utilização de métodos quimiométricos em dados de natureza multivariada**. 2013. 106 p. Dissertação (mestrado em química) – instituto de química – Universidade Estadual de Campinas, Campinas – SP, 2013.

PEIXOTO, R. N. S.; GUILHON, G. M. S. P.; ZOGHBI, M. G. B.; ARAUJO, I. S.; UETANABARO, A.P. T.; SANTOS, L. S.; BRASIL, D. S. B. Volatiles, a glutarimide alkaloid and antimicrobial effects of *Croton pullei* (Euphorbiaceae). **Molecules**, v. 18, p. 3195-3205, 2013.

PINO, J. A.; TERAN-PORTELLES, E. C.; HERNANDEZ, I.; RODEIRO, I.; FERNANDEZ, M. D. Chemical composition of the essential oil from *Croton wagneri* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) grown in Ecuador. **Journal of Essential Oil Research**, v. 30, n. 5, p. 347-352, 2018.

PONTES, W.J.T, DE OLIVEIRA, J.C.G, CÂMARA, C.A.G, DE ASSIS, C.P.O, DE OLIVEIRA, J. V, JÚNIOR, M. G. C. G, BARROS, R. Effects of the Ethanol Extracts of Leaves and Branches from Four Species of the Genus *Croton* on *Tetranychus urticae* Koch (Acari: Tetranychidae). **BioAssay**, vol. 6, n. 3, 2011.

RAMOS, J. M. O.; SANTOS, C. A.; SANTANA, D. G.; SANTOS, D. A.; ALVES, P. B.; THOMAZZI, S. M. Chemical constituents and potential anti-inflammatory activity of the essential oil from the leaves of *Croton argyrophyllus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 4, p. 644-650, 2013.

RANDAU, K.P.; FLORENCIO, D.C.; FERREIRA, C.P.; XAVIER, H.S. Estudo farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* H.B.K. e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Vol. 4. p. 89-96. 2004.

RAO, V.S.; GURGE, L.A.; LIMA-JÚNIOR, R.C.P.; MARTINS, D.T.O.; CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, F.A. Dragon's blood from *Croton urucurana* (Baill.) attenuates visceral nociception in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, vol.113, n.2, p.357-360, 2007.

RESTREPO, E. D.; DUARTE, L.; COLORADO, B. E. J.; COLOMA, A. A.G. Insect antifeedant properties of the essential oil from Colombian *Croton trinitatis* Millsp against *Spodoptera littoralis*, *Myzus persicae*, and *Rhopalosiphum padi*. Abstracts of Papers, 248th **ACS National Meeting & Exposition**, San Francisco, CA, United States, August 10-14, 2014, AGRO-124.

RODRIGUES, I. A.; AZEVEDO, M. M. B.; CHAVES, F. C. M.; BIZZO, H. R.; CORTE-REAL, SUZANA; ALVIANO, D. S.; ALVIANO, C. S.; ROSA, M. S. S.; VERMELHO, A. B. 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**, v. 13, 249/1-249/9, 9 p, 2013.

ROSSI, D.; GUERRINI, A.; MAIETTI, S.; BRUNI, R.; PAGANETTO, G.; POLI, F.; SCALVENZI, L.; RADICE, M.; SARO, K.; SACCHETTI, G. Chemical fingerprinting and bioactivity of Amazonian Ecuador *Croton lechleri* Muell. Arg. (Euphorbiaceae) stem bark essential oil: A new functional food ingredient? **Food Chemistry**, v. 126, n. 3, p. 837-848, 2011.

RUPHIN, F. P.; BAHOLY, R.; SYLVER, S.; OSCAR, R. A. Y.; MAHAMOUD, A.; RAYMOND, F. F.; MARCELIN, S.; RAKOTONIRIANA, H. J.; AMELIE, R.; NGBOLUA, K. GC-FID and GC/MS analyses and antimicrobial activity of *Croton greveanus*, *C. borarium* and *C. geayi* (Euphorbiaceae) essential oils from Madagascar **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 5, n. 4, p. 188-197, 2016.

SALANTINO, A.; SALATINO, M.L.F.; NEGRI, G. Traditional uses Chemistry and Pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal Braz. Chem. Soc.** v.18, n.1, p.11-33, 2007.

SANTOS, G. K.; DUTRA, K. A.; LIMA, B. N.; ANJOS, T. G.; PAIVA, P. M.; NAPOLEAO, T. H.; MARANHÃO, C. A.; SILVA, F. S.; BRANDAO, S. S.; NAVARRO, D. M. Study of the potential a long term of the essential oil from *Croton rhamnifolioides* (Euphorbiaceae) to control the spread of the mosquito *Aedes aegypti*. Abstracts of Papers, 248th **ACS National Meeting & Exposition**, San Francisco, CA, United States, August 10-14, 2014, AGFD-245.

SANTOS, H. S.; SANTIAGO, G. M. P.; OLIVEIRA, J. P. P.; ARRIAGA, A. M. C.; MARQUES, D. D.; LEMOS, T. L. G. Chemical composition and larvicidal activity against *Aedes aegypti* of essential oils from *Croton zehntneri*. **Natural Product Communications**, v. 2, n. 12, p. 1233-1236, 2007.

SETZER, W. N.; STOKES, S. L.; BANSAL, A.; HABER, W. A.; CAFFREY, C. R.; HANSELL, E.; MCKERROW, J. H. Chemical composition and cruzain inhibitory activity of

*Croton draco* bark essential oil from Monteverde, Costa Rica. **Natural Product Communications**, v. 2, n. 6, p. 685-689, 2007.

SILVA V.A.; OLIVEIRA, C.R.M.; PESSÔA, H.L.F.; PEREIRA M.S.V. Antimicrobial efficacy of the extract of *Croton sonderianus* Mull. On bacteria that cause dental caries. **Revista de Odontologia da UNESP**. V.40, n.2, p.69- 72, 2011.

SILVA, A. T.; ROCHA, J. B. T.; RODRIGUES, F. F. G.; CAMPOS, A. R.; COSTA, J. G. M. Chemical composition, antibacterial and antibiotic modulatory effect of *Croton campestris* essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 44, p. 630-633, 2013.

SILVA, E. A. S. **Estudos dos óleos essenciais de resinas de espécies *Protium ssp.*** 2006. 159 f. Dissertação (Mestrado em ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

SILVA, J.S.; SALES, F.; CARNEIRO-TORRES, D.S. O gênero *Croton* (Euphorbiaceae) na Microrregião do Vale do Ipanema, Pernambuco, Brasil. **Rodriguésia**, v. 4, p. 879-901, 2009.

SILVA, L. P.; MAIA, P. V. M.; GARCIA, T. M. N.; CRUZ, J. S.; MORAIS, S. M.; SOUZA, A. N. C.; LAHLOU, S.; CARDOSO, J. H. L. **Croton sonderianus essential oil samples distinctly affect rat airway smooth muscle**. *Phytomedicine*, v. 17, n. 10, p.721-725, 2010.

SILVA, M. H. M.; BARROS, D. B. S.; GRACILIANO, R. H.; OLIVEIRA, H. F. M. EFEITO ANTIBACTERIANO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE *Croton argyrophyllus* KUNTH (EUPHORBIACEAE) CONTRA CEPAS RESISTENTES DE *Staphylococcus aureus*. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE DIVERSIDADE DO SEMIÁRIDO, 2. Campina Grande, 2017. **Anais** V. 1, 2017, ISSN 2526-186X. Campina Grande: Realize eventos. s.p.

SILVA, N.A.; OLIVEIRA, F.F.; COSTA, L.C.B.; BIZZO, H.R.; OLIVEIRA, R.A. Caracterização química do óleo essencial da erva cidreira (*Lippia alba* (Mill. N.E.BR.) cultivada em Ilhéus na Bahia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 8:p. 52-55, 2006.

SILVA, S.L.C.; CARVALHO, M.G.; GUALBERTO, S.A.; CARNEIRO-TORRES, D.S.; VASCONCELOS, K.C.F.; OLIVEIRA, N.F. Bioatividade do extrato etanólico do caule de *Croton linearifolius* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre *Cochliomyia macellaria* (Diptera: Calliphoridae). **Acta Veterinaria Brasilica**, vol.4, n.4, p.252-258, 2010.

SIMIONATTO, E.; BONANI, V. F. L.; MOREL, A. F.; POPPI, N. R.; LUIZ, J. JR.; STUKER, C. Z.; PERUZZO, G. M.; PERES, M. T. L. P.; HESS, S. C. Chemical composition and evaluation of antibacterial and antioxidant activities of the essential oil of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae) stem bark. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 5, p. 879-885, 2007.

SIMIONATTO, E.; BONANI, V. F. L.; PERES, M. T. L. P.; HESS, S. C.; CANDIDO, A. C. S.; DIRAIMO, D. L.; POPPI, N. R.; MATOS, M. F. C.; SANTOS, E. C. S.; OGUMA, P. M.; Et al. Bioactivity and chemical composition of the essential oils of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 12, n.3, p. 250-261, 2009.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R.(Orgs). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. 1104p.

SIQUEIRA, R. J. B.; MAGALHAES, P. J. C.; LEAL-CARDOSO, J. H.; DUARTE, G. P.; LAHLOU, S. Cardiovascular effects of the essential oil of *Croton zehntneri* leaves and its main constituents, anethole and estragole, in normotensive conscious rats. **Life Sciences**, v. 78, n. 20, p. 2365-2372, 2006.

SIQUEIRA, R.J.B.; MAGALHÃES P.J.; LEAL-CARDOSO J.H.; DUARTE, G.P.; LAHLOU S. Cardiovascular effects of the essential oil of *Croton zehntneri* leaves and its main constituents, anethole and estragole, in normotensive conscious rats. **Life Sciences**, vol.78, n.20, p.2365-2372, 2006.

SUAREZ, A. I.; VASQUEZ, L. J.; TADDEI, A.; ARVELO, F.; COMPAGNONE, R. S. Antibacterial and cytotoxic activity of leaf essential oil of *Croton malambo*. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 11, n. 2, p. 203-207, 2008.

SYLVESTRE, M.; PICHETTE, A.; LONGTIN, A.; NAGAU, F.; LEGAULT, J. Essential oil analysis and anticancer activity of leaf essential oil of *Croton flavens* L. from Guadeloupe **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 1, 99-102, 2006.

TEIXEIRA, E.H.; SÁ, N.C.; CAVALCANTE, T.T.; ARAÚJO, A.X.; SANTOS, H.S.; ALBUQUERQUE, M.R.J.R.; BANDEIRA, P.N.; CUNHA, R.M.S.; CUNHA, B.S. Antimicrobial and antibiofilm action of Casbane Diterpene from *Croton nepetaefolius* against oral bacteria. **Archives of oral biology**, vol. 57, 550–555, 2012.

TORRES, D. S. C. **Diversidade de *Croton* (Euphorbiaceae) no bioma caatinga.**/ Daniela Santos Carneiro. – Feira de Santana, 296f.: il. tab., graf. 2009.

TORRES, M. C. M.; ASSUNCAO, J. C.; SANTIAGO, G. M. P.; ANDRADE-NETO, M.; SILVEIRA, E. R.; COSTA-LOTUFO, L. V.; BEZERRA, D. P.; Marinho-Filho, J. D. B.; VIANA, F. A.; PESSOA, O. D. Larvicidal and nematicidal activities of the leaf essential oil of *Croton regelianus*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 5, n. 12, p. 2724-2728, 2008.

TOURE, D.; KOUAME, O.; BEDI, G.; DJAMAN, J. A.; GUESSENND, N.; OUSSOU, R.; DINZEDI, R.; CHALCHT, J.; DOSSO, M.; TONZIBO, F. Terpenes, Antibacterial and Modulatory Antibiotic Activity of Essential Oils from *Croton hirtus* L' He ´r. (Euphorbiaceae) from Ivory Coast. **Journal of Essential Oil-Bearing PlaNts**, v. 17, n. 4, p. 607-616, 2014.

VEIGA-JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas Medicinais: Cura segura? **Quimica Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528. 2008.

VIANA, L. C. **Uso da espectroscopia no infravermelho próximo para predição de propriedades tecnológicas da madeira de *Eucalyptus***. 2008. 120 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Mestrado em Engenharia Florestal, Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2008.

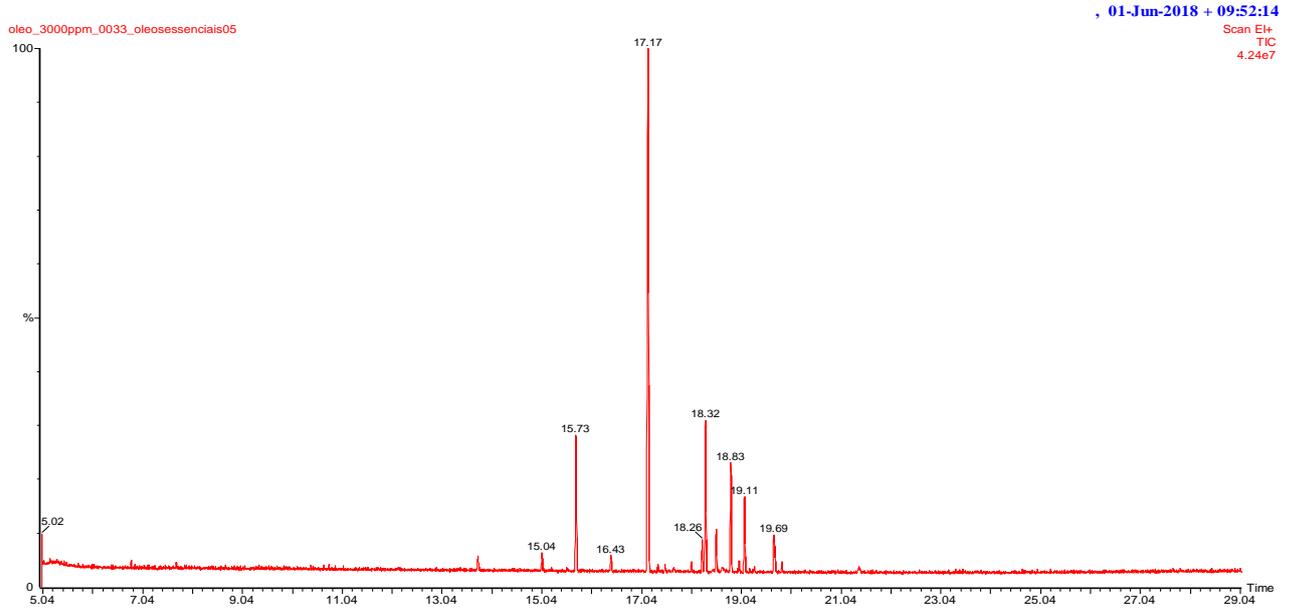
VIDAL, C. S.; MARTINS, A. O. B. P. B.; SILVA, A. A.; OLIVEIRA, M. R. C.; RIBEIRO-FILHO, J. ALBUQUERQUE, T. R.; COUTINHO, H. D. M.; ALMEIDA, J. R. G. S.;

- QUINTANS, L. J. Jr.; MENEZES, I. R. A. Gastroprotective effect and mechanism of action of *Croton rhamnifolioides* essential oil in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 89, p. 47-55, 2017.
- VILEGAS, J. H. Y. **Técnicas modernas de extração e de análise cromatográfica aplicadas ao controle de qualidade de plantas medicinais brasileiras**. 1997. 150 f. Tese (livre docência) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1997.
- VUNDA, S. L. L.; SAUTER, I. P.; CIBULSKI, S. P.; ROEHE, P. M.; BORDIGNON, S. A. L.; ROTT, M. B.; APEL, M. A; VON, P. G. L. Chemical composition and amoebicidal activity of *Croton pallidulus*, *Croton ericoides*, and *Croton isabelli* (Euphorbiaceae) essential oils. **Parasitology research**, v. 111, n. 3, p. 961-6, 2012.
- WASICKY, R. **Curso de análise cromatográfica em camada delgada**. 1987. 104 f. Monografia (didática) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1987.
- WEBSTER, G.L. Synopsis of *Croton* and *Phyllanthus* (Euphorbiaceae) in Western Tropical Mexico. **Contributions from the University of Michigan Herbarium** 23: 353-388. 2001.
- WOLD, S.; SJÖSTRÖM, M. Chemometrics, present and future success, **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, Amsterdam, v.44, p. 3-14, 1988.
- XIMENES, R. M.; NOGUEIRA, L. M.; RODRIGUES, N. M.; JORGE, T. J. B.; SANTOS, S. M.; MAGALHÃES, L. P. M.; SILVA, M. R.; VIANA, G. S. B.; ARAUJO, R. M.; SENA, K. X. F. R. et al. Antinociceptive and wound healing activities of *Croton adamantinus* Muell. Arg. essential oil. **Journal of Natural Medicines**, v. 67, n. 4, p. 758-765, 2013.

## **APÊNDICES**

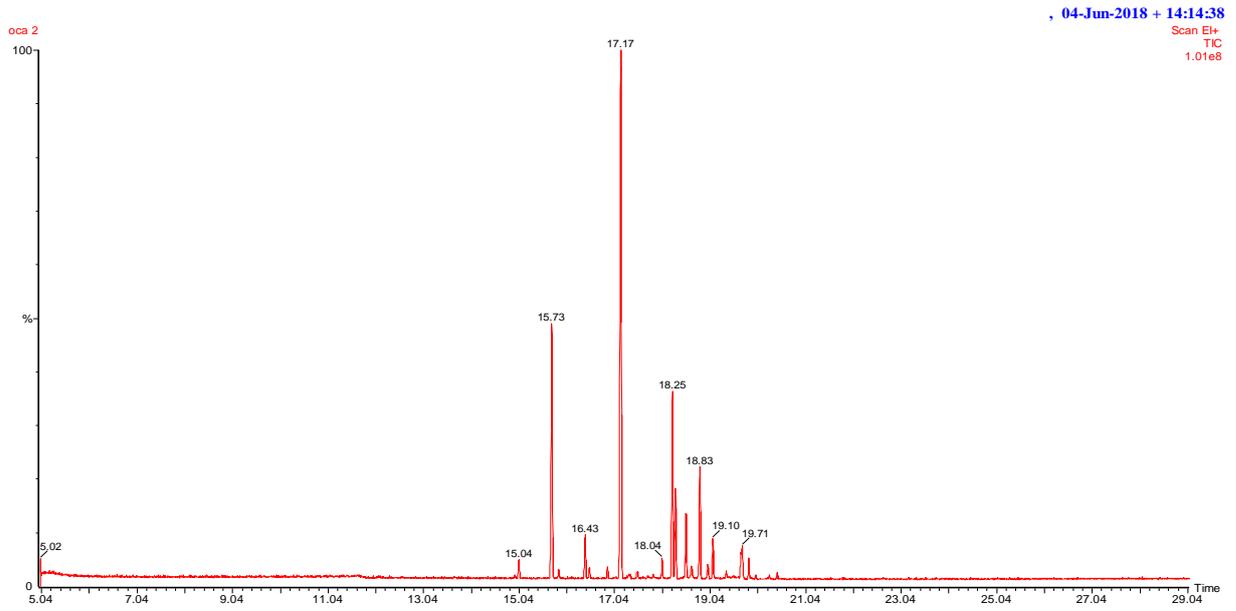
### APÊNDICE A: CROMATOGRAMAS

#### APÊNDICE A.1: Cromatograma CG/EM da amostra OCA1



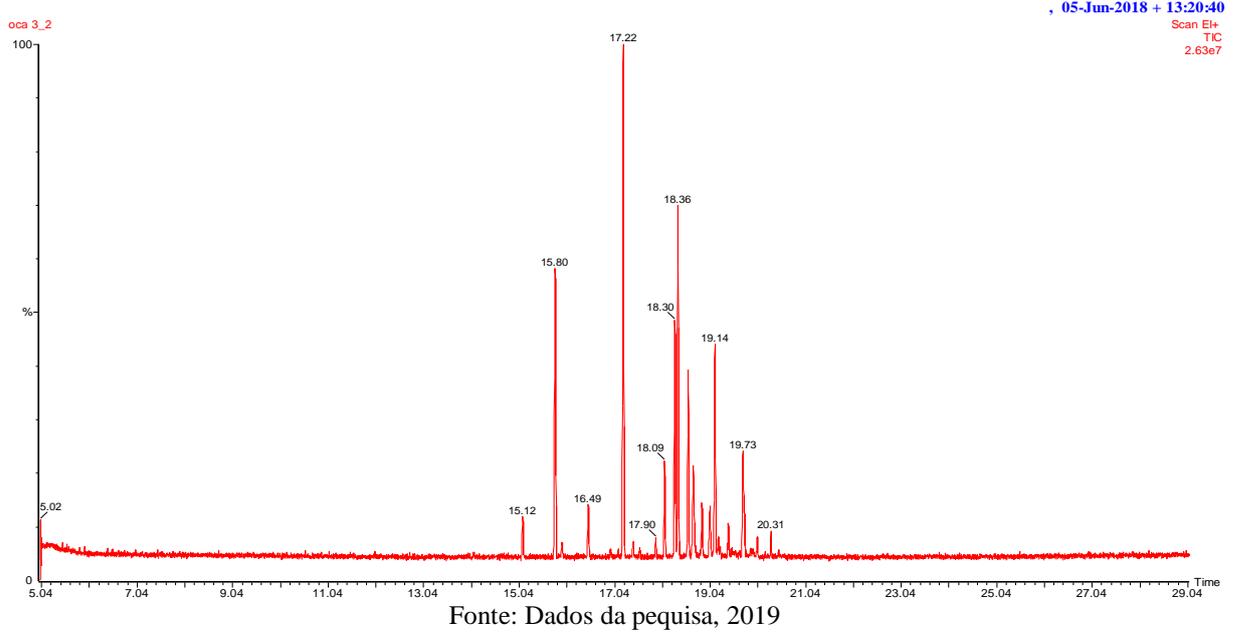
Fonte: Dados da pesquisa, 2019

#### APÊNDICE A.2: Cromatograma CG/EM da amostra OCA2

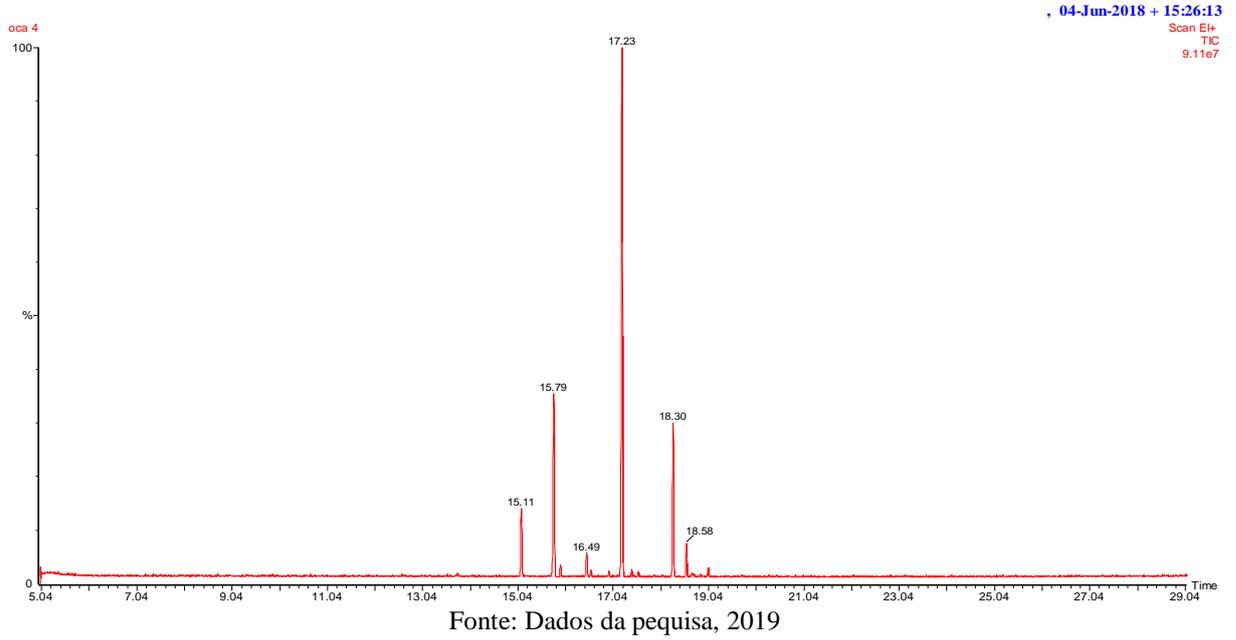


Fonte: Dados da pesquisa, 2019

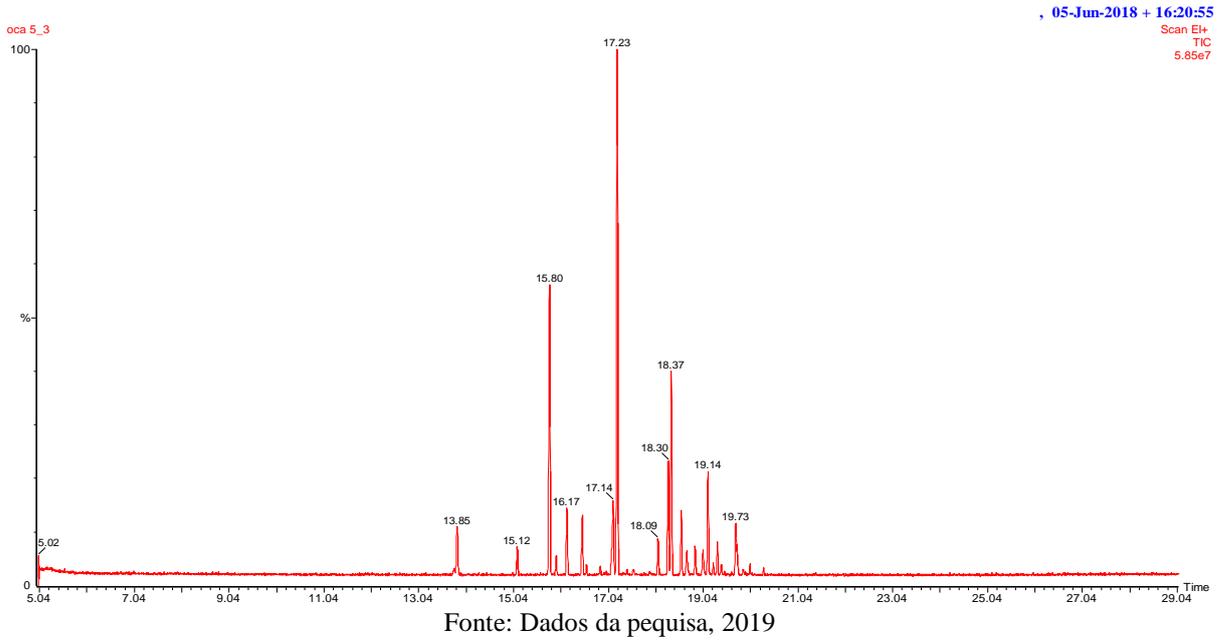
### APÊNDICE A.3: Cromatograma CG/EM da amostra OCA3



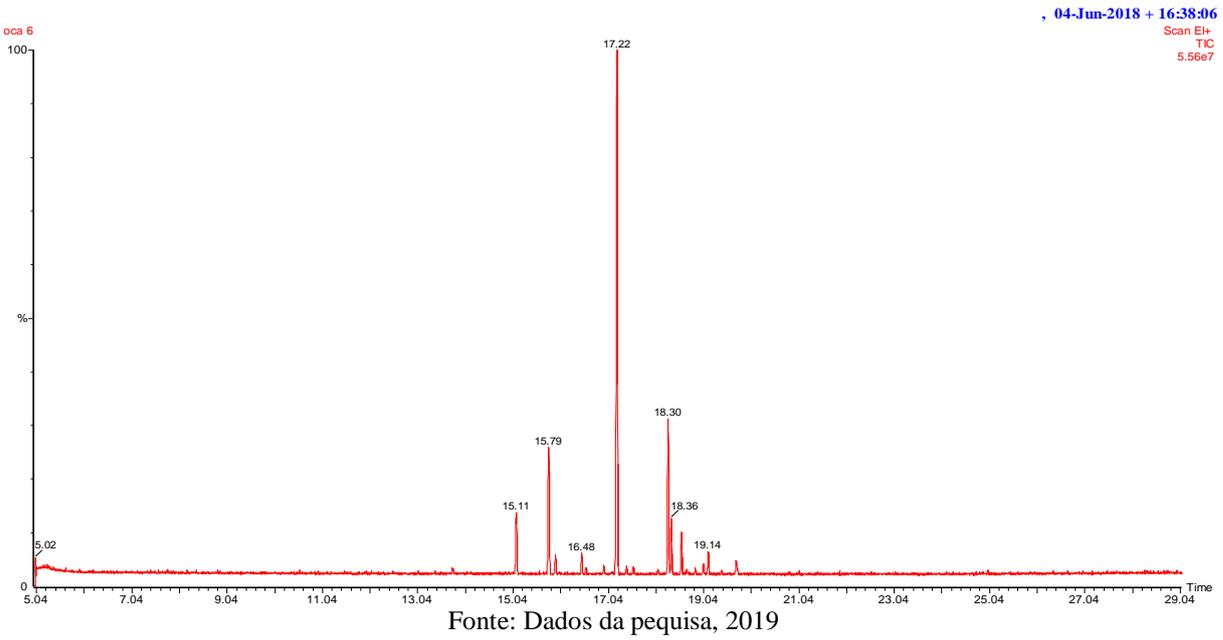
### APÊNDICE A.4: Cromatograma CG/EM da amostra OCA4



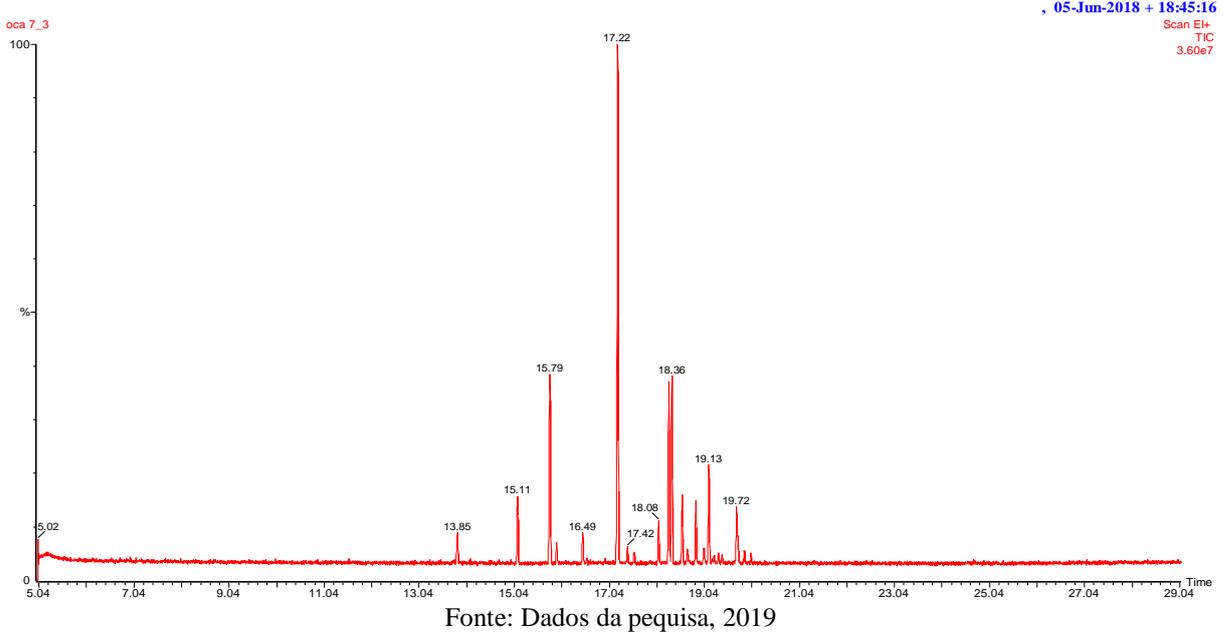
### APÊNDICE A.5: Cromatograma CG/EM da amostra OCA5



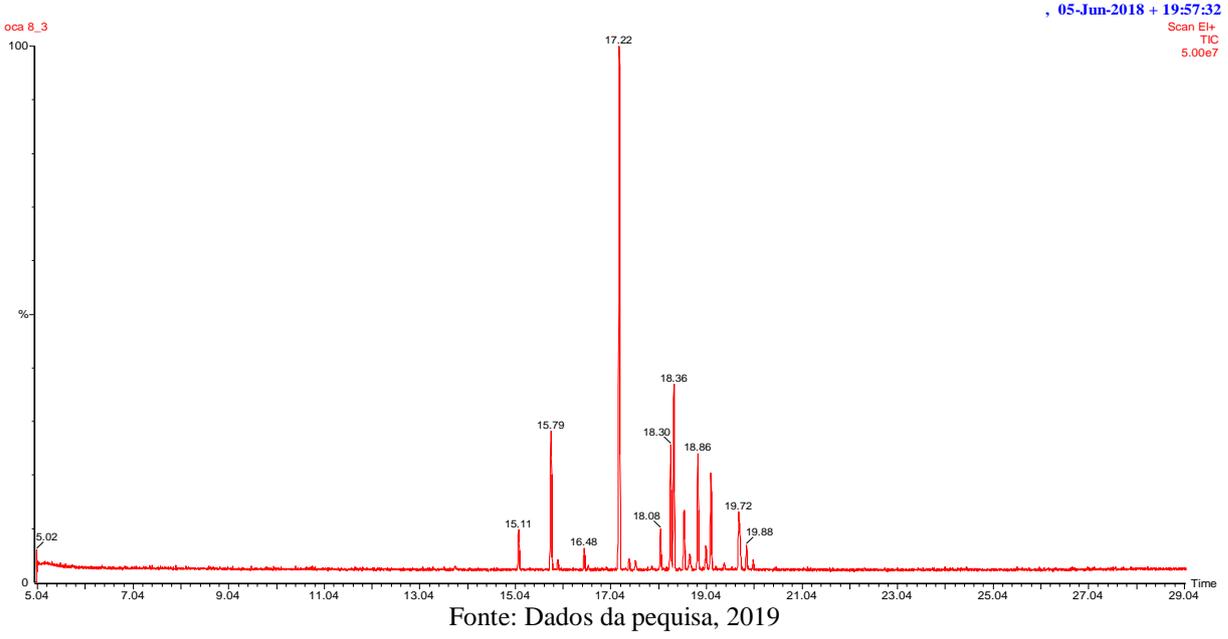
### APÊNDICE A.6: Cromatograma CG/EM da amostra OCA6



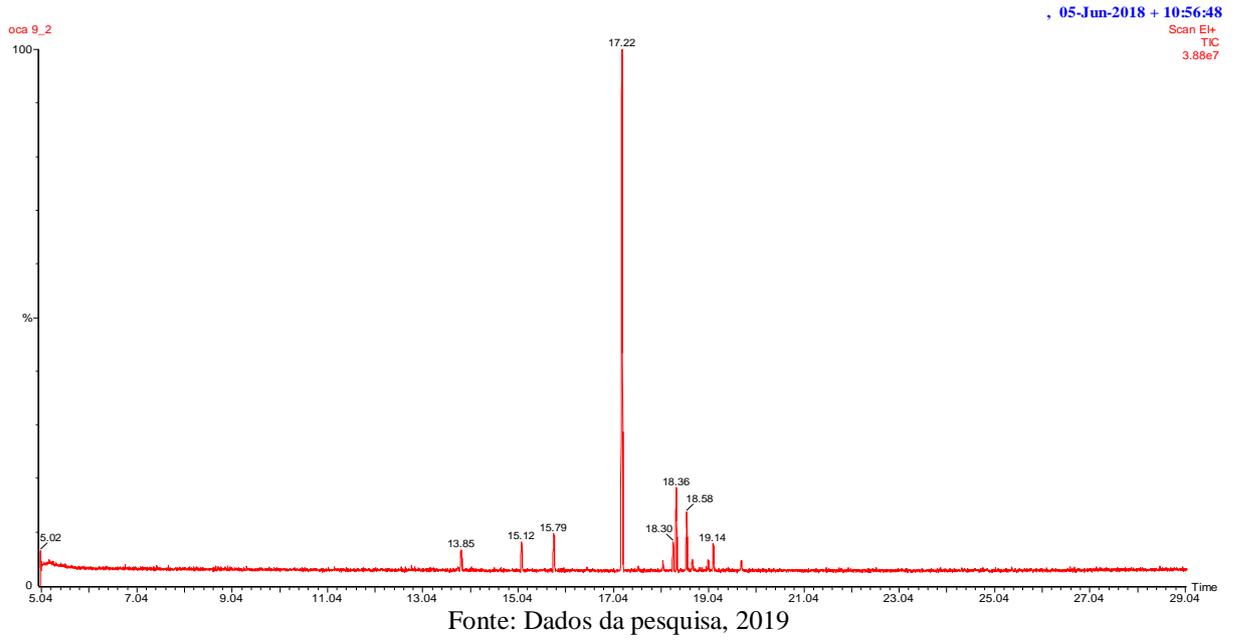
### APÊNDICE A.7: Cromatograma CG/EM da amostra OCA7



### APÊNDICE A.8: Cromatograma CG/EM da amostra OCA8

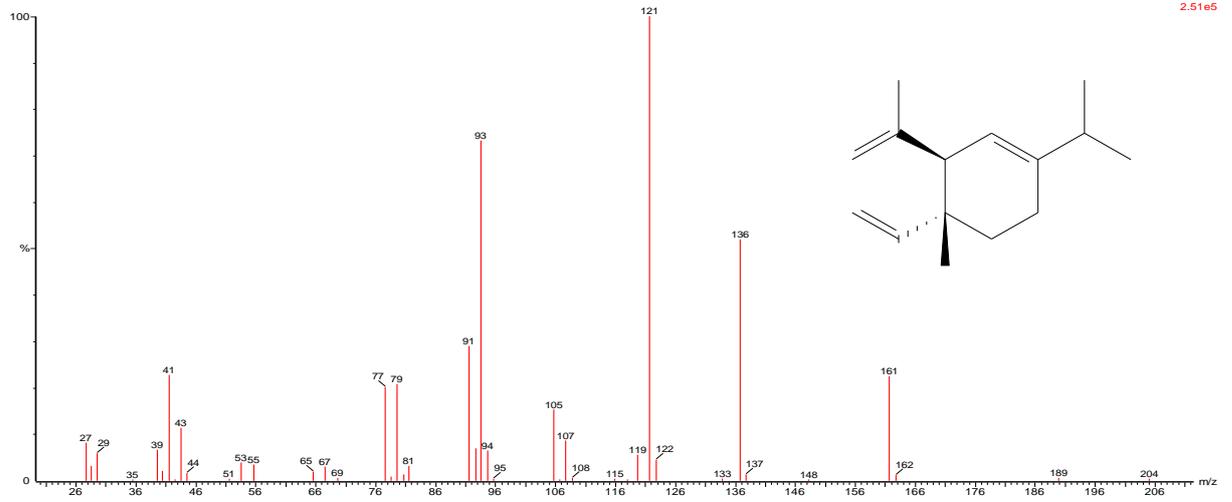


### APÊNDICE A.9: Cromatograma CG/EM da amostra OCA9

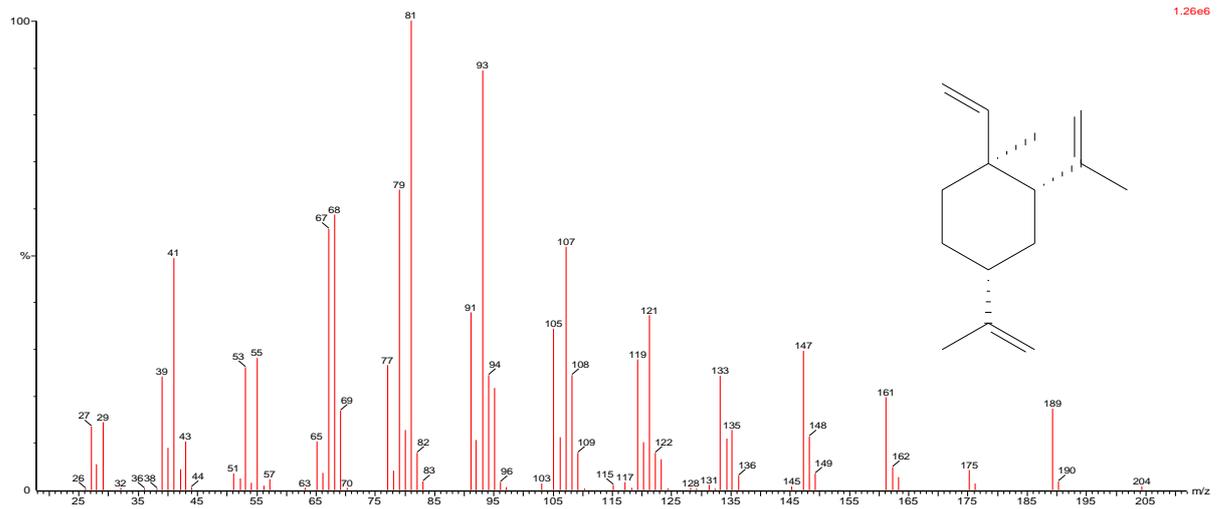


## APÊNDICE B: ESPECTROS DE MASSAS

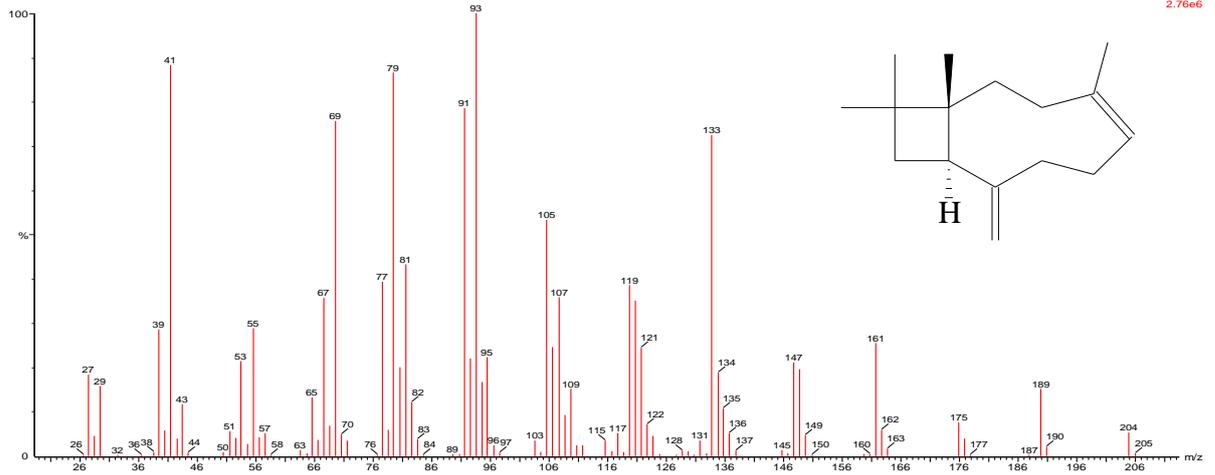
### APÊNDICE B.1: Espectro de massas do $\delta$ -Elemeno (C1)



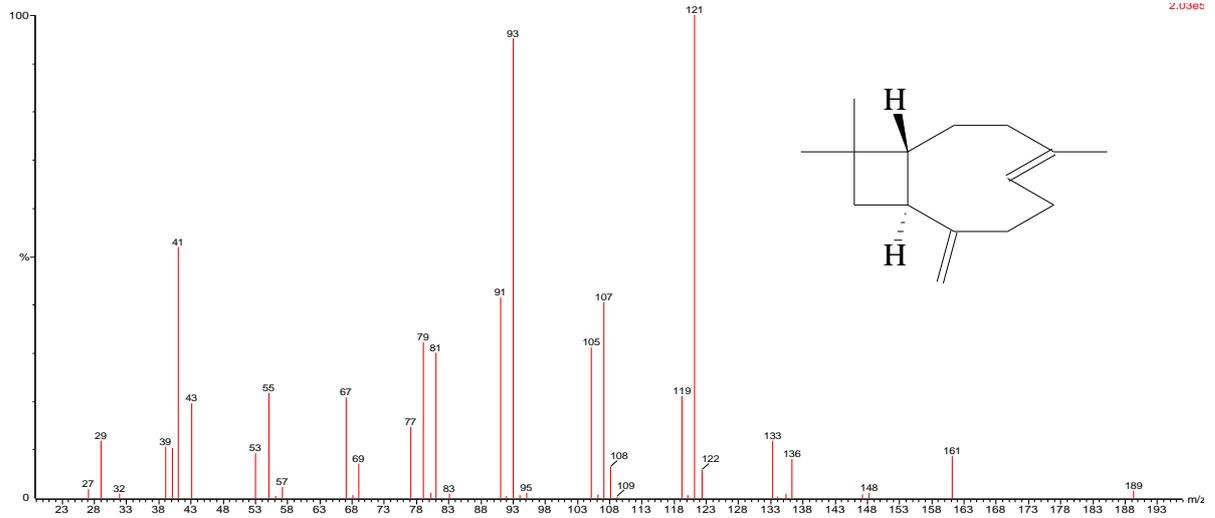
### APÊNDICE B.2: Espectro de massas do $\beta$ -Elemeno (C2)



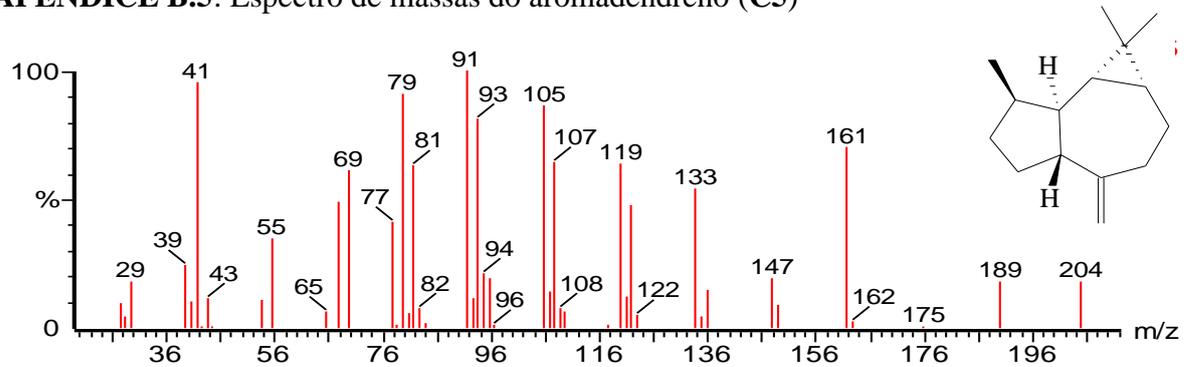
**APÊNDICE B.3: Espectro de massas do (Z)-Cariofileno (C3)**



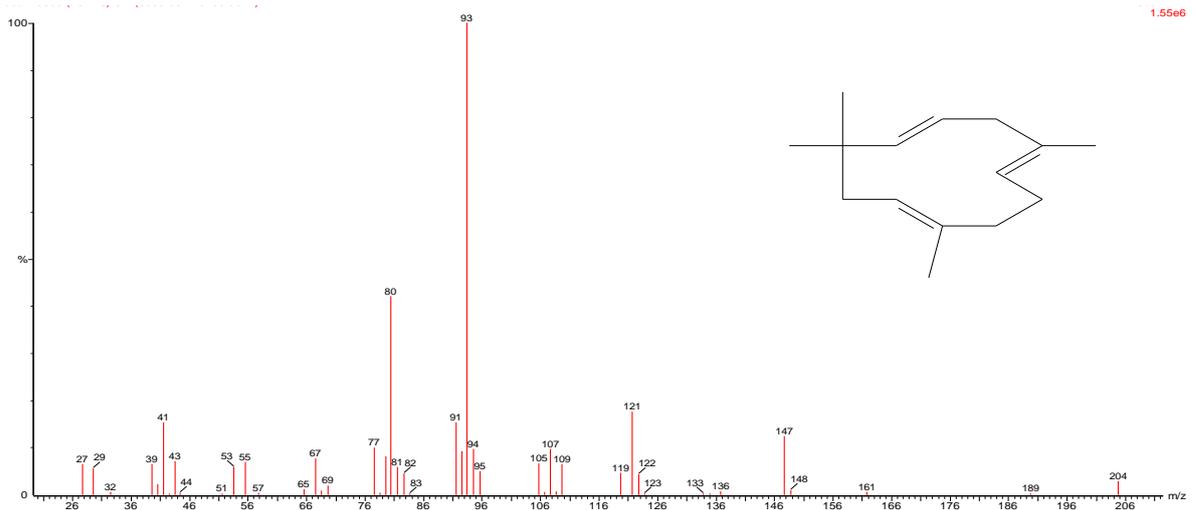
**APÊNDICE B.4: Espectro de massas do (E)-Cariofileno (C4)**



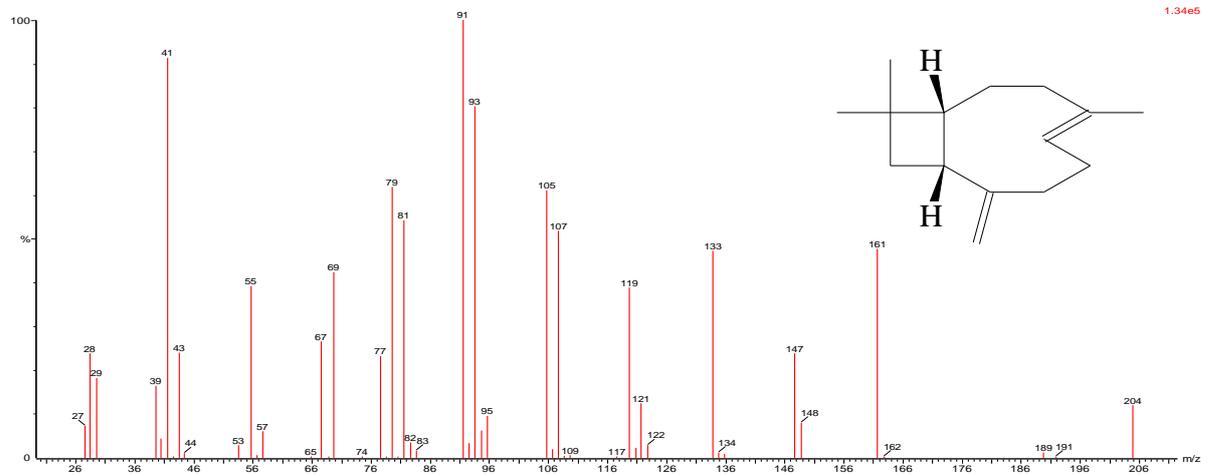
**APÊNDICE B.5: Espectro de massas do aromadendreno (C5)**



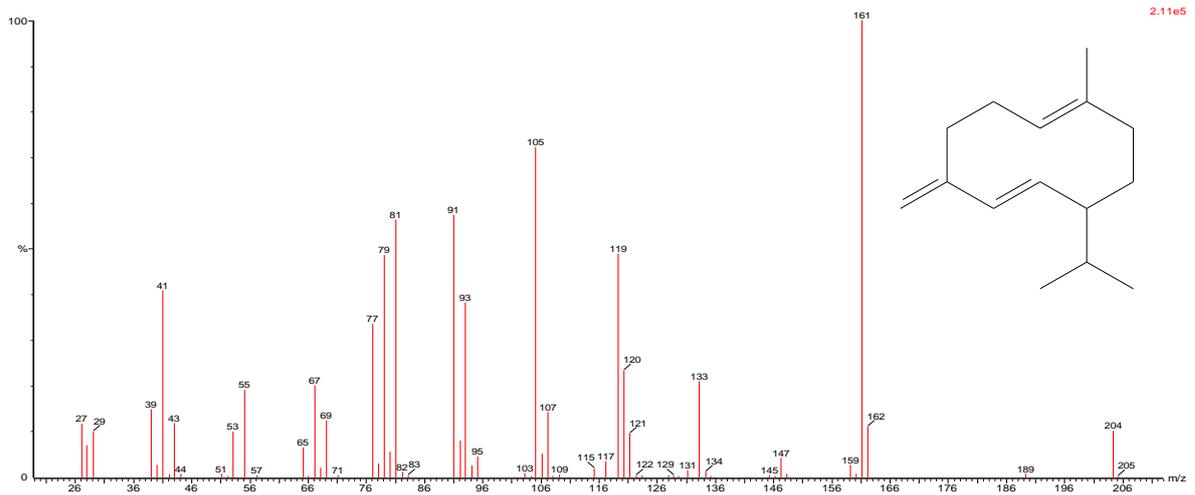
**APÊNDICE B.6:** Espectro de massas do  $\alpha$ -Humuleno (C6)



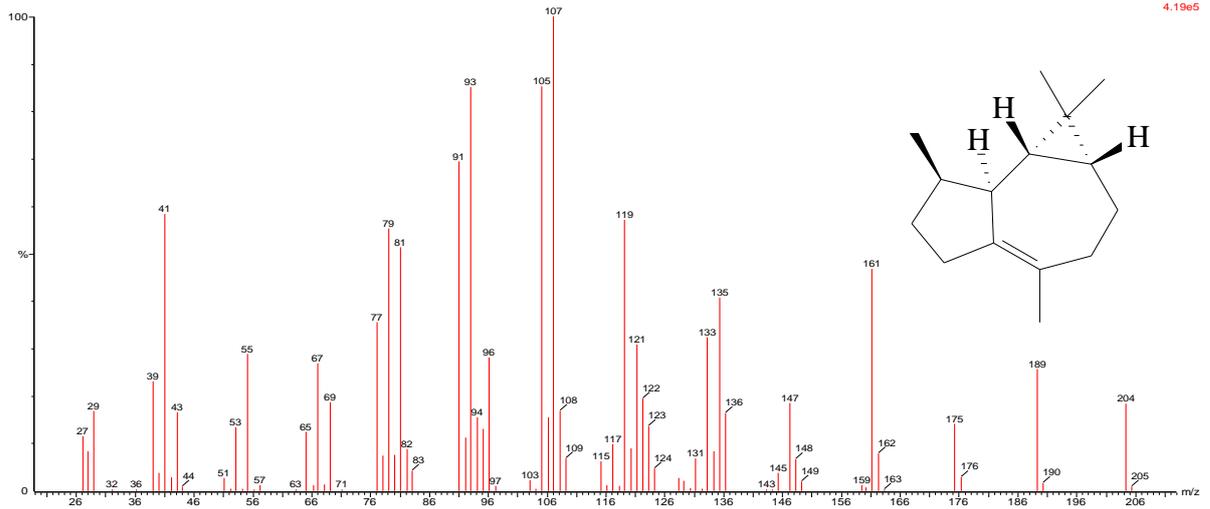
**APÊNDICE B.7:** Espectro de massas do 9-*epi*- $\beta$ -Cariofileno (C7)



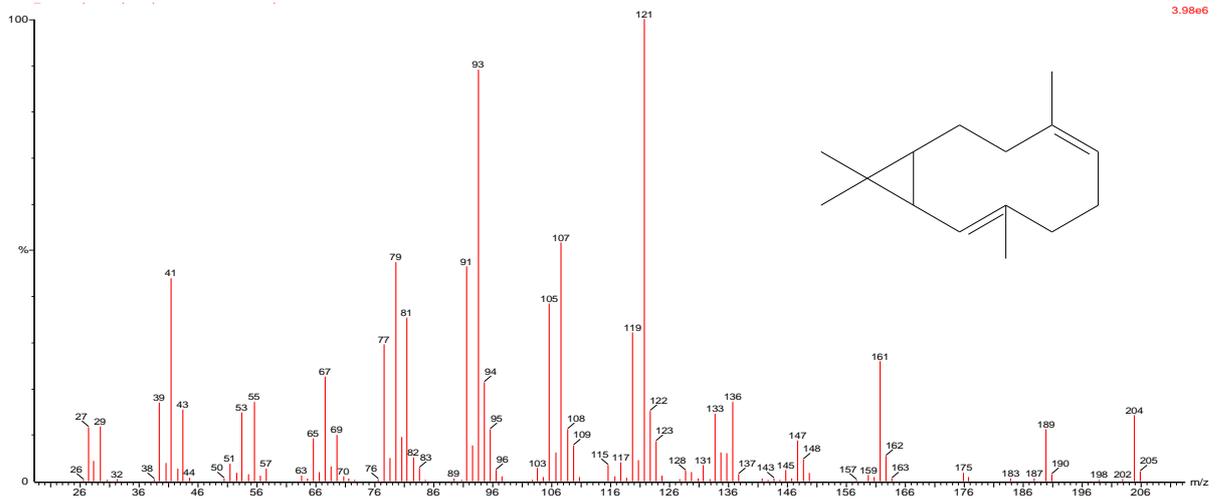
**APÊNDICE B.8:** Espectro de massas do germacreno-D (C8)



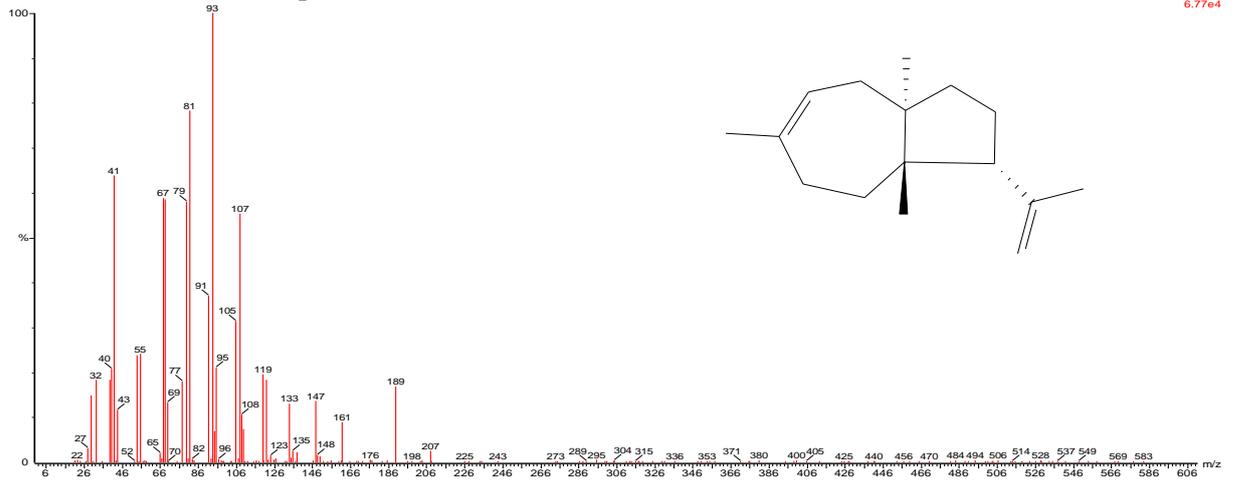
**APÊNDICE B.9: Espectro de massas do viridifloreo (C<sub>9</sub>)**



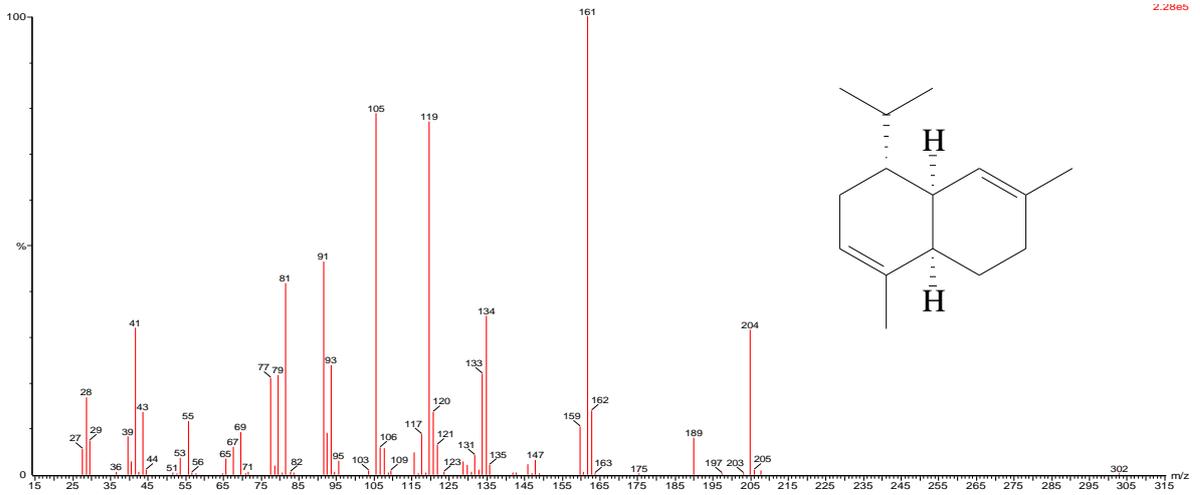
**APÊNDICE B.10: Espectro de massas do biclogermacreno (C<sub>9</sub>)**



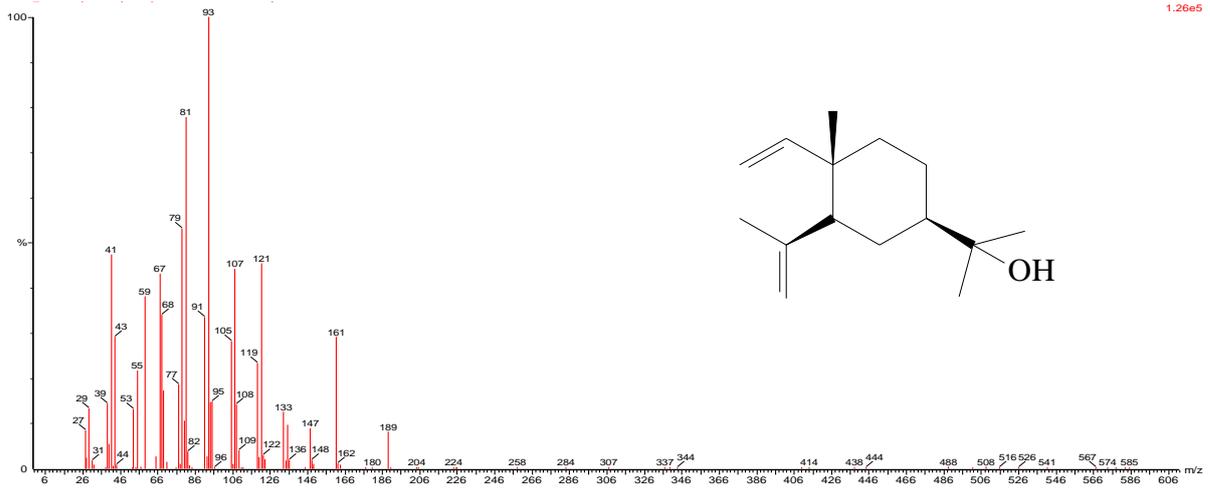
### APÊNDICE B.11: Espectro de massas do isodauceno (C11)



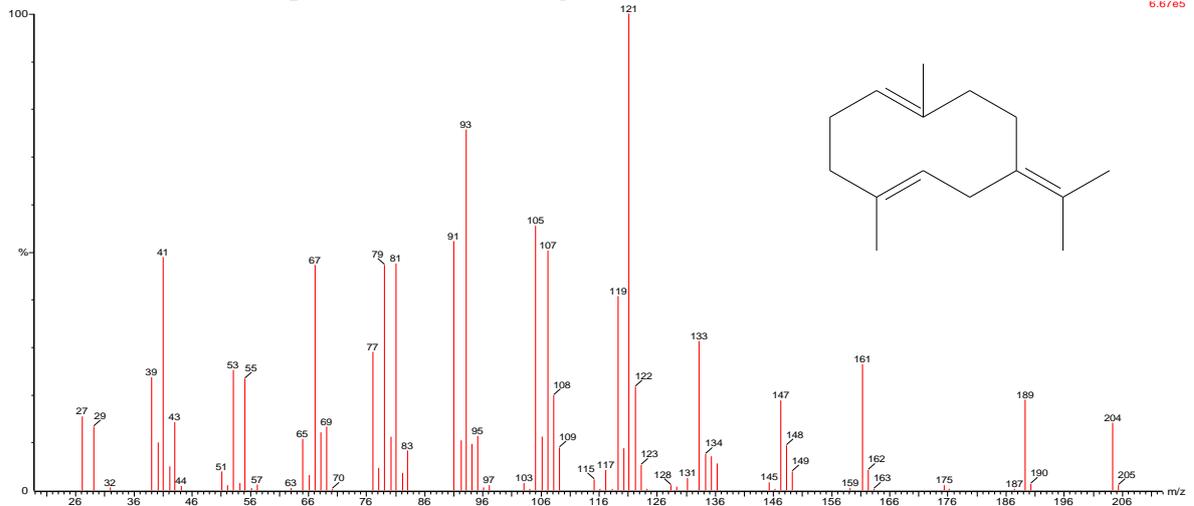
### APÊNDICE B.12: Espectro de massas do $\alpha$ -muuroлено (C12)



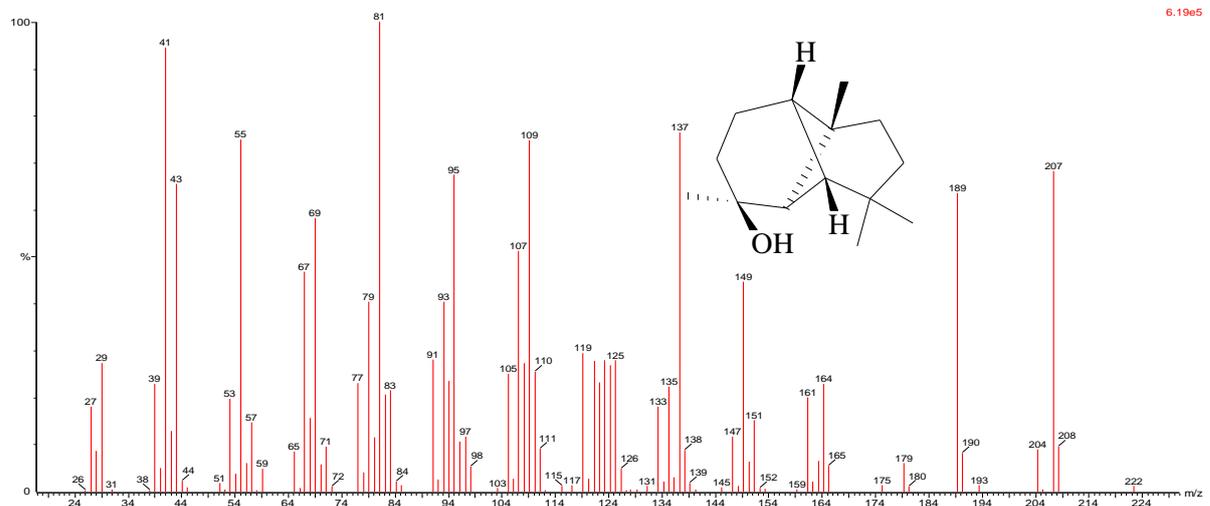
**APÊNDICE B.13: Espectro de massas do elemol (C13)**



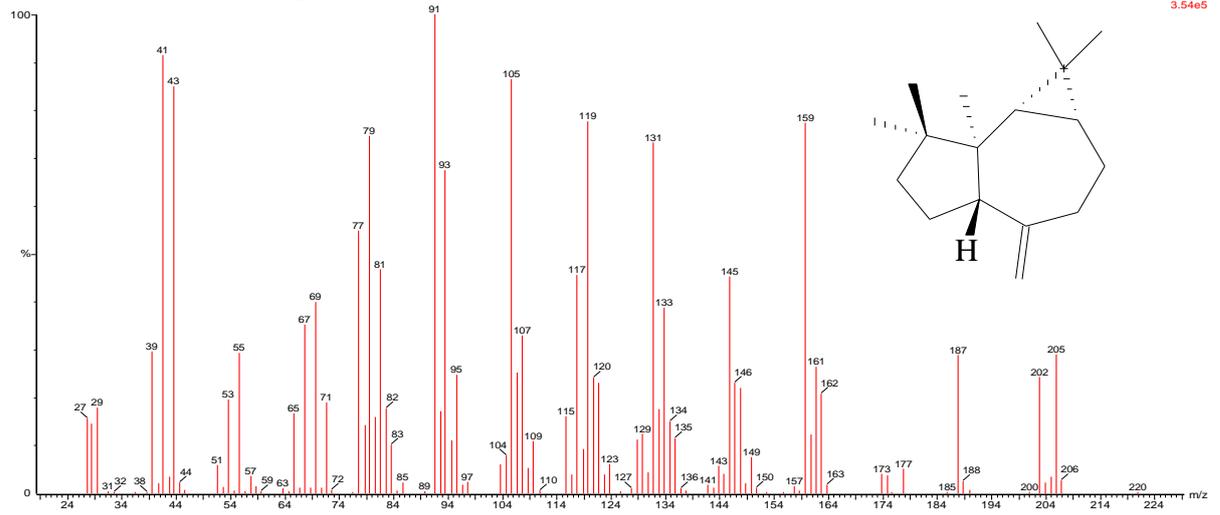
**APÊNDICE B.14: Espectro de massas do germacreno-B (C14)**



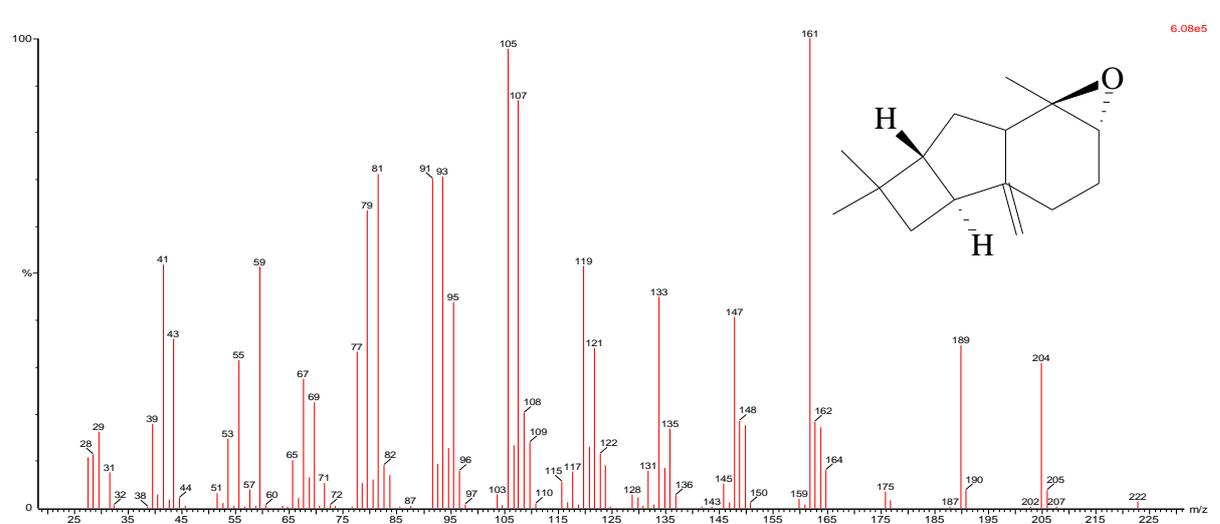
**APÊNDICE B.15: Espectro de massas do *epi*-Longipinanol (C15)**



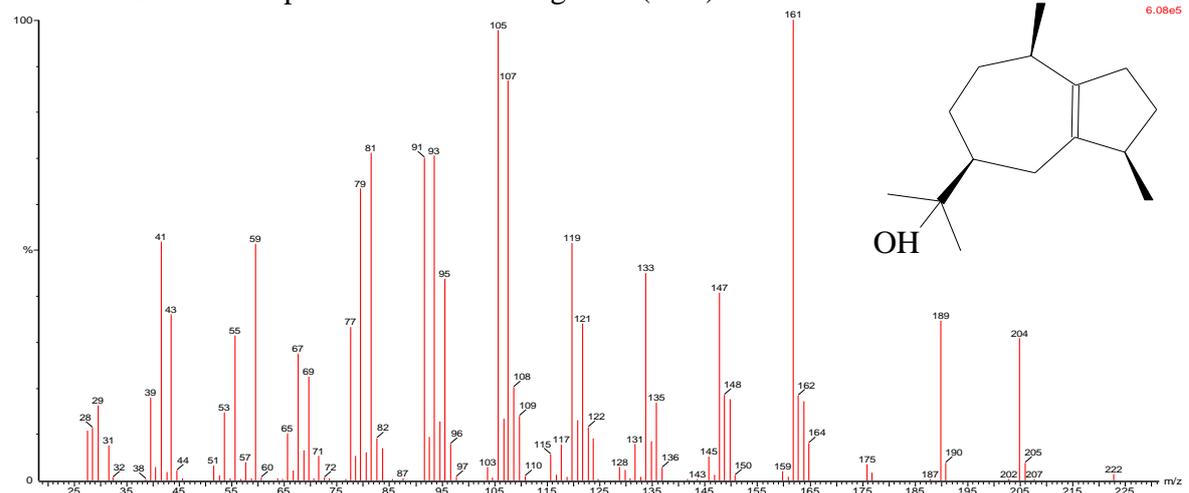
**APÊNDICE B.16:** Espectro de massas do espatulenol (C16)



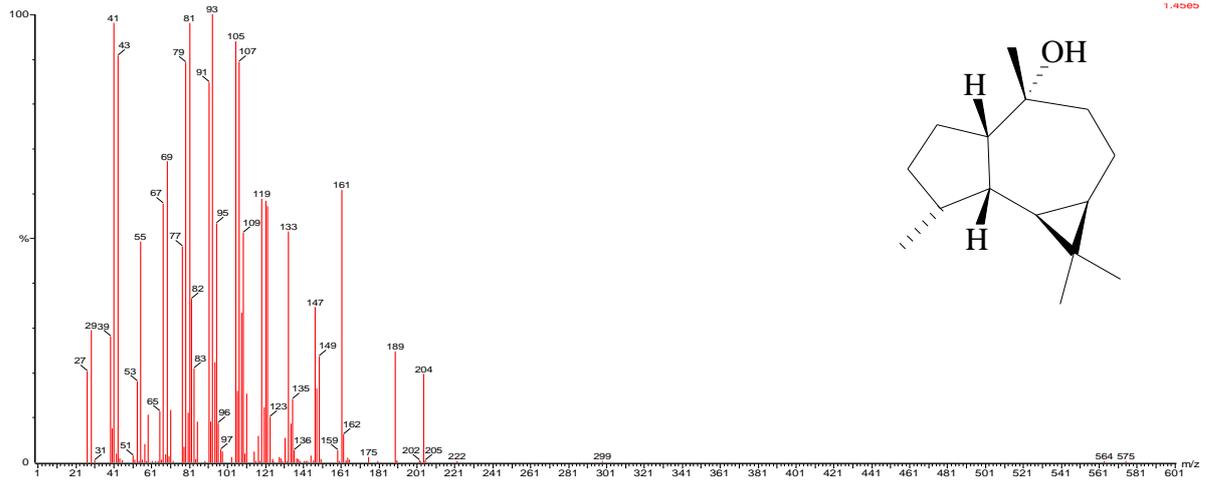
**APÊNDICE B.17:** Espectro de massas do óxido de cariofileno (C17)



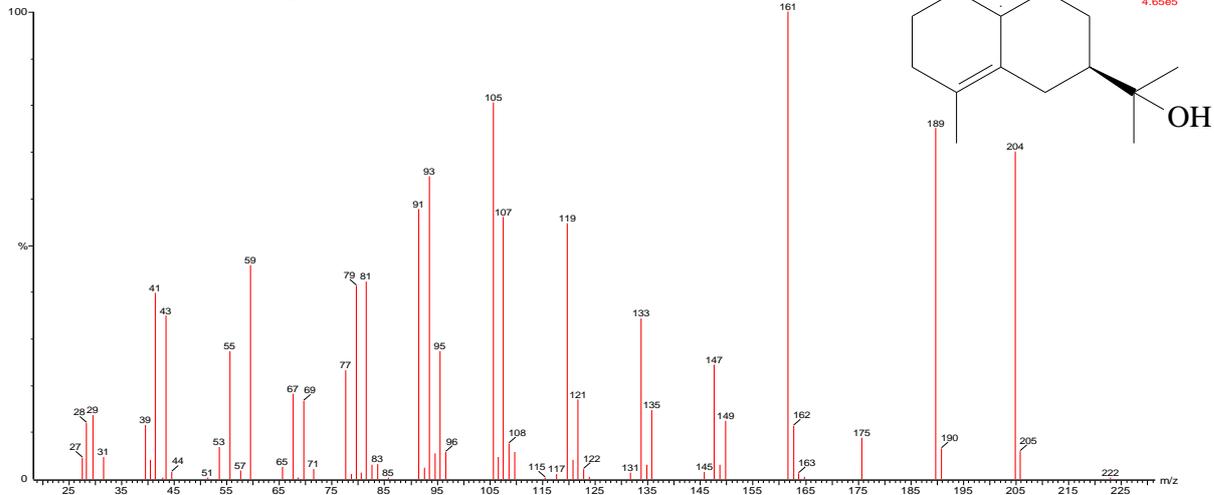
**APÊNDICE B.18** Espectro de massas do guaiol (C18)



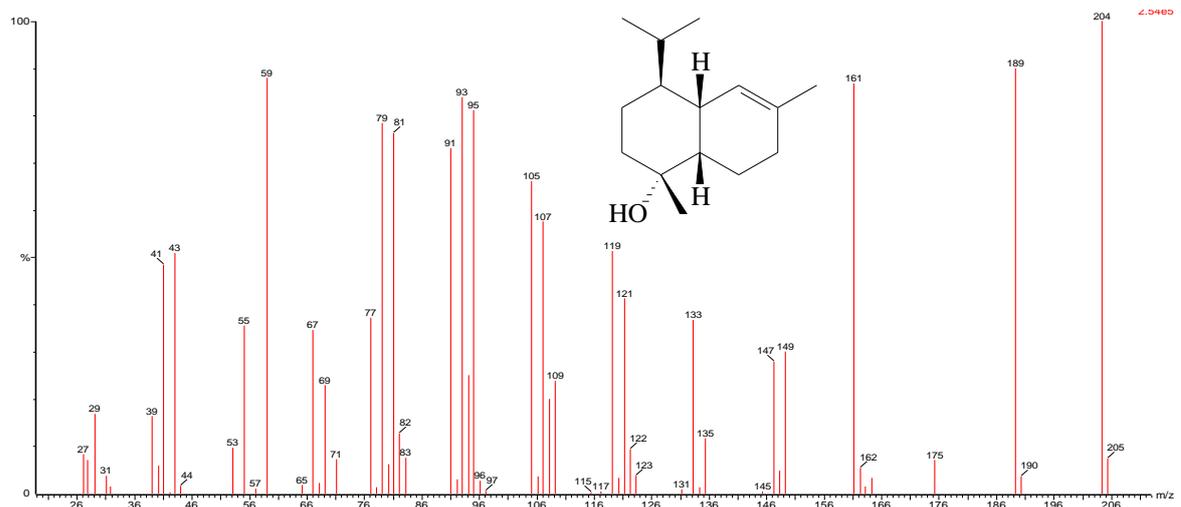
**APÊNDICE B.19:** Espectro de massas do ledol (C19)



**APÊNDICE B.20:** Espectro de massas do 10-*epi*- $\gamma$ -Eudesmol (C20)



**APÊNDICE B.21:** Espectro de massas do  $\alpha$ -muurolol (C21)



**APÊNDICE B.22: Espectro de massas do bulnesol (C22)**