



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



RAIANE DE BRITO SOUSA

**PROSPECÇÃO QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA
DAS FOLHAS E CAULES DE *Croton adamantinus* MÜLL. ARG.
(EUPHORBIACEAE).**

**CAMPINA GRANDE - PB
2022**

RAIANE DE BRITO SOUSA

**PROSPECÇÃO QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA
DAS FOLHAS E CAULES DE *Croton adamantinus* MÜLL. ARG. (EUPHORBIACEAE).**

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

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria da Conceição de Menezes Torres

**CAMPINA GRANDE - PB
2022**

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.

S725p Sousa, Raiane de Brito.
Prospecção química, atividade antioxidante e antimicrobiana das folhas e caules de *Croton adamantinus* Müll. Arg. (Euphorbiaceae). [manuscrito] / Raiane de Brito Sousa. - 2022.
105 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Química -) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia , 2023.

"Orientação : Profa. Dra. Maria da Conceição de Menezes Torres , Departamento de Química - CCT."

1. Atividade antimicrobiana. 2. Atividade antioxidante. 3. Flavonoides. 4. Plantas medicinais. I. Título

21. ed. CDD 615.321

RAIANE DE BRITO SOUSA

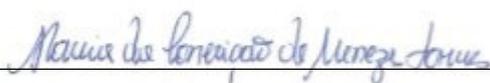
PROSPECÇÃO QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA DAS
FOLHAS E CAULES DE *Croton adamantinus* MÜLL. ARG. (EUPHORBIACEAE).

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

Área de concentração: Química Orgânica

Aprovada em: 20/12/2022.

BANCA EXAMINADORA



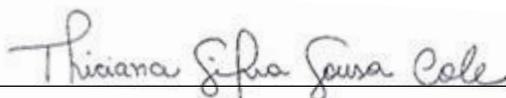
Prof^ª. Dr^ª. Maria da Conceição de Menezes Torres (Orientadora)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof^ª. Dr^ª. Yanna Carolina Ferreira Teles

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof^ª. Dr^ª. Thiciana Silva Sousa Cole

Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Aos meus pais e ao meu esposo, pela dedicação,
companheirismo e amizade, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me conceder sabedoria, discernimento e forças para seguir em frente e por me fazer acreditar que tudo é possível.

Aos meus familiares, minha mãe Raimunda que sempre me incentivou a estudar e sempre torceu pelas minhas conquistas e que em todos os momentos me apoia e faz tudo que pode por mim, ao meu pai, Luzimar, que mesmo sem entender o que eu estudo ou faço, me apoia, obrigada mãe e pai pelos ensinamentos, amor, carinho e incentivos em todos os dias.

Ao meu esposo Bernardo por toda sua dedicação, amor e apoio ao longo do mestrado e da vida.

A minha orientadora, a professora Maria da Conceição Menezes pelas leituras sugeridas ao longo dessa orientação, pela dedicação, atenção e principalmente pelos momentos de aprendizagem.

Aos amigos, em especial a Eloiza e Mateus, por toda ajuda ao longo da pesquisa e apoio quando precisei, agradeço também a Milena, Davi e em especial ao Jessé e a Ma. Kilma, por toda ajuda e auxílio no laboratório de microbiologia, concretizando a realização da atividade antimicrobiana. Agradeço também ao Joseilton, Tiago Silva, e aos demais colegas de forma geral da turma pelos momentos de amizade e apoio que me acompanharam ao longo dessa caminhada.

Ao o Laboratório de química analítica e quimiometria da Universidade Estadual da Paraíba (LQAQ-UEPB), em especial ao professor Dr. Germano Veras e ao Dr. Felipe Hugo e aos demais membros.

Ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise – LMCA da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sob orientação do professor Dr. Yuri Nascimento, ao doutorando Thalisson Souza e aos demais membros.

Enfim a todos (as) que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Aos professores da banca examinadora da dissertação, Dr^a. Yanna Teles e Dr^a. Thiciana Silva Sousa Cole pelas contribuições que enriqueceram minha pesquisa. Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba (PPGQ-UEPB), pelo ensino proporcionando ao longo desses quase 2 anos, que contribuíram por meio das disciplinas e debates, para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores do PPGQ-UEPB, que contribuíram ao longo desses meses, por meio das disciplinas e debates, para o desenvolvimento desta pesquisa. As professoras Dr^a.

Yanna Teles e a Dr^a. Jacqueline Silva pelas contribuições na banca de qualificação que enriqueceram minha pesquisa. Aos demais funcionários da UEPB, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) e Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (FAPESQ).

RESUMO

Croton adamantinus MÜLL. ARG, conhecida popularmente como carrasco e velame-bravo, é usada na medicina tradicional para cicatrização, problemas gastrointestinais e hepáticos, no entanto, não há estudos na literatura sobre sua composição química, nem atividade biológica realizada com o extrato das folhas e caules. Assim, teve-se como objetivo realizar o estudo fitoquímico e investigar a atividade antimicrobiana e antioxidante de *C. adamantinus*. Os extratos etanólicos das folhas e caules (EEF-CA e EEC-CA) e as frações (EEF-F2, EEF-F3, EEF-F4 e EEF-F5) e (EEC-F2, EEC-F3, EEC-F4 e EEC-F5) foram submetidas ao screening fitoquímico, e a análise fitoquímica qualitativa por Cromatografia líquida acoplada a Espectrometria de Massas por Ionização por Eletrospray com Analisador do tipo "Time of Fly" (CL-EM-ESI-TOF). A avaliação da atividade antimicrobiana foi realizada pelo método difusão em ágar. E a avaliação da atividade antioxidante foi realizada através de espectrofotômetro UV-Vis, sendo utilizado os métodos DPPH e quelação de metais. A partir da análise do screening fitoquímico determinou-se a presença de flavonoides, alcaloides e outros. Esse resultado foi corroborado na análise do CL-EM-ESI-TOF que mostrou a presença de flavonoides, permitindo a identificação dos possíveis compostos: isômeros de apigenina 7-O-glucosídeo ou luteolina-8-C-ramnosídeo, isovitexina (apigenina 6-c-glucosídeo), hidroxifeniletíl-cafeoil-glucopiranosídeo, nagilactona E, entre outros. No estudo *in vitro* da atividade antimicrobiana pela difusão em ágar as frações EEF-F1, EEF-F3, EEC-F2 e EEC-F3 apresentaram zonas de inibição contra *S. aureus* ($9\pm 0,00$; $9\pm 0,00$; $9\pm 0,00$ e $9\pm 0,00$ mm) respectivamente, e as frações EEF-F2 e EEF-F3 apresentaram inibição contra *E. coli* ($9\pm 0,00$ e $10\pm 0,00$ mm). Já para a cepa fúngica *C. tropicali* as frações EEF-F1, EEF-F2 e EEC-F2 mostraram-se ativas com inibição de $6\pm 0,00$; $9,66\pm 0,57$ e $9,66\pm 0,57$ mm. Tanto os extratos como as frações polares exibiram potencial antioxidante frente aos métodos testados. Portanto, este é o primeiro estudo que relata a identificação de constituintes químicos para extratos da espécie *C. adamantinus*, e mostra a importância do método de desrepliação na identificação de compostos conhecidos.

Palavras-Chave: *Croton*. Atividade Antimicrobiana. Atividade Antioxidante. Flavonoides.

ABSTRACT

Croton adamantinus MÜLL. ARG, also known as “carrasco” and “velame-bravo”, it is a plant used by Brazilian traditional medicine to improve the healing process and treat digestive and liver problems, however there is no study about its chemical composition neither biological activity using extract of leaves or stems. Thus, this research aimed to carry out a *C. adamantinus* phytochemical study and investigation on its antimicrobial and antioxidant activity. The stems and leaves' ethanolic extracts (EEF-CA e EEC-CA) and the fractions (EEF-F2, EEF-F3, EEF-F4 e EEF-F5) and (EEC-F2, EEC-F3, EEC-F4 e EEC-F5) were submitted to phytochemical screening and phytochemical analysis by Liquid chromatography coupled to Eletrospray Ionization Mass Spectrometry with “Time of Fly” type analyzer (CL-EM-ESI-TOF). The antimicrobial activity evaluation was carried out by the agar diffusion method. And the antioxidant activity was evaluated by through UV-Vis spectrophotometer by DPPH and metal chelation methods. Based on the analysis of the phytochemical screening, the presence of flavonoids, alkaloids and others was determined. This result was reaffirmed in the CL-EM-ESI-TOF analysis, which showed the presence of flavonoids, allowing the identification of possible compounds: isomers of apigenin 7-O-glucoside or luteolin-8-C-rhamnoside, isovitexin (apigenin 6- c-glucoside), hydroxyphenylethyl-caffeoyl-glucopyranoside, nagylactone E, among others. In the *in vitro* study of antimicrobial activity by agar diffusion, the EEF-F1, EEF-F3, EEC-F2 and EEC-F3 fractions showed zones of inhibition against *S. aureus* ($9\pm 0,00$; $9\pm 0,00$; $9\pm 0,00$ and $9\pm 0,00$ mm) respectively, and the EEF-F2 and EEF-F3 fractions showed inhibition against *E. coli* ($9\pm 0,00$ e $10\pm 0,00$ mm). As for fungal strain *C. tropicali*, the EEF-F1, EEF-F2 and EEC-F2 fractions were active with an inhibition of $6\pm 0,00$; $9,66\pm 0,57$ e $9,66\pm 0,57$ mm. Both the extracts and the polar fractions showed antioxidant potential with the tested methods. Therefore, this is the first study that reports the identification of chemical constituents for extracts of the species *C. adamantinus*, and it shows the importance of the dereplication method in the identification of known compounds.

Keywords: *Croton*. Antimicrobial Activity. Antioxidant Activity. Flavonoids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diterpenoides do tipo clerodano do gênero <i>Croton</i>	33
Figura 2 - Diterpenoides do tipo halimano do gênero <i>Croton</i>	40
Figura 3 - Diterpenoides do tipo tigliano do gênero <i>Croton</i>	44
Figura 4 - Diterpenoides do tipo abietano do gênero <i>Croton</i>	47
Figura 5 - Diterpenoides do tipo caurano do gênero <i>Croton</i>	50
Figura 6 - Diterpenoides do tipo labdano do gênero <i>Croton</i>	52
Figura 7 - Diterpenoides do tipo isopimarano do gênero <i>Croton</i>	54
Figura 8 - Diterpenoides de outras classes do gênero <i>Croton</i>	56
Figura 9 - Flavonoides isolados do gênero <i>Croton</i>	58
Figura 10 - Alcaloides isolados do gênero <i>Croton</i>	60
Figura 11 - Compostos de outras classes isolados do gênero <i>Croton</i>	62
Figura 12 - Espécime de <i>Croton adamantinus</i> Müll. Arg. (Euphorbiaceae).....	66
Figura 13 - Cromatograma de pico base obtido por CL-EM do EEF-F2 (a), EEF-F3 (b), EEF-F4 (c) e EEF-F5 (d).	79
Figura 14 – Cromatograma de pico base obtido por CL-EM do EEC-F2 (a), EEC-F3 (b), EEC-F4 (c), EEC-F5 (d) e EEC-CA (e).	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Uso etnomedicinal, nome popular e atividades biológicas do gênero <i>Croton</i> L. encontradas nos últimos 5 anos (2017-2021).	18
Tabela 2 - Diterpenos do tipo clerodano isoladas de espécies de <i>Croton</i>	37
Tabela 3 - Diterpenos do tipo halimano isolados de espécies de <i>Croton</i>	42
Tabela 4 - Diterpenos do tipo tigliano isoladas de espécies de <i>Croton</i>	45
Tabela 5 - Diterpenos do tipo abietano isoladas de espécies de <i>Croton</i>	48
Tabela 6 - Diterpenos do tipo caurano isoladas de espécies de <i>Croton</i>	50
Tabela 7 - Diterpenos do tipo clerodano isoladas de espécies de <i>Croton</i>	53
Tabela 8 - Diterpenoides do tipo isopimarano isoladas de espécies de <i>Croton</i>	55
Tabela 9 - Diterpenoides de outras classes isoladas de espécies de <i>Croton</i>	56
Tabela 10 - Flavonoides isolados do gênero <i>Croton</i>	59
Tabela 11 - Alcaloides isolados de espécies de <i>Croton</i>	61
Tabela 12 - Diterpenos do tipo clerodano isolados de espécies de <i>Croton</i>	63
Tabela 13 - Massas das frações obtidas do extrato das folhas e caules através da coluna cromatográfica	68
Tabela 14 - Testes fitoquímicos para identificação das principais classes de metabólitos secundários do extrato das folhas e caules de <i>C. adamantinus</i>	68
Tabela 15 - Classes de metabólitos secundários analisados nos extratos de <i>C. adamantinus</i> . 76	
Tabela 16 - Identificação dos compostos por CL-EM-ESI-TOF, em modo iônico negativo a partir da fração metanólica das folhas (EEF-F5) <i>C. adamantinus</i> e outras frações polares (EEF-F2, EEF-F3 e EEF-F4)	81
Tabela 17 - Identificação dos compostos por CL-EM-ESI-TOF, em modo iônico negativo a partir do extrato etanólico dos caules (EEC-CA) <i>C. adamantinus</i> e as suas frações polares (EEC-F2, EEC-F3, EEC-F4 e EEC-F5).	83
Tabela 18 - Atividade antimicrobiana do extrato etanólico bruto e frações de folhas e caules de <i>C. adamantinus</i> utilizando o método antimicrobiano difusão em ágar.	84
Tabela 19 - Análise do potencial antioxidante do extrato e frações polares das folhas e caules de <i>C. adamantinus</i> na concentração de 1 mg/mL	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de etila
BPC	Cromatograma de pico de base
CL-EM-ESI-TOF	Cromatografia líquida acoplada a Espectrometria de Massas com ionização por eletrospray
DCM	Diclorometano
DMAPP	Difosfato de Dimetilalila
DMSO	Dimetilsulfóxido
EEF-CA	Extrato etanólico das folhas de <i>Croton adamantinus</i>
EEC-CA	Extrato etanólico do caule de <i>Croton adamantinus</i>
EEF-F1	Fração Hexânica das folhas
EEF-F2	Fração Diclorometano
EEF-F3	Fração Acetato de Etila
EEF-F4	Fração AcOEt/MeOH 50%
EEF-F5	Fração MeOH
EEC-F1	Fração Hexânica do caule
EEC-F2	Fração Diclorometano
EEC-F3	Fração Acetato de Etila
EEC-F4	Fração AcOEt/MeOH 50%
EEC-F5	Fração MeOH
EM	Espectrometria de Massas
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERRO	Espécies Reativas de Oxigênio
ESI-	Ionização por Eletrospray no modo negativo
Hex	Hexano
IPP	Difosfato de Isopentenila
MeOH	Metanol
NR*	Não relatada na literatura pesquisada
OMS	Organização Mundial da Saúde
RL	Radicais Livres

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo Geral.....	15
2.2. Objetivos Específicos	15
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 Estado da arte: gênero <i>Croton</i> - uso etnomedicinal, constituintes químicos e atividade biológica	16
3.2 Uso medicinal e efeitos farmacológicos de partes de plantas e extratos brutos de espécies de <i>Croton</i>	16
3.3. Constituintes Químicos isolados de espécies de <i>Croton</i>.....	31
3.3.1 Clerodanos	31
3.3.2. Halimano	39
3.3.3 Tiglianos	43
3.3.4 Abietanos	46
3.3.5 Cauranos	48
3.3.6 Labdanos.....	51
3.3.7 Isopimarano	53
3.3.8. Outros diterpenos.....	55
3.3.9 Flavonoide	57
3.3.10 Alcaloide.....	60
3.3.11. Outras classes	61
3.4 Atividade antimicrobiana	64
3.5 Atividade antioxidante	65
3.6 <i>Croton adamantinus</i> MÜLL. ARG.	66
4 METODOLOGIA.....	67
4.1 Material vegetal	67
4.2 Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB).....	67
4.3 Fracionamento cromatográfico dos extratos etanólico dos caules e das folhas	67
4.4 Testes fitoquímicos dos extratos EEF-CA e EEC-CA.....	68
4.4.1 Teste para saponinas (teste de espuma)	69
4.4.2 Teste para polissacarídeos (reação com lugol)	69
4.4.3 Teste para taninos e fenóis.....	69

4.4.4 Testes para flavonoides	69
4.4.5 Teste para esteróides/triterpenóides (Lieberman-Burchard)	70
4.4.6 Testes para alcaloides	70
4.5 Análise por Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas	71
4.6 Avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos brutos e frações das folhas e caules de <i>C. adamantinus</i>.....	72
4.6.1 Cepas Bacterianas e Fúngicas.....	72
4.6.2 Meios de Cultura	72
4.6.3 Diluição dos Extratos brutos e das Frações	72
4.6.4 Preparação do Inóculo	72
4.6.5 Método de difusão em ágar	73
4.7 Avaliação do potencial antioxidante	73
4.7.1 Sequestro do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil)	73
4.7.2 Quelação de metais (eliminação de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂))	74
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	76
5.1 Screening fitoquímico.....	76
5.2 Elucidação do perfil químico dos compostos fenólicos e flavonoides por CL-EM-ESI-TOF	76
5.3 Atividade biológica	83
5.3.1 Atividade antimicrobiana	83
5.3.2 Sequestro do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) e Quelação de metais (eliminação de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂)).....	85
6 CONCLUSÃO.....	88
REFERÊNCIAS.....	89

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas para fins terapêuticos pela população, sendo uma prática tradicional, repassada de geração para geração, tornando-se muitas vezes o único recurso utilizado para o tratamento de diversas doenças, desde inflamações, sífilis, úlceras, reumatismo, entres outras, principalmente nos países em desenvolvimento, devido ao difícil acesso da população aos medicamentos sintéticos (LARANJEIRA *et al*, 2016; WRIGHT, 2019; SOBRINHO *et al*, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 80% da população mundial utiliza a medicina tradicional ou fitoterapia no tratamento de doenças (KHAN e AHMAD, 2019). O uso popular de plantas medicinais tem contribuído para o desenvolvimento de pesquisas visando a bioprospecção de compostos bioativos, que tem como finalidade identificar novas moléculas que possam ser utilizadas como recurso farmacológico (LIMA *et al*, 2017).

As plantas medicinais são produtoras de metabólitos secundários, sendo que estes é que lhes conferem atividades biológicas e contribuem com funções de defesa contra insetos e microrganismos patogênicos e danosos à mesma. São diversas as classes de metabólitos secundários produzidas pelas plantas, as quais pode-se citar: flavonoides, alcaloides, terpenoides, compostos fenólicos simples, taninos, entre outras, com aplicação terapêutica (CAVALCANTI; SILVEIRA; SILVA, 2020, BORGES; AMORIM, 2020).

A família Euphorbiaceae é uma das maiores e mais diversificadas famílias das angiospermas, sendo amplamente distribuída pelo mundo, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do globo. É uma das famílias mais comuns nas formações vegetais do Brasil (DE LIRA *et al*, 2019). O gênero *Croton* é o segundo maior gênero da família Euphorbiaceae, detendo cerca de 1.300 espécies distribuídas na região pantropical. Todavia, possui uma presença mais significativa nas Américas (LANGAT *et al.*, 2020; DE LIRA *et al*, 2019). No Brasil há uma boa diversidade do gênero *Croton*, existem mais de 300 espécies nativas, as quais são amplamente distribuídas na região Nordeste (RIBEIRO *et al*, 2018).

Pesquisas apontam que este gênero é um forte candidato para obtenção extratos que possam se configurar como terapia complementar eficaz, uma vez que um maior número de plantas tem comprovado valor terapêutico (CAVALCANTI; SILVEIRA; SILVA, 2020). Por exemplo, o *Croton cajucara* é usado no tratamento de inflamações, febre, diabetes e malária (NASCIMENTO *et al*, 2017) e *Croton zehntneri* que é utilizada como sedativo, estimulante do

apetite, antianorexígeno e para o alívio de distúrbios gastrointestinais e antinociceptivo (SANTOS *et al.*, 2017; SANTOS e CARVALHO, 2018).

Nos últimos anos, entre as atividades farmacológicas estudadas, a antimicrobiana tem se destacado, devido ao agravamento da resistência aos antimicrobianos em populações bacterianas. A resistência aos antimicrobianos está relacionada à existência de genes contidos no microrganismo que codificam diferentes mecanismos bioquímicos e impedem a ação das drogas, como mudanças no mecanismo de permeabilidade entre outras alterações (AMINOV, 2017). Esses mecanismos que expressam resistência são devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos químicos sintéticos, tornando assim o uso de antimicrobianos de origem natural uma alternativa eficaz, devido as propriedades biológicas dos produtos vegetais. Assim, a busca por novos agentes antibacterianos derivados de metabólitos secundários é uma alternativa, por terem uma diversidade molecular maior que os derivados de produtos sintéticos (LAVOR *et al.*, 2014; SHIN *et al.*, 2018).

Outra atividade bastante estudada é a atividade antioxidante. Os antioxidantes são úteis na redução e prevenção de danos causados pelos radicais livres devido à sua capacidade de doar elétrons, que neutralizam os radicais sem haver a formação de novos radicais (ZHANG *et al.*, 2015). Entretanto, os antioxidantes sintéticos disponíveis no mercado apresentam efeitos deletérios à saúde e atividade antioxidante moderada, pois esses antioxidantes estão associados a toxicidades relacionadas a medicamentos, portanto, novos meios de tratamento são necessários como alternativas para se evitar o uso. Nesta busca, as plantas medicinais representam uma opção viável, pois são relatadas como desprovidas de tais efeitos deletérios (BEG *et al.*, 2011)

Croton adamantinus Müll. Arg. (Euphorbiaceae), é uma espécie endêmica da Caatinga. É utilizada na medicina tradicional contra impotência sexual, cicatrização, no tratamento de inflamações e feridas na pele, problemas gastrointestinais e hepáticos. No entanto, não há registro na literatura de nenhum estudo fitoquímico ou farmacológico realizado com o extrato das folhas e caule dessa planta, ressaltando assim, a necessidade de estudos químicos e farmacológico visando caracterização dos metabólitos secundários biologicamente ativos.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar a prospecção química das folhas e caule de *Croton adamantinus* MÜLL. ARG. com o intuito de identificar a composição química, bem como avaliar o potencial antimicrobiano e antioxidante dos extratos e suas frações.

2.2. Objetivos Específicos

- Preparar os extratos etanólicos das folhas e caule de *C. adamantinus*
- Realizar análise fitoquímica dos extratos das folhas e caule;
- Executar o fracionamento cromatográfico dos extratos etanólicos das folhas e caule;
- Analisar as frações das folhas e ramos terminais por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS);
- Avaliar a atividade antimicrobiana dos extratos e frações das folhas e caule de *C. adamantinus*, frente às cepas de *Escherichia coli* (ATCC 25922) e de *Staphylococcus aureus* (ATCC 17193); e de *Candida tropicalis* (ATCC 760);
- Avaliar o potencial antioxidante dos extratos brutos e frações das folhas e caule de *C. adamantinus* através dos métodos de sequestro do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) e quelação de metais (eliminação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂)).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estado da arte: gênero *Croton* - uso etnomedicinal, constituintes químicos e atividade biológica

Em termos metodológicos, foi realizado um levantamento bibliográfico acerca de espécies do gênero *Croton* L, que são utilizadas na medicina popular para tratar diversas doenças. Neste sentido foi realizado um levantamento para relatar o uso etnomedicinal, atividades biológicas e os compostos secundários do gênero *Croton* L. no período 2017 a 2021. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados: SciFinder, Science Direct e Periódico Capes, e os termos utilizados para as buscas foram “*Croton*”, (inglês *Croton*); Química (inglês Chemical); Atividade (inglês Activity); Constituintes químicos (inglês Chemical constituents).

3.2 Uso medicinal e efeitos farmacológicos de partes de plantas e extratos brutos de espécies de *Croton*

Na tabela 1 é apresentada uma lista de trabalhos envolvendo o estudo da composição química dos extratos de várias espécies do gênero *Croton*, contendo o nome das espécies, as partes das plantas que foram utilizadas no estudo, bem como seus respectivos usos medicinais, o tipo de extratos utilizados, atividade biológica e as suas classes de compostos identificados. Como pode ser visto as composições químicas são bem variadas, sendo formadas de diterpenos, triterpeno, flavonoides, alcaloides, compostos fenólicos, taninos entre outras substâncias que são responsáveis pelas atividades que essas espécies apresentam.

Assim com base na tabela 1 foram encontrados diversos estudos para várias espécies do gênero *Croton* que apresentaram comprovadamente atividades antioxidante, e ainda é possível observar que para todas as espécies que apresentaram essa atividade a classe de composto presente nessas espécies foram os flavonoides que são reconhecidos por essa atividade.

Substâncias antioxidantes vegetais são de natureza muito variada, mas os compostos responsáveis por maior capacidade antioxidante são os flavonoides e isoflavonoides, taninos e outros. A ação antioxidante da maioria dessas substâncias naturais se deve a presença de hidroxilas fenólicas e as suas propriedades de oxirredução, pois eles atuam como agentes redutores, doadores de hidrogênio e elétrons (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Ainda de acordo com a tabela 1, pode-se observar seu amplo espectro de utilização etnomedicinal, bem como seus benefícios terapêuticos para cada espécie do gênero *Croton*. Dessa forma, em relação aos dados analisados podemos compreender o funcionamento dessas espécies no cotidiano das pessoas que utilizam como forma de tratamento de diversas doenças.

Tabela 1 - Uso etnomedicinal, nome popular e atividades biológicas do gênero *Croton* L. encontradas nos últimos 5 anos (2017-2021).

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. argyrophyllus</i>	Gripe; tranquilizante		Caules e cascas	Hidroalcoólico e clorofórmico	Inseticida, larvicida, antioxidante e redutor de estresse muscular	Esteroides, flavonóis e triterpenoides	DE ARAÚJO, <i>et al</i> , 2019; OLIVEIRA <i>et al</i> , 2019
<i>C. anisodontus</i>	NR*	Marmeleiro-de-cheiro, marmeleiro-cravo	Cascas	Etanólico	NR*	Chalconas	SANTIAGO <i>et al</i> , 2018
<i>C. antisiphiliticus</i>	Sífilis; ulceras; reumatismo; câncer e doenças inflamatórias	“curraleira” ou “pê-de-perdiz”	Folhas e cascas	Metanólico	Antioxidante e anti-genotóxica	Flavonoides	SILVA <i>et al</i> , 2020
<i>C. argyrophyllus</i>	Calmante	“velame falso”, “marmeleiro branco” ou ainda “alecrim-de-vaqueiro”.	Caule	Etanólico	Antioxidante	Compostos fenólicos e flavonoides	COSTA <i>et al</i> , 2017
<i>C. betaceus</i>	NR*	“velame” e “vassoura de urubu”	Folhas	Etanólico	Antioxidante e antimicrobiana	Taninos, flavonoides, esteroides, saponinas e triterpenoides	ROCHA <i>et al</i> , 2021
<i>C. blanchetianus</i>	Distúrbios gastrointestinais Reumatismo e cefaleia	“marmeleiro preto”	Raízes	Hexano e metanólico	Anti-biofilme contra <i>Streptococcus orais</i> relacionados à cárie dentária, antimicrobiana, atividade bactericida e bacteriostática	Diterpenos	FIRMINO <i>et al</i> , 2019; FIRMINO <i>et al.</i> , 2018

Tabela 1 - Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. blanchetianus</i>	Distúrbios gastrointestinais, Reumatismo e dor de cabeça	-	Folhas	Hidroalcóolico	Antinociceptivo	Alcaloides, terpenos, taninos, flavonoides e saponinas	FREITAS <i>et al.</i> , 2020
<i>C. blanchetianus</i>	Problemas digestivos, febre e diabetes	-	Folhas	Etanólico	Antioxidante	Taninos, flavonoides, flavonóis e catequinas	RODRIGUES <i>et al.</i> , 2017
<i>C. bonplandianum</i>	Distúrbios hepáticos e diferentes doenças de pele que inclui coceira, infecção por vermes, etc. e também para curar inchaço corporal. Antisséptico, Constipação aguda, icterícia, abscessos e hidropisia abdominal	Ban Tulsi; 'Bantulsi e "Kukka tulsi"	Folhas	Aquoso e metanólico	Antibacteriana	Esteroides	BASAK <i>et al.</i> , 2021
<i>C. bonplandianum</i>	Anti-inflamatório, desintéria, hepatite, úlceras gástricas e envenenamentos ofídicos	-	Folhas	Hexano, acetato de etila e metanólico	Antioxidante e citotóxica	NR*	DIVYA, MOHAN, 2017
<i>C. bonplandianum</i>	Desintéria, hepatite, úlceras gástricas e envenenamentos ofídicos, anti-helmíntico, problema dermatológico, antitumoral e feridas cancerosas	-	Folhas	Etanólico, clorofórmico e etil acetato	Antibacteriano	Alcaloides, flavonoides, taninos, glicosídeos, esteroides e saponinas	TRIPATHY <i>et al.</i> , 2018; GHOSH <i>et al.</i> , 2018
<i>C. bonplandianus</i>	Cicatrizante	-	Folhas	Metanólico	Antioxidante e inibidor de α -amilase e α -glucosidase	Polifenóis, flavonoides, taninos e terpenoides	VIJAYAMUTH URAMALINGAM <i>et al.</i> , 2017

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. cajucara</i>	Inflamações, febre, diabetes e malária	Sacaca	Folhas	Aquoso	Gastroprotetor e anti-inflamatório	Polissacarídeos e compostos fenólicos	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
<i>C. campestris</i>	Distúrbios gástricos, inflamatórios e respiratórios	“velame do campo”	Folhas	hidroalcóolico	Atividade protetora contra intoxicação por organofosfato e neuroprotetora	Flavonoides e compostos fenólicos	GOMES <i>et al</i> , 2020
<i>C. cascarilloides</i>	NR*	Cu den la bac	Folhas	Etanólico	Imunossupressor	NR*	GAO <i>et al</i> , 2018; CUONG <i>et al.</i> , 2002
<i>C. caudatus</i>	Desintéria, infecções e sinusite	“Ranlung damdawi” “Yong Khullokpi e Khagilaikoi” “Ganthan Lou”	Folhas	Hexano, clorofórmio e etanólico	Anticâncer e antimicrobiana	NR*	NEIPIHOI <i>et al</i> , 2020; SHANTABI e JAGETIA, 2015
<i>C. caudatus</i>	Câncer, malária, inflamações e diabetes		Folhas	Etanólico	Citotóxica e anticâncer	Diterpenos	ZOU <i>et al</i> , 2020
<i>C. cordiifolius</i>	Inflamação geral, dor e distúrbios gastrointestinais	“quebra-faca”	Fragmentos da casca do caule	Etanólico	Antioxidante e anti-inflamatória	flavonoides fenilpropanóides, mono e sesquiterpenos, triterpenos e esteróides, alcalóides e cumarinas	ALVES <i>et al.</i> , 2017
<i>C. crassifolius</i>	NR*	“Ji Gu Xiang”	Raízes	NR*	Anti-angiogênica e anti-tumoral	Sesquiterpenos	HUANG <i>et al</i> , 2020
<i>C. crassifolius</i>	Reumatismo, dores estomacais e câncer	-	Raízes	Acetonitrila-água	NR*	Diterpenoides	TIAN <i>et al</i> , 2019
<i>C. crassifolius</i>	-	-	Raízes	Etanólico	efeitos inibitórios na produção de óxido nítrico (NO)	Diterpenoides	WANG <i>et al</i> , 2020

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. crassifolius</i>	Problemas estomacais, reumatismo e câncer	-	Raízes	Acetona e água	Citotóxica e antiviral	Diterpenoides	YUAN <i>et al</i> , 2017
<i>C. crassifolius</i>	Câncer e problemas estomacais	-	Raízes	Aquoso e etanólico	Atividade anti-AD	Diterpenoides	ZHANG <i>et al</i> , 2018
<i>C. crassifolius</i>	Reumatismo, problemas estomacais e câncer	-	Raízes	Metanólico	Anti-inflamatório	Diterpenoides	ZHANG <i>et al</i> , 2020
<i>C. crassifolius</i>	Dor nas articulações, dor de barriga e reumatismo	-	Raízes	Etanólico	Citotóxica	Diterpenoides	TIAN <i>et al</i> , 2017
<i>C. damayeshu</i>	NR*	NR*	Partes aéreas	Etanólico	Citotóxica	Diterpenoides	CUI <i>et al.</i> , 2019
<i>C. decalvatus</i>	Inflamação, malária e hipertensão	NR*	Folhas	Hexano	NR*	Diterpenoides	POMPIMON <i>et al</i> , 2018
<i>C. dichogamus</i>	Artrite e malária	“Mhand”; “I-akirding'ai”; “Oloibor benek”	Raízes	n-hexano e metanólico	Citotóxica	Diterpenoides	ALDHAHER <i>et al</i> , 2017
<i>C. dictyophlebodes</i>	Reumatismo, diarreia e colesterol alto	mshinduzi	Casca do caule e da casca da raiz	Metanólico	NR*	Diterpenoides	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
<i>C. echioides</i>	Anti-leishmanicida, úlceras, anti-inflamatório e anticâncer	NR*	Caules	Hidroalcóolico	Anti-leishmanicida	Diterpenos	NOVELLO <i>et al</i> , 2020
<i>C. floribundus</i>	Feridas, sífilis e hemorroidas	-	Raízes	Hidroalcóolico	Citotóxica e inibidora da produção de nitrito	Diterpenoides	QUEIROZ <i>et al</i> , 2020
<i>C. gratissimus</i>	Hipertensão e malária	Um-Geleigla	Frutas	Etanólico	Antiprotozoária	Flavonoides e alcaloides	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
<i>C. gratissimus</i>	Febre, desintéria e convulsões	-	Folhas	Aquoso, etanólico e acetona	Inibitória na produção de nitrito	Polifenóis e flavonoides	QUEIROZ <i>et al</i> , 2020

Tabela 1- Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. gratissimus</i>	Tosse, reumatismo, purgante, inflamações e dores de ouvido	-	Folhas	Hidroalcólico	NR*	Flavonoides	PUDUMO <i>et al.</i> , 2017
<i>C. gratissimus</i>	Febre, disenteria e convulsões	-	Folhas	Aquoso e etanólico	Atividade antioxidante, atividade anti-inflamatória e atividade anticâncer	Flavonoides	NJOYA <i>et al.</i> , 2018
<i>C. gratissimus</i>	Tosse, febre, e inflamações, sangramentos gengivais, distúrbios abdominais, dores de ouvidos e doenças no peito.	-	Folhas, flores e caules	Metanólico	Antimicrobiano, anti-inflamatório e analgésico	NR*	CANELO <i>et al.</i> , 2017
<i>C. growioides</i>	Gripe e dor de cabeça	canelinha”, “caatinga de cheiro” ou “canelinhade-cheiro”	Folhas	Hidroalcólico	NR*	Flavonoides	PRADO <i>et al.</i> , 2021
<i>C. haumanianus</i>	Gonorreia e reumatismo		Folhas e cascas	Diclorometano	Citotóxica	Diterpenoides	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. heliotropiifolius</i>	NR*	“velame”, “velaminho” e “velame-de-cheiro”	Folhas	Hidroalcolóico	Atividade antioxidante, anti-inflamatória e hepática	Compostos fenólicos	SOUSA <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. heliotropiifolius</i>	alívio de dores de estômago, vômito, diarreia e como antitérmico	-	Folhas	Metanólico	Citotóxica	Flavonoides, taninos e compostos fenólicos	SILVA <i>et al.</i> , 2017.
<i>C. heliotropiifolius</i>	Problemas digestivos, febre e diabetes	-	Folhas	Etanólico	Antioxidante	Taninos, flavonoides, flavonóis e catequinas	RODRIGUES <i>et al.</i> , 2017
<i>C. hirtus</i>	NR*	NR*	Planta inteira	Metanólico	Antioxidante e anti-inflamatória	NR*	KIM <i>et al.</i> , 2020
<i>C. hirtus</i>	NR*	NR*	Planta inteira	Metanólico, acetato de etila, água e diclorometano	Antioxidante e inibidores de enzimas	Flavonoides e terpenoides	ACQUA <i>et al.</i> , 2021.
<i>C. hookeri</i>	Diabetes	BA-KEN-FUNG ou BA-PUI-KEN	Folhas	Metanólico	Nefroprotetora e anti-diabética	Esteroides, taninos e flavonoides	KUNDU <i>et al.</i> , 2020
<i>C. hypoleucus</i>	Dores estomacais	Palo blanco e Soliman Liso	Partes aéreas	Etanólico	Antioxidante	Diterpenoides	URRUTIA-HERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2019
<i>C. jacobinensis</i>	NR*	“Marmeleiro-branco”	Caules	Etanólico	Antibacteriana	Diterpenoides	BERNARDINO <i>et al.</i> , 2017
<i>C. kongensis</i>	NR*	NR*	Partes aéreas	Etanólico	Citotóxica	Diterpenoides	FAN <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. kongensis</i>	NR*	NR*	Partes aéreas	Etanólico	citotoxicidade	Diterpenoides	SHI <i>et al.</i> , 2017.
<i>C. laevigatus</i>	Malária, tratamento de lesões e dores estomacais	NR*	Folhas e galhos	Etanólico	NR*	Diterpenoide	LI <i>et al.</i> , 2019

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal		Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. laevigatus</i>	Malária, curar fraturas ósseas e dores estomacais	NR*	Folhas e galhos	Etanólico	Atividade inibitória	Diterpenoide	LIU <i>et al</i> , 2018
<i>C. laevigatus</i>	Abscessos, distúrbios no sistema digestivo, Malária, cefaleia, dor visceral, reumatismo e dores estomacais	NR*	Folhas e galhos	Etanólico	Citotóxica	Diterpenoides	SONG <i>et al</i> , 2017
<i>C. laevigatus</i>	Inchaço, fratura óssea e malária	NR*	Galhos	Etanólico	Anti-inflamatória	Diterpenoides	ZHANG <i>et al.</i> , 2017
<i>C. laui</i>	Picada de cobra, artrite Difteria e inchaço	“Hai-Nan-Ba-Dou”	Folhas	Metanólico	Citotóxica	Diterpenoide e triterpenos	LI <i>et al</i> , 2019
<i>C. lindianus</i>	NR*	“velame amarelo”	Folhas	Etanólico	Antioxidante e antimicrobiana	Taninos, flavonoides, esteroides, saponinas e triterpenoides	ROCHA <i>et al</i> , 2021
<i>C. linearis</i>	Febre e infecções	“alecrim”	Folhas	Etanólico	Antiparasitária e antimicrobiana	Alcaloides	DÍAZ <i>et al</i> , 2019
<i>C. lobatus</i>	Malária	'gadsayar', 'namijin e zaakii-banzaa'; 'okule-one'; 'ajeofole'	Folhas	Metanólico	Antiinflamatória	Taninos, saponinas, flavonoides e esteroides	ANAFI <i>et al</i> , 2017
<i>C. macrostachyus</i>	Problemas renais, malária e insuficiência cardíaca	Bisana ou <i>Croton</i> de folhas largas	Caules	Aquoso e acetato de etila	Atividade nefroprotetora moderada	NR*	AYZA <i>et al</i> , 2020

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. macrostachyus</i>	Malária e infecção estomacal	-	Folhas	Aquoso, etanólico e metanólico	Antimicrobiana	NR*	HABTOM; GEBREHIWOT, 2019
<i>C. macrostachyus</i>	Icterícia e hepatite	-	Raízes	Hidroalcóolico	Antioxidante e hepatoprotetora	Alcaloides, polifenóis, saponinas e cumarinas	TAFERE <i>et al</i> , 2020
<i>C. macrostachyus</i>	Pneumonia, malária, diarreia e sangramentos	-	Cascas	Metanólico	Antiplasmódica	NR*	OBEY <i>et al</i> , 2018
<i>C. macrostachyus</i>	Malária, diarreia e diabetes	-	Raízes	Metanólico	NR*	Terpenoides	DESTA, SEWALD, 2017
<i>C. macrostachyus</i>	Malária, diarreia e diabetes	-	Sementes	Metanólico	Citotóxica	NR*	YONG <i>et al</i> , 2017
<i>C. macrostachyus</i>	Dor de estômago e anti-úlceras	-	Raízes	Metanólico	Anti-úlceras	NR*	MEKONNEN <i>et al</i> , 2020
<i>C. mangelong</i>	Gastrite, malária e desintéria	NR*	Folhas e galhos	Etanólico	Inibitória de NF-κB	Diterpenos	ZHANG <i>et al.</i> , 2018.
<i>C. matourensis</i>	Tratamento de infecções, fraturas e resfriado	“maravuvuia”, “orelha de burro”, “dima” ou “sangra-d’água”	Folhas	Hexânico	Antioxidante e antiinflamatória	Diterpenoides	BEZERRA <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. mekongensis</i>	NR*	“Plao nam ngoen”	Folhas	Hexano, acetato de etila e metanólico	Citotóxica	Diterpenoides	UDOMTHAWEE <i>et al</i> , 2020
<i>C. menyharthii</i>	Malária, hepatite, cólica e repelente	NR*	Folhas	Etanólico	NR*	Diterpenoides	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. micans</i>	NR*	NR*	Flores	NR*	Citotóxica	Diterpenoides	MARTINEZ <i>et al.</i> , 2019
<i>C. mubango</i>	Malária, reumatismo e diabetes	NR*	Folhas	Diclorometano	Citotóxica	Diterpenoides	ISYAKA <i>et al</i> , 2020

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. oblongus</i>	Tratamento de úlceras	“tapin batu”, “kayu meroyan”, “melokan”, “mawai” e “kemesak”	Cascas	Metanólico	Citotóxico e anti-inflamatório	Diterpenoides	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
<i>C. oligandrus</i>	Anemia, cólica e pneumonia	NR*	Frutos e folhas	Metanólico	NR*	Diterpenoides	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. oligandrus</i>	Anemia e pneumonia	NR*	Cascas	Metanólico	Citotóxica	Diterpenoides	TAMDEM <i>et al.</i> , 2021
<i>C. oligandrus</i>	Anemia e pneumonia	NR*	Casca do caule	Acetato de etila	Inibitória	Diterpenoides	YANNICK <i>et al.</i> , 2021
<i>C. oligandrus</i>	Anemia e pneumonia	NR*	Cascas	Hexano e metanólico	Citotóxica	Diterpenoides	GUETCHUENG <i>et al.</i> , 2018
<i>C. penduliflorus</i>	Anti-inflamatório	NR*	Casca do caule	Hidroalcólico	Anti-inflamatório, antimicrobiano e antioxidante	NR*	BAAH <i>et al.</i> , 2017
<i>C. piauihensis</i>	Náusea, vômito e diarreia	“velame”	Folhas	Etanólico	Antibiótica	Flavonoides	CRUZ <i>et al.</i> , 2020
<i>C. poomae</i>	NR*	“Plau Phu Wua”	Folhas e caules	Hexano e metanólico	Inibitória da produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos RAW 264.7	Diterpenoides	SOMTEDS <i>et al.</i> , 2019
<i>C. pseudopulchellus</i>	Tuberculose, tosse e febre	NR*	Folhas	Aquoso e etanólico	Citotóxico e anti-inflamatória	Flavonoides	NJOYA <i>et al.</i> , 2018.
<i>C. rivularis</i>	NR*	NR*	Folhas	Metanólico	NR*	Diterpenoides	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. silvaticus</i>	NR*	NR*	Cascas	Acetato de etila	leishimanicida e citotóxica	NR*	CRENTSIL <i>et al.</i> , 2020
<i>C. silvaticus</i>	NR*	NR*	Cascas	Acetato de etila	leishimanicida e citotóxica	NR*	CRENTSIL <i>et al.</i> , 2020
<i>C. silvaticus</i>	NR*	NR*	Folhas	Aquoso e etanólico	Citotóxico e antioxidante	Flavonoides	NJOYA <i>et al.</i> , 2018
<i>C. sparsiflorus</i>	Hemostático para feridas e cortes	“Ban Tulsi”	Folhas	Aquoso	Antioxidante	NR*	KAMARAJ <i>et al.</i> , 2017

Tabela 1 – Cont.

Espécie de <i>Croton</i>	Uso Medicinal		Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. sparsiflorus</i>	Hemostático	-	Látex	Aquoso	Hemostático	Saponinas, alcaloides e taninos	KAMARAJ <i>et al.</i> , 2018
<i>C. thurifer</i>	Verrugas, feridas e úlceras	“mosquera”	Folhas	Metanólico	Inibitória	Triterpenoides	MOROCHO <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. tiglium</i>	Constipação, inflamações e reumatismo	-	Sementes	Metanólico	Neuroprotetora	NR*	GUPTA <i>et al.</i> , 2020
<i>C. tiglium</i>	Constipação, inflamações e reumatismo	Ba-Dou	Sementes	Acetona	Citotóxica	Ésteres de forbol	DU <i>et al.</i> , 2017
<i>C. tiglium</i>	Inflamação, reumatismo e dor de cabeça	-	Galhos e folhas	Etanólico	Citotóxica	Diterpenoides	JIANG <i>et al.</i> , 2017.
<i>C. tiglium</i>	Feridas, úlceras e inseticida	-	Folhas	Etanólico	Citotóxica	Diterpenoides	WANG <i>et al.</i> , 2019.
<i>C. tonkinensis</i>	NR*	Kho sam cho la	Planta inteira	Metanólico	inibitória	Diterpenoides	HSIAO <i>et al.</i> , 2019
<i>C. tonkinensis</i>	NR*	NR*	Planta inteira	Metanólico	Inibitória	Diterpenoides	KUO <i>et al.</i> , 2020
<i>C. urucurana</i>	Analgésico e anti-inflamatório	-	Casca	Hidroalcóolico	Citotóxica	NR*	VIEIRA <i>et al.</i> , 2017
<i>C. urucurana</i>	Anti-hemorrágica, anti-inflamatória e antifúngica	sangria d’água, adraga, adrago, adrago-branco, urucurana, pau-de-sangue e coração-de-cristo	Folhas, galhos e cascas	Hidroalcóolico	NR*	Flavonoides	ALVES <i>et al.</i> , 2020.
<i>C. urucurana</i>	Analgésico e anti-inflamatório	-	Folhas	Etanólico, hidroalcóolico e aquoso	Antioxidante	Alcaloides, flavonoides, saponinas e taninos	SILVA <i>et al.</i> , 2017
<i>C. urucurana</i>	Analgésico e anti-inflamatório	-	Látex	NR*	Citotóxica	NR*	BACANI <i>et al.</i> , 2017

Tabela 1 – Cont.

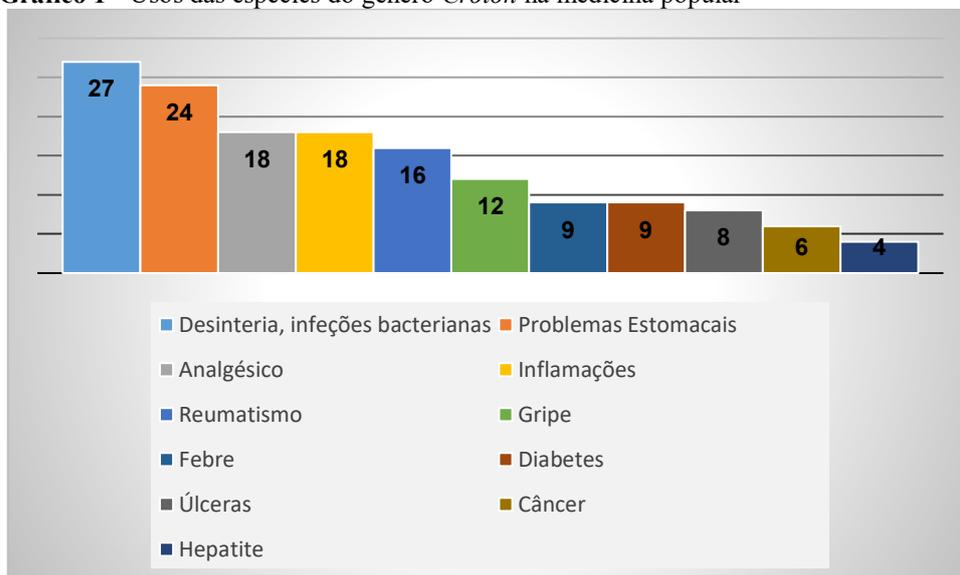
Espécie de Croton	Uso Medicinal	Nome Popular	Parte Estudada	Extrato	Atividade Biológica	Classe De Compostos Identificados	Referência
<i>C. valentius</i>	Constipação, inflamações e reumatismo	NR*	Raízes	Hexano	Citotóxica, tripanocida e anti-inflamatória	Fenilpropanoides	ABREU <i>et al</i> , 2020
<i>C. zambesicus</i>	Hipertensão, diabetes e artrite	"āj kòbàlé"	Raízes	Etanólico	Inibidor da alfa amilase	Alcaloides, esteroides, taninos e saponinas	AKORO <i>et al.</i> , 2017.
<i>C. zambiscus</i>	Alzheimer e doenças cardiovasculares	NR*	Folhas	Metanólico	Atividade modulatória contra toxicidade cardiopulmonar	Compostos fenólicos	AKINTUNDE <i>et al</i> , 2021
<i>C. zambiscus</i>	Anti-hipertensivo e anti-microbiano	NR*	Raízes	Hidroalcóolico	Antidiabético	NR*	KUMAR <i>et al</i> , 2017
<i>C. zehntneri</i>	Sedativo, e estimulante do apetite, antianorexígeno e para o alívio de distúrbios gastrointestinais e Antinociceptivo	"canela de cunhã"	Caules e raízes	Etanólico	Antioxidante	Flavonoides	SANTOS <i>et al.</i> , 2017.
<i>C. zehntneri</i>	Sedativo e dores no estômago		Casca do caule	Etanólico	Antinociceptivo	Diterpenos	BEZERRA <i>et al</i> , 2021

Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

NOTA: NR* (Não relatada na literatura pesquisada).

A principal utilização das espécies de *Croton* na medicina popular é no tratamento de infecções por microrganismos, principalmente a malária causada pelos parasitas das espécies de *Plasmodium* (ALDHAHER *et al.*, 2017), a leishmaniose causada pelos protozoários do gênero *Leishmania* (NOVELLO *et al.*, 2020), a sífilis é uma doença infecciosa causada pela bactéria gram-negativa *Treponema pallidum* (SOUZA *et al.*, 2020), e ulcera gástrica é causada pela bactéria gram negativa *Helicobacter pylori* (VIEIRA; NUNES, 2017). Essas espécies são utilizadas também para o tratamento de muitas outras enfermidades como problemas estomacais, diarreia, dores de barriga, vômitos, constipação, úlceras estomacais, alívio de dores de estômago. Para o tratamento das inflamações ocorre, principalmente, para ferimentos, fratura óssea, inchaço, hemostático para feridas e cortes e também de reumatismo, que é a inflamação das articulações. Também são utilizadas como analgésicos para o tratamento de dores de cabeça, febre, inflamações e dores de ouvido, dores no corpo, cólicas. Essas e outras enfermidades tratadas com o uso dessas plantas são mostrados no gráfico 1.

Gráfico 1 - Usos das espécies do gênero *Croton* na medicina popular

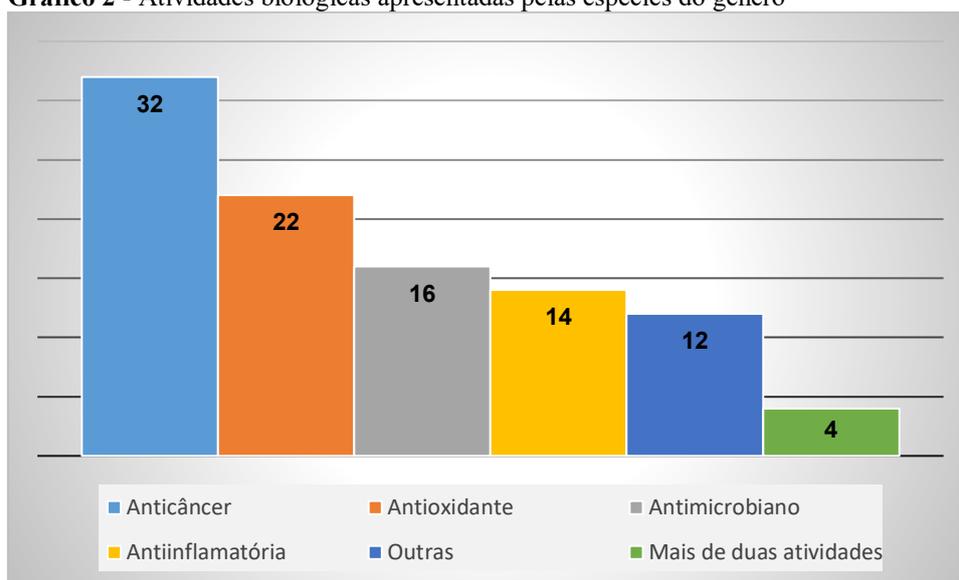


Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Os produtos naturais apresentam papel dominante no desenvolvimento de quimioterápicos, sendo que 74% dos compostos anti-cancerígenos advém desses produtos ou derivados destes (AIT-MOHAMED *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2011). Espécies de *Croton* são fontes abundantes de substâncias ativas contra o câncer, tais como diterpenoides (clerodano, furoclerodano e diterpenos acíclicos) e alcaloides (por exemplo, taspina) (SALATINO *et al.*, VIEIRA *et al.*, 2017).

Os resultados encontrados nos estudos relacionados as atividades biológicas estão apresentadas no gráfico 2, onde várias espécies de *Croton* demonstraram uma ampla variedade de atividades biológicas obtidas dos extratos vegetais e dos constituintes químicos isolados. Ainda de acordo com o gráfico 2 é possível observar que a principal atividade estudada foi a atividade anticâncer onde foram realizados 32 estudos durante o período de pesquisa que confirmaram cientificamente, a atividade antioxidante teve 22 estudos, a atividade antimicrobiana teve 16 estudos e a atividade anti-inflamatória teve 14 estudos.

Gráfico 2 - Atividades biológicas apresentadas pelas espécies do gênero



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Com a realização da revisão bibliográfica foram obtidos 108 estudos que relataram a composição química de espécies de *Croton*. No total 11 classes de substâncias foram relatadas entre elas os terpenos que podem ser classificados de acordo com a quantidade de estruturas básicas de isopreno: (diterpenos, triterpenos, sesquiterpenos e monoterpênos), flavonoides, saponinas, esteroides, taninos, compostos fenólicos, alcaloides e fenilpropanóides. A classe química mais reportada nesses estudos foram os terpenos. Foram identificados em 44 trabalhos e de todas as substâncias que foram isoladas, 190 dessas substâncias pertencem a classe dos terpenos, sendo que 189 são pertencentes a algumas das subclasses dos diterpenos, como halimano, clerodano, labdano, caurano, tigliano, isopimarano, abietano e outras subclasses e uma substância pertencente a classe dos triterpenos. Seguida pelos flavonoides que teve um total de 22 estudos. Outros estudos reportaram a presença de outras classes de substâncias correspondendo aos taninos, saponinas, esteroides, compostos fenólicos e alcaloides.

Em 2007, uma revisão de literatura abrangente sobre os usos tradicionais, química e farmacologia das espécies de *Croton* foi publicado por SALATINO *et al* (2007), levantando dados até março de 2006, mostrou que as espécies pertencentes a este gênero são ricas em terpenoides, especialmente diterpenos, flavonoides e alcaloides. Outra revisão de literatura realizada por XU *et al* (2018) levantou dados desde 2006 a 2018 acerca dos avanços da pesquisa sobre os novos constituintes químicos e suas atividades biológicas de espécies de *Croton* relatados na literatura, na qual a principal classe de compostos isolados foram os diterpenos, sendo que 399 novas substâncias foram isoladas e destas 339 são diterpenos, comprovando que as espécies desse gênero são ricas em substâncias da classe dos terpenos.

3.3. Constituintes Químicos isolados de espécies de *Croton*

Através do levantamento bibliográfico, 108 estudos foram encontrados, onde mostraram informações importantes acerca do uso dessas plantas na medicina popular, como atividades biológicas, metabólitos secundários e constituintes químicos isolados dos extratos dessas espécies. Ao todo foram relatadas nos estudos mais de 50 espécies diferentes do gênero *Croton*.

As investigações fitoquímicas em espécies de *Croton* nesta revisão bibliográfica revelaram os metabólitos secundários predominantes como diterpenoides, incluindo clerodano, tigliano, caurano, labdano, abietano, halimano e isopimarano. Além dos diterpenoides identificou-se também sesquiterpenos, flavonoides, alcaloides, entre outros. A subclasse dos diterpenos mais predominante foram os clerodanos nesse estudo.

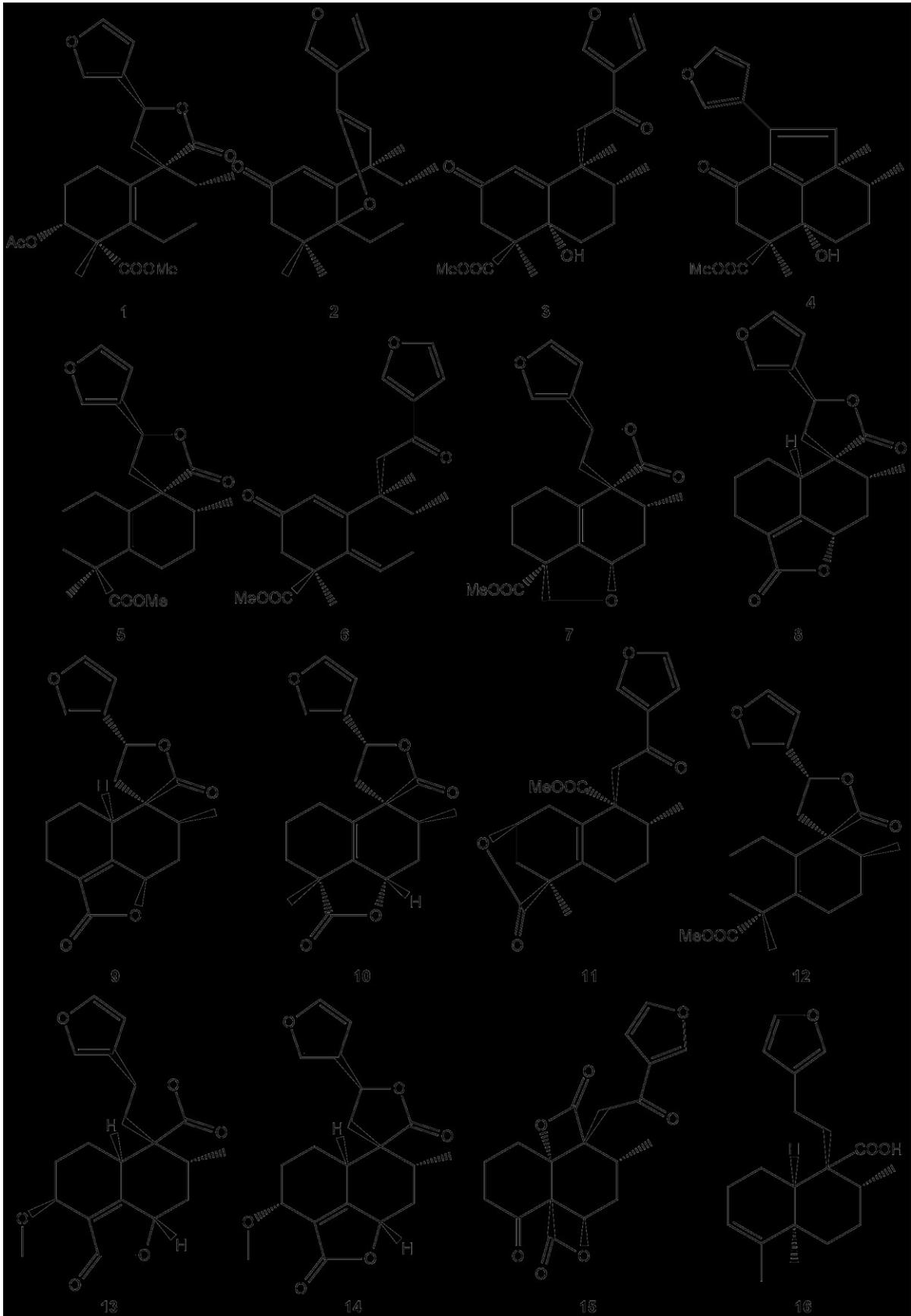
No total 234 novos compostos, alguns para o gênero foram isolados e identificados a partir de espécies de *Croton*, incluindo 189 diterpenoides (halimano, labdanos, clerodanos, tigliano, caurano, isopimarano, abietano e outros) (1-189), vinte flavonoides (190-209), cinco alcaloides (210-214) e dezesseis compostos de outras classes, entre elas esteroide, compostos fenólicos, sesquiterpenos, triterpeno e compostos diversos. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão resumidos nas figuras 1-11 e tabelas 2-12.

3.3.1 Clerodanos

Sessenta e dois novos diterpenoides do tipo clerodanos (1-62) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências são coletados na figura 1 e na tabela 2.

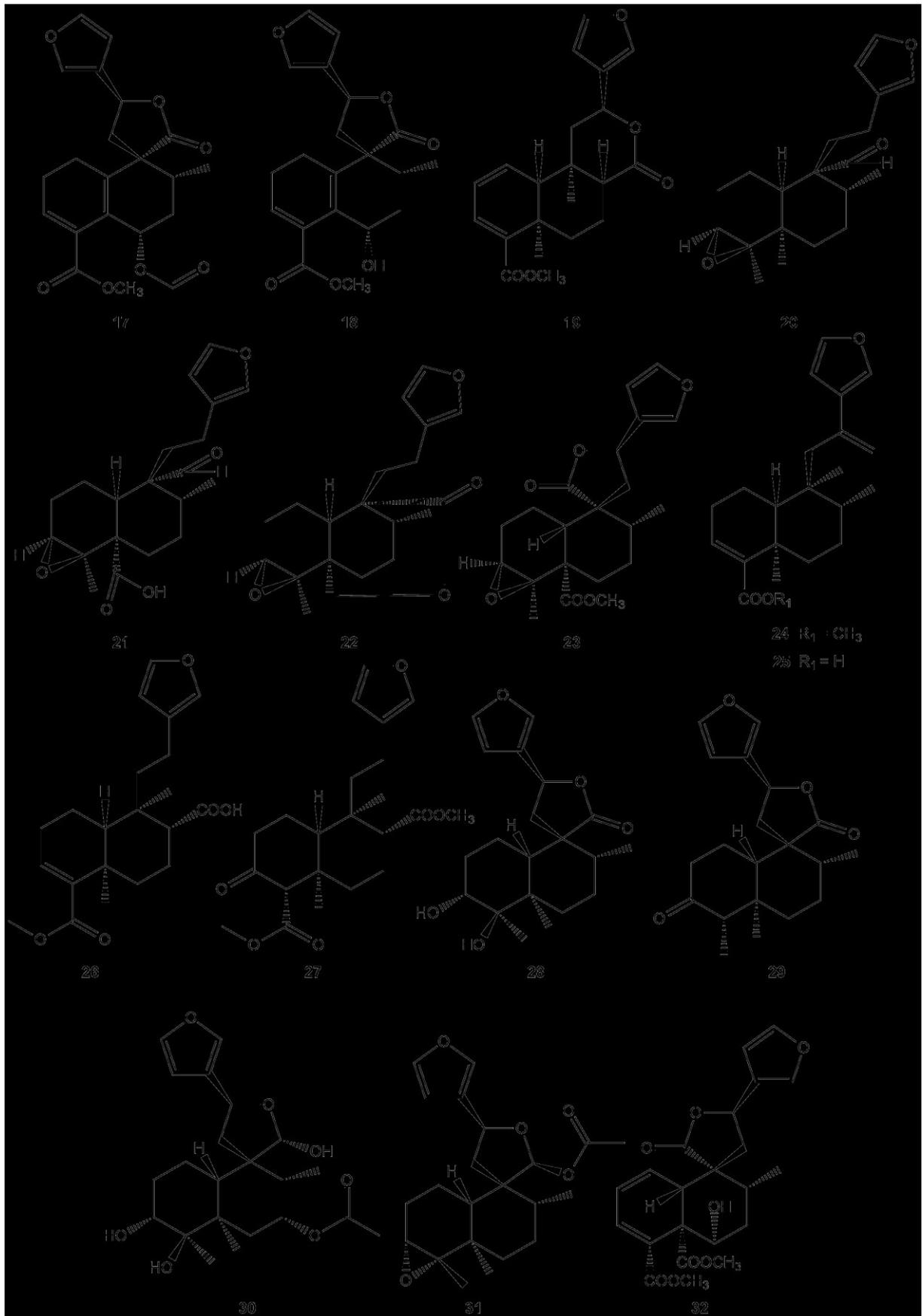
Das raízes de *C. crassifolius* resultou no isolamento de doze novos diterpenoides (**1-12**) (TIAN *et al*, 2017). Um par de novos diterpenoides epímeros, 3*S*-metoxil-teucvin (**13**) e 3*R*-metoxil-teucvin (**14**), foram isolados a partir das raízes de *C. crassifolius* (ZHANG *et al*, 2020). A investigação fitoquímica do extrato hidroacetônico 70% das raízes de *C. crassifolius* proporcionou dois novos diterpenoides, crassinas F e G (**15-16**). Dois novos diterpenoides nor-clerodano altamente oxigenados, crocleropenos A e B (**17-18**), foram isolados das folhas e galhos de *C. caudatus*. Os extratos da casca do caule e da raiz de *C. dictyophlebodes* produziram sete novos ent-clerodanos, crotodictio A – G (**19-25**). O fracionamento bioguiado do extrato hidroetanólico do caule de *C. echioides* Baill levou ao isolamento de dois novos diterpenos neo-clerodanos, metil-15,16-epoxi-3,13(16), 14-neo-clerodatrien-17,18-dicarboxilato (**26**) e dimetil-3-oxo-15,16-epoxi-13(16), 14-neo-clerodadien-17,18-dicarboxilato (**27**). Do extrato hidroetanólico da raiz de *C. floribundus* foram obtidos quatro novos compostos, croflorin A-D (**28-31**). A investigação fitoquímica do extrato das folhas de *C. haumanianus* J. Léonard rendeu três novos clerodanos (**32-34**). Das partes aéreas de *C. hypoleucus* foram isolados dois novos diterpenos do tipo clerodano, hipoleína B (**35**) e crotonpeno B (**36**). Dois novos diterpenoides neo-clerodano altamente oxigenados, éster 3*S*-acetoxil-molotucina D dilactona (**37**) e 6*S*-crotoeurina C (**38**), foram isolados das folhas de *C. laui* (LI *et al*, 2019). Quatro novos neoclerodanos, crotonolinas C-F (**39-42**), foram isolados do extrato da casca do caule de *C. oligandrus*. A investigação fitoquímica do extrato de metanol da casca de *C. oligandrus* Pierre ex Hutch rendeu um novo clerodano, crotoliganfurano (**43**). Novos diterpenos clerodano, megalocarpodolida D (**44**), 12-epi-megalocarpodolídeo D (**45**) e crotonolinas A (**46**) e B (**47**), foram isoladas da casca de *C. oligandrus*. O processo de separação cromatográfica de extratos brutos das folhas e hastes de *C. poomae* Esser levou ao isolamento de dois novos diterpenos clerodano crotonolida K (**48**) e acetato de furocrotinsulolida (**49**). Quatro novos diterpenoides, crolaevinoídes C – F (**50-53**), foram isolados dos galhos de *C. laevigatus*. Das folhas e raízes de *C. megalocarpus*, foram isolados dois diterpenoides ent-clerodano, 3 β , 4 β : 15,16-diepoxi-13 (16), 14-*ent*-clerodadieno-17,12 *S*-olida (**54**) e 3 β , 4 β : 15,16-diepoxi-8 α -hidroxi-*ent*-cleroda-13 (16), 14-dien-12,17-olide (**55**). A investigação fitoquímica das cascas de *C. oblongus* forneceu sete diterpenoides ent-neo-clerodano, laevifinas A – G (**56-62**).

Figura 1 - Diterpenoides do tipo clerodano do gênero *Croton*.



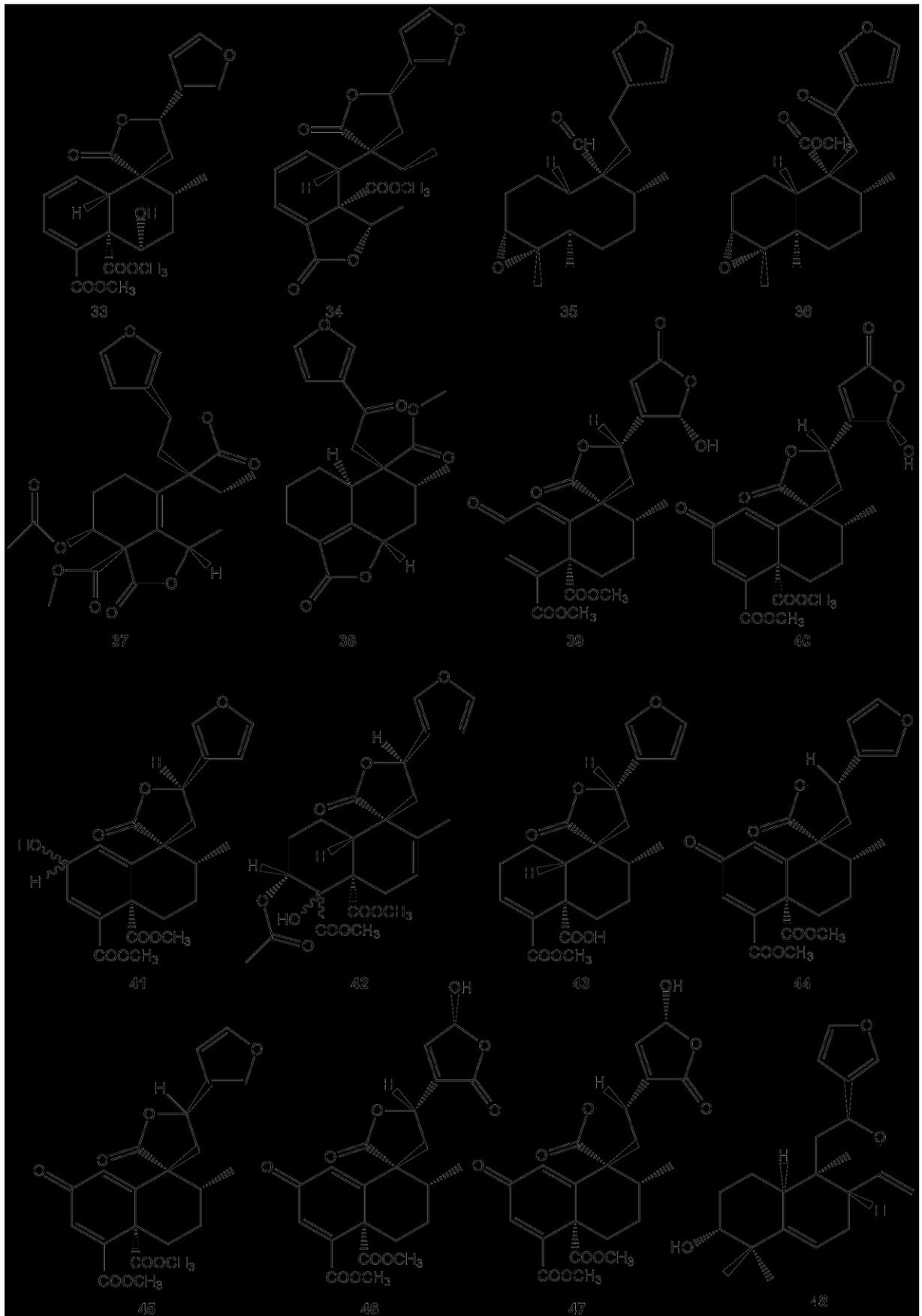
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 1 – Cont.



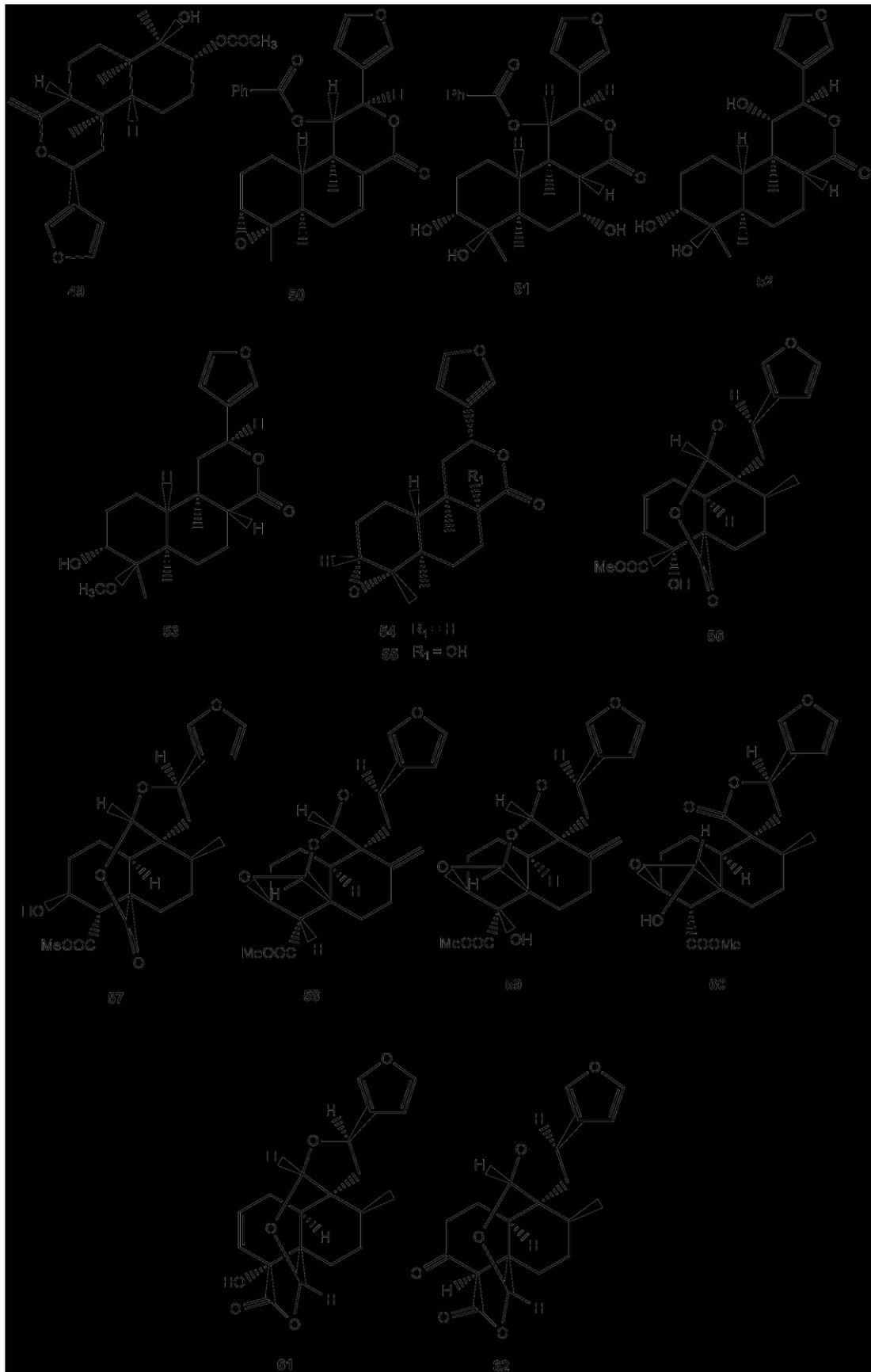
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 1 – Cont.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 1 – Cont.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 2 - Diterpenos do tipo clerodano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
1	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolina F	C ₂₀ H ₂₉ O ₆	TIAN <i>et al</i> , 2017
2	<i>C. crassifolius</i>	Metil-9-(furano-3-il)-2,7,13-trimetil-4-oxo-10-oxatriciclo [5.3.3.01,6] trideca-5,8-dieno-2-carboxilato	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
3	<i>C. crassifolius</i>	Chetafanina I	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	TIAN <i>et al</i> , 2017
4	<i>C. crassifolius</i>	Crassifoliusina A	C ₂₁ H ₂₃ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
5	<i>C. crassifolius</i>	Penduliflaworosina	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
6	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolina C	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
7	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolina D	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	TIAN <i>et al</i> , 2017
8	<i>C. crassifolius</i>	Teucvin	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
9	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolina J	C ₂₀ H ₂₁ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
10	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolius A	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
11	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolius B	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	TIAN <i>et al</i> , 2017
12	<i>C. crassifolius</i>	Crassifolius C	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	TIAN <i>et al</i> , 2017
13	<i>C. crassifolius</i>	3S-metoxil-teucvin	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	ZHANG <i>et al</i> , 2020
14	<i>C. crassifolius</i>	3R-metoxil-teucvin	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	ZHANG <i>et al</i> , 2020
15	<i>C. crassifolius</i>	Crassin F	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	YUAN <i>et al</i> , 2017
16	<i>C. crassifolius</i>	Crassin G	C ₂₀ H ₂₆ O ₅	YUAN <i>et al</i> , 2017
17	<i>C. caudatus</i>	Crocleropene A	C ₂₁ H ₂₂ O ₇	ZOU <i>et al</i> , 2020
18	<i>C. caudatus</i>	Crocleropene B	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	ZOU <i>et al</i> , 2020
19	<i>C. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo A	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
20	<i>C. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo B	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
21	<i>C. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo C	C ₂₁ H ₂₉ O ₅	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
22	<i>c. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo D	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
23	<i>C. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo E	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
24	<i>C. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo F	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
25	<i>C. dictyophlebodes</i>	Crotodictyo G	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
26	<i>C. echioides</i>	Metil-15,16-epoxi-3,13(16), 14-neoclerodatrien-17,18-dicarboxilato	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	NOVELLO <i>et al</i> , 2020
27	<i>C. echioides</i>	Dimetil-3-oxo-15,16-epoxi-13(16), 14-neoclerodadien-17,18-dicarboxilato	C ₂₂ H ₃₀ O ₆	NOVELLO <i>et al</i> , 2020
28	<i>C. floribundus</i>	Croflorin A	C ₂₀ H ₂₉ O ₅	QUEIROZ <i>et al</i> , 2020
29	<i>C. floribundus</i>	Croflorin B	C ₂₀ H ₂₇ O ₄	QUEIROZ <i>et al</i> , 2020
30	<i>C. floribundus</i>	Croflorin C	C ₂₂ H ₃₂ O ₇	QUEIROZ <i>et al</i> , 2020
31	<i>C. floribundus</i>	Croflorin D	C ₂₂ H ₃₀ O ₅	QUEIROZ <i>et al</i> , 2020
32	<i>C. haumanianus</i>	Saniolida A	C ₂₂ H ₂₅ O ₈	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
33	<i>C. haumanianus</i>	12-Epi-saniolida A	C ₂₂ H ₂₅ O ₈	ISYAKA <i>et al</i> , 2020

Tabela 2 – Cont.

Nº	Espécies	Nome da substância	Fórmula molecular	Referência
34	<i>C. haumanianus</i>	Saniolida B	C ₂₁ H ₂₁ O ₇	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
35	<i>C. hypoleucus</i>	Hipoleína B	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	URRUTIA-HERNÁNDEZ <i>et al</i> , 2019
36	<i>C. hypoleucus</i>	Crotonpeno B	C ₂₁ H ₂₉ O ₅	URRUTIA-HERNÁNDEZ <i>et al</i> , 2019
37	<i>C. laui</i>	3S-acetoxil-mollotucina D	C ₂₃ H ₂₄ O ₉	LI <i>et al</i> , 2019
38	<i>C. laui</i>	6S-crotoeurina C	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	LI <i>et al</i> , 2019
39	<i>C. oligandrus</i>	Crotonolina C	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	TAMDEM <i>et al</i> , 2021
40	<i>C. oligandrus</i>	Crotonolina D	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	TAMDEM <i>et al</i> , 2021
41	<i>C. oligandrus</i>	Crotonolina E	C ₂₂ H ₂₄ O ₈	TAMDEM <i>et al</i> , 2021
42	<i>C. oligandrus</i>	Crotonolina F	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₀	TAMDEM <i>et al</i> , 2021
43	<i>C. oligandrus</i>	Crotoliganfurano	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	YANNICK <i>et al</i> , 2021
44	<i>C. oligandrus</i>	Megalocarpoidolide D	C ₂₂ H ₂₂ O ₈	GUETCHUENG <i>et al</i> , 2018
45	<i>C. oligandrus</i>	12-epi-megalocarpoidolide D	C ₂₂ H ₂₂ O ₈	GUETCHUENG <i>et al</i> , 2018
46	<i>C. oligandrus</i>	Crotonolina A	C ₂₂ H ₂₁ O ₁₀	GUETCHUENG <i>et al</i> , 2018
47	<i>C. oligandrus</i>	Crotonolina B	C ₂₂ H ₂₁ O ₁₀	GUETCHUENG <i>et al</i> , 2018
48	<i>C. poomae</i>	Crotonolida K	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	SOMTEDS <i>et al</i> , 2019
49	<i>C. poomae</i>	Furocrotinsulolida A	C ₂₂ H ₃₀ O ₆	SOMTEDS <i>et al</i> , 2019
50	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide C	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
51	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide D	C ₂₇ H ₂₈ O ₆	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
52	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide E	C ₂₇ H ₃₂ O ₈	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
53	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide F	C ₂₀ H ₂₈ O ₆	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
54	<i>C. megalocarpus</i>	3β, 4β: 15,16-diepoxi-13(16), 14-ent-clerodadieno-17,12 S-olida	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
55	<i>C. megalocarpus</i>	3β, 4β: 15,16-diepoxi-8α-hidroxi-ent-clerodadieno-13(16), 14-dien-12,17-olida	C ₂₀ H ₂₆ O ₅	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
56	<i>C. oblongus</i>	Laevifina A	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
57	<i>C. oblongus</i>	Laevifina B	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
58	<i>C. oblongus</i>	Laevifina C	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
59	<i>C. oblongus</i>	Laevifina D	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
60	<i>C. oblongus</i>	Laevifina E	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
61	<i>C. oblongus</i>	Laevifina F	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.
62	<i>C. oblongus</i>	Laevifina G	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	AZIZ <i>et al.</i> , 2018.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3.3.2. Halimano

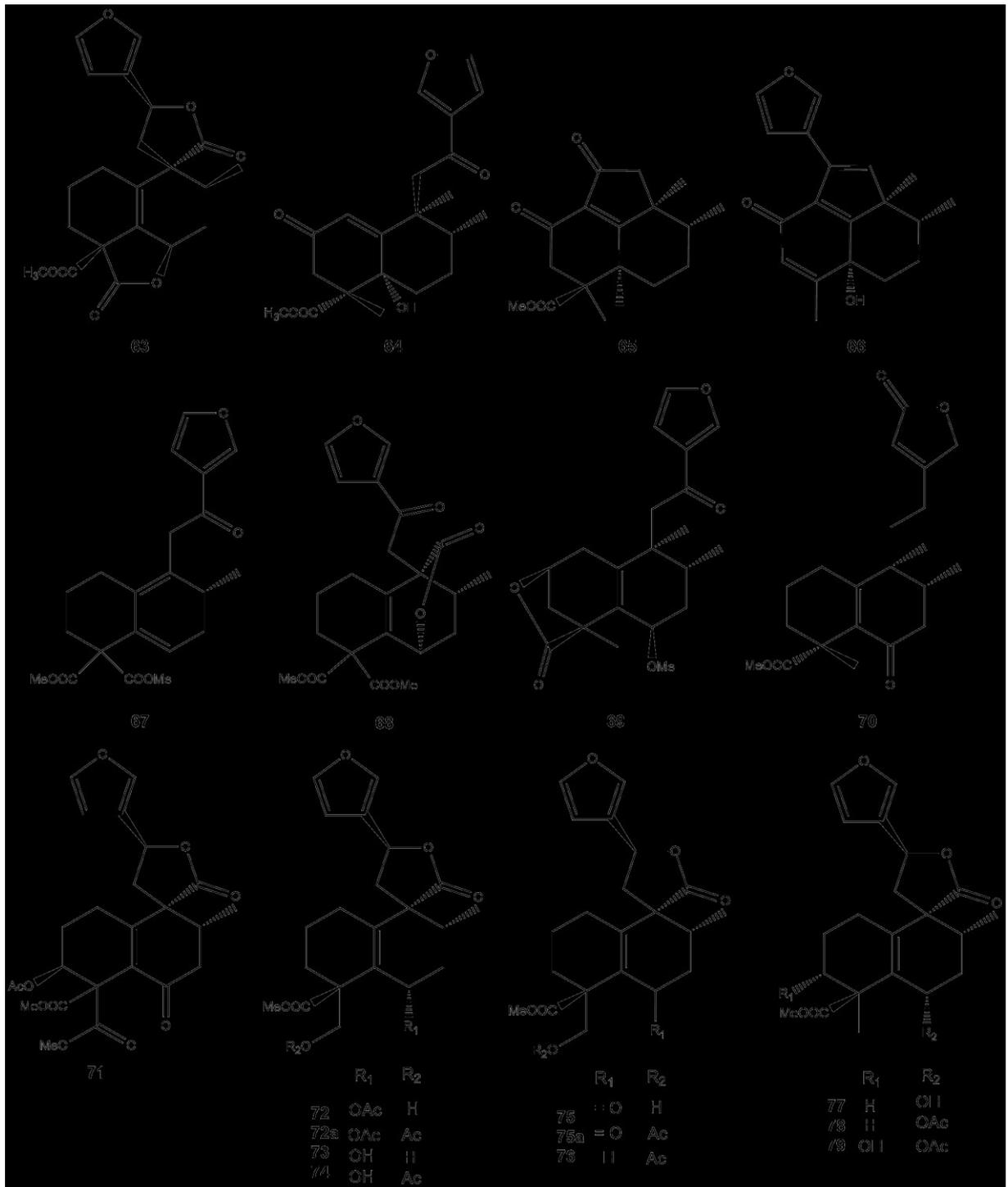
Trinta novos diterpenoides do tipo halimanos (**63-92**) foram relatados em espécies de *Croton*, cujas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 2 e na tabela 3.

Dois novos diterpenoides, crassifoliusina P (**63**) e crassifoliusina Q (**64**) foram obtidos a partir das raízes de *Croton crassifolius* (LIU *et al*, 2020). Das raízes de *C. crassifolius* foram isolados dezesseis novos furano diterpenoides halimanos, crohalifuranos A – P (**65-80**), crohalifuranos A e B são tetranor- e 19-nor-halimane diterpenoides apresentando um raro núcleo decahidroacenafteno, respectivamente. Crohalifurano C representa o primeiro exemplo de um diterpenoide 20-nor-halimano, e o crohalifurano D é caracterizado por um unidade incomum de 6,20- δ -lactona (WANG *et al*, 2020). Um novo tetranorditerpenoide C16, nocrassin A (**81**) foi isolado das raízes de *C. crassifolius* (ZHANG *et al*, 2018).

A investigação fitoquímica das raízes de *C. crassifolius* ainda proporcionou sete novos diterpenoides, crassinas (A – E) e H (**82-87**) (YUAN *et al*, 2017), e a norcrocrassinona (**88**) (ZHANG *et al*, 2018). Através das investigações fitoquímicas das raízes de *C. dichogamus* foram obtidos dois novos compostos halimanos (**89-90**) (ALDHAHER *et al*, 2017).

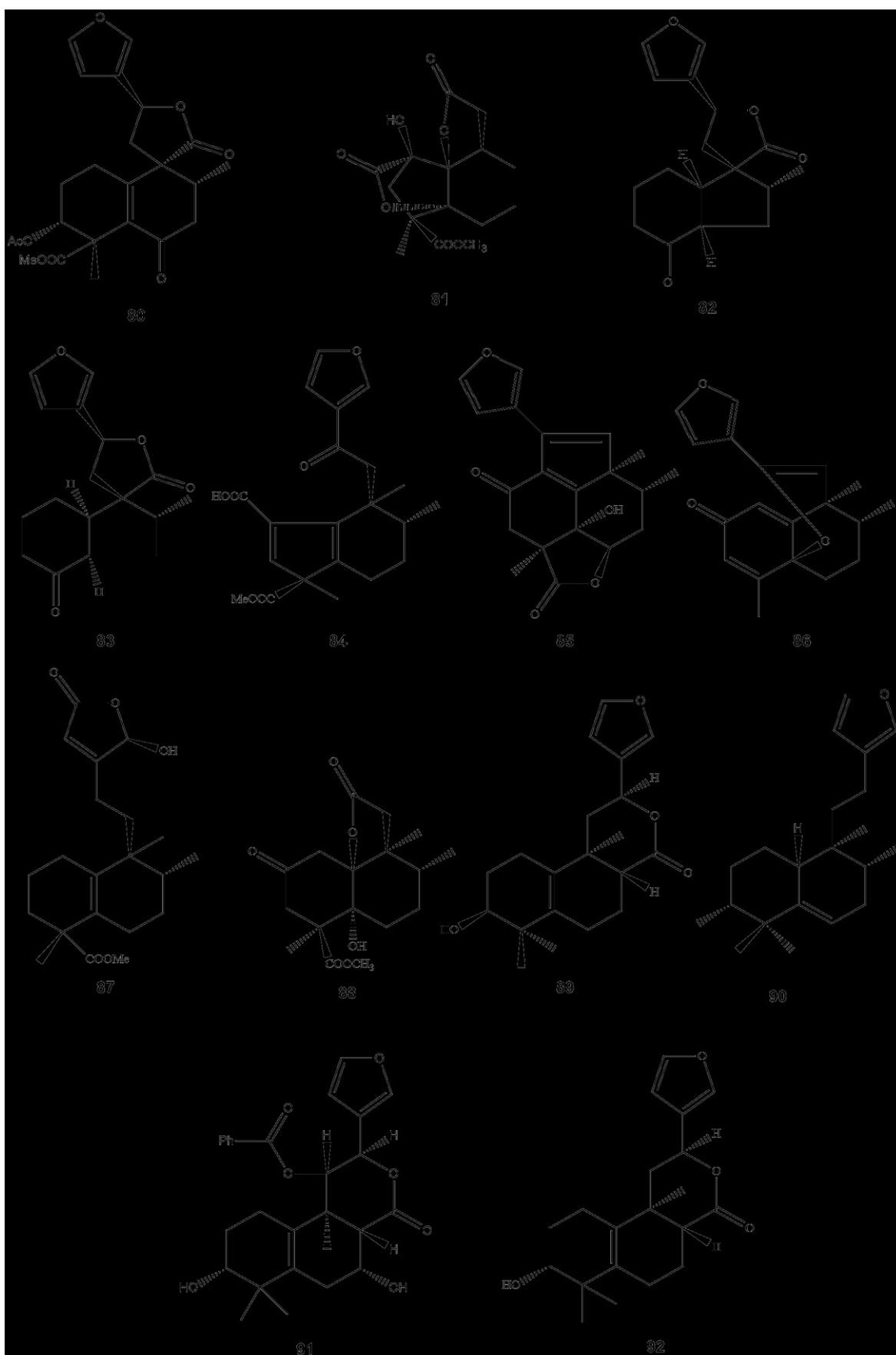
A partir dos estudos fitoquímicos dos galhos de *C. laevigatus* foram obtidos dois novos compostos diterpenoides, croalevinoide A e B (**91-92**) (ZHANG *et al*, 2017).

Figura 2 - Diterpenoides do tipo halimano do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 2 – Cont.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 3 - Diterpenos do tipo halimano isolados de espécies de *Croton*

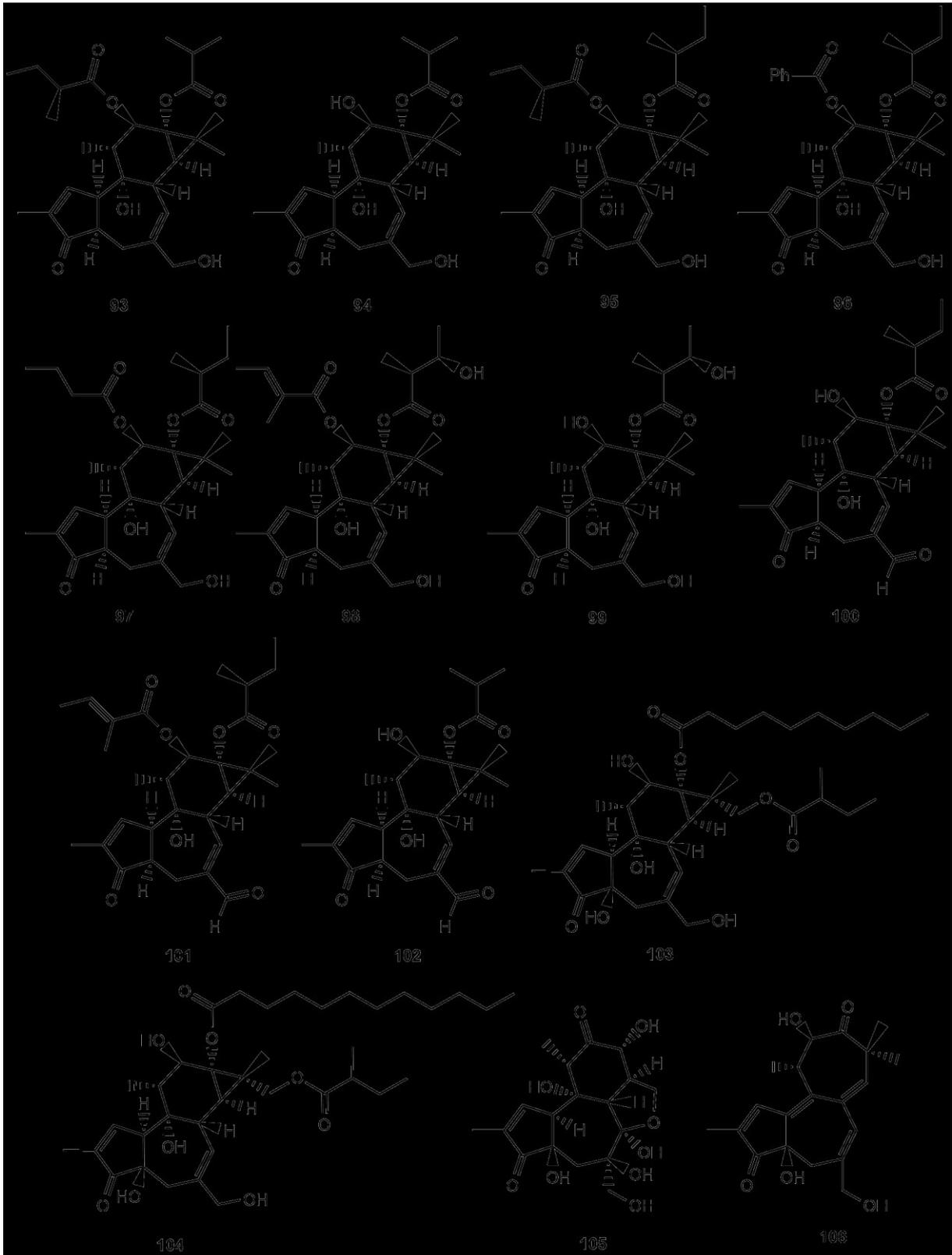
Nº	Espécie	Nome da substância	Fórmula molecular	Referência
63	<i>C. crassifolius</i>	Crassifoliusina P	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	LIU <i>et al</i> , 2020
64	<i>C. crassifolius</i>	Crassifoliusina Q	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	LIU <i>et al</i> , 2020
65	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano A	C ₁₇ H ₂₂ O ₅	WANG <i>et al</i> , 2020
66	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano B	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	WANG <i>et al</i> , 2020
67	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano C	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	WANG <i>et al</i> , 2020
68	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano D	C ₂₂ H ₂₄ O ₈	WANG <i>et al</i> , 2020
69	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano E	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	WANG <i>et al</i> , 2020
70	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano F	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	WANG <i>et al</i> , 2020
71	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano G	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₀	WANG <i>et al</i> , 2020
72	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano H	C ₂₃ H ₂₈ O ₈	WANG <i>et al</i> , 2020
73	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano I	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	WANG <i>et al</i> , 2020
74	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano J	C ₂₃ H ₂₈ O ₈	WANG <i>et al</i> , 2020
75	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano K	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	WANG <i>et al</i> , 2020
76	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano L	C ₂₃ H ₂₈ O ₇	WANG <i>et al</i> , 2020
77	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano M	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	WANG <i>et al</i> , 2020
78	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano N	C ₂₃ H ₂₈ O ₇	WANG <i>et al</i> , 2020
79	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano O	C ₂₃ H ₂₈ O ₈	WANG <i>et al</i> , 2020
80	<i>C. crassifolius</i>	Crohalifurano P	C ₂₃ H ₂₆ O ₈	WANG <i>et al</i> , 2020
81	<i>C. crassifolius</i>	Norcrassin A	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	ZHANG <i>et al</i> , 2018
82	<i>C. crassifolius</i>	Crassin A	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	YUAN <i>et al</i> , 2017
83	<i>C. crassifolius</i>	Crassin B	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	YUAN <i>et al</i> , 2017
84	<i>C. crassifolius</i>	Crassin C	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	YUAN <i>et al</i> , 2017
85	<i>C. crassifolius</i>	Crassin D	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	YUAN <i>et al</i> , 2017
86	<i>C. crassifolius</i>	Crassin E	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	YUAN <i>et al</i> , 2017
87	<i>C. crassifolius</i>	Crassin H	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	YUAN <i>et al</i> , 2017
88	<i>C. crassifolius</i>	Norcrocrassinona	C ₁₇ H ₂₄ O ₆	ZHANG <i>et al</i> , 2018
89	<i>C. dichogamus</i>	15,16-epoxi-3β-hidroxi-5(10),13(16),14- <i>ent</i> -halimatrieno-17,(12 <i>S</i>)-olida	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	ALDHAHER <i>et al</i> , 2017
90	<i>C. dichogamus</i>	15,16-epoxi-5,13(16),14- <i>ent</i> -halimatrieno-3-ol	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	ALDHAHER <i>et al</i> , 2017
91	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide A	C ₂₇ H ₃₀ O ₇	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
92	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide B	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	ZHANG <i>et al</i> , 2017.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3.3.3 Tiglianos

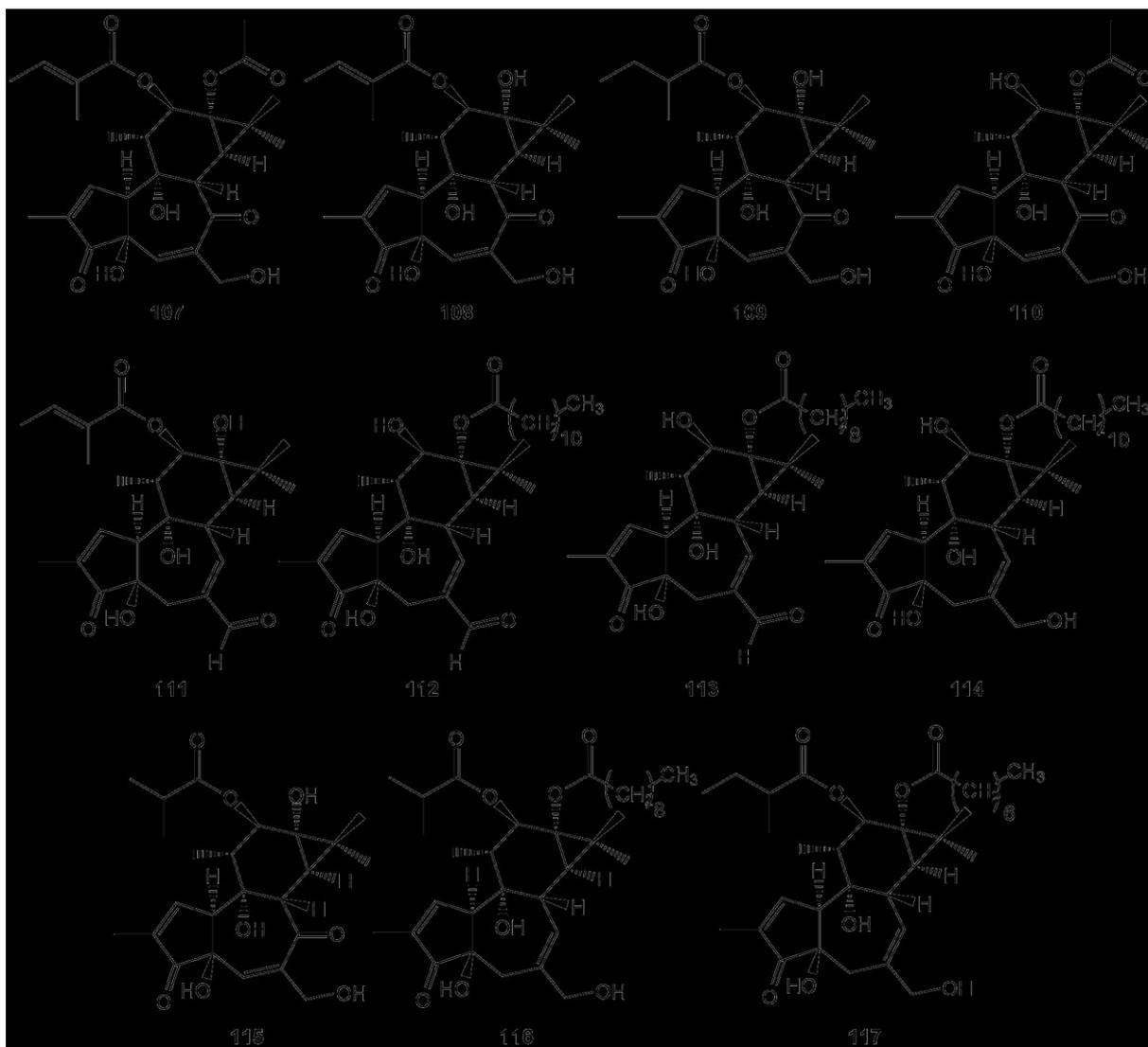
Vinte e cinco novos diterpenoides tiglianos (**93-117**) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 3 e na tabela 4. A investigação química dos extratos de etanólicos dos galhos e folhas de *C. damayeshu* resultou em 10 novos diterpenoides tiglianos, crodamoides A – J (**93-102**). Dois novos diterpenos tiglianos (namushen 1 e 2) (**103-104**) foram isolados como componentes abundantes de *C. megalobotrys*. Os crotonóis A e B (**105-106**), dois diterpenoides tiglianos apresentando um raro C-7 / C-14 ciclizado e novo esqueleto de carbono 5/7/7-fundido, foram isolados das folhas de *C. tiglium*. Nove novos tiglianos (**107-115**) foram isolados do extrato acetônico das sementes de *C. tiglium*. A investigação fitoquímica dos extratos etanólicos dos galhos e folhas do *C. tiglium* levou ao isolamento de dois novos tiglianos (**116-117**).

Figura 3 - Diterpenoides do tipo tigliano do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 3 – Cont.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 4 - Diterpenos do tipo tigiano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
93	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide A	C ₂₉ H ₄₂ O ₇	CUI <i>et al</i> , 2020
94	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide B	C ₂₄ H ₃₄ O ₆	CUI <i>et al</i> , 2020
95	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide C	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	CUI <i>et al</i> , 2020
96	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide D	C ₃₂ H ₄₀ O ₇	CUI <i>et al</i> , 2020
97	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide E	C ₂₉ H ₄₂ O ₇	CUI <i>et al</i> , 2020
98	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide F	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	CUI <i>et al</i> , 2020
99	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide G	C ₂₅ H ₃₆ O ₇	CUI <i>et al</i> , 2020
100	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide H	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	CUI <i>et al</i> , 2020
101	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide I	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	CUI <i>et al</i> , 2020
102	<i>C. damayeshu</i>	Crodamoide J	C ₂₄ H ₃₂ O ₆	CUI <i>et al</i> , 2020

Tabela 4 – Cont.

Nº	Espécies	Nome da substância	Fórmula molecular	Referência
103	<i>C. megalobotrys</i>	Namushen 1	C ₃₅ H ₅₄ O ₈	TIETJEN <i>et al</i> , 2018
104	<i>C. megalobotrys</i>	Namushen 2	C ₃₇ H ₅₈ O ₈	TIETJEN <i>et al</i> , 2018
105	<i>C. tiglium</i>	Crotonol A	C ₂₀ H ₂₈ O ₉	WANG <i>et al</i> , 2019
106	<i>C. tiglium</i>	Crotonol B	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	WANG <i>et al</i> , 2019
107	<i>C. tiglium</i>	7-keto-12-O-tigilil-forbol-13-acetato	C ₂₇ H ₃₄ O ₉	DU <i>et al</i> , 2017
108	<i>C. tiglium</i>	7-keto-forbol-12-tiglato	C ₂₅ H ₃₂ O ₈	DU <i>et al</i> , 2017
109	<i>C. tiglium</i>	7- keto-forbol-12-(2-metil)-butirato	C ₂₅ H ₃₄ O ₈	DU <i>et al</i> , 2017
110	<i>C. tiglium</i>	7-keto-forbol-13-acetato	C ₂₂ H ₂₈ O ₈	DU <i>et al</i> , 2017
111	<i>C. tiglium</i>	20-formil-forbol-12-tiglato	C ₂₅ H ₃₂ O ₇	DU <i>et al</i> , 2017
112	<i>C. tiglium</i>	20-formil-forbol-13-dodecanoato	C ₃₂ H ₄₈ O ₇	DU <i>et al</i> , 2017
113	<i>C. tiglium</i>	20-formil-forbol-13-decanoato	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	DU <i>et al</i> , 2017
114	<i>C. tiglium</i>	Forbol-13-dodecanoato	C ₃₂ H ₅₀ O ₇	DU <i>et al</i> , 2017
115	<i>C. tiglium</i>	Forbol-12-isobutirato	C ₂₄ H ₃₄ O ₇	DU <i>et al</i> , 2017
116	<i>C. tiglium</i>	12-O-isobutiril-forbol-13-decanoato	C ₃₄ H ₅₂ O ₈	JIANG <i>et al</i> , 2017
117	<i>C. tiglium</i>	12-O-(2-metil)-butiril-forbol-13-octanoato	C ₃₃ H ₅₀ O ₈	JIANG <i>et al</i> , 2017

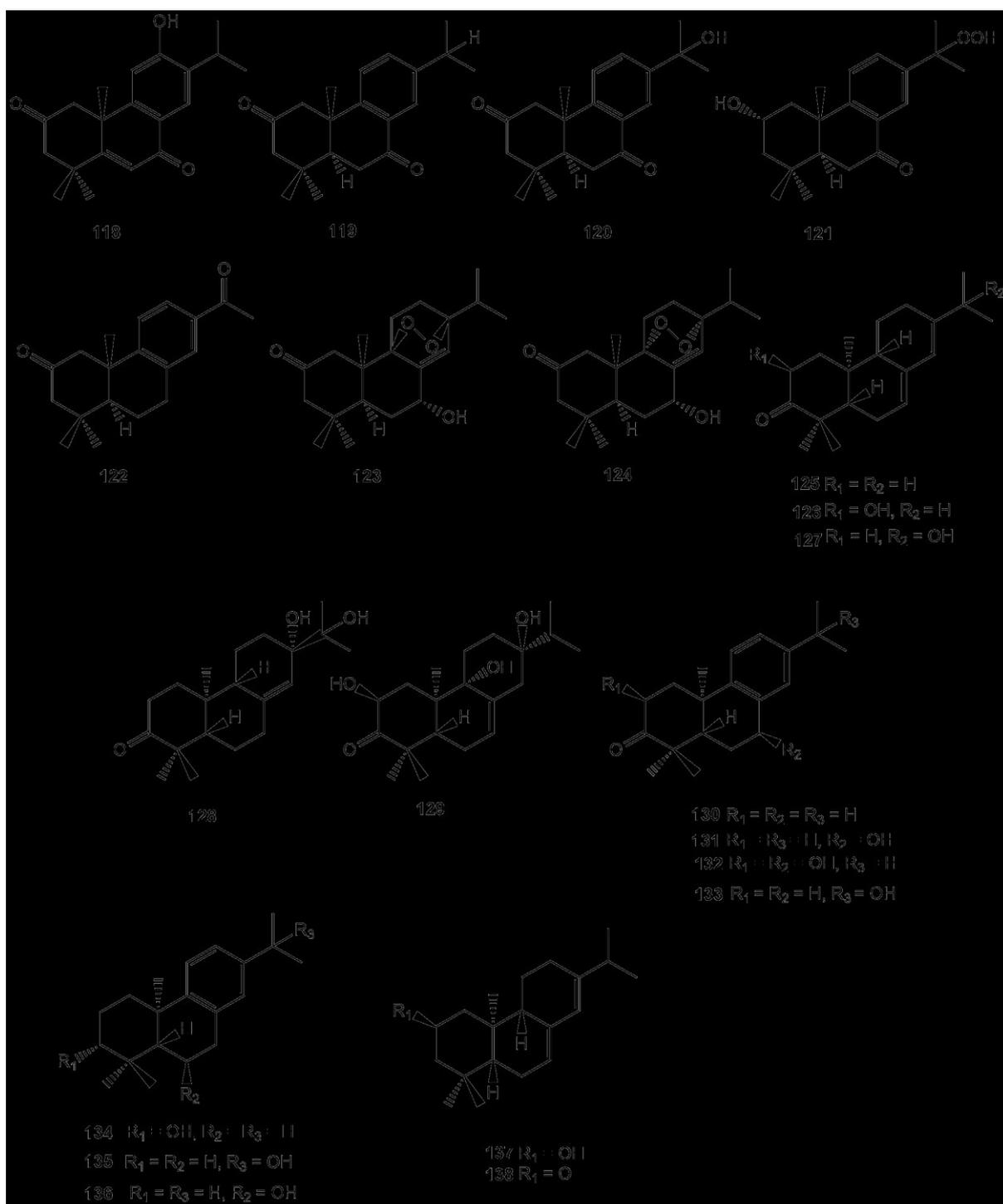
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3.3.4 Abietanos

Vinte e um novos diterpenoides do tipo abietanos (**118-138**) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 4 e na tabela 5.

Sete novos diterpenoides do tipo abietano, crotolaevigatonas A – G (**118-124**), foram obtidos a partir de galhos e folhas de *C. laevigatus*. Doze novos diterpenoides do tipo abietano (**125-136**) foram isolados das folhas de *C. mubango* Müll. Arg.. Dois novos diterpenoides do tipo abietano foram isolados das folhas e raízes de *C. megalocarpus*, os compostos (**137-138**).

Figura 4 - Diterpenoides do tipo abietano do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 5 - Diterpenos do tipo abietano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
118	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona A	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	SONG <i>et al</i> , 2017
119	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona B	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	SONG <i>et al</i> , 2017
120	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona C	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	SONG <i>et al</i> , 2017
121	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona D	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	SONG <i>et al</i> , 2017
122	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona E	C ₁₉ H ₂₄ O ₂	SONG <i>et al</i> , 2017
123	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona F	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	SONG <i>et al</i> , 2017
124	<i>C. laevigatus</i>	Crotolaevigatona G	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	SONG <i>et al</i> , 2017
125	<i>C. mubango</i>	Ent-abieta-7,13-dien-3-one	C ₂₀ H ₃₀ O	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
126	<i>C. mubango</i>	2β-hidroxi- ent- abieta-7,13-dien-3-ona	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
127	<i>C. mubango</i>	15-hidroxi- ent -abieta-7,13-dien-3-ona	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
128	<i>C. mubango</i>	13α, 15-dihidroxi- ent -abieta-8 (14) -en-3-ona	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
129	<i>C. mubango</i>	2β, 9,13-trihidroxi- ent -abieta-7-en-3-ona	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
130	<i>C. mubango</i>	Ent -abieta-8,11,13-trien-3-ona	C ₂₀ H ₂₈ O	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
131	<i>C. mubango</i>	7β-hidroxi-ent -abieta-8,11,13-trien-3-ona	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
132	<i>C. mubango</i>	2β-7β-dihidroxi-ent -abieta-8,11,13-trien-3-ona	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
133	<i>C. mubango</i>	15-hidroxi-ent -abieta-8,11,13-trien-3-ona	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
134	<i>C. mubango</i>	3α-hidroxi- ent -abieta-8,11,13-trieno	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
135	<i>C. mubango</i>	15-hidroxi-ent-abieta-8,11,13-trieno	C ₂₀ H ₃₀ O	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
136	<i>C. mubango</i>	6β-hidroxi-ent-abieta-8,11,13-trieno	C ₂₀ H ₃₀ O	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
137	<i>C. megalocarpus</i>	Ent -7,13-abietadien-2-ol	C ₂₀ H ₂₉ O	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
138	<i>C. megalocarpus</i>	7,13- ent- abietadien-2-ona	C ₂₀ H ₃₀ O	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

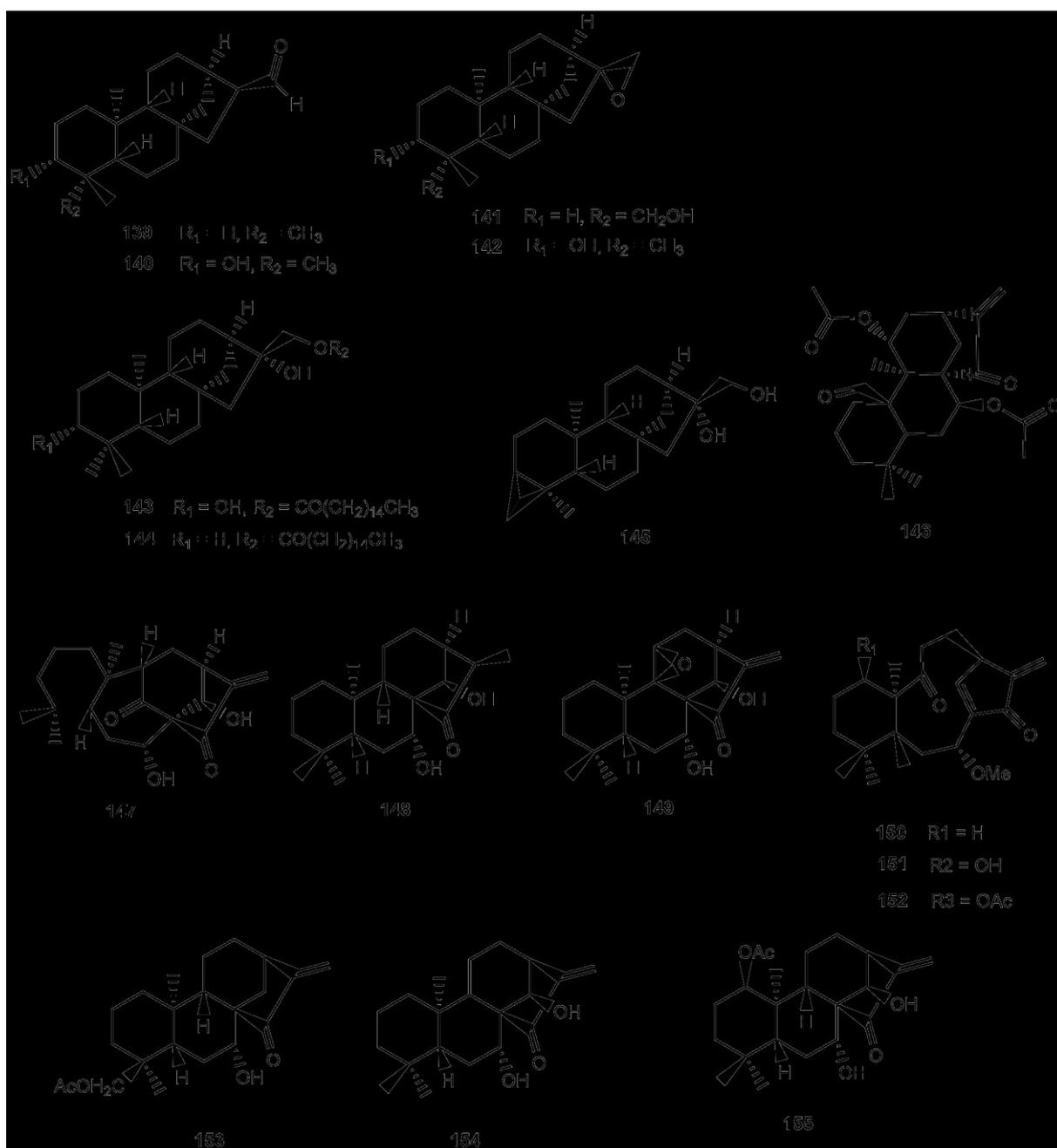
3.3.5 Cauranos

Dezessete novos diterpenoides do tipo cauranos (**139-155**) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 5 e na tabela 6.

O extrato da folha de *C. haumanianus* J. Léonard rendeu sete ent-cauranos não descritos, ent-16R-cauran-17-al, ent-3β-hidroxi-16R-cauran-17-al, ent-16S, 17-epoxicauran-19-ol, ent-16S, 17-epoxicauran-3β-ol, ent-17-palmitiloxicaurano-3β, 16β-diol e ent-17-palmitiloxicaurano-16β-ol, ent-3α, 18-ciclocaurano-16β, 17-diol (**139-145**). Um novo diterpenoide do tipo ent-caurano, crotonmekongenin A (**146**) foi isolado das folhas e galhos de *C. mekongensis* (UDOMTHAWEE *et al*, 2020). A croconoide A (**147**), um diterpenoide altamente rearranjado, um novo tetracíclico fundido 6/7/6/5, apresentando um anel triciclo

[4.4.1.11,4] dodecano-2,11-diona com uma porção de ponte dupla e sistema de anéis, e seus dois possíveis precursores diterpenoides ent-caurenos, crokonoid B e C (**148-149**), foram isolados das partes aéreas de *C. kongensis*. O estudo químico do extrato etanólico das partes aéreas do *C. kongensis* levou ao isolamento de três novos 8,9-diterpenoides seco-ent-caurano, kongeniods A – C (**150-152**). Do extrato metanólico da planta inteira de *C. tonkinensis* foram isolados três novos compostos diterpenos do tipo caurano, ent-18-acetoxi-7 α -hidroxicaur-16-en-15-ona, ent-7 α , 14 β -dihidroxicaur-16-en-15-ona e ent-1 β -acetoxi-7 α ,14 β -dihidroxicaur-16-en-15-one (**153-155**).

Figura 5 - Diterpenoides do tipo caurano do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 6 - Diterpenos do tipo caurano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
139	<i>C. haumanianus</i>	Ent-16R-cauran-17-al	C ₂₀ H ₃₃ O	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
140	<i>C. haumanianus</i>	Ent-3β-hidroxi-16R-cauran-17-al	C ₂₀ H ₃₃ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
141	<i>C. haumanianus</i>	Ent-16S, 17-epoxicauran-19-ol	C ₂₀ H ₃₃ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
142	<i>C. haumanianus</i>	Ent-16S, 17-epoxicauran-3β-ol	C ₂₀ H ₃₁ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020

Tabela 6 – Cont.

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
143	<i>C. haumanianus</i>	Ent-17-palmitiloxicaurano-3β, 16β-diol	C ₃₆ H ₆₄ O ₄	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
144	<i>C. haumanianus</i>	Ent-17-palmitiloxicauran-16β-ol	C ₃₆ H ₆₄ O ₃	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
145	<i>C. haumanianus</i>	Ent-3α, 18-ciclocaurano-16β, 17-diol	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	ISYAKA <i>et al</i> , 2020
146	<i>C. mekongensis</i>	Crotonmekongenina A	C ₂₄ H ₃₂ O ₆	UDOMTHAWEE <i>et al</i> , 2020
147	<i>C. kongensis</i>	Croconoide A	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	FAN <i>et al</i> , 2020
148	<i>C. kongensis</i>	Croconoide B	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	FAN <i>et al</i> , 2020
149	<i>C. kongensis</i>	Croconoide C	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	FAN <i>et al</i> , 2020
150	<i>C. kongensis</i>	Kongeniode A	C ₂₁ H ₃₁ O ₃	SHI <i>et al</i> , 2017
151	<i>C. kongensis</i>	Kongeniode B	C ₂₁ H ₂₉ O ₄	SHI <i>et al</i> , 2017
152	<i>C. kongensis</i>	Kongeniode C	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	SHI <i>et al</i> , 2017
153	<i>C. tonkinensis</i>	Ent-18-acetoxi-7α-hidroxikaur-16-en-15-ona	C ₂₂ H ₃₄ O ₃	HSIAO <i>et al</i> , 2019
154	<i>C. tonkinensis</i>	Ent -7α, 14β-dihidroxikaur-16-en-15-ona	C ₂₂ H ₃₁ O ₃	HSIAO <i>et al</i> , 2019
155	<i>C. tonkinensis</i>	Ent -1β-acetoxi-7α, 14β-dihidroxikaur-16-en-15-ona	C ₂₂ H ₃₄ O ₄	HSIAO <i>et al</i> , 2019

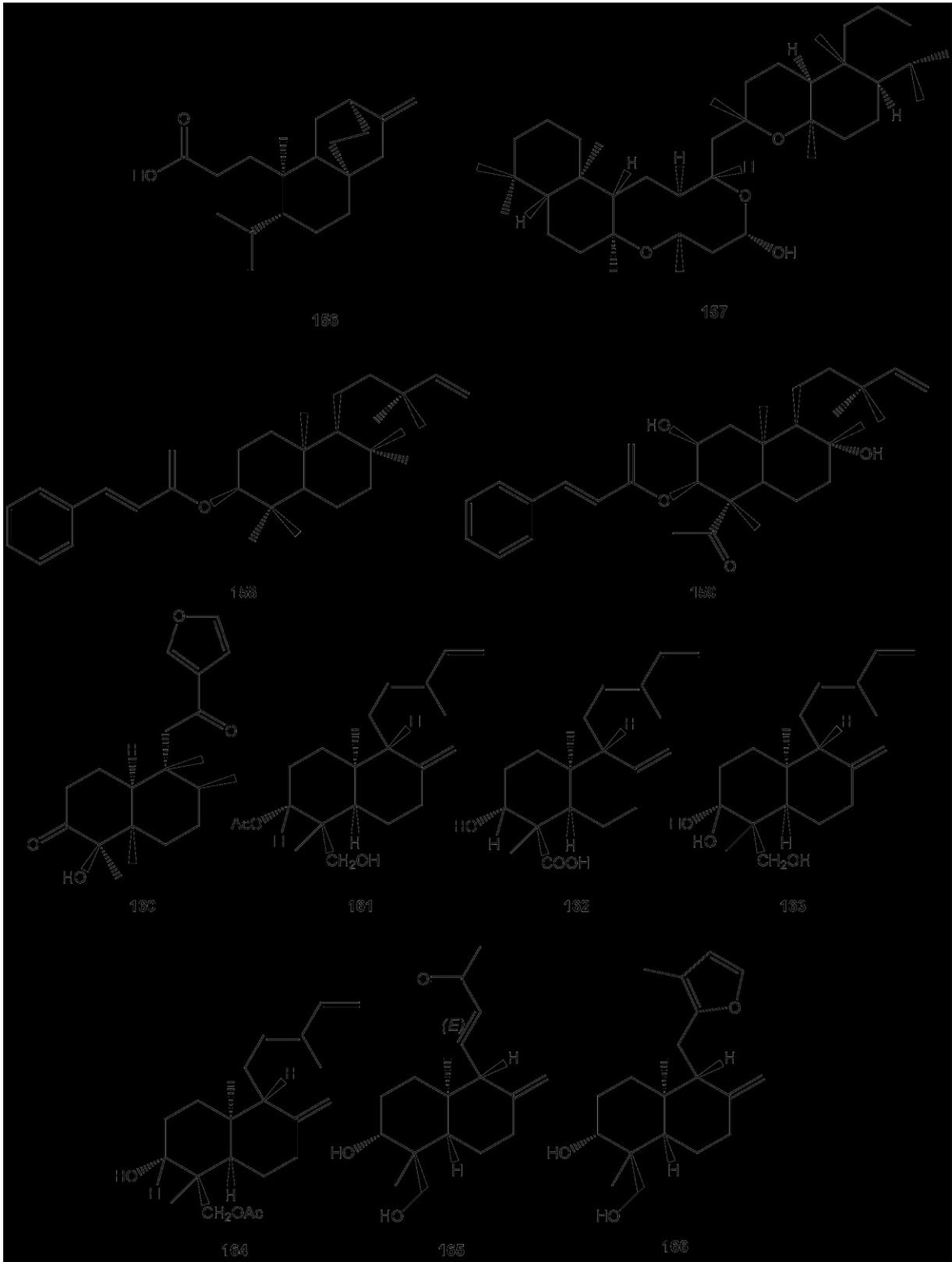
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3.3.6 Labdanos

Onze novos diterpenoides do tipo labdanos (**156-166**) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 6 e na tabela 7.

Um novo composto diterpeno, ácido ent-3,4-secoatisa-4 (18), 16-dien-3-óico (**156**) foi isolado das raízes de *C. blanchetianus* (FIRMINO *et al*, 2018). um diterpenoide dimérico tipo labdano incomum, bicrotonol A (**157**), foi isolado das raízes de *C. crassifolius* (ZHANG *et al*, 2018). Os estudos das folhas e galhos de *C. decalvatus* resultaram no isolamento de dois novos diterpenos do tipo labdano, crotondecalvatina A e B (**158-159**) (POMPIMON *et al*, 2018). Dos caules de *C. jacobinensis* foi isolado um novo composto, 5,16-epoxi-4-hidroxi-labda-13 (16), 14-dien-3,12-diona (**160**) (BERNARDINO, 2017). Dos galhos e folhas *C. laevigatus* foram isolados seis novos diterpenoides do tipo labdanos (**161-166**) (LIU *et al*, 2018).

Figura 6 - Diterpenoides do tipo labdano do gênero *Croton*



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 7 - Diterpenos do tipo clerodano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
156	<i>C. blanchetianus</i>	Ácido ent -3,4-secoatisan-4(18), 16-dien-3-óico	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	FIRMINO <i>et al</i> , 2018, FIRMINO <i>et al</i> , 2019.
157	<i>C. crassifolius</i>	Bicrotonol A	C ₄₀ H ₆₈ O ₄	ZHANG <i>et al</i> , 2018
158	<i>C. decalvatus</i>	Crotondecalvatina A	C ₂₉ H ₄₂ O ₄	POMPIMON <i>et al</i> , 2018
159	<i>C. decalvatus</i>	Crotondecalvatina B	C ₃₀ H ₄₂ O ₆	POMPIMON <i>et al</i> , 2018
160	<i>C. jacobinensis</i>	5,16-epoxi-4-hidroxi-labda-13 (16), 14-dien-3,12-diona	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	BERNARDINO <i>et al</i> , 2017
161	<i>C. laevigatus</i>	3 α -acetoxi-ent-labda-8(17),12E,14-trien-18-ol	C ₂₂ H ₃₄ O ₃	LIU <i>et al</i> , 2018
162	<i>C. laevigatus</i>	Ácido 3 α -hidroxi-ent-labda-8(17),12E,14- trien-18-oico	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	LIU <i>et al</i> , 2018
163	<i>C. laevigatus</i>	18-hidroxi-ent-labda-8(17),12E,14-trien-3-ona	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	LIU <i>et al</i> , 2018
164	<i>C. laevigatus</i>	18-acetoxi-ent-labda-8(17),12E,14-trien-3 α -ol.	C ₂₂ H ₃₄ O ₃	LIU <i>et al</i> , 2018
165	<i>C. laevigatus</i>	3 α ,18-dihidroxi-15,16-dinorlabda-8(17),11E-dien-13- ona	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	LIU <i>et al</i> , 2018
166	<i>C. laevigatus</i>	15,12-epoxi-ent-labda-8(17),12,14-trien-3 α ,18-diol.	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	LIU <i>et al</i> , 2018

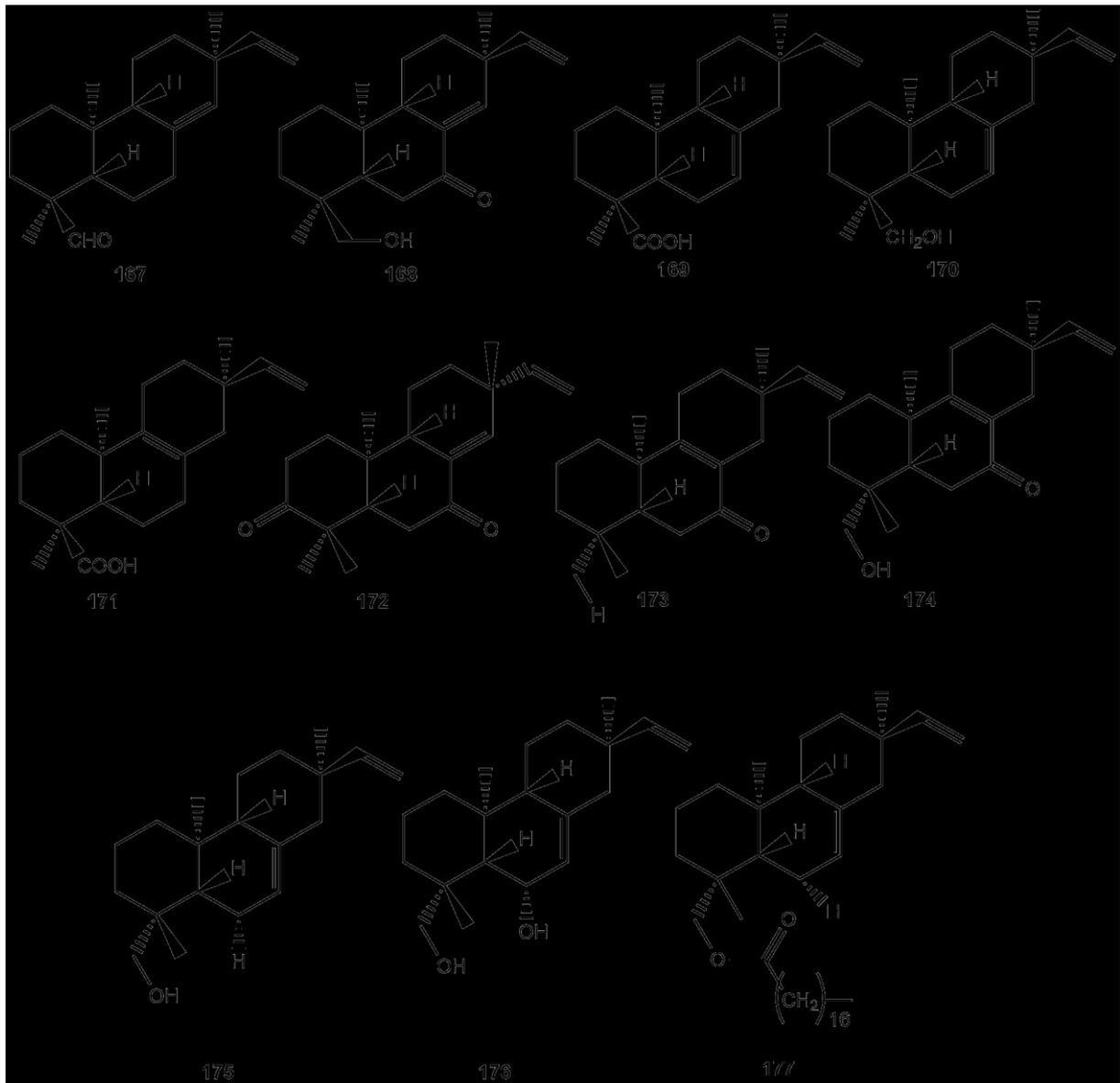
Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

3.3.7 Isopimarano

Onze novos diterpenoides do tipo isopimaranos (167-177) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 7 e na tabela 8.

O extrato da casca do caule de *C. haumanianus* J. Léonard rendeu cinco novos ent-isopimaranos, ent-isopimara-8 (14), 15-dien-18-al, ent-18-hidroxiisopimara-8 (14), 15-dien-7-ona, ácido ent-isopimara-7,15-dien-18-óico, ent-isopimara-7,15-dien-18-ol e ácido ent-isopimara-8,15-dien-7-oxo-18-oic (167-171). As folhas de *C. mubango* Müll. Arg., forneceu um diterpenoide do tipo isopimarano previamente não relatados, ent-pimara-8(14),15-dien-3-one (172). Cinco novos compostos, ent-isopimara-8,15-dien-7-ona, ent-19-hidroxiisopimara-8 (9), 15-dien-7-ona, ent-isopimara-7,15-dien-19-ol, ent-isopimara-7 (8), 15-dien-16,19-diol e ent-isopimara-7 (8), e 15-dien-19-il- octadecanoato (173-177), foram isolados das folhas e frutos de *C. oligandrus* (LANGAT *et al.*, 2020).

Figura 7 - Diterpenoides do tipo isopimarano do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Tabela 8 - Diterpenoides do tipo isopimarano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
167	<i>C. haumanianus</i>	Ent-isopimara-8 (14), 15-dien-18-al	C ₂₀ H ₃₁ O	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020
168	<i>C. haumanianus</i>	Ent-18-hidroxiisopimara-8 (14), 15-dien-7-ona	C ₂₀ H ₃₁ O ₂	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020
169	<i>C. haumanianus</i>	Ácido Ent-isopimara-7,15-dien-18-óico	C ₂₀ H ₃₁ O ₂	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020
170	<i>C. haumanianus</i>	Ent-isopimara-7,15-dien-18-ol	C ₂₀ H ₃₁ O	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020
171	<i>C. haumanianus</i>	Ácido Ent-isopimara-8,15-dien-7-oxo-18-óico	C ₂₀ H ₂₇ O ₃	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020
172	<i>C. mubango</i>	ent-pimara-8(14),15-dien-3-ona	C ₂₀ H ₃₀ O	ISYAKA <i>et al.</i> , 2020
173	<i>C. oligandrus</i>	Ent-isopimara-8,15-dien-7-ona	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
174	<i>C. oligandrus</i>	Ent-19-hidroxiisopimara-8(9), 15-dien-7-ona	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
175	<i>C. oligandrus</i>	Ent-isopimara-7, 15-dien-19-ol	C ₂₀ H ₃₀ O	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
176	<i>C. oligandrus</i>	Ent-isopimara-7(8), 15-dieno-16,19-diol	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.
177	<i>C. oligandrus</i>	Ent-isopimara-7(8), 15-dien-19-il-octadecanoato	C ₃₈ H ₆₆ O ₂	LANGAT <i>et al.</i> , 2020.

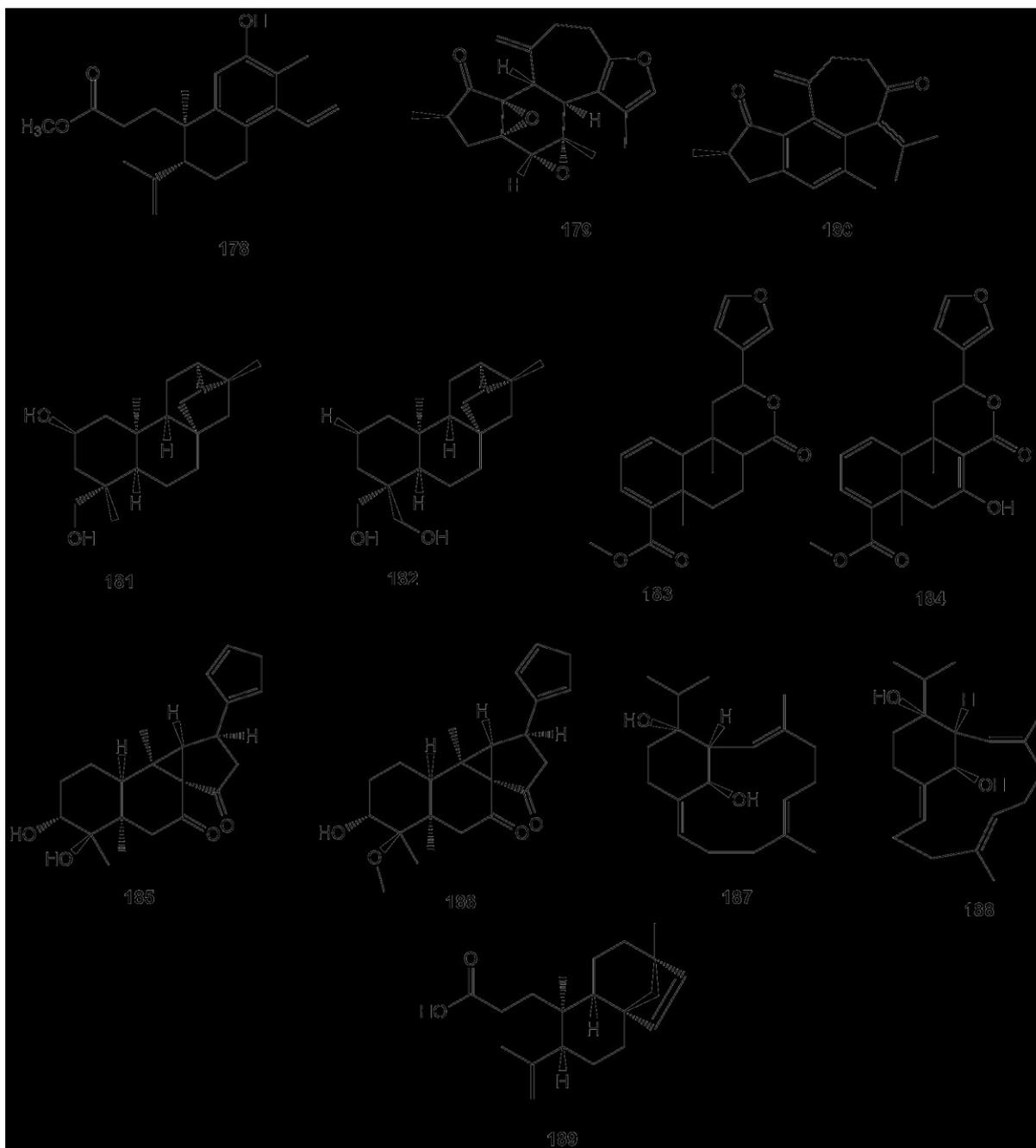
Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

3.3.8. Outros diterpenos

Doze novos compostos de outras classes de diterpenos foram isolados de várias espécies de *Croton* (178-189). Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 8 e na tabela 9.

Dos extratos de raízes de *C. blanchetianus* Baill foram isolados dois diterpenoides sem classe definida, os compostos (178-179) (FIRMINO *et al.*, 2018). Das raízes de *C. dichogamus* foram isolados dois diterpenoides, dois crotofolanos, crotodicogamoína A e B (180-181) (ALDHAHER *et al.*, 2017). Os extratos da raiz de *C. dictyophlebodes* rendeu dois ent-traquilobanos, ent-trachylobane-18,19-diole (182) e ent-trachylobane-2 α , 19-diol (183) (MUNISSI *et al.*, 2020). Dos estudos químicos das sementes de *C. macrostachyus* foram isolados dois novos compostos diterpenos sem classe definida (184-185) (YONG *et al.*, 2017). Dois novos compostos laevinanes (186-187), foram isolados dos galhos de *C. laevigatus* (ZHANG *et al.*, 2017). Mangelonóides A e B (188-189), dois pares de enantiômeros diterpenoides macrocíclicos apresentando um biciclo sem precedentes [9.3.1] – núcleo pentadecano e uma ligação dupla de cabeça de ponte rara, foram isolados das folhas e galhos de *C. mangelong* (ZHANG *et al.*, 2018).

Figura 8 - Diterpenoides de outras classes do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Tabela 9 - Diterpenoides de outras classes isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
178	<i>C. blanchetianus</i>	Metil 12-hidroxi-3,4- seco -cleistanta-8,11,13,15,4 (18) -pentaeno-3-oato	C ₂₁ H ₂₈ O ₃	FIRMINO <i>et al</i> , 2018; FIRMINO <i>et al</i> , 2019.
179	<i>C. dichogamus</i>	Crotodichogamoína A	C ₂₀ H ₂₂ O ₄	ALDHAHER <i>et al</i> , 2017
180	<i>C. dichogamus</i>	Crotodichogamoína B	C ₂₀ H ₂₂ O ₂	ALDHAHER <i>et al</i> , 2017
181	<i>C. dictyophlebodes</i>	ent-traquilobano-2α,19-diol	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	MUNISSI <i>et al</i> , 2020

Tabela 9 – Cont.

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
182	<i>C. dictyophlebodes</i>	ent-traquilobano-18,19-diol	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	MUNISSI <i>et al</i> , 2020
183	<i>C. macrostachyus</i>	Metil-2-(furan-3-il)-6a, 10b-dimetil-4-oxo-2,4,4a, 5,6,6a, 10a, 10b-octa-hidro-1H-benzo [f] isocromene-7-carboxilato	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	YONG <i>et al</i> , 2017
184	<i>C. macrostachyus</i>	metil 2- (furan-3-il) -5-hidroxi-6a, 10b-dimetil-4-oxo-2,4,6,6a, 10a, 10b-hexahidro-1 H- benzo [f] isocromene-7-carboxilato	C ₂₁ H ₂₂ O ₆	YONG <i>et al</i> , 2017
185	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide G	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
186	<i>C. laevigatus</i>	Croalevinoide H	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	ZHANG <i>et al</i> , 2017.
187	<i>C. mangelong</i>	Mangelonoide A	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	ZHANG <i>et al</i> ., 2018.
188	<i>C. mangelong</i>	Mangelonoide B	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	ZHANG <i>et al</i> ., 2018.
189	<i>C. blanchetianus</i> Baill	Ácido 3,4-seco-beieren-3-óico	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	FIRMINO <i>et al</i> , 2018

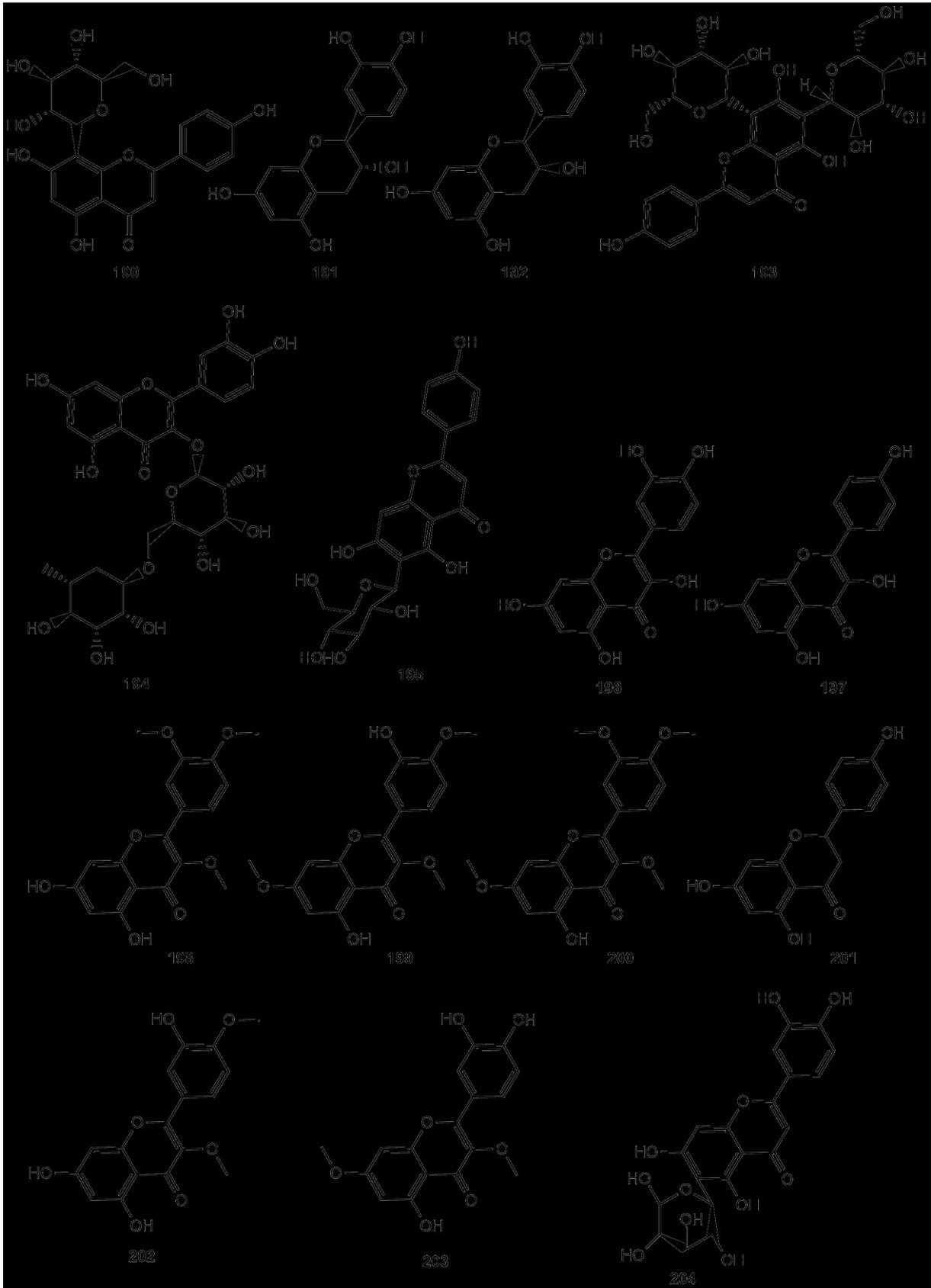
Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

3.3.9 Flavonoide

Vinte novos flavonoides (190-209) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências são coletados na figura 9 e na Tabela 10.

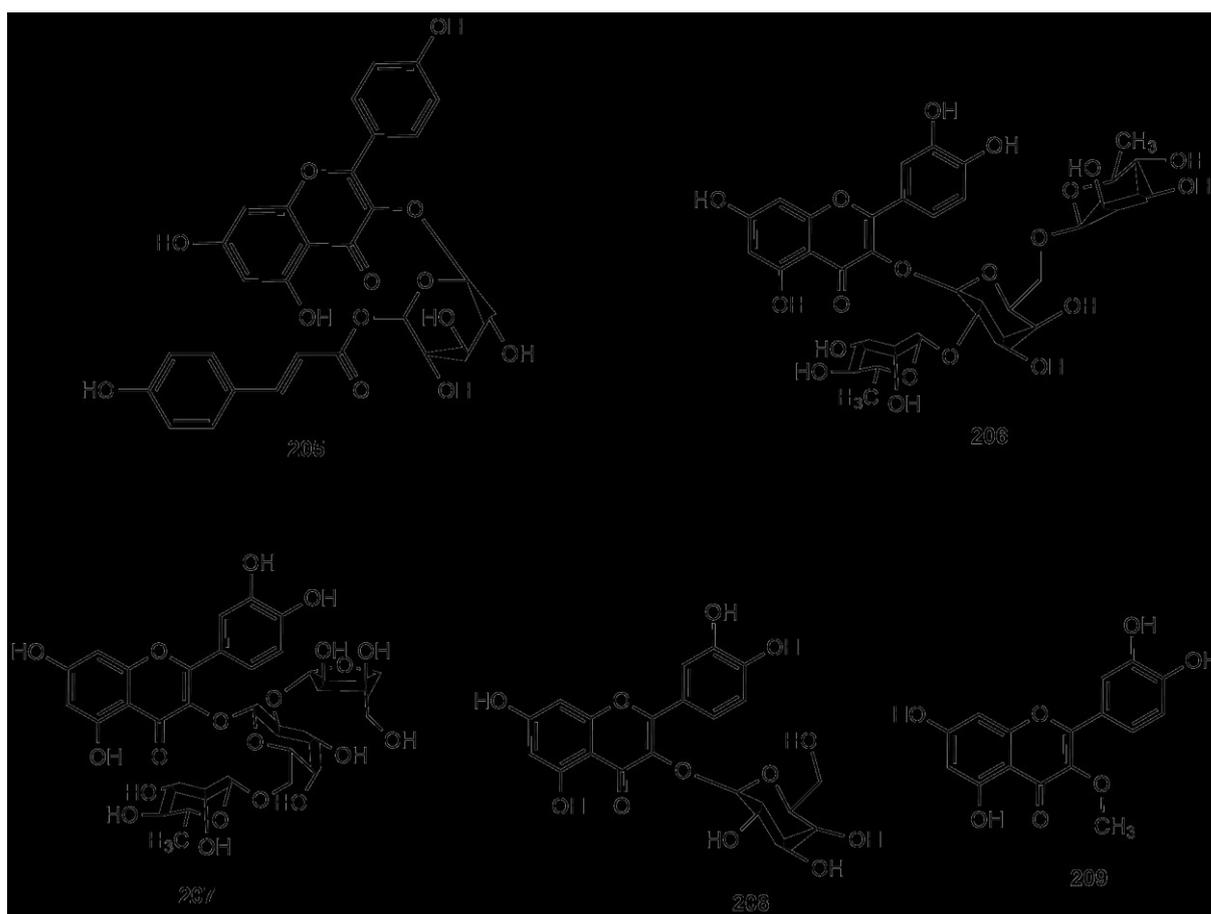
Através das investigações fitoquímicas das folhas de *C. cajucara*, foram isolados quatro compostos (190, 192-193, 195) (NASCIMENTO *et al*, 2017). Ainda das folhas de *C. cajucara*, *C. campestris* A. St-Hill e *C. heliotropiifolius* foi isolada a substância, catequina (191) (NASCIMENTO *et al*, 2017; GOMES *et al*, 2020; SOUSA *et al*, 2020). Das folhas de de *C. cajucara*, *C. campestris* A. St-Hill foi isolado mais um composto, rutina (194) (NASCIMENTO *et al*, 2017; GOMES *et al*, 2020). Um novo composto foi isolado das folhas *C. campestris* A. St-Hill e *C. heliotropiifolius*, sendo este a quercetina (196) (GOMES *et al*, 2020; SOUSA *et al*, 2020). Das partes aéreas de *C. ehrenbergii* foi isolado o flavonoide kaempferol (197) (RIOS *et al*, 2019). Das investigações químicas das frutas de *C. gratissimus* foram isolados seis novos compostos (198-203) (MAHMOUD *et al*, 2020). Das folhas de *C. gratissimus* foram isolados dois novos compostos (204-205) através de HPLC-EM preparativa (PUDUMO *et al*, 2017). A partir de extratos foliares de *C. growioides*, foram isolados quatro novos flavonoides (206-209) por meio de cromatografia semi-preparativa nesta espécie (PRADO *et al*, 2021).

Figura 9 - Flavonoides isolados do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Figura 9 – Cont.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Tabela 10 - Flavonoides isolados do gênero *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
190	<i>C. cajucara</i>	Vitexina	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
191	<i>C. cajucara</i>	Catequina	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017; GOMES <i>et al</i> , 2020; SOUSA <i>et al</i> , 2020.
192	<i>C. cajucara</i>	Epicatequina	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
193	<i>C. cajucara</i>	6,8-di- <i>C</i> -glucosil-apigenina	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
194	<i>C. cajucara</i>	Rutina	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017; GOMES <i>et al</i> , 2020
195	<i>C. cajucara</i>	Isovitexina	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
196	<i>C. campestris</i>	Quercetrina	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	GOMES <i>et al</i> , 2020; SOUSA <i>et al</i> , 2020.
197	<i>C. ehrenbergii</i>	Kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	RIOS <i>et al</i> , 2019
198	<i>C. gratissimus</i>	Quercetina-3,3,4-trimetileter	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
199	<i>C. gratissimus</i>	Aianina	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
200	<i>C. gratissimus</i>	Retusina	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
201	<i>C. gratissimus</i>	Naringenina	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
202	<i>C. gratissimus</i>	Quercetina-3,4'-dimetileter	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
203	<i>C. gratissimus</i>	Quercetina-3,7-dimetileter	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
204	<i>C. gratissimus</i>	Isoorientina	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	PUDUMO <i>et al</i> , 2017.
205	<i>C. gratissimus</i>	Kaempferol-3-β-D-(6-O-trans-p-coumaroil) glucopiranosídeo	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₃	PUDUMO <i>et al</i> , 2017.

Tabela 10 – Cont.

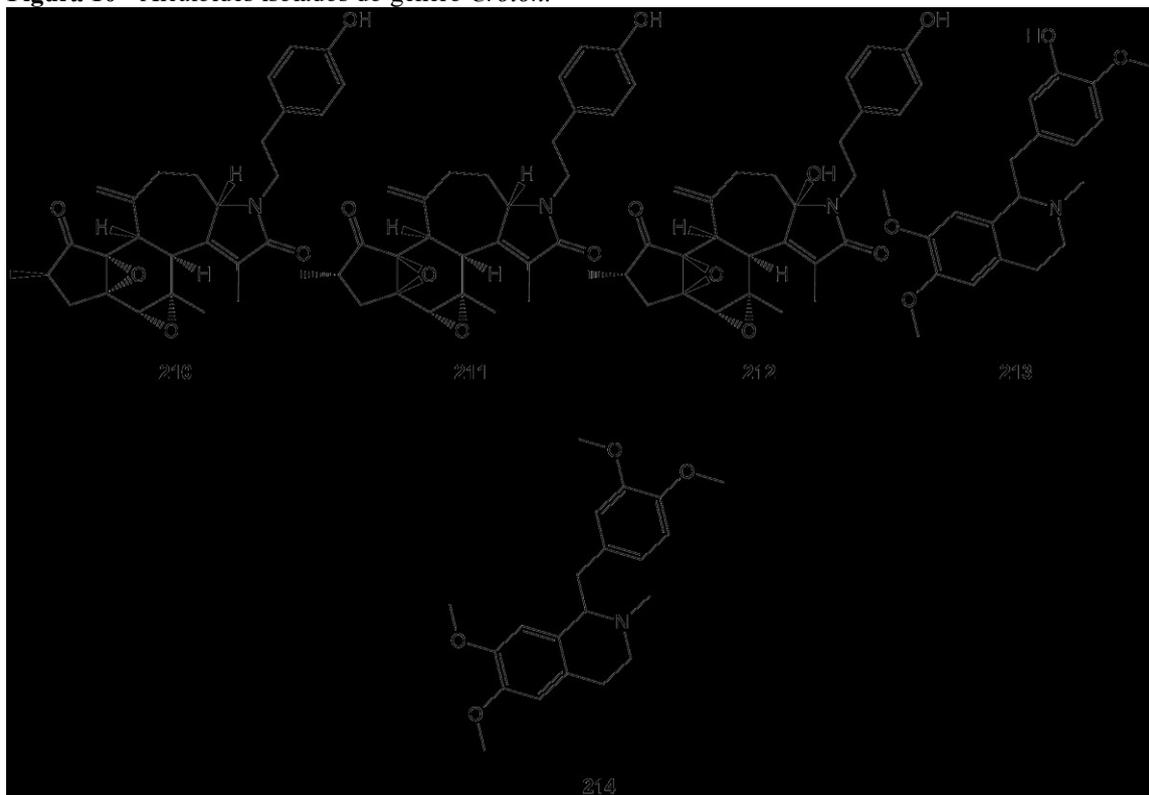
Nº	Espécies	Nome da substância	Fórmula molecular	Referência
206	<i>C. growioides</i>	Quercetin 3- <i>O</i> -β-D-galactopiranosil-(1→2)-α-L-ramnopiranosídeo-(1→6)-α-L-ramnopiranosídeo	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₀	PRADO <i>et al</i> , 2021.
207	<i>C. growioides</i>	Quercetin 3- <i>O</i> -β-D-galactopiranosil-(1→2)-α-apiopiranosídeo-(1→6)-α-L-ramnopiranosídeo	C ₃₂ H ₃₈ O ₂₀	PRADO <i>et al</i> , 2021.
208	<i>C. growioides</i>	Quercetin-3- <i>O</i> -glucopiranosídeo	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	PRADO <i>et al</i> , 2021.
209	<i>C. growioides</i>	3- <i>O</i> -metil-quercetina	C ₁₆ H ₁₁ O ₇	PRADO <i>et al</i> , 2021.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

3.3.10 Alcaloide

Cinco novos alcaloides (**210-214**) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, fontes correspondentes e referências estão apresentados na figura 10 e na tabela 11. Três compostos, cascarinoides A – C (**210-212**) representando o primeiro exemplo de alcaloides diterpenoides crotofolanos, foram isolados dos galhos e folhas de *C. cascarilloides* (GAO *et al*, 2018). Das investigações químicas das frutas de *C. gratissimus* foram isolados dois novos alcaloides (**213-214**) (MAHMOUD *et al*, 2020).

Figura 10 - Alcaloides isolados do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Tabela 11 - Alcaloides isolados de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Referência
210	<i>C. cascarilloides</i>	Cascarinoide A	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	GAO <i>et al</i> , 2018
211	<i>C. cascarilloides</i>	Cascarinoide B	C ₃₀ H ₃₄ NO ₅	GAO <i>et al</i> , 2018
212	<i>C. cascarilloides</i>	Cascarinoide C	C ₃₀ H ₃₄ NO ₆	GAO <i>et al</i> , 2018
213	<i>C. gratissimus</i>	Laudanina	C ₂₀ H ₂₅ NO ₄	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
214	<i>C. gratissimus</i>	Laudanosina	C ₂₁ H ₂₇ NO ₄	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020

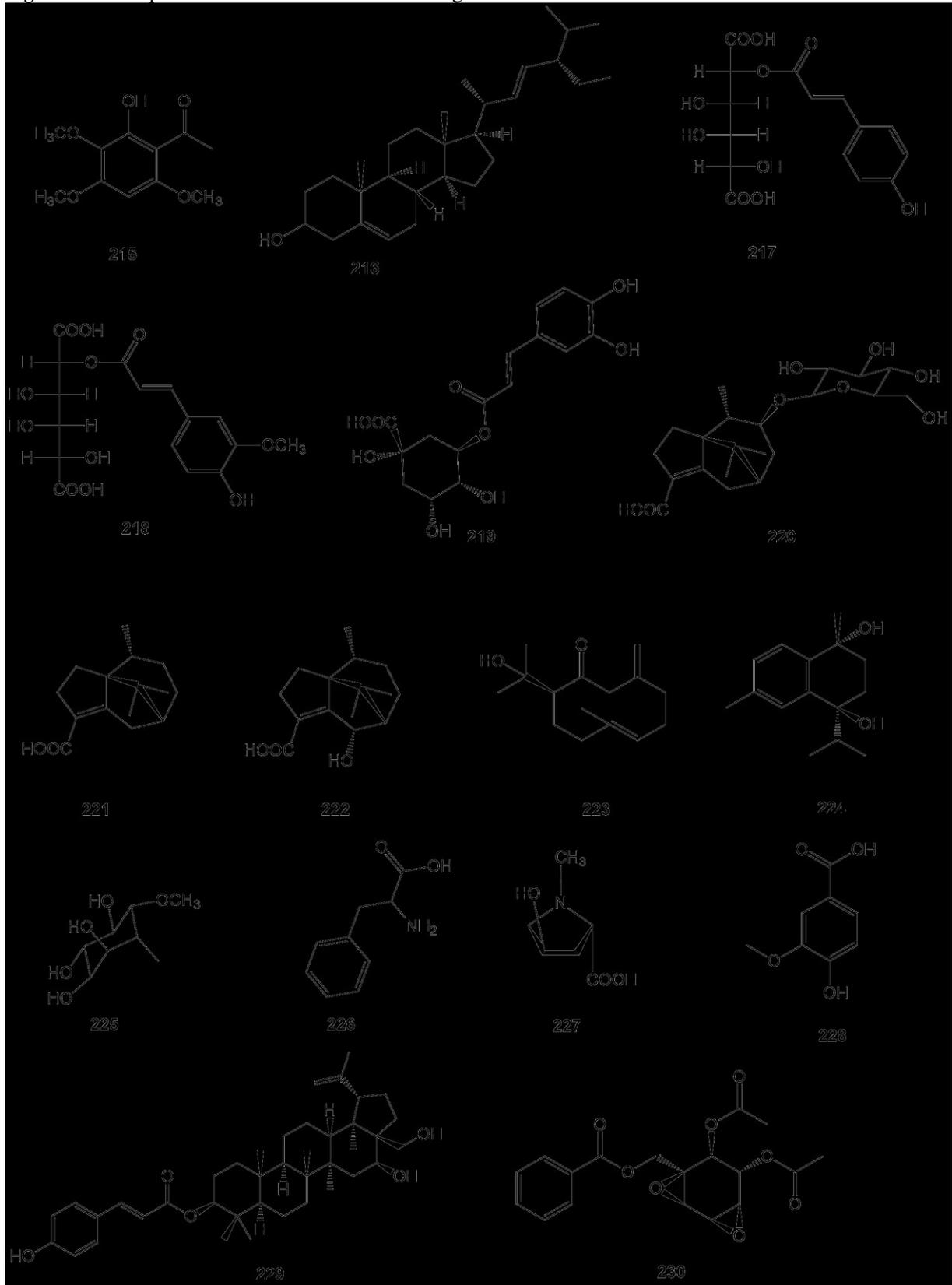
Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

3.3.11. Outras classes

Vinte e quatro novos compostos de outras classes, incluindo sesquiterpenos, compostos fenólicos, esteroide e outras (215-238) foram relatados em espécies de *Croton*. Suas estruturas, fórmula molecular, nomes, espécies e referências são coletados na figura 11 e tabela 12.

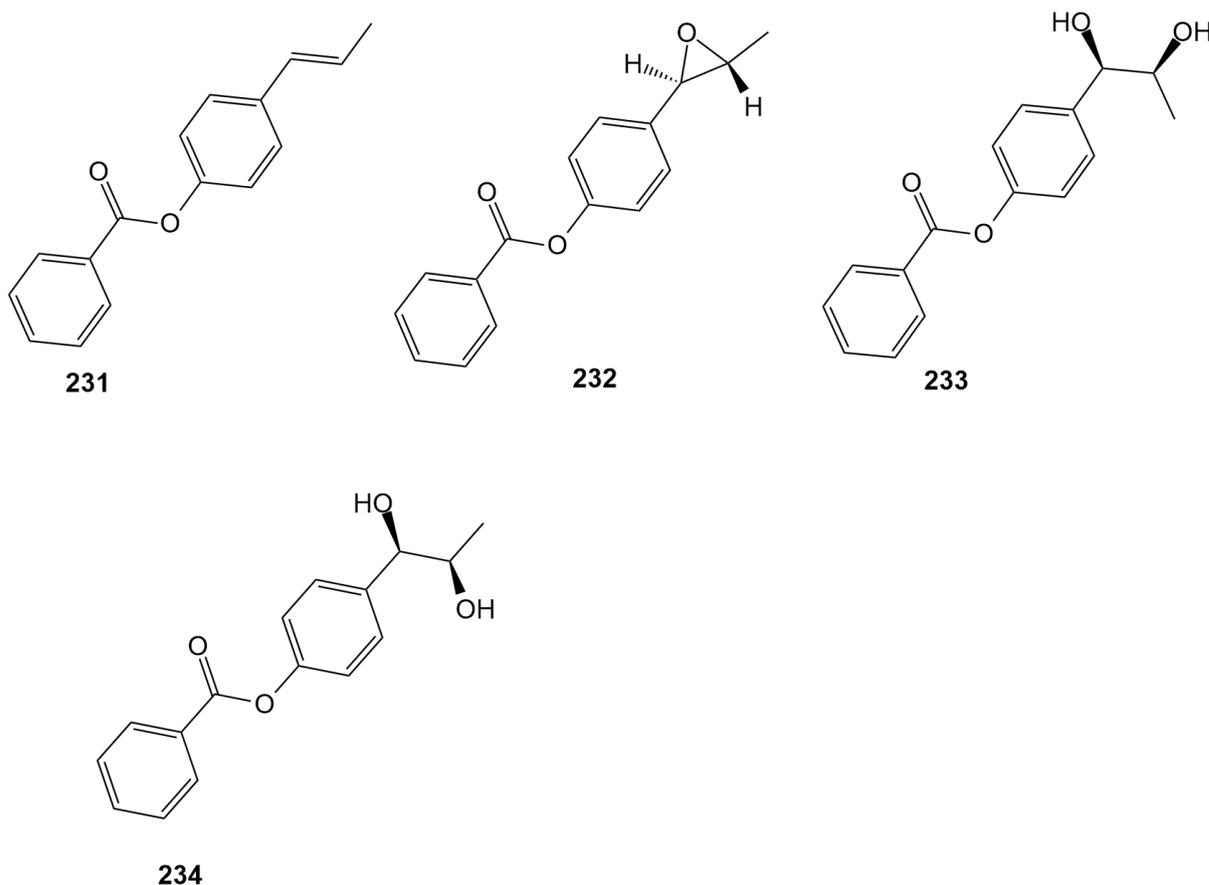
Com as investigações fitoquímicas da casca de *C. anisodontus* foi obtido um novo composto, 2-hidroxi-3,4,6-trimetoxiacetofenona (215) (SANTIAGO *et al.*, 2018). Das folhas de *C. bonplandianum* Bail foi isolado um novo composto esteroide, Stigmasta-5,22-dien-3-ol (216) (BASAK *et al.*, 2021). A partir da decocção das folhas de *C. cajucara* Benth. foram isolados dois compostos fenólicos (217-218) (NASCIMENTO *et al*, 2017). Das folhas de *C. campestris* foi obtido um composto fenólico (219) (GOMES *et al*, 2020). A investigação fitoquímica do extrato hidroacetonico 70% das raízes de *C. crassifolius* proporcionou um novo composto de classe não definida (N.D), ácido ciperenóico-9-O-β-d-glucopiranosídeo (220) (YUAN *et al*, 2017). Das raízes de *C. crassifolius* foi isolado um novo sesquiterpeno (221) (HUANG *et al*, 2020; TIAN *et al*, 2019). As raízes de *C. crassifolius* proporcionou dois novos sesquiterpenos (222-223) (TIAN *et al*, 2018). Das raízes de *C. dichogamus* foi isolado um novo sesquiterpenóide (224) (ALDHAHER *et al*, 2017). A pesquisa fitoquímica das partes aéreas de *C. ehrenbergii* rendeu três novos compostos sem classe definida, 1-quebrachitol (225), fenilalanina (226), trans-4-hidroxi-N-metilprolina (227) (RIOS *et al*, 2019). Das frutas de *C. gratissimus* foi obtido um composto fenólico (228) (MAHMOUD *et al*, 2020). Um novo triterpeno do tipo lupano, 16b-hidroxil-3b-O-trans-coumaroilbetulina (229) foi obtido das folas de *C. laui* (LI *et al*, 2019). As investigações fitoquímicas da raiz e cascas do *C. macrostachyus* proporcionou o isolamento do composto sem classe definida, crotepóxido (230) (DESTA; SEWALD, 2017). Da análise fitoquímica do extrato hexânico das raízes levou ao isolamento de quatro novos fenilpropanoides (231-234) (ABREU *et al*, 2020). Das frutas de *C. gratissimus* foi obtido um composto de classe não determinada (235) (MAHMOUD *et al*, 2020).

Figura 11 - Compostos de outras classes isolados do gênero *Croton*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 11 – Cont.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Tabela 12 - Diterpenos do tipo clerodano isoladas de espécies de *Croton*

Nº	Espécies	Nome da substância	Formula molecular	Tipo	Referência
215	<i>C. anisodontus</i>	2-hidroxi-3,4,6-trimetoxiacetofenona	C ₁₁ O ₅ H ₁₄	Composto fenólico	SANTIAGO <i>et al</i> , 2018
216	<i>C. bonplandianum</i>	Stigmasta-5,22-dien-3-ol	C ₂₉ H ₄₈ O	Esteróide	BASAK <i>et al</i> , 2021
217	<i>C. cajucara</i>	Ácido <i>p</i> -coumaroil-galactárico	C ₁₅ H ₁₅ O ₁₀	Composto fenólico	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
218	<i>C. cajucara</i>	Ácido feruloil-galactárico	C ₁₆ H ₁₈ O ₁₁	Composto fenólico	NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
219	<i>C. campestris</i>	Ácido Clorogênico	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	Composto fenólico	GOMES <i>et al</i> , 2020
220	<i>C. crassifolius</i>	ácido ciperênico-9-O-β-d-glucopiranosídeo	C ₂₁ H ₃₂ O ₈	N.D	YUAN <i>et al</i> , 2017
221	<i>C. crassifolius</i>	Ácido ciprenóico	C ₁₆ H ₂₄ O ₂	Sesquiterpeno	HUANG <i>et al</i> , 2020; TIAN <i>et al</i> , 2019
222	<i>C. crassifolius</i>	Ácido 6S-hidroxi-ciprenóico	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	Sesquiterpeno	TIAN <i>et al</i> , 2018
223	<i>C. crassifolius</i>	Crassiterpenoide A	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	Sesquiterpeno	TIAN <i>et al</i> , 2018
224	<i>C. dichogamus</i>	1,3,5-cadinatrieno-(7 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-diol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	Sesquiterpeno	ALDHAHER <i>et al</i> , 2017
225	<i>C. ehrenbergii</i>	L-Quebrachitol	C ₇ H ₁₄ O ₆	N.D	RIOS <i>et al</i> , 2019

Tabela 12 – Cont.

Nº	Espécies	Nome da substância	Formular molecular	Tipo	Referência
226	<i>C. ehrenbergii</i>	Fenilalanina	C ₉ H ₁₁ NO ₂	N.D	RIOS <i>et al</i> , 2019
227	<i>C. ehrenbergii</i>	<i>Trans</i> -4-hidroxi- <i>N</i> - metilprolina	C ₆ H ₁₁ NO ₃	N.D	RIOS <i>et al</i> , 2019
228	<i>C. gratissimus</i>	Ácido 3- metoxi-4- hidroxibenzóico (ácido vanílico)	C ₈ H ₈ O ₄	Composto fenólico	MAHMOUD <i>et al</i> , 2020
229	<i>C. laui</i>	16-b-hidroxil-3b-O- trans-coumaroil- betulina	C ₃₉ H ₅₆ O ₅	Lupano	LI <i>et al</i> , 2019
230	<i>C. macrostachyus</i>	Crotepoxido	C ₁₈ H ₁₈ O ₈	N.D	DESTA, SEWALD, 2017
231	<i>C. valentius</i>	Benzoato de (E)-4-(1- propenil)-fenila	C ₁₆ H ₁₅ O ₂	fenilpropanóides	ABREU <i>et al</i> , 2020
232	<i>C. valentius</i>	Benzoato de (E) -4- (1- epoxi-7,8-propeno) fenil	C ₁₆ H ₁₅ O ₃	fenilpropanóides	ABREU <i>et al</i> , 2020
233	<i>C. valentius</i>	Benzoato de eritro-4- (propan -7,8-diol) fenil	C ₁₆ H ₁₇ O ₄	fenilpropanóides	ABREU <i>et al</i> , 2020
234	<i>C. valentius</i>	Benzoato de treo-4- (propan -7,8-diol) fenil	C ₁₆ H ₁₇ O ₄	fenilpropanóides	ABREU <i>et al</i> , 2020

Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

Nota: N.D = composto de classe não definida.

3.4 Atividade antimicrobiana

Os antimicrobianos são compostos obtidos sinteticamente ou naturalmente a partir de microrganismos, plantas ou animais, podendo sofrer pequenas modificações como forma de potencializar sua atividade, sendo assim classificados como semissintéticos. Seu mecanismo de ação baseia-se na toxicidade seletiva sobre os microrganismos, podendo ser classificados como bactericidas, quando provocam a morte das bactérias e fungicidas quando provocam a morte de fungos, ou bacteriostáticos e fungistáticos, quando apenas impedem o crescimento desses microrganismos (SILVA *et al.*, 2018; LOBRITZ *et al.*, 2015).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos mais tradicionais é atualmente um dos maiores e mais consideráveis obstáculos para a saúde pública ao longo dos anos (FREITAS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2018). Isso ocorre pelo uso indiscriminado dos antimicrobianos desde a descoberta da penicilina o que fez com que muitos microrganismos patogênicos fossem se adequando a estes compostos farmacológicos que, até então, eram administrados com objetivo primordial de exterminá-los, tornando os seus efeitos (posteriormente) muitas vezes ineficazes. Com isso, existe o interesse em investigar o uso de plantas medicinais como fonte alternativa,

uma vez que os seus metabólitos secundários gerados em processos metabólicos têm aplicações importantes (WRIGHT, 2019; ROCHA *et al.* 2021).

3.5 Atividade antioxidante

Muitas são as pesquisas contendo compostos antioxidantes originários de produtos naturais devido a sua importância na prevenção do desencadeamento das reações oxidativas. Essa reação química transfere elétrons de uma substância para um agente oxidante. As reações de oxidação podem produzir radicais livres, que iniciam reações em cadeia que danificam as estruturas celulares, como alterações no DNA, proteínas, lipídeos e carboidratos (ABDALAZIZ *et al.*, 2016). Os radicais livres (RL) são naturalmente produzidos pelo organismo humano, eles podem ser gerados pelo metabolismo dentro de diversas organelas celulares, como na mitocôndria, no citoplasma ou na membrana. São essenciais no desempenho de diversas funções metabólicas e na ativação do sistema imunológico, como exemplo, durante o combate às inflamações e eliminando as bactérias. Esses são chamados de radicais livres de origem endógena, cujas fontes são: Respiração aeróbica, inflamações, peroxissomos, enzimas do citocromo (MOSCA *et al.*, 2017). Esses radicais livres cujo elétron encontra-se centrado nos átomos de oxigênio e nitrogênio são denominados, respectivamente, de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN). A formação das espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) ocorrem no processo oxidativo biológico. Em face da redução univalente do oxigênio, são formados compostos intermediários altamente reativos, destacando-se o $O_2^{\cdot-}$ (ânion radical superóxido), o $\cdot OH$ (radical hidroxila) e o H_2O_2 (peróxido de hidrogênio). O ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) é o primeiro intermediário de redução monovalente do oxigênio (O_2) até a água (H_2O), sendo formado, a partir dele, os demais ERO. Os radicais livres podem ser de origem exógena, ou seja, são originados a partir de fatores externos ao organismo, cujas fontes são: Radiação solar, consumo de tabaco e álcool, maus hábitos alimentares, poluição ambiental; luz ultravioleta, substâncias presentes em alimentos e bebidas, como os resíduos de pesticidas, diversos aditivos químicos e hormônios e alimentação rica em gorduras saturadas (BARBOSA *et al.*, 2010; MOSCA *et al.*, 2017).

A formação desses radicais em excesso acomete riscos à saúde, danificando células sadias e ocasionando diversas doenças, como reações inflamatórias, câncer, diabetes entre outras. Por isso a importância de estudar compostos antioxidantes presentes em plantas medicinais por sua capacidade de sequestrar os radicais livres (SANTOS *et al.*, 2018).

3.6 *Croton adamantinus* MÜLL. ARG.

O *Croton adamantinus* MÜLL. ARG. (Figura 12), é arbusto e subarbusto e desenvolve-se em substratos terrícolas. É uma espécie nativa e endêmica do Brasil, está presente geograficamente na região do semiárido dos estados da Bahia, Ceará, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, Minas Gerais e Paraíba, ocupando o domínio fitogeográfico da Caatinga (SANTOS, 2015; SILVA *et al.*, 2010; CORDEIRO *et al.*, 2015). Esta espécie é conhecida popularmente como carrasco, canela-de-urubu, velame-bravo e marmeleiro.

Figura 12 - Espécime de *Croton adamantinus* Müll. Arg. (Euphorbiaceae)



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Essa espécie é utilizada contra impotência sexual, cicatrização, no tratamento de inflamações e feridas na pele, problemas gastrointestinais e hepáticos. Na literatura, o óleo essencial das folhas de *Croton adamantinus* apresentou atividade antinociceptiva e cicatrizante (XIMENES, *et al.* 2013; SILVA, 2016).

4 METODOLOGIA

4.1 Material vegetal

Nesse estudo foi utilizado o material vegetal de *C. adamantinus* coletado em março de 2019, na Pista de Pouso do município Areia-PB, e identificado pelo Dr. Leonardo Félix, cujo voucher do material encontra-se depositado no herbário Jayme Coêlho de Moraes da UFPB, campus II, sob o número de exsicata (OCA1259). A pesquisa foi cadastrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sobre o código A5D5689.

4.2 Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB)

Para a obtenção dos extratos brutos das folhas e caules foram utilizados os materiais vegetais obtidos após secagem em temperatura ambiente e moagem em moinho de facas.

O pó dos caules (1,61 kg) e das folhas (1,50 kg) foram individualmente extraídos com 5 L de etanol (P.A) por 72 horas. Após isso, foi feita a separação do líquido extrator através de filtração simples. Esse processo foi repetido por três vezes. As soluções obtidas foram concentradas em rotaevaporador utilizando uma temperatura entre 40 e 50 °C, seguida de secagem em estufa a 45 °C, resultando no extrato etanólico das folhas e caules de *C. adamantinus*, EEF-CA (21,39 g) e EEC-CA (62,49 g), respectivamente.

4.3 Fracionamento cromatográfico dos extratos etanólico dos caules e das folhas

Uma alíquota do extrato etanólico do caule (EEC-CA; 10,17 g) e das folhas (EEF-CA; 20,12 g) foi misturado a 11 g e a 20 g de sílica gel, respectivamente e submetidos separadamente a coluna cromatográfica filtrante, os extratos foram macerados em cadinho, após a maceração o adsorvente foi colocado em um funil de büchner já contendo 97 g e 100 g de sílica da fase estacionária para os ramos terminais e folhas, respectivamente. Como fase móvel foram usados os solventes em ordem de polaridade começando pelo hexano, diclorometano, acetato de etila, acetato de etila/metanol e metanol, puros e em misturas binárias de polaridade crescente. Após a realização da coluna filtrante todas as frações foram filtradas e depois rotaevaporadas variando de 40 a 50 °C, resultando em 10 frações, sendo 5 de folhas e 5 para caules (EEF-F1 a EEF-F5 e EEC-F1 a EEC-F5), conforme apresentado na tabela 13.

Tabela 13 - Massas das frações obtidas do extrato das folhas e caules através da coluna cromatográfica

Eluente	Frações	Massa (g)
Hex 100%	EEF-F1/ EEC-F1	0,58/ 0,04
DCM 100%	EEF-F2/ EEC-F2	2,50/ 0,46
AcOEt 100%	EEF-F3/ EEC-F3	0,64/ 1,44
AcOEt/MeOH (1:1)	EEF-F4/ EEC-F4	0,28/ 3,35
MeOH 100%	EEF-F5/ EEC-F5	3,40/ 1,21

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

NOTA: Hex = Hexano; DCM= Diclorometano; AcOEt = Acetato de Etila; MeOH = Metanol.

De acordo com a extensa pesquisa bibliográfica realizada optamos neste trabalho por analisar as frações mais polares, pois deve constar o maior teor de compostos fenólicos e flavonoides. Por esta razão foi usada uma coluna curta de sílica para evitar que substâncias mais polares ficassem retidas na sílica, devida a característica polar da sílica. Portanto, todas as análises químicas foram realizadas com o extrato e com as frações polares. Retirando a fração hexânica (EEF-F1 e EEC-F1), concentrada na parte apolar e as gorduras.

4.4 Testes fitoquímicos dos extratos EEF-CA e EEC-CA

O *screening* qualitativo dos extratos (tabela 14) apresenta os testes para as principais classes de metabólitos secundários e seguiu a metodologia descrita por Matos (2009) e adaptada por Costa (2010). E os resultados obtidos baseiam-se em reações qualitativas de mudança de coloração e formação de precipitados e de suas propriedades físico-químicas dos constituintes que a planta compõe.

Tabela 14 - Testes fitoquímicos para identificação das principais classes de metabólitos secundários do extrato das folhas e caules de *C. adamantinus*

GRUPO DE METABÓLITOS	TESTE APLICADO
Saponinas	Teste da espuma
Polissacarídeos	Lugol
Fenóis e Taninos	FeCl ₃ 1%
Flavonoides	Shinoda; Oxalo-bórico
Esteroides e Triterpenoides	Liebermann-Buchard
Alcaloides	Dragendorff; Bouchardat; Mayer

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Uma solução mãe para os testes de saponinas, polissacarídeos e fenóis e taninos foi preparada utilizando água como solvente e pesando 140 mg do extrato etanólico bruto, tanto

das folhas como dos caules, e dissolveu-se em 28 mL de água destilada. Em seguida a solução foi levada para o banho de ultrassom para dissolver o máximo possível e por fim filtrada.

4.4.1 Teste para saponinas (teste de espuma)

Para a identificação de presença de saponinas foi transferida 2 mL da solução mãe para um tubo de ensaio e diluído em 6 mL de água destilada. Em seguida, foi agitada por 2 minutos, fechando o tubo com o dedo polegar. O resultado foi considerado positivo através da presença de espuma persistente por 30 minutos.

4.4.2 Teste para polissacarídeos (reação com lugol)

Transferiu-se 5 mL da solução mãe para um tubo de ensaio e em seguida adicionou-se 5 gotas de lugol. A presença de polissacarídeos foi determinada pelo aparecimento de coloração azul.

4.4.3 Teste para taninos e fenóis

Para identificação de fenóis e taninos utilizou-se 5 mL da solução mãe de cada extrato vegetal, folhas e ramos terminais, aos quais foram adicionadas 4 gotas de uma solução alcoólica de cloreto férrico (3%) seguida de repouso à temperatura ambiente. A presença de fenóis e taninos foi determinada pela mudança de coloração ou formação de precipitado.

4.4.4 Testes para flavonoides

A solução mãe usando como solvente o metanol, foi preparada em um becker contendo 120 mg do extrato etanólico tanto das folhas como dos ramos terminais, em seguida foi diluído em 24 mL de metanol e para a completa diluição da solução, foi levada ao banho de ultrassom. Após isso, a solução foi filtrada em um funil fechado com uma bolinha de algodão.

Para a identificação de flavonoides foi realizada a reação de shinoda e reação de oxalobórica. Para a reação de shinoda foi transferido 10 mL da solução mãe para um tubo de ensaio e foi acrescentado 5 gotas de ácido clorídrico concentrado (HCl) e raspas de magnésio. O surgimento de uma coloração vermelha ou rósea-alaranjada indicou reação positiva.

Para a reação oxalo-bórica foi transferido 10 mL da solução mãe para um tubo de ensaio e acrescentado ácido bórico e ácido oxálico. Em seguida, esperou-se a formação do complexo borínico e observou-se a solução em luz UV. A reação positiva foi constatada pela presença de fluorescência amarelo-esverdeada.

4.4.5 Teste para esteróides/triterpenóides (Lieberman-Burchard)

A solução mãe usando como solvente diclorometano foi preparada em um becker contendo 75 mg de cada extrato etanólico, das folhas e dos ramos terminais, adicionou-se 15 mL de diclorometano, para a completa diluição a solução foi levada ao banho de ultrassom, em seguida a solução diclorometano foi filtrada em um pequeno funil fechado com uma pequena bolinha de algodão para um segundo becker. Por fim, foi transferido 10 mL do filtrado para um tubo de ensaio e em seguida foi adicionado 1 mL de anidrido acético, e agitou-se suavemente, e acrescentou-se três gotas de ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄), tornou-se a agitar, observando-se o desenvolvimento de cores. Sendo que coloração azul seguida de verde permanente demonstrou a presença de esteróides livres e a coloração entre parda a vermelha indicou a presença de triterpenóides

4.4.6 Testes para alcaloides

A solução mãe foi preparada com extrato pesando-se 75 mg de cada extrato bruto, das folhas e ramos terminais e dissolvidos em 15 mL de solução ácida de HCl a 5%. A solução foi levada ao banho de ultrassom a fim de dissolver totalmente. Posteriormente foi filtrada em funil de vidro com algodão. Os testes realizados para a identificação de alcaloides foram reação com Bouchardat, reação de Dragendorff e reação de Mayer.

Na reação de Bouchardatt, foi transferido 5 mL da solução mãe filtrada e adicionada 3 gotas do reativo de bouchardatt. A formação de turvação ou precipitado de coloração vermelho tijolo indicou reação positiva.

Na reação de Dragendorff, foi transferido 5 mL da solução mãe filtrada e em seguida adicionou-se 3 gotas do reativo de dragendorff. A formação de turvação ou precipitado de coloração de laranja a vermelho indicou reação positiva.

Para a reação de Mayer, foi transferido 5 mL da solução mãe filtrada e adicionada 3 gotas do reativo de mayer. A formação de turvação ou precipitado de coloração branco indicou reação positiva.

4.5 Análise por Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas

As amostras do extrato bruto e das frações polares das folhas e dos ramos terminais de *C. adamantinus* foram analisadas por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas, no equipamento de modelo cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), Shimadzu (Kyoto, Japão), acoplado a um MicrOTOF II (Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA) com uma fonte de íons por eletrospray no modo negativo (ESI-), utilizado para obter os espectros de massas de alta resolução dos picos. Pertencente ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA), da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB (UFPB).

O HPLC composto pela unidade de bomba de solvente LC-20AD (vazão de 600 $\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$), um desgaseificador on-line DGU-20A5, um controlador de sistema CBM-20A e um detector de matriz de diodos SPD-M20A (190-800 nm) (DAD). Os parâmetros de análise do HPLC acoplado a um MicrOTOF II foram os seguintes: capilar 4,5 kV, ESI em modo negativo, deslocamento final da placa 500 V, nebulizador de 40 psi, gás seco (N_2) com vazão de 8 mL/min e temperatura de 200 °C. Os espectros de massa (m/z 50–1000) foram registrados a cada 2 s.

Os espectros de massas das substâncias foram obtidos em um espectrômetro de massas de alta resolução com ionização por electrospray com marca da Bruker com analisador do tipo “Time of Fly” e modelo micrOTOF II (Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA) cujo modo de ionização foi em electrospray negativo (ESI-).

Para as análises foram utilizadas 2 mg do extrato bruto das folhas e dos ramos terminais de *C. adamantinus* e 1 mg das frações polares. Todas as amostras foram solubilizadas em 1 mL de metanol (grau HPLC) na concentração final de 2 mg/mL para os extratos brutos das folhas e ramos terminais e 1 mg/mL para as frações obtidas no fracionamento. As injeções (20 μL) foram realizadas no HPLC utilizando um auto-amplificador (modelo SIL-10AF). A separação foi realizada em uma coluna analítica Kromasil C18 5 μm 100Å, 250 \times 4,6 mm (Kromasil, Bohus, Suécia). A fase móvel consistiu de ácido fórmico 0,1% em água (solvente A) e metanol (solvente B). Como fase móvel foi usado um gradiente linear exploratório variando de 5 a 100% de B, para eluição em 60 minutos.

Os dados foram analisados usando Bruker Compass DataAnalysis 4.2 e comparados com os dados disponíveis na literatura. Todas as estruturas químicas no presente trabalho foram desenhadas usando o software ChemDraw Ultra 7.0.1. Estruturas químicas foram confirmadas

usando ChemSpider (<http://www.chemspider.com/>), SciFinder (www.scifinder.cas.org) e PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4.6 Avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos brutos e frações das folhas e caules de *C. adamantinus*

4.6.1 Cepas Bacterianas e Fúngicas

Foram utilizadas cepas padrões da American Type Culture Collection (ATCC): *Escherichia coli* (ATCC 25922), bactérias Gram-negativas e *Staphylococcus aureus* (ATCC 17193), bactérias Gram-positivas. *Candida Tropicalis* (ATCC 760).

4.6.2 Meios de Cultura

Foram utilizados os meios TSB (TRYPTICASE SOY BROTH) e SDA (ÁGAR SABOURAUD DEXTROSE). Pesadas as quantidades adequadas, eles foram dissolvidos em água destilada e esterilizados em autoclave a 121 °C por 15 min.

4.6.3 Diluição dos Extratos brutos e das Frações

Foram pesados 64 mg dos extratos brutos e das frações e em seguida foram diluídas em 2 mL de DMSO e/ou acetona, sendo que as frações EEF-F4, EEC-F5, EEC-F4 e EEF-F5 e os extratos EEF-CA, EEC-CA foram solubilizados em DMSO e em seguida levados para o vortex para a completa solubilização. As amostras EEF-F1, EEF-F2, EEF-F3 e EEC-F2, EEC-F3 foram solubilizadas em acetona.

4.6.4 Preparação do Inóculo

As cepas de *S. aureus*, *E. coli* foram transferidas para um tubo de ensaio com caldo TSB e foi incubado na incubadora durante 4h à 35 °C e *C. tropicalis* foi inoculada em caldo sabouraud dextrose por 48h. A padronização foi feita em espectrofotômetro (Bioespectro Modelo: SP22) com comprimento de onda de 580 nm, zerando o equipamento usando o caldo TSB e SDA e em seguida foi ajustado o inóculo à 25% de transmitância, que corresponde a aproximadamente 1×10^8 UFC/mL para todas as cepas.

O inóculo bacteriano foi padronizado em espectrofotômetro com comprimento de onda de 625nm. Após diluições sucessivas, o inóculo foi obtido para teste com concentração de 1×10^6 UFC/mL (CLSI, 2005).

O inóculo fúngico foi padronizado em espectrofotômetro com comprimento de onda de 530nm. Após diluições sucessivas, o inóculo foi obtido para teste com concentração de 5×10^3 UFC/mL (CLSI, 2008).

4.6.5 Método de difusão em ágar

O teste de difusão em ágar foi feito em triplicata, com base na metodologia descrita por Silva *et al.*, (2012), em que o preparo do inóculo se deu como descrito anteriormente, utilizando uma alíquota de 1 mL adicionada à 5 mL (1% v/v) do ágar superfície, utilizando-se o ágar Muller Hinton para bactérias e o sabouraud dextrose para o fungo. Para o meio base foram preparadas placas de Petri contendo ágar Muller Hinton. Depois de solidificados, foram adicionados a placa três templates de aço inoxidável, aplicando-se 100 μ L das frações puras. As frações foram dispostas em uma placa de Petri contendo templates de aço inoxidável com os antibióticos: cefazolina para *S. aureus* e *E. coli*, para os fungos, nistatina, na concentração de 200 μ g/mL. As placas foram encubadas por 24 h à $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1$ para bactérias e por 48 h à $25^\circ\text{C} \pm 1$ para fungos. Por fim, as medidas dos halos de inibição foram feitas com régua milimetrada e expressas em mm.

4.7 Avaliação do potencial antioxidante

Dois ensaios principais foram empregados para a determinação da atividade antioxidante, método de sequestro do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) e o método quelação de metais (eliminação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2)).

4.7.1 Sequestro do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil)

A atividade sequestradora de radicais livres dos extratos brutos e frações de *C. adamantinus* foi examinado de acordo com os métodos descritos anteriormente por Sanchez-Moreno *et al* (1998) e ligeiramente modificado por Osei Akoto *et al* (2020). Foram pesadas 5 mg de cada fração e diluída em 5 mL de metanol e diclorometano e outras na mistura dos dois solventes. O ácido gálico foi usado como padrão de referência, no qual foi pego 5 mg do ácido

e diluído em 5 mL de metanol e em seguida foi pego dessa solução 1 mL e diluída em 10 mL de metanol, e para a realização do ensaio foram utilizados 0,5 mL da solução de ácido gálico e 0,5 mL de DPPH (200 mg/mL). Foram colocadas dentro dos tubos de ensaio 0,5 mL de DPPH e 0,5 mL de amostra e deixadas por 30 minutos no escuro, após o tempo decorrido as absorvâncias foram medidas a 517 nm através de um espectrofotômetro UV-vis da shimadzu, o branco foi uma mistura de 0,5 mL de metanol e 0,5 mL de DPPH. O experimento foi realizado em triplicata para obter três conjuntos independentes de dados para a análise. A eliminação de radicais DPPH (%) foi calculada usando a fórmula:

$$\% \text{ Eliminação} = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100 \%$$

Onde, A_0 = absorvância do controle; A = absorvância da solução de teste

4.7.2 Quelação de metais (eliminação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2))

As determinações do potencial de eliminação de peróxido de hidrogênio de extratos e frações foram realizadas de acordo com uma modificação do método padrão por Mukhopadhyay *et al.*, (2016). O ensaio é baseado na complexação específica de íon ferroso com 1,10-fenantrolina para formar o complexo de trifenantrolina vermelho-alaranjado que absorve ao máximo em 508-510 nm e este ensaio tem sido usado há muito tempo para medição quantitativa de ferro em várias amostras. Neste experimento o peróxido de hidrogênio foi adicionado ao tubo antes da adição de 1,10-fenantrolina, então H_2O_2 oxidou todo o íon ferroso para íon férrico que é incapaz de formar complexo vermelho-alaranjado com 1,10-fenantrolina. Este conceito foi explorado para a determinação de H_2O_2 nas amostras, após a adição de íon ferroso, as amostras foram adicionadas e seguida por uma quantidade conhecida de H_2O_2 por alguns minutos. Se o removedor for capaz o suficiente para eliminar o H_2O_2 adicionado na amostra, nenhuma conversão ferrosa para férrico ocorreria e detectada pela adição de 1,10-fenantrolina que produz um complexo vermelho-laranja. Foram pesadas 5 mg de cada fração e diluída em 5 mL de metanol e diclorometano e outras na mistura dos dois solventes. Para o padrão, foi preparada uma solução de 5 mg do ácido gálico para 5 mL de metanol, em seguida foi obtida a concentração de 1 mL de ácido gálico para 10 mL de metanol por diluição. Inicialmente foram colocados nos tubos de ensaio o solvente etanol, sendo que no tubo 1° (Branco) e 2° foram colocados 200 μ L e no tubo 3° ao 14° foram colocados 375 μ L de etanol e em seguida no tubo 1° e 2° foram colocados mais 200 μ L do solvente e no tubo 3° foi posto 25 μ L do padrão ácido gálico e do tubo 4° ao 14° foram colocados 25 μ L das amostras. Logo em

seguida foram colocados 200 μL de sulfato ferroso (FeSO_4 , 0,2mM) em todos os tubos de ensaio e incubamos por 5 minutos. Logo após, adicionou-se 200 μL de peróxido de hidrogênio (H_2O_2 , 10 volumes) em todos os tubos com exceção do tubo 1° que foi adicionado mais 200 μL de solvente e colocados no escuro por 5 minutos. Após o tempo decorrido, foram adicionados em todos os tubos 200 μL de 1,10-fenantrolina (5mM) e incubou-se durante 10 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, a absorvância foi medida a 508 nm através de um espectrofotômetro UV-vis da shimadzu para determinar a absorvância mínima, ou seja, a atividade máxima de H_2O_2 . O branco continha apenas sulfato ferroso, etanol e 1,10-fenantrolina. A atividade de eliminação percentual foi calculada usando a fórmula abaixo:

$$\% \text{ de atividade de eliminação de } \text{H}_2\text{O}_2 = \frac{A_{\text{teste}}}{A_{\text{branco}}} \times 100$$

Onde A_{branco} é a absorvância da solução contendo apenas sulfato ferroso, etanol e 1,10-fenantrolina e A_{teste} é a absorvância da solução contendo Etanol, a amostra, sulfato ferroso, peróxido de hidrogênio e 1,10-fenantrolina. Todos os ensaios foram feitos em triplicata e os dados mostrados em tabela.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Screening fitoquímico

Os extratos etanólicos das folhas (EEF-CA) e do caule (EEC-CA) de *C. adamantinus* foram submetidos à prospecção fitoquímica e as principais classes de metabólitos secundários encontrados estão apresentadas na tabela 15. Os testes analíticos preliminares revelaram nos extratos das folhas e caules resultados positivos em comum para alcaloides, flavonoides, taninos, triterpenos e esteroides (tabela 15). Esses resultados corroboram com outros estudos, nos quais foi verificada a presença de diterpenos, flavonoides, taninos e alcaloides em diferentes espécies de plantas do mesmo gênero (ROCHA *et al.*, 2021; AKORO *et al.*, 2017).

O interesse em torno dessas classes de metabólitos secundários é a correlação que esses compostos possuem com diversas atividades biológicas (FONSECA *et al.*, 2019), como atividades antioxidantes e antimicrobianas entre outras (SILVA *et al.*, 2021; KUHN *et al.*, 2019). Os taninos possuem efeitos antimicrobianos, antissépticos e os flavonoides, possuem propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, antioxidantes e anticâncer (KANESHIMA *et al.*, 2016).

Tabela 15 - Classes de metabólitos secundários analisados nos extratos de *C. adamantinus*.

Classes de metabólitos secundários	EEF-CA	EEC-CA
Saponinas	-	-
Polissacarídeos	-	-
Fenois e Taninos	+	-
Flavonoides	+	+
Esteróides e Triterpenos	+	+
Alcalóides	+	+

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Nota: (+) presença, (-) ausência.

5.2 Elucidação do perfil químico dos compostos fenólicos e flavonoides por CL-EM-ESI-TOF

O perfil químico dos compostos fenólicos das frações polares de *C. adamantinus* foi analisado por Cromatografia líquida acoplada a Espectrometria de Massas de alta resolução com ionização por eletrospray (CL-EM-ESI-TOF). A figura 13 mostra os cromatogramas de

pico de base relacionado a fração metanólica (EEF-F5) e as frações polares das folhas (EEF-F2, EEF-F3 e EEF-F4), visto que o extrato não foi analisado. Já o cromatograma do extrato etanólico dos caules e os de suas frações (EEC-F2, EEC-F3, EEC-F4 e EEC-F5) estão dispostos na figura 14.

Para as análises por CL-EM-ESI-TOF, o modo de íons negativos foi usado para obter os melhores espectros de massa de alta resolução. Os compostos foram identificados através da interpretação de seus espectros de massas e através de análise comparativa com os dados publicados na literatura para o gênero *Croton*. Para todos os compostos, os dados de massa de alta resolução estavam de acordo com as fórmulas moleculares teóricas, todos exibindo um erro de massas abaixo de 5 ppm, confirmando assim a sua possível composição elementar.

A análise de CL-EM-ESI-TOF das frações de *C. adamantinus* revelou a presença de treze e seis picos principais para as folhas e caules, respectivamente (Figuras 13 e 14), com base no m/z de suas respectivas moléculas desprotonadas $[M-H]^-$, fórmulas moleculares e comparação com dados da literatura científica foi possível propor a identificação desses 19 picos (Tabelas 16 e 17).

Para as folhas foram identificadas 22 substâncias, as quais mostraram-se compatíveis com flavonoides e outros compostos fenólicos, tais como: isômero de ácido quínico (**P1**); isômero de apigenin-6-C-arabinoside-8-C-hexoside (schaftoside) (**P2**); isômeros de apigenina-6-O-arabinosídeo-8-O-galactosídeo ou luteolina-6-C-arabinosil-2''-O-ramnosídeo e quercetina ramnosilrutinosídeo (**P3**); isômero de apigenina 7-O-glucosídeo ou Luteolina-8-C-ramnosídeo(**P4**); isômeros de daidzeína-O-glicuronídeo, kaempferol-3-O – rutinosídeo e isovitexina (apigenina- 6- c-glicosídeo) (**P5**); isômeros de isoquercitrina, rutina (quercetina-3- O - rutinosídeo), hiperosídeo e miricetina 3 - O -ramnosídeo (**P6**); isômeros de kaempferol-3- O – glucosídeo e isoroifolina (**P7**); isômeros de apigenina 8-C-glucosídeo (vitexina) (**P8**); isômeros de isoorientina e quercetina-3- O - ramnosídeo (**P9**); isômero de vitexina-2''-O – glicosídeo e luteolina-7- O - glucosídeo (**P10**); isômero de (Epi)galogato+(epi)gato (**P11**) isômero de (Epi)galocatequina-(epi)catequina (**P12**) e isômero de Isorhamnetin 3-O-glucosídeo 7- O-ramnosídeo (**P13**) (Tabela 16).

Dessas substâncias isoladas, já foram relatadas em outras espécies do gênero as seguintes substâncias: Quercetina-3-O-ramnosídeo e rutina em *C. cordobensis* e a rutina foi relatada também em *C. cajucara* (FURLAN *et al.*, 2015; NASCIMENTO *et al.*, 2017; GOMES *et al.*, 2020).

Isovitexina (apigenin 6-c-glucoside) e vitexina (Apigenina 8-C-glucosídeo) já foram relatadas tanto em *C. gratissimus* como em *C. cajucara* (NDHLALA *et al.*; 2013.;

NASCIMENTO *et al.*, 2017) e ainda isoorientina relatada em *C. gratissimus* (PUDUMO *et al.*, 2017). A substância isoquercitrina já foi encontrada anteriormente em *C. pedicellatus* Kunth (LOPES *et al.*, 2012), *C. campestris* A. St. Hill (JUNIOR *et al.*, 2014) e *C. antisiphiliticus* Mart. (REIS *et al.*, 2014). Na revisão de Valentova *et al.*, (2014) são mencionados estudos sobre atividades para a isoquercitrina entre elas estão a antioxidante, quelante de metais pesados e anti-inflamatória.

Com relação as análises das folhas, as frações polares (EEF-F2 a EEF-F4) é importante ressaltar que os compostos foram identificados com base nas substâncias identificadas na fração metanólica (EEF-F5). Portanto, quantitativamente, a fração (EEF-F4) concentrou a maioria das substâncias identificadas na fração metanólica, apresentando os picos P2, P3, P4, P5 e P7.

Na fração (EEF-F3) foi possível identificar um total 4 substâncias, presente nos picos P4 e P5. Ainda foi identificado nessa fração a substância isômero de quercetina, tal pico não foi identificado na fração (EEF-F5), mas que já foi descrito na literatura para o gênero, como por exemplo em *Croton campestris* A. St.-Hill (GOMES *et al.*, 2020).

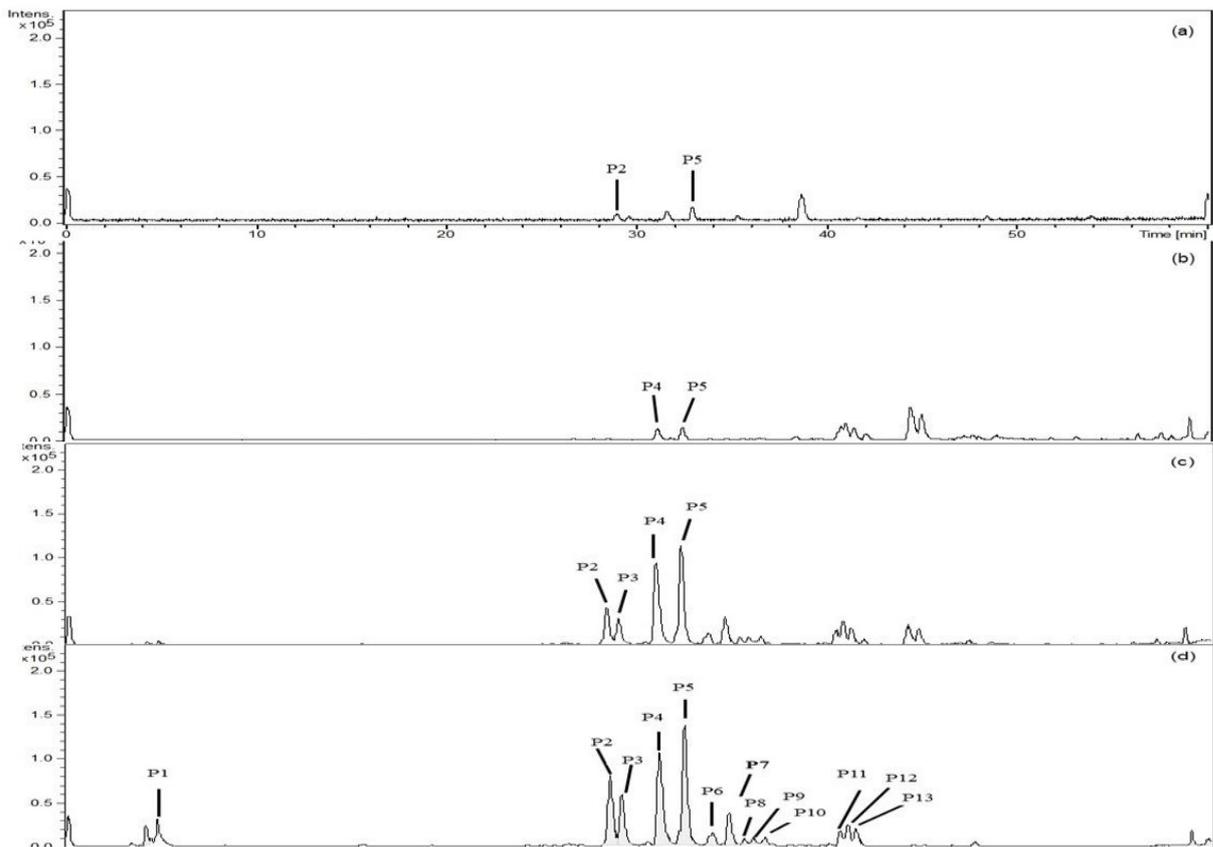
Na fração (EEF-F2) obteve-se o menor número de substâncias identificadas, apresentando os picos P2 e P5.

Para os caules foi possível propor a identificação de 7 substâncias, das quais a maioria foram diterpenos, sendo elas: isômero de ácido florético (**P1**); isômeros de ácido palmítico e hidroxifeniletil-cafeoil-glucopiranosídeo (**P2**); isômero de nagilactona E (**P3**); isômero de carnosol isomer I (**P4**); isômero de ácido 2 β ,6 α ,17-trihidroxi-ent-kauran-19-óico (**P5**); e isômero de carnosol (**P6**) (Tabela 17).

Com relação as análises das frações polares do extrato dos caules (EEC-F2 a EEC-F5) é importante ressaltar que os compostos foram identificados por comparação com as substâncias identificadas no extrato (EEC-CA).

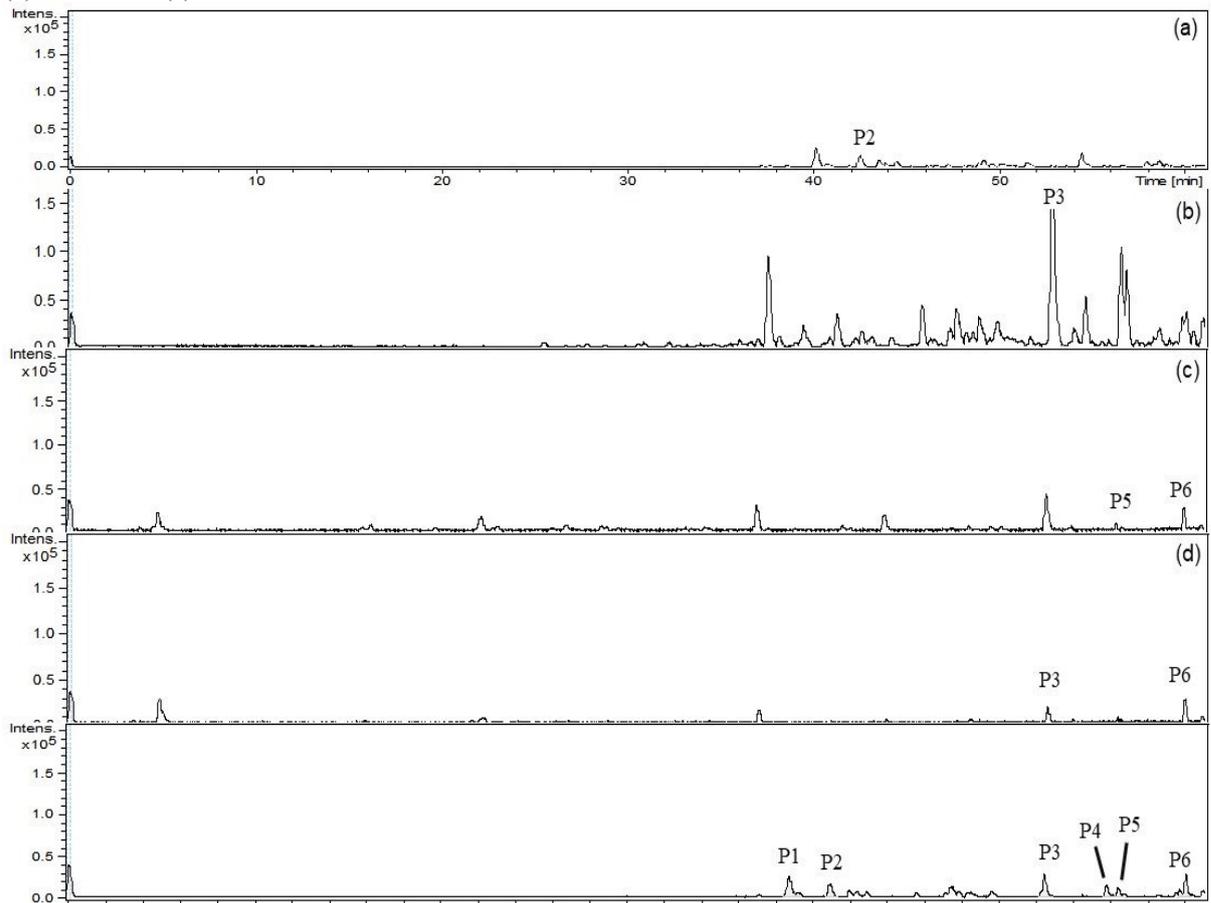
Nas frações (EEC-F2 e EEC-F5) exibiram o menor número de substâncias identificadas, presente no P3 na F2 e no P3 e P6 na F5. Portanto, quantitativamente, a fração (EEC-F4) concentrou a maioria das substâncias identificadas no extrato (4 substâncias), presentes nos picos P5 e P6. Na fração (EEC-F3) foram encontradas 3 substâncias, apresentando no P3.

Figura 13 - Cromatograma de pico base obtido por CL-EM do EEF-F2 (a), EEF-F3 (b), EEF-F4 (c) e EEF-F5 (d).



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Figura 14 – Cromatograma de pico base obtido por CL-EM do EEC-F2 (a), EEC-F3 (b), EEC-F4 (c), EEC-F5 (d) e EEC-CA (e).



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 16 - Identificação dos compostos por CL-EM-ESI-TOF, em modo iônico negativo a partir da fração metanólica das folhas (EEF-F5) *C. adamantinus* e outras frações polares (EEF-F2, EEF-F3 e EEF-F4).

Pico ^a	Tr ^b (min)	[M-H] ^{-c} Teórico (m/z)	[M-H] ^{-d} Experimental (m/z)	Fórmula Molecular	Erro (ppm)	Composto identificado	Ref.
P1	4.9	191.0561	191.0564	C ₇ H ₁₁ O ₁₁	-1.4	Isômero de ácido quinico	ABU-REIDAH <i>et al.</i> , 2019.
P2	29.0	563.1406	563.1428	C ₂₆ H ₂₇ O ₁₄	-3.1	Isômero de apigenina-6-C-arabinosídeo-8-C-hexosídeo (Schafoside)	CAMARGO <i>et al.</i> ; 2021; DINELLI <i>et al.</i> ; 201; HUANG <i>et al.</i> , 2019
P3	29.7	755.2040	755.2048	C ₃₃ H ₃₉ O ₂₀	-1.0	Isômero de quercetina ramnosilrutinosídeo	TANG <i>et al.</i> ; 2022
P3	29.8	563.1406	563.1416	C ₂₆ H ₂₇ O ₁₄	-1.8	Isômero de luteolina-6-C-arabinosil-2''-O-ramnosídeo ou isômero de apigenina-6-O-arabinosídeo-8- O-galactosídeo	YUAN <i>et al.</i> , 2021; EL-MOATY <i>et al.</i> ; 2016; BOUZABATA <i>et al.</i> ; 2022
P4	31.7	431.0984	431.0987	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₀	-0.7	Isômero de apigenina 7-O-glucosídeo ou Luteolina-8-C-ramnosídeo	SPINDOLA <i>et al.</i> , 2016; YUAN <i>et al.</i> , 2021
P5	32.9	431.0984	431.0973	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₀	2.4	Isômero de daidzeína- O -glicuronídeo	LIANG <i>et al.</i> , 2018
P5	32.9	593.1512	593.1490	C ₂₇ H ₂₉ O ₁₅	3.6	Isômero de kaempferol-3- O – rutinosídeo	HASHEM <i>et al.</i> , 2019; ZOU <i>et al.</i> , 2012
P5	33.1	431.0984	431.0984	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₀	-0.0	Isômero de isovitexina (apigenina 6- c-glucosídeo)	OZAROWSKI <i>et al.</i> , 2018; NDHLALA <i>et al.</i> , 2013; NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
P6	34.2	463.0882	463.0873	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₂	2.0	Isômero de Isoquercitrina	HUANG <i>et al.</i> , 2019; REIS <i>et al.</i> , 2014
P6	34.3	609.1461	609.1455	C ₂₇ H ₂₉ O ₁₆	1.0	Isômero de Rutina (quercetina-3- O - rutinosídeo)	HUANG <i>et al.</i> , 2019; BUZGAIA <i>et al.</i> , 2021; FURLAN <i>et al.</i> , 2015; NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017; <i>et al</i> , 2020
P6	34.8	463.0882	463.0882	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₂	-0.1	Isômero de Hiperosídeo	LI <i>et al.</i> , 2019; CAO <i>et al.</i> , 2022
P6	34.9	463.0882	463.0876	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₂	1.2	Isômero de Miricetina 3 - O -ramnósido	BUZGAIA <i>et al.</i> , 2021; TANG <i>et al.</i> , 2019.
P7	35.4	447.0933	447.0936	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₁	-0.7	Isômero de kaempferol-3- O – glucosídeo	BUZGAIA <i>et al.</i> , 2021; SOUZA <i>et al.</i> , 2015
P7	35.4	577.1563	577.1566	C ₂₇ H ₂₉ O ₁₄	-0.5	Isômero de Isoroifolina	HUANG <i>et al.</i> , 2019
P8	36.4	431.0984	431.0982	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₀	0.3	Isômero de vitexina (Apigenina 8-C-glucosídeo)	KARAR e KUHNERT, 2015; OZAROWSKI <i>et al.</i> , 2018; NASCIMENTO <i>et al</i> , 2017
P9	36.7	447.0933	447.0925	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₁	1.7	Isômero de Isoorientina	LI <i>et al.</i> , 2017; PUDUMO <i>et al</i> , 2017.
P9	36.8	447.0933	447.0935	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₁	-0.5	Isômero de Quercetina-3- O – ramnósido	Buzgaia <i>et al.</i> ; 2021; FURLAN <i>et al.</i> , 2015

Tabela 16 – Cont.

Pico ^a	Tr ^b (min)	[M-H] ^{-c} Teórico (m/z)	[M-H] ^{-d} Experimental (m/z)	Fórmula Molecular	Erro (ppm)	Composto identificado	Ref.
P10	37.2	593.1512	593.1516	C ₂₇ H ₂₉ O ₁₅	-0.7	Isômero de Vitexina-2''- O – glicosídeo	GUO <i>et al.</i> , 2021.
P10	37.4	447.0933	447.0934	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₁	-0.2	Isômero de Luteolina-7- O – glucosídeo	LI <i>et al.</i> , 2016
P11	41.3	593.1301	593.1314	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₃	-2.2	Isômero de (Epi)galogato+(epi)gato	Buzgaia <i>et al.</i> ; 2021.
P12	41.7	593.1301	593.1307	C ₃₀ H ₂₅ O ₁₃	-1.1	Isômero de (Epi)galocatequina-(epi)catequina	JAIWAL <i>et al.</i> , 2012; SHRESTHA <i>et al.</i> , 2017
P13	42.1	623.1406	623.1422	C ₃₁ H ₂₇ O ₁₄	-2.4	Isômero de Isorhamnetin 3-O-glucoside 7- O-ramnosídeo	TRANQUILINO-RODRÍGUEZ <i>et al.</i> , 2020

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

NOTA: ^aA numeração dos picos se refere aos picos mostrados na Fig. 14; ^bTR = tempo de retenção; ^cObservado teoricamente; ^dObservado experimentalmente.

Tabela 17 - Identificação dos compostos por CL-EM-ESI-TOF, em modo iônico negativo a partir do extrato etanólico dos caules (EEC-CA) *C. adamantinus* e as suas frações polares (EEC-F2, EEC-F3, EEC-F4 e EEC-F5).

Pico ^a	Tr ^b (min)	[M-H] ^{-c} Teórico (m/z)	[M-H] ^{-d} Experimental (m/z)	Fórmula Molecular	Erro (ppm)	Composto identificado	Ref.
P1	38.9	165.0557	165.0558	C ₉ H ₉ O ₃	-0.4	Isômero de ácido florético	JIANG <i>et al.</i> , 2021; SHANG <i>et al.</i> , 2022
P2	40.6	461.1453	461.1440	C ₂₃ H ₂₅ O ₁₀	2.8	Isômero de hidroxifeniletil-cafeoil-glucopiranosídeo	HANHINEA <i>et al.</i> ; 2009
P2	40.8	255.2330	255.2330	C ₁₆ H ₃₁ O ₂	-0.2	Isômero de ácido palmítico	SPINDOLA <i>et al.</i> , 2016
P3	52.5	347.1864	347.1868	C ₂₀ H ₂₇ O ₅	-1.1	Isômero de nagilactona E	SLUSARCZYK <i>et al.</i> ; 2021
P4	55.9	329.1758	329.1758	C ₂₀ H ₂₅ O ₄	0.1	Isômero de Carnosol isomer I	CASTAÑEA <i>et al.</i> ; 2022
P5	56.4	351.2177	351.2163	C ₂₀ H ₃₁ O ₅	4.0	Isômero de ácido 2β,6α,17-trihidroxi-ent-kauran-19-óico	OHKOSHI <i>et al.</i> , 2004
P6	60.2	329.1758	329.1775	C ₂₀ H ₂₅ O ₄	-5.0	Isômero de carnosol	POLICARPI <i>et al.</i> , 2018; JORDÁN <i>et al.</i> ; 2014

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

NOTA: ^aA numeração dos picos se refere aos picos mostrados na Fig. 15; ^bTR = tempo de retenção; ^cObservado teoricamente; ^dObservado experimentalmente.

5.3 Atividade biológica

5.3.1 Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos extratos brutos e das frações foram avaliados através do teste de difusão em ágar e os resultados estão apresentados na tabela 18. Foram considerados extratos e frações com atividade antimicrobiana aqueles que obtiveram halos de inibição com média superior ou igual a 6 mm (BONA *et al.*, 2014). Sendo que, essa medição foi para todos, mas apenas aqueles que foram solubilizados em acetona foram considerados pois houve crescimento de microrganismos com o diluente utilizado (acetona) e já com o DMSO houve a inibição dos microrganismos, pois foi usado puro e não a 10% ou 20% devido as amostras não solubilizarem nessa concentração.

Neste estudo, a atividade antibacteriana de extratos etanólicos brutos e frações das folhas e caules foi estimada pelo método de difusão em ágar contra bactéria gram-positiva (*S. aureus*) e bactéria gram-negativa (*E. coli*) que são etiologia comum de infecções de pele e feridas e também contra o fungo *C. tropicali*. Os resultados revelaram que as frações (EEF-F1 e EEF-F3) das folhas e as frações (EEC-F2 e EEC-F3) dos caules de *C. adamantinus* apresentaram zonas de inibição contra *S. aureus* (9 ± 0,00 mm) e (9 ± 0,00 mm) e (9 ± 0,00 mm

e $9 \pm 0,00$ mm) respectivamente, e as frações EEF-F2 e EEF-F3 apresentaram zonas de inibição contra *E. coli* ($9 \pm 0,00$ mm) e ($10 \pm 0,00$ mm) (tabela 18). Já para a cepa fúngica *C. tropicali* as frações que demonstraram atividade foram a EEF-F1, EEF-F2 e EEC-F2 com zona de inibição de $6 \pm 0,00$; $9,66 \pm 0,57$ e $9,66 \pm 0,57$ mm, respectivamente.

A presença de metabólitos como os flavonoides e taninos poderiam explicar a ação antibacteriana, uma vez que os flavonoides possuem atividade antibacteriana (SIMÕES *et al.*, 2010), assim como os taninos exercem propriedades tóxicas para enzimas bacterianas. Os flavonoides presentes nas espécies de *Croton* estão envolvidos em diversas atividades, como demonstrado pela primeira vez neste estudo para *C. adamantinus*. Flavonoides foram relatados em outras espécies, como *Croton menyharthii* em extratos com alta atividade antimicrobiana (ADEROGBA *et al.*, 2013); *Croton piauhiensis* com atividade antimicrobiana e moduladora em antibióticos (CRUZ *et al.*, 2020).

Em relação as frações e extratos dos caules, não apresentaram nenhuma inibição para a cepa bacteriana *E. Coli*. A diferença na atividade da fração em relação à polaridade é comum na literatura. Segundo Pizzolatti *et al.* (2013), no estudo de *Croton urucurana* a cepa *Escherichia coli* foi resistente aos compostos presentes nos extratos, necessitando de maiores concentrações para inibir seu crescimento dos microorganismos. Esses dados demonstram que o gênero *Croton* possui um perfil de atividade antimicrobiana semelhante, provavelmente relacionado à similaridade fitoquímica entre as espécies.

Tabela 18 - Atividade antimicrobiana do extrato etanólico bruto e frações de folhas e caules de *C. adamantinus* utilizando o método antimicrobiano difusão em ágar.

Cepas// Amostras	<i>S.aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. tropicali</i>
EEF-F1	$9 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$6 \pm 0,00$ mm
EEF-F2	$0 \pm 0,00$ mm	$9 \pm 0,00$ mm	$9,66 \pm 0,57$ mm
EEF-F3	$9 \pm 0,00$ mm	$10 \pm 0,00$ mm	$5 \pm 0,00$ mm
EEF-F4	$9 \pm 0,00$ mm	$9 \pm 0,00$ mm	$5 \pm 0,00$ mm
EEF-F5	$9 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$5 \pm 0,00$ mm
EEF-CA	$9 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$5 \pm 0,00$ mm
EEC-F1	NT*	NT*	NT*
EEC-F2	$9 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$9,66 \pm 0,57$ mm
EEC-F3	$9 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$5,33 \pm 0,57$ mm
EEC-F4	$0 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$8,66 \pm 1,15$ mm
EEC-F5	$0 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$5 \pm 0,00$ mm
EEC-CA	$0 \pm 0,00$ mm	$0 \pm 0,00$ mm	$5 \pm 0,00$ mm
Padrão/DP**	$25 \pm 0,81^1$ mm	$20,5 \pm 0,45^2$ mm	$20,4 \pm 0,00^3$ mm

Fonte: Acervo próprio, 2022.

Notas: **Desvio Padrão. *Não testado. ¹Padrão com cefazolina. ²Padrão com ciprofloxacino. ³Padrão com nistatina.

Na metodologia de difusão em ágar, houve difusão das ações antimicrobianas, o que possibilitou a medição de halos de algumas frações. Pode-se relacionar este resultado ao fato de haver uma difusão muito mais eficiente quando existe o contato do extrato testado com o ágar em praticamente toda sua profundidade, ampliando o alcance do efeito inibitório de crescimento e resultando em maior área livre de microorganismos, ou seja, propiciando mais facilidade de contato entre ações antimicrobianas e os micro-organismos testados (BONA *et al.*, 2014).

O método de difusão em ágar é adequado para testar a difusão de substâncias em extratos e frações alcoólicas de plantas. Isso porque está relacionada com o transporte da propriedade do extrato vegetal e suas frações pelo solvente alcoólico no meio ágar, facilitando um resultado mais evidente (BERGHE & VLIETIBCK, 1991).

Os flavonoides apresentam atividades biológicas reconhecidas, como a atividade antimicrobiana, no qual pode-se citar a quercetina que apresenta resposta sinérgica quando combinada com antibiótico β -Lactâmicos (OLIVEIRA *et al.*, 2014; EUMKEB *et al.*, 2010). Devido as suas características não polares, formam complexos com proteínas solúveis extracelulares e com a parede celular, que afetam as estruturas das membranas dos microrganismos, permitindo uma melhor permeabilidade e absorção dos antibióticos, proporcionando uma ação sinérgica, porém, quando encontrados em alta concentração podem resultar um efeito contrário, pois vão provocar quelação (LUCENA *et al.*, 2015).

5.3.2 Sequestro do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) e Quelação de metais (eliminação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂))

Os resultados da avaliação da atividade antioxidante pelo método de DPPH e Quelação de metais estão descritos na tabela 19, onde são mostrados o potencial antioxidante obtidos para o extrato bruto e as frações polares das folhas e das cascas de *C. adamantinus*, na concentração de 1 mg/ml das amostras para a faixa de absorbância de 517 nm (DPPH) e 508 nm (Quelação de metais). Como pode ser observado os resultados obtidos demonstraram valores relevantes para o estudo, uma vez que a maioria das amostras (extrato e frações polares) apresentaram absorbâncias significativas através do método quelação de metais quando comparados com as do padrão, ácido gálico, na concentração analisada.

Tabela 19 - Análise do potencial antioxidante do extrato e frações polares das folhas e caules de *C. adamantinus* na concentração de 1 mg/mL

AMOSTRAS	DPPH livre (%)	Quelação de metais livre (%)
EEF-F1	13,74±2,65	60,38±31,15
EEF-F2	49,27±17,49	82,19±18,87
EEF-F3	23,97±4,96	77,85±16,85
EEF-F4	47,28±3,75	90,67±8,12
EEF-F5	82,37±4,80	85,75±16,07
EEF-CA	81,23±1,54	80,38±19,28
EEC-F1	4,74±2,20	NT*
EEC-F2	22,17±8,33	51,17±3,70
EEC-F3	28,00±2,22	61,89±12,04
EEC-F4	53,57±27,02	71,18±13,78
EEC-F5	82,33±5,84	86,20±11,92
EEC-CA	79,75±5,50	88,28±12,07
Ác.gálico	91,48±0,37	100±9,75

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Nota: NT= não testado

A atividade antioxidante de *Croton adamantinus* através do método DPPH mostrou que os extratos vegetais e frações apresentaram atividade, como destaque para: EEF-F5 (**82.37±4.80%**), EEF-CA (**81.23±1.54%**) e EEC-F5 (**82.33±5.84%**) e EEC-CA (**79.75±5.50**), as quais foram as que exibiram as maiores atividades antioxidante no método de DPPH, quando comparados o padrão, ácido gálico (91.48±0.37%) (Tabela 19). Muitos estudos sugerem que essa atividade se deve a presença de flavanoides e o que corrobora com essas atividades é o teste fitoquímico realizado para essa espécie, no qual mostrou a presença de flavonoides.

No método quelação de metais as frações que apresentaram potencial antioxidante mais elevado foram aa frações EEF-F2 (**82.19±18.87**), EEF-F4 (**90.67±8.12**), EEF-F5 (**85.75±16.07**), EEF-CA (**80.38±19.28**), EEC-F4 (**71.18±13.78**), EEC-F5 (**86.20±11.92**) e EEC-CA (**88.28±12.07**) quando comparados com padrão, ácido gálico (**100±9.75**). As mais ativas têm poder quelante mais forte, ou seja, alguns flavonoides são capazes de complexar-se com metais, tais como Fe³⁺ e Cu²⁺, evitando/diminuindo a geração de radicais hidroxila pela reação de Haber-Weiss/Fenton (SOARES *et al.*, 2005). Considerando que a geração de radicais hidroxila pelo H₂O₂ é mediada por metais de transição, é possível que a propriedade quelante dos flavonoides presentes em *C. adamantinus* tenha contribuído para sua atividade antioxidante.

Os resultados obtidos neste trabalho são compatíveis ou superiores aqueles encontrados na literatura para outras espécies do gênero *Croton*, e essa atividade é devido a presença de

flavonoides e corroboram com vários estudos de outras espécies que apresentaram atividade antioxidante como por exemplo *Croton bonplandianum* onde o extrato de metanol do caule apresentou o potencial antioxidante máximo de 83,30%. Os extratos de hexano e acetato de etila mostraram 25,47% e 35,41% de potencial antioxidante respectivamente e, o extrato de metanol da folha conteve 74,23% de atividade antioxidante quando comparado com 27,23% e 41,74% de atividade antioxidante nos extratos hexano e acetato de etila (DIVYA; MOHAN, 2017).

Extratos etanólicos de frutos e plantas inteiras de *C. zambesicus* foram capazes de inibir a atividade do DPPH com $81 \pm 0,03$ e $72 \pm 0,03$, respectivamente. O acetato de etila foi principalmente o mais ativo talvez devido à polaridade dos constituintes ativos com $85 \pm 0,01$ e $89 \pm 0,01$ frutos e planta inteira, respectivamente (ABDALAZIZ; ALI; KABBASHI, 2016). E já para o extrato hidro-metanólico da folha de *Croton bonplandianus* a atividade antioxidante do extrato foi de 59,62%.

A atividade antioxidante na concentração de extrato etanólico das folhas de *Croton caudatum* foram determinadas pelas técnicas de eliminação de radicais DPPH, e ensaio de eliminação de peróxido de hidrogênio, no qual com o método DPPH a inibição percentual foi cerca de 74,23 % e já o ensaio de eliminação de H_2O_2 teve uma forte atividade com $IC_{50} 0,276$ mg/mL (KHADABADI, 2009).

6 CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou através da análise fitoquímica a determinação das classes de metabolitos secundários das folhas e caules da espécie *C. adamantinus*, tais como flavonoides, alcaloides, fenóis e taninos, esteroides e terpenoides.

O estudo realizado permitiu caracterizar pela primeira vez o perfil químico do extrato e frações das folhas e caules de *C. adamantinus* por CL-EM-ESI-TOF, onde foram possível propor ao todo a sugerir identificação de 29 substâncias já relatadas na literatura, com destaque para os compostos majoritários: isômeros de isômeros de apigenin 7-O-glucosídeo ou luteolina-8-C-ramnosídeo, isovitexina (apigenina 6- c-glucoside), hidroxifeniletíl-cafeoil-glucopiranosídeo, nagilactona E e outros, corroborando com os resultados encontrado na análise qualitativa. Além disso, esta pesquisa contribuiu para o conhecimento quimiotaxonômico da espécie de *C. adamantinus*.

Tanto o extrato das folhas e dos caules quanto frações de *C. adamantinus* apresentaram potencial antioxidante significativo através dos dois métodos utilizados. Considerando-se assim como uma fonte promissora de produtos naturais para uma possível utilização como um antioxidante. No entanto, faz-se necessário intensificar os estudos sobre o assunto, como a realização de estudos in vivo e variação das concentrações para o desenvolvimento de um antioxidante eficaz.

Algumas frações das folhas e caules exibiram moderada atividade antimicrobiana no teste de difusão em ágar, onde apresentaram inibição tanto de bactérias como de fungos. Contudo, faz-se necessário realizar outros estudos com concentrações variadas e maiores e realização da atividade in vivo.

Este é o primeiro estudo a relatar as atividades antimicrobiana e antioxidante dessa espécie e, portanto, estudos adicionais são essenciais para determinar quais dos constituintes isolados dela estão envolvidos nas atividades do extrato etanólico e frações de *Croton adamantinus*.

REFERÊNCIAS

- ABDALAZIZ, M. N.; ALI, A.; KABBASHI, A. S. *In vitro* antioxidant activity and phytochemical screening of *Croton zambesicus*. ***Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry***, v.5, n. 6, p. 12-16, 2016.
- ABU-REIDAH, I. M.; ARRÁEZ-ROMÁNA, D.; AL-NURID, M.; WARAD, I.; SEGURA-CARRETERO, A. Untargeted metabolite profiling and phytochemical analysis of *Micromeria fruticosa* L. (Lamiaceae) leaves. ***Food Chemistry***, v. 279, p.128–143, 2019.
- ABREU, Lucas Silva, *et al.* "Phenylpropanoids from *Croton velutinus* with cytotoxic, trypanocidal and anti-inflammatory activities." ***Fitoterapia***, n.145, p.104632, 2020.
- AIT-MOHAMED, O.; BATTISTI, V.; JOLIOT, V.; FRITSCH, L.; PONTIS, J.; MEDJKANE, S.; REDEUILH, C.; LAMOURE, A.; FAHY, C., RHOLAM, M. Acetonic extract of *buxus sempervirens* induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in breast cancer cells. ***PLoS One***, v. 6, n. 9, e24537, 2011.
- AKINTUNDE, J. K., *et al.* "Modulation of Cardiopulmonary Toxicity and Oxidative Stress by Phenolic-Rich Fraction of *Croton zambiscus* Leaves in Rat Exposed to Chronic Mixture of Environmental Toxicants." ***Cardiovascular Toxicology***, n.21, v.4, p.272-285, 2021.
- AKORO, S. M., *et al.* Phytochemical Study and Alpha-amylase Inhibitory Properties of Leaf Extracts of *Croton zambesicus* (Müll. Arg.). ***Biotechnology Journal International***, v.18, n. 1, p. 1-8, 2017.
- ALENCAR, L. B. B.; BRITO, D. I. V.; ALBUQUERQUE, HENRIQUE, R. S.; COUTINHO, D.M. Association between drugs and herbal products: In vitro enhancement of the antibiotic activity by fractions from leaves of *Croton campestris* A. (Euphorbiaceae). ***European Journal of Integrative Medicine***. v.6, p. 301–306, 2014.
- ALDHAHER, Areej, *et al.* "Diterpenoids from the roots of *Croton dichogamus* Pax" ***Phytochemistry***, v. 144, p. 1-8, 2017.
- ALVES, J. J. L., *et al.* Phenolic Profile of *Croton urucurana* Baill. Leaves, Stems and Bark: Pairwise Influence of Drying Temperature and Extraction Solvent. ***Molecules***, v. 25, p. 1-12, 2020.
- ALVES, I. A. B. S.; SANTOS, S. M.; MENDES, R. F. V.; SILVA, J. W.; RODRIGUES, M. F, RAMOS, B. A.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; TENÓRIO, F. C. A. M.; JORGE, R. J. B.; MARTINS, R. D.; ALBUQUERQUE, J. F. C.; RANDAU, K. P.; XIMENES, R. M. Chemical composition, antioxidant and topical anti-inflammatory activities of *Croton cordiifolius* Baill. (Euphorbiaceae). ***Journal of Medicinal Plants Research***, v. 11, n. 2, p. 22-33, 2017.
- AMARAL, R. G.; SANTOS, S. A.; ANDRADE, L. N.; SEVERINO P.; CARVALHO, A. A. Natural Products as Treatment against Cancer: A Historical and Current Vision. ***Clinical Oncology***, v. 4, n. 5, 2019.

AMINOV, R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. **Biochemical pharmacology**, n.133, p. 4-19, 2017.

AMPARO, T. R. *et al.* Métodos para avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de plantas medicinais: a necessidade da padronização. **Infarma**. 2018.

ANAFI, S., *et al.* "Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of methanol leaf extract of *Croton lobatus* (Euphorbiaceae) in rodents." **Tropical Journal of Natural Product Research**, v.1 n. 6, p. 255-58, 2017.

AYZA, Muluken Altaye, *et al.* "Protective Effect of *Croton macrostachyus* (Euphorbiaceae) Stem Bark on Cyclophosphamide-Induced Nephrotoxicity in Rats." **Journal of Experimental Pharmacology**, v. 12, p. 275, 2020.

AZIZ, A. N., *et al.* Laevifins A–G, clerodane diterpenoids from the Bark of *Croton oblongus* Burm.f. **Phytochemistry**, v. 156, p.193–200, 2018.

BAAH, Kennedy Ameyaw *et al.* Evaluation of the Anti-inflammatory, Antimicrobial and Antioxidant activities of the stem bark extract of *Croton penduliflorus* Hutch (Euphorbiaceae). **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 6, n. 6, p. 1705-1710, 2017.

BACANI, Priscila de Matos Cândido, *et al.* "[1–9-NaC]-crotonorb A1 isolated from *Croton urucurana* latex induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocarcinoma cells." **Toxicology letters**, n.273, p.44-54, 2017.

BARTH, EF *et al.* Triagem biológica de extratos de folhas e cascas do caule de *Croton floribundus* Spreng. (Euphorbiaceae). **Brazilian Journal of Biology**, São Carlos, v. 78, n. 4, p. 601-608, 2018.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BASAK, Goutam Kumar *et al.* Phytochemical and antimicrobial activity of the leaves of *Croton bonplandianum* bail. **Journal of Advanced Scientific Research**, v. 12, n. 1, 2021.

BEG, S. *et al.* Systematic review of herbals as potential antiinflammatory agents: Recent advances, current clinical status and future perspectives. **Pharmacognosy Review**, v. 5, n. 10, p.120-137, 2011.

BERNARDINO, ACSS, *et al.* "Caracterização espectroscópica e microbiológica do diterpeno labdano 15, 16-epoxi-4-hidroxi-labda-13 (16), 14-dien-3, 12-diona isolado das hastes de *Croton jacobinensis*." **Journal of Molecular Structure**, v. 1147, p. 335-344, 2017.

BERGHE, V. A.; VLIETINCK, A. J. Screening methods for antibacterial and antiviral agents from higher plants. **Methods in Plant Biochemistry**, v. 6, p. 47–69, 1991.

BEZERRA, A. J. N., *et al.* "Antinociceptive effect of triterpene acetyl aleuritic acid isolated from *Croton zehntneri* in adult zebrafish (*Danio rerio*)." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, n.534, p.478-484, 2021.

BEZERRA, F. W. F., *et al.* Chemical composition, antioxidant activity, anti-inflammatory and neuroprotective effect of *Croton matourensis* Aubl. Leaves extracts obtained by supercritical CO₂. *Journal of Supercritical Fluids*, v.165, p. 1-10, 2020.

BONA, E. A. M.; PINTO, F. G. S.; FRUET, T. K.; JORGE, T. C. M.; MOURA, A. C. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (cim) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 81, n. 3, p.218-225, 2014.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. SECONDARY PLANT METABOLITES. *Revista Agrotecnologia*, Ipameri, v.11, n.1, p.54-67, 2020.

BUZGAIA, N.; LEE, S. Y.; RUKAYADI, Y.; ABAS, F.; SHAARI, K. Antioxidant Activity, α -Glucosidase Inhibition and UHPLC–ESI–MS/MS Profile of Shmar (*Arbutus pavarrii* Pamp). *Plants*, v. 10, p.1-24, 2021.

BOUZABATA, A.; MONTORO, P.; GIL, K. A.; PIACENTE, S.; YOUSSEF, F. S.; AL MUSAYEIB, N. M.; CORDELL, G. A.; ASHOUR, M. L.; TUBEROSO, C. I. G. HR-LC-ESI-Orbitrap-MS-Based Metabolic Profiling Coupled with Chemometrics for the Discrimination of Different *Echinops spinosus* Organs and Evaluation of Their Antioxidant Activity. *Antioxidants*, v. 11, p. 1-21, 2022.

BRISKIN, D. P. Medical plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant Physiology*, v.124, p. 507-514, 2000.

BRUNING, M. C. R, MOSEGUI, G. B. G, VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(10):2675-2685, 2012.

CAMARGO, A. C.; SILVA, A. P. S.; SOARES, J. C.; ALENCAR, S. M.; HANDA, C. L.; CORDEIRO, K. S.; FIGUEIRA, M. S.; SAMPAIO, G. R.; TORRES, E. A. F. S.; SHAHIDI, F.; SCHWEMBER, A. R. Do Flavonoids from Durum Wheat Contribute to Its Bioactive Properties? A Prospective Study. *Molecules*, v. 26, p. 1-17, 2021.

CANELO, L. I. N., *et al.* COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE UMA POPULAÇÃO DE *Croton gratissimus* BURCH (EUPHORBIACEAE). *Química Nova*, v. 40, n. 9, p. 1035-1038, 2017.

CARVALHO, JR de S. *et al.* Propagação vegetativa de quebra-faca (*Croton conduplicatus* Kunth. -Euphorbiaceae) sob diferentes concentrações de ácido indolbutírico. In: *Embrapa Semiárido-Artigo em anais de congresso (ALICE)*. In: Jornada De Iniciação Científica Da Embrapa Semiárido, 12., 2017, Petrolina. Anais... Petrolina: Embrapa Semiárido, 2017., 2017.

CASTAÑETA, G.; CIFUENTES, N.; SEPULVEDA, B.; BÁRCENAS-PÉREZ, D.; CHEEL, J.; ARECHE, C. Untargeted Metabolomics by Using UHPLC–ESI–MS/MS of an Extract

Obtained with Ethyl Lactate Green Solvent from *Salvia rosmarinus*. *Separations*, v. 9, 327, 2022.

CAVALCANTI, D. F. G.; SILVEIRA, D. M.; SILVA, G. C. Aspectos e potencialidades biológicas do gênero *Croton* (Euphorbiaceae). *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.6, n.7, p. 45931-45946, 2020.

CAO, S.; HU, M.; YANG, L.; LI, M.; SHI, Z.; CHENG, W.; ZHANG, Y.; CHEN, F.; WANG, S.; ZHANG, Q. Chemical Constituent Analysis of *Ranunculus sceleratus* L. Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Quadrupole-Orbitrap High-Resolution Mass Spectrometry. *Molecules*, v. 27, n. 10, p. 1-15, 2022.

CORDEIRO, I.; SECCO, R.; CARDIEL, J.M.; STEINMANN, V.; CARUZO, M.B.R.; RIINA, R.; LIMA, L.R. de; MAYA-L., C.A.; BERRY, P.; CARNEIRO-TORRES, D.S.; SILVA, O.L.M.; SALES, M.F.de.; SILVA, M.J. da; SODRÉ, R.C.; MARTINS, M.L.L.; PSCHIEDT, A.C.; ATHIÊ-SOUZA, S.M.; MELO, A.L.d.; OLIVEIRA, L.S.D.; PAULA-SOUZA, J.; SILVA, R.A.P. 2015 Euphorbiaceae in *Lista de Espécies da Flora do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil2015.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB55871>>.

COSTA, Matheus *et al.* Fenólicos totais, flavonoides totais e atividade antioxidante de extratos de *Croton argyrophyllus* kunth (Euphorbiaceae). *Enciclopédia Biosfera*, v. 14, n. 25, 2017.

COSTA, R. S. Estudos de Pré-Formulação e Formação de *Heliotropium indicum* (L.) DC (Boraginaceae). 2010. 139 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

CRENTSIL, J. A., *et al.* Leishmanicidal Potential of Hardwickiic Acid Isolated From *Croton sylvaticus*. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 1-15, 2020.

CRUZ, Beatriz G., *et al.* "Evaluation of antibacterial and enhancement of antibiotic action by the flavonoid kaempferol 7-O- β -D-(6"-O-cumaroyl)-glucopyranoside isolated from *Croton piauhiensis* müll." *Microbial Pathogenesis*, v.143, p.104144, 2020.

CUI, Jiao-Jiao, *et al.* "Cytotoxic Tiglane Diterpenoids from *Croton damayeshu*." *Journal of natural products* v. 82, n. 6, p. 1550-1557, 2019.

DE ARAÚJO, Silvan Silva *et al.* Does *Croton* *Argyrophyllus* Extract Has an Effect on Muscle Damage and Lipid Peroxidation in Rats Submitted to High Intensity Strength Exercise?. *International journal of environmental research and public health*, v. 16, n. 21, p. 4237, 2019.

DE LIRA, E. C *et al.* O Marmeleiro (*Croton* sp.) e os seus arredores: manejo e oportunidades de utilização na produção florestal. *Brazilian Journal of Development*, v. 5, n. 11, p. 27147-27160, 2019.

DESTA, Zelalem Yibralign, SEWALD, Norbert. "Isolation of non-cytotoxic crotepoixide from the root bark of *Croton macrostachyus* and the reassignment of its structure." *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, v.31, n.3, p. 465-469, 2017.

- DÍAZ, Jesús García *et al.* Antimicrobial activity of leaf extracts and isolated constituents of *Croton linearis*. *Journal of ethnopharmacology*, v. 236, p. 250-257, 2019.
- DINELLI, G.; SEGURA-CARRETERO, A.; DI SILVESTRO, R.; MAROTTI, I.; ARRÁEZ-ROMÁN, D.; BENEDETTELLI, S.; GHISELLI, L.; FERNADEZ-GUTIERREZ, A. Profiles of phenolic compounds in modern and old common wheat varieties determined by liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v. 1218, ed. 42, p. 7670–7681, 2011.
- DIVYA, S. R.; MOHAN, A. Chandra. Screening of antioxidant and anticancer activity in *Croton bonplandianum* leaf and stem crude extracts. *World Journal of Pharmaceutical Research*, v.6, n.6, p. 1356-1363, 2017.
- DU, Qizhen, *et al.* "Isolation and structure characterization of cytotoxic phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium*." *Planta medica*, v.83, n.17, p.1361-1367, 2017.
- EL-MOATY, H.I.A. Antimicrobial activity of *Taverniera lappacea* Forssk extract affected by its active constituents. *Indo American Journal Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 10, p.1092–1095, 2016.
- EUMKEB, G.; SAKDARAT, S.; SIRIWONG, S. Reversing β -lactam antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* with galangin from *Alpinia officinarum* Hance and synergism with ceftazidime. *Phytomedicine*, v. 18, p. 40–45, 2010.
- FAN, Y-Y., *et al.* Crokonoids A–C, A Highly Rearranged and Dual-Bridged Spiro Diterpenoid and Two Other Diterpenoids from *Croton kongensis*. *Organic Letters*, v.22, n.3, p. 929-933, 2020.
- FIRMINO, Nairley C. Sá *et al.* Diterpenes isolated from *Croton blanchetianus* Baill: Potential compounds in prevention and control of the oral *Streptococci* biofilms. *Industrial Crops and Products*, v. 131, p. 371-377, 2019.
- FIRMINO, Nairley *et al.* Antimicrobial Activity of 3, 4-seco-Diterpenes Isolated from *Croton blanchetianus* against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus parasanguinis*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, p. 1-9, 2018.
- FONSECA, S.A., COSTA, J.R.M., GOMES, N.R.S., CUNHA, A.L., COSTA, J.G., MATOS-ROCHA, T.J., SILVA, K.W.L., FRANÇA, P.H.B., SILVA JÚNIOR, F.F., SANT'ANA, A.E.G. and SANTOS, A.F., 2019. Antioxidant and cicatrizing activity of the species *Abarema cochliacarpus* (Gomes) Barneby J. W. Grimes. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 13, n. 14, p. 170-180.
- FREITAS, A. F. S. *et al.* Toxicity assessment and antinociceptive activity of an ethanolic extract from *Croton blanchetianus* (Euphorbiaceae) leaves. *South African Journal of Botany*, v. 133, p. 30-39, 2020.
- FREIRES, I. A.; DENNY, C.; BENSO, B.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L. Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. *Molecules*, v. 20, ed. 4, p. 7329-7358, 2015.

FURLAN, C. M.; SANTOS, K. P.; SEDANO-PARTIDA, M. D.; MOTTA, L. B.; SANTOS, D. Y. A. C.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G.; BERRY, P.E.; VAN EE, B. W.; SALATINO, A. Flavonoids and antioxidant potential of nine Argentinian species of *Croton* (Euphorbiaceae). *Brazilian Journal of Botany*, v. 38, ed. 4, p. 693-702, 2015.

GAO, Xin-Hua *et al.* Cascarinoids A–C, a Class of Diterpenoid Alkaloids with Unpredicted Conformations from *Croton cascarilloides*. *Organic letters*, v. 20, n. 1, p. 228-231, 2018.

GARCÍA-DÍAZ, J., TUENTER, E., ARRANZ, J.C.E., MAURY, G.L., COS, P., PIETERS, L. Antimicrobial activity of leaf extracts and isolated constituents of *Croton linearis*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 236, p. 250–257, 2019.

GHOSH, Tanmay *et al.* In-vitro study on the hemolytic activity of different extracts of Indian medicinal plant *Croton bonplandianum* with phytochemical estimation: a new era in drug development. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, v. 8, n. 4, p. 155-160, 2018.

GOMES, K. K.; MACEDO, G. E.; RODRIGUES, N. R.; ZIECH, C. C.; MARTINS, I. K.; RODRIGUES, J. F.; VIEIRA, P. B.; BOLIGON, A. A.; BRITO JUNIOR, F. E.; MENEZES, I. R. A.; FRANCO, J. L.; POSSER, T. *Croton campestris* A. St.-Hill Methanolic Fraction em um Chlorpyrifos-Induced Toxicity Model in *Drosophila melanogaster*: Protective Role of Gallic Acid. *Medicina oxidativa e longevidade celular*, v. 2020, p. 1-10, 2020.

GUETCHUENG, Stephanie Tamdem, *et al.* "Ent-clerodane diterpenes from the bark of *Croton oligandrus* Pierre ex Hutch. and assessment of their cytotoxicity against human cancer cell lines." *Molecules*, v.23, n.2, p. 410, 2018.

GUETCHUENG, S. T *et al.* "Four new neo-clerodane diterpenes from the stem bark of *Croton oligandrus*." *Natural product research*, v. 35, n.2, p. 298-304, 2021.

GUPTA, Deepak Prasad, *et al.* "Neuroprotective and Anti—Neuroinflammatory Effects of a Poisonous Plant *Croton tiglium* Linn. Extract." *Toxins*, v.12, n.4, p.261, 2020.

GUO, Y.-P.; YANG, H.; WANG, Y.-L.; CHEN, X.-X.; ZHANG, K.; WANG, Y.-L.; SUN, Y.-F.; HUANG, J.; YANG, L.; WANG, J.-H. Determination of Flavonoids Compounds of Three Species and Different Harvesting Periods in *Crataegi folium* Based on LC-MS/MS. *Molecules*, v. 26, p.1602, 2021.

HABTOM, S.; GEBREHIWOT, S. In-vitro antimicrobial activities of crude extracts of *Vernonia amygdalina* and *Croton macrostachyus* against some bacterial and fungal test pathogens. *Journal of Phytopharmacology*, v. 8, n. 2, p. 57-62, 2019.

HANHINEVA, K.; KOKKO, H.; SILJANEN, H.; ROGACHEV, L.; AHARONI, A.; KARENLAMPI, S.O. Stilbene synthase gene transfer caused alterations in the phenylpropanoid metabolism of transgenic strawberry (*Fragaria X ananassa*). *Journal of Experimental Botany*, v. 60, n. 7, p. 2093–2106, 2009.

HASHEM, M. M.; SALAMA, M. M.; MOHAMMED, F. F.; TOHAMY, A. F.; EL DEEB, K. S. Metabolic profile and hepatoprotective effect of *Aeschynomene elaphroxylon* (Guill. & Perr.). *PLoS ONE*,14(1), 2019.

HEIM, E., K.; TAGLIAFERRO, R., A.; BOBILYA, J., D.; Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 13, p. 572-584, 2002.

HSIAO, H-T., *et al.* Differential suppression of delayed-rectifier and inwardly rectifier K⁺ currents by a group of ent-kaurane-type diterpenoids from *Croton tonkinensis*, in microglial cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 856, p. 1-9, 2019.

HUANG, Weihuan *et al.* Cyperenoic acid, a sesquiterpene derivative from *Croton crassifolius*, inhibits tumor growth through anti-angiogenesis by attenuating VEGFR2 signal pathway in breast cancer. *Phytomedicine*, v. 76, p. 153253, 2020.

HUANG, P.; KE, H.; QIU, Y.; CAI, M.; QU, J.; LENG, A. "caracterizando sistematicamente o perfil químico e os mecanismos potenciais da decoção de Qingre Lidan agindo sobre a colelitíase integrando UHPLC-QTOF-MS e análise de alvo de rede", *Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências*, v. 2019, p.19, 2019.

ISYAKA, Sani M., *et al.* "Cytotoxic diterpenoids from the leaves and stem bark of *Croton haumanianus* (Euphorbiaceae)." *Phytochemistry*, v. 178, p. 112455, 2020.

ISYAKA, Sani M., *et al.* "Ent-abietane and ent-pimarane diterpenoids from *Croton mubango* (Euphorbiaceae)." *Phytochemistry*, v. 170, p. 112217, 2020.

JAISWAL, R.; Jayasinghe L, Kuhnert N. Identification and characterization of proanthocyanidins of 16 members of the *Rhododendron* genus (Ericaceae) by tandem LC-MS. *Journal of Mass Spectrometry*, v. 47, ed. 4, p. 502–515, 2012.

JIANG, Lin, *et al.* "Phorbol ester-type diterpenoids from the twigs and leaves of *Croton tiglium*." *Journal of Asian natural products research*, Ed.12, v.19, p.1191-1197, 2017.

JORDÁN, M. J.; CASTILLO, J.; BAÑÓN, S.; MARTÍNEZ-CONESA, C.; SOTOMAYOR, J.A. Relevance of the carnosic acid/carnosol ratio for the level of Rosemary diterpene transfer and for improving lamb meat antioxidant status. *Food Chemistry*, v.151, p. 212–218, 2014.

JUNIOR, F. E. B.; OLIVEIRA, D. R.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; KAMDEM, J. P.; MACEDO, G. E.; SILVA, G. F.; MENEZES, I. R. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; KERNTOPF, M. R.; POSSER, T. Protective effects of *Croton campestris* A. St-Hill in different ulcer models in rodents: evidence for the involvement of nitric oxide and prostaglandins. *Journal of Ethnopharmacology*, v.153, ed. 2, p. 469-477, 2014.

KAMARAJ, M. C. *et al.* "Acute oral toxicity and in-vitro antioxidant activity of aqueous extract of *Croton sparsiflorus*". *Research Journal of Chemical and Environmental Sciences*, v.5, n.6, p.73-76, 2017.

KAMARAJ, M. C., *et al.* "Haemostatic effects of latex from *Croton sparsiflorus* Morang, in vitro, in vivo, in silico approaches." *Computational biology and chemistry*, v.74, p.157-166, 2018.

KANESHIMA, A.M.S., KANESHIMA, E.N., CAVALCANT, A.V. and WIDERSKI, K., 2016. Estudo terapêutico e geocológico do *Stryphnodendron adstringens* (mart.) Coville: uma revisão integrativa. **Revista Conhecimento e Sociedade**, v. 1, n. 1, p. x-xx.

KARAR, M. G. E.; KUHNERT, N. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS Characterization of Phenolics from *Crataegus monogyna* and *Crataegus laevigata* (Hawthorn) Leaves, Fruits and their Herbal Derived Drops (Crataegutt Tropfen). **J Chem Biol Ther, an open access journal**, p. 1-23, 2015.

KHAN, M. S. A.; AHMAD, I. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. In: **New Look to Phytomedicine**, p. 3-13, 2019.

KIM, M. J., *et al.* *Croton hirtus* L'Hér Extract Prevents Inflammation in RAW264.7 Macrophages Via Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway. **Journal Microbiol. Biotechnol**, v. 30, n. 4, p. 490–496, 2020.

KORTBEEK, R. W. J.; GRAGT, M. V. D.; BLEEKER, P. M. Endogenous plant metabolites against insects. **European Journal of Plant Pathology**, v. 154, p. 67–90, 2019.

KUMAR, P., *et al.* “Exploration of Antidiabetic and Hypolipidemic Activity of Roots of *Croton Zambesicus*.” **American Journal of Pharmacology and Toxicology**, n.12, v.1, p.1–6, 2017.

KUNDU, A., *et al.* Protective effects of *Croton hookeri* on streptozotocin-induced diabetic Nephropathy. **Food and Chemical Toxicology**, v. 135, p. 1-13, 2020.

KUHN, D., ZIEM, R., SCHEIBEL, T., BUHL, B., VETTORELLO, G., PACHECO, L.A., HEIDRICH, D., KAUFFMANN, C., FREITAS, E.M., ETHUR, E.M. and HOEHNE, L., 2019. Antibiofilm activity of the essential oil of *Campomanesia aurea* O. Berg against microorganisms causing food borne diseases. **Food Science and Technology**, vol. 108, pp. 247-252

KUO, P-C., *et al.* Characterization of Inhibitory Effectiveness in Hyperpolarization-Activated Cation Currents by a Group of ent-Kaurane-Type Diterpenoids from *Croton tonkinensis*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, p. 1-17, 2020.

LANGAT, M. K., *et al.* The phytochemical investigation of five African *Croton* species: *Croton oligandrus*, *Croton megalocarpus*, *Croton menyharthii*, *Croton rivularis* and *Croton megalobotrys*. **Phytochemistry Letters**, v. 40, p. 148–155, 2020.

LARANJEIRA, D. B. S. *et al*; SANTOS, D. B.; SANTOS, D. B.; MACHADO, M. S.; LARANJEIRA, L. S. Plantas medicinais em quintais produtivos no semiárido baiano. **Cadernos Macambira**, v. 1, n. 2, p. 123-127, 2016.

LAVOR, A. K. L. S.; MATIAS, E.F.F.; ALVES, E. F.; SANTOS, B. S.; FIGUEIREDO L. N.; LIMA, L. F.; LEITE, N. F.; SOUZA, C.E.S.; ANDRADE, J. C.; ALENCAR, L. B. B.; BRITO, D. I. V.; ALBUQUERQUE, R. S.; COUTINHO, H.D.M. Association Between Drugs and Herbal Products: In vitro Enhancement of the antibiotic activity by fractions from leaves of *Croton campestris* A. (Euphorbiaceae). **EUR J INTEGR MED**, v. 6, p. 301-306, 2014.

LI, Fei, *et al.* "Bioactive terpenoids from *Croton laui*." *Natural product research*, p. 1-9, 2019.

LI, Man-Yu, *et al.* "Diterpenóides do tipo isopimarano de *Croton laevigatus*." *Pesquisa de produto natural*, v. 34, n. 20, p. 2976-2980, 2020.

LI, W.J.; ZHANG, Y.; SHI, S.J.; YANG, G.; LIU, Z.H.; WANG, J.M.; KANG, W.Y. Spectrum-effect relationship of antioxidant and tyrosinase activity with *Malus pumila* flowers by UPLC-MS/MS and component knock-out method. *Food and Chemical Toxicology*, v. 133, p. 1- 42, 2019.

LI, S.; WANB, C.; HEC, L.; YANC, Z.; WANGA, K.; YUANA, M.; ZHANG, Z. Rapid identification and quantitative analysis of chemical constituents of *Gentiana veitchiorum* by UHPLC-PDA-QTOF-MS. *S. Li et al. / Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 27, p.188–194, 2017.

LI, Z-H.; GUO, H.; XU, W-B.; GE, J.; LI, X.; ALIMU, M.; HE, D-J. Rapid Identification of Flavonoid Constituents Directly from PTP1B Inhibitive Extract of Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Leaves by HPLC–ESI–QTOF–MS–MS. *Journal of Chromatographic Science*, v. 54, n. 5, p.805–810, 2016.

LIANG, Y.; ZHAO, W.; WANG, C.; WANG, Z.; WANG, Z.; ZHANG, J. A Comprehensive Screening and Identification of Genistin Metabolites in Rats Based on Multiple Metabolite Templates Combined with UHPLC-HRMS Analysis. *Molecules*, v. 23, n. 8, p. 1-27, 2018.

LIMA, C. A. A.; SILVA, D. M.; VILAR, E. L. S.; ROCHA, M. O.; FERREIRA-JÚNIOR, W. S.; BATISTA, J. S.; SILVA, M. S. A etnobotânica aplicada à úlcera gástrica e avaliação farmacológica de *Solanum stipulaceum*. *Revista Acta Brasiliensis*, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2017.

LIU, Chao *et al.* Two new diterpenoids with their antiproliferative activities from the supercritical fluid extraction of *Croton crassifolius* root. *Natural product research*, v. 35, n. 22, p. 4479-4485, 2020.

LIU, Mo-Nan., *et al.* "Six new *Croton laevigatus* diterpenoids." *Journal of Asian natural products research*, v. 20, n. 10, p. 909-919, 2018.

LOBRITZ, M. A., *et al.* Antibiotic efficacy is linked to bacterial cellular respiration. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 112, n. 27, p. 8173-8180, 2015.

LOPES, E. L.; NETO, M. A.; SILVEIRA, E. R.; PESSEOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R. Flavonoides e sesquiterpenos de *Croton pedicellatus* Kunth. *Química Nova*, 35 (11): 2169-2172, 2012.

LUCENA, B. F. F.; FIGUEIREDO, F. G.; TINTINO, S. R.; OLIVEIRA, C. D. M.; AQUINO, P. E. A.; ANDRADE, J. C.; COUTINHO, H.D.M.; MATIAS, E. F. F. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora de aminoglicosídeos do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC.) STAPF. *Acta Biologica Colombiana*, v. 20, p. 39-45, 2015.

- MAHMOUD, A. B., *et al.* "HPLC-Based Activity Profiling for Antiprotozoal Compounds in *Croton gratissimus* and *Cuscuta hyalina*." *Frontiers in pharmacology*, v. 11, p. 1246, 2020.
- MARTINEZ, G. P., *et al.* Caracasine acid, an ent-3,4-seco-kaurene, promotes apoptosis and cell differentiation through NFkB signal pathway inhibition in leukemia cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 862, p. 1-12, 2019.
- MATOS, F.J.A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 3. ed. Fortaleza: Edições UFC, p. 150, 2009.
- MEKONNEN, Alefe Norahun, *et al.* "Evaluation of Antiulcer Activity of 80% Methanol Extract and Solvent Fractions of the Root of *Croton macrostachyus* Hochst: Ex Del.(Euphorbiaceae) in Rodents." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2020, p. 1-11, 2020.
- MOROCHO, V., *et al.* Chemical Constituents of *Croton thurifer* Kunth as α -Glucosidase Inhibitors. *Records of Natural Products*, v. 14, n. 1, p. 31-41, 2020.
- MOSCA, S. S.; SANCHES, R. A.; COMUNE, A. C. THE IMPORTANCE OF ANTIOXIDANTS IN THE NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS: a Review. *Revista Saúde em Foco*, ed. 9, p. 563-574, 2017.
- MUNISSI, J. J. E., *et al.* "Ent-clerodane and ent-trachylobane diterpenoids from *Croton dictyophlebodes*." *Phytochemistry*, v. 179, p. 112487, 2020.
- NASCIMENTO, Adamara M. *et al.* Gastroprotective effect and chemical characterization of a polysaccharide fraction from leaves of *Croton cajucara*. *International journal of biological macromolecules*, v. 95, p. 153-159, 2017.
- NASCIMENTO, Adamara M. *et al.* Phytochemical analysis and anti-inflammatory evaluation of compounds from an aqueous extract of *Croton cajucara* Benth. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 145, p. 821-830, 2017.
- NEIPIHOI *et al.* Anticancer and antimicrobial compounds from *Croton caudatus* Gieseler and *Eurya acuminata* DC: Two edible plants used in the traditional medicine of the Kuki tribes. *Natural Product Research*, p. 1-5, 2020.
- NDHLALA, A. R.; ADEROGBA, M. A.; NCUBE, B.; VAN STADEN, J. Anti-oxidative and cholinesterase inhibitory effects of leaf extracts and their isolated compounds form two closely related *Croton* species. *Molecules*, v. 18, n. 2, p. 1916-1932, 2013.
- NJOYA, E. M., *et al.* *Croton gratissimus* leaf extracts inhibit cancer cell growth by inducing caspase 3/7 activation with additional anti-inflammatory and antioxidant activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2018.
- NOVELLO, Cláudio Roberto, *et al.* "Antileishmanial activity of neo-clerodane diterpenes from *Croton echioides*." *Natural Product Research*, p. 1-7, 2020.
- OBEY, J. K., *et al.* Antimicrobial activity of *Croton macrostachyus* stem bark extracts against several human pathogenic bacteria. *Journal of pathogens*, v. 2016, 2016.

OBEY, J. K., *et al.* "Antimalarial activity of *Croton macrostachyus* stem bark extracts against *Plasmodium berghei* in vivo." *Journal of pathogens*, v. 2018, p. 1-8, 2018.

OLIVEIRA, G. P. *et al.* Avaliação do potencial larvicida de extratos etanólicos do caule de *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae: Crotonoideae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Revista Brasileira de Biociências*, v. 17, n. 2, p. 87-91, 2019.

OLIVEIRA, A. D. L.; RODRIGUES, F. F. G.; COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; IRWIN, R. A. Chemical composition, modulatory bacterial resistance and antimicrobial activity of essential oil the *Hyptis martiusii* Benth by direct and gaseous contact. *Journal of Natural Pharmaceutical Products*, v. 9, p. 1-8, 2014.

OMS (Organização Mundial de La Saúde). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014- 2023. *Catalogación por la Biblioteca de la OMS: Catalogación por la Biblioteca de la OMS*: Ginebra-Suíza, 2013.

OZAROWSKI, M.; PIASECKA, A.; PASZEL-JAWORSKA, A.; CHAVES, D. S. A.; ROMANIUK, A.; RYBCZYNSKA, M.; GRYSZCZYNSKA, A.; SAWIKOWSKA, A.; KACHLICKI, P.; MIKOLAJCZAK, P. L.; SEREMAK-MROZIKIEWICZ, A.; KLEJEWSKI, A.; THIEM, B. Comparison of bioactive compounds content in leaf extracts of *Passiflora incarnata*, *P. caerulea* and *P. alata* and in vitro cytotoxic potential on leukemia cell lines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 28, p.179–191, 2018.

PAUW, E.; ELOFF, J. N. Which tree orders in southern Africa have the highest antimicrobial activity and selectivity against bacterial and fungal pathogens of animals? *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 14, n. 317, 2014.

PAL, A. *et al.* Bioactive Compounds and Properties of Seaweeds - A Review. *Open Access Library Journal*, p. 752-769, 2014.

PIZZOLATTI, M. G., *et al.* (2013). Clerodane diterpenes from bark of *Croton urucurana* baillon. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 24(4), 609–614.

POMPIMON, Wilart, *et al.* "Two new labdane-type diterpenoids cinnamate from *Croton decalvatus* Esser." *Natural product research* v. 32, n. 19, p. 2274-2281, 2018.

POSER, G. L. V. A quimiotaxonomia na sistemática dos seres vivos. *In*: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (org.). *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. Porto Alegre: Artmed, p. 389-440, 2017.

POLICARPI, P. B.; DEMOLINER, F.; FERRARI, R. Q.; BASCUÑAN, V. L. A. F.; RAMOS, J. C.; JACHMANIÁN, L. V.; MICKE, G. A.; BLOCK, J. M. Nutritional potential, chemical profile and antioxidant activity of Chichá (*Sterculia striata*) nuts and its by-products. *Food Research International*, v. 106, n. 1, p. 736-744, 2018.

PRADO, V. M. J., *et al.* Evaluation of the Seasonality and Extraction Method on the Polar Extracts of *Croton grewoides* Baill. by Chromatogram Fingerprinting and Isolation of a New

Triglycosylated Flavonoid. *Journal of the Brazilian Chemical Society.*, v. 32, n. 2, p. 385-394, 2021.

PUDUMO, J., *et al.* HPTLC fingerprinting of *Croton gratissimus* leaf extract with Preparative HPLC-MS-isolated marker compounds. *South African Journal of Botany*, v. 114, p. 32–36, 2018.

QUEIROZ, Suzana Aparecida S., *et al.* "Diterpenoids with inhibitory activity of nitrite production from *Croton floribundus*." *Journal of ethnopharmacology*, v. 249, p. 112320, 2020.

REIS, G. O.; VICENTE, C.; CARVALHO, F. K.; HELLER, M.; MICKE, G. A.; PIZZOLATTI, M. G.; FRODE, T. S. *Croton antisiphiliticus* Mart. Attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. *Inflammopharmacology*, v. 22, n. 2, p. 115-126, 2014.

RIBEIRO, S. M.; BONILLA, O. H.; LUCENA, E. M. P. Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caatinga. *Iheringia. Série Botânica.*, v. 73, n. 1, p. 31-38, 2018.

RIOS, María Yolanda, *et al.* "Phytotoxic and nematicide evaluation of *Croton ehrenbergii* (Euphorbiaceae)." *Pest management Science*, v. 75, n. 8, p. 2158-2165, 2019.

ROCHA, André RFS *et al.* Extratos e frações de espécies de *Croton* L. (Euphorbiaceae) com atividade antimicrobiana e potencial antioxidante. *LWT*, v. 139, p. 110521, 2021.

RODRIGUES, Onaldo Guedes *et al.* Avaliação da atividade antioxidante dos extratos botânicos de *Croton Heliotrpiifolius* Kunth. e *Croton blanchetianus* Baill. *Agropecuária Científica no Semiárido*, v. 12, n. 3, p. 237-241, 2017.

RODRIGUES, O. G.; ANGÉLICO, E. C.; COSTA, J. G. M.; LUCENA, M. F. A.; NETO, V. Q.; SILVA, W. W. Avaliação da atividade antioxidante dos extratos botânicos de *Croton heliotrpiifolius* Kunth. e *Croton blanchetianus* Baill: Resultados Preliminares. *ACSA*, Patos-PB, v.12, n.3, p.237-241, 2016.

RONCERO, Alejandro M., *et al.* "Halimane diterpenoids: sources, structures, nomenclature and biological activities." *Natural product reports*, n.35, v.9, p.955-991, 2018.

SANTIAGO, R. N. S. *et al.* Crystal structure, vibrational spectra and quantum chemical parameters of 2-hydroxy-3, 4, 6-trimethoxyacetophenone isolated from the *Croton anisodontus* Müll. Arg.(Euphorbiaceae). *Journal of Molecular Structure*, v. 1171, p. 815-826, 2018.

SANCHITA, A. S. Gene Expression Analysis in Medicinal Plants Under Abiotic Stress Conditions. *Plant Metabolites and Regulation Under Environmental Stress*, p. 407-413, 2018.

SANTOS, H. S., *et al.* Chemical composition and antioxidant activity of chemical constituents from *Croton zehntneri* (Euphorbiaceae). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, v. 6, n. 4, p. 1146-1149, 2017.

SANTOS, J. A. S.; SENA, T. J. O.; COSTA, M. L. A.; SANTOS, K. C. B. S.; ALDENIR, F. S. Estudo do potencial antioxidante da *Anacardium occidentale* L. e determinação de seus compostos fenólicos. *Diversitas Journal*, v. 3, n. 2, p. 455-474, 2018.

SANTOS, S.M. **Estudo Etnofarmacológico de *Croton adamantinus* MÜLL. ARG. (EUPHORBIACEAE)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmaceuticas). Universidade Federal de Pernambuco, 2015.

SANTOS, R. I. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre/Florianópolis. Ed. UFRGS/Ed. UFSC, p. 403-434, 2010.

SANTOS, M. G.; CARVALHO, A. C. B. Plantas medicinais: **saberes tradicionais e o sistema de saúde**. EDUERJ, p. 72-99, 2018.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). *Journal of the Brazilian Chemical society*, v. 18, p. 11-33, 2007.

SHI, S-Q., *et al.* Cytotoxic 8,9-seco-ent-kaurane diterpenoids from *Croton kongensis*. *Journal of Asian Natural Products Research*, v. 20, ed. 10, p. 920-927, 2017.

SHIN, J.; PRABHAKARAN, V.S.; KIM, K. The multi-faceted potential of plant-derived metabolites as antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens. **Microbial pathogenesis**, n.116, p. 209-214, 2018.

SHRESTHA, A.; REZK, A.; SAID, I. H.; GLASENAPP, V. V.; SMITH, R.; ULLRICH, M. S.; SCHEPKER, H.; KUHNERT, N. Comparison of the polyphenolic profile and antibacterial activity of the leaves, fruits and flowers of *Rhododendron ambiguum* and *Rhododendron cinnabarinum*. *BMC Res Notes*, v. 10, n. 297, p. 1-11, 2017.

SLUSARCZYK, S.; CIÉSLAK, A.; YANZA, Y.R.; SZUMACHER-STRABEL, M.; VARADYOVA, Z.; STAFINIAK, M.; WOJNICZ, D.; MATKOWSKI, A. Phytochemical Profile and Antioxidant Activities of *Coleus amboinicus* Lour. Cultivated in Indonesia and Poland. *Molecules*, v. 26, n. 10, p. 1-22, 2021.

SILVA, J. A. G., *et al.* Physicochemical characteristics and cytotoxic effect of the methanolic extract of *Croton heliotropiifolius* Kunth (Euphorbiaceae). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 11, p. 321-326, 2017.

SILVA, R. M. G., *et al.* Evaluation of the antigenotoxic and antioxidant activity induced by *Croton antisiphiliticus*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 92, p. 1-16, 2020.

SILVA, Sarah Caroline de souza *et al.* Perfil fitoquímico, susceptibilidade antibacteriana e capacidade antioxidante das folhas de *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 29, n. 3, p. 264-270, 2017.

SILVA, G.A. **Avaliação da composição química, atividade antioxidante, antibacteriana, antinocepsiva, antiinflamatória e toxicidade do extrato metanólico e frações de folhas de *Spondias* sp.** (Anacardiaceae). Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), 2012.

SILVA, J. S., SALES, M. F; GOMES, A. P. S; CARNEIRO-TORRES, D. S. Synopsis of the species of *Croton* L. (Euphorbiaceae) in Pernambuco state, Brazil. *Acta Botanica Brasilica*, v. 24, n.2, p: 441-453, 2010.

SILVA, K.B., PINHEIRO, C.T.S., SOARES, C.R.M., SOUZA, M.A., MATOS-ROCHA, T.J., FONSECA, S.A., PAVÃO, J.M.S.J., COSTA, J.G., PIRES, L.L.S. and SANTOS, A.F. Phytochemical characterization, antioxidant potential and antimicrobial activity of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) against multiresistant pathogens. *Brazilian Journal of Biology*, v. 81, n. 3, p. 509-515, 2021.

SILVA, D. J. *et al.* Antibióticos: fatores relacionados à resistência bacteriana. **Revista Saberes**, São Paulo, v. 7, n. 1, [s.l.], jul. 2018.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: Da planta ao medicamento. 6. ed. Porto Alegre/Florianópolis: **Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Universidade Federal de Santa Catarina**, p. 1096, 2017.

SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMANN, G. *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 6th. ed. Porto alegre, Florianópolis, UFRGS. 2010.

SOMTEDS, Apisara, *et al.* "Inhibition of nitric oxide production by clerodane diterpenoids from leaves and stems of *Croton poomae* Esser." *Natural product research*, v. 3, ed. 16, p.1-8, 2019.

SOARES, D. G.; ANDREAZZA, A. C.; SALVADOR, M. Avaliação de compostos com atividade antioxidante em células da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 95-100, 2005.

SOBRINHO, O. P. L.; PEREIRA, A. I. S.; CANTANHEDE, E. K. P.; XAVIER, R. S.; OLIVEIRA, L. S.; PEREIRA, A. G. S.; CRUZ, C. H. G. Estudo etnobotânico de plantas medicinais e indicações terapêuticas no povoado Fomento, município de Codó, Maranhão, Brasil. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, v. 23, n. 1, 2018.

SONG, Jin-Tong, *et al.* "Cytotoxic abietane-type diterpenoids from twigs and leaves of *Croton laevigatus*." *Phytochemistry Letters*, v. 22, p. 241-246, 2017.

SOUSA, C. B. C., *et al.* Greener ultrasound-assisted extraction of bioactive phenolic compounds in *Croton heliotropiifolius* Kunth leaves. *Microchemical Journal*, v.159, p. 1-7, 2020.

SOUSA, I. P.; TEIXEIRA, M. V. S.; FURTADO, N. A. J. C. An Overview of Biotransformation and Toxicity of Diterpenes. *Molecules*, v. 23, p. 1387, 2018.

SOUZA, R. R.; SILVA, P. I.; OLIVEIRA, D. L.; NASCIMENTO, M. A.; CARVALHO, V. M. Profile of Notified Cases of Congenital Syphilis in the State of Goiás among 2015 to 2018. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 6, n. 7, p. 48715 -48725, 2020.

SOUZA, A. H.; SILVA JUNIOR, J. N.; GUEDES, M. L. S.; BRAZ-FILHO, R.; COSTA-LOTUFO, L. V.; ARAÚJO, A. J.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A. S. New terpenoids form *Croton limae* (Euphorbiaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 26, n. 8, p. 1565-1572, 2015.

SPINDOLA, K. C. V. W.; SIMAS, N. K.; SANTOS, C. E.; SILVA, A. G.; ROMÃO, W.; VANINI, G.; SILVA, S. R. C.; BORGES, G. R.; SOUZA, F. G.; KUSTER, R. M. *Dendranthema grandiflorum*, a hybrid ornamental plant, is a source of larvicidal compounds against *Aedes aegypti* larvae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 26, p. 342–346, 2016.

TAFERE, Gebrehiwot Gebremedhin, *et al.* "In vitro Antioxidant and in vivo Hepatoprotective Activities of Root Bark Extract and Solvent Fractions of *Croton macrostachyus* Hochst. Ex Del.(Euphorbiaceae) on Paracetamol-Induced Liver Damage in Mice." *Journal of Experimental Pharmacology*, v. 12, p. 301, 2020.

TANG, J.; DUNSHEA, F. R.; SULERIA, H.A. R. LC-ESI-QTOF/MS Characterization of Phenolic Compounds from Medicinal Plants (Hops and Juniper Berries) and Their Antioxidant Activity. *Foods*, v. 9, n. 1, p. 1-25, 2019.

TANG, S-N.; YANG, J-B.; E, S.; HE, S.; LI, J-X.; YU, K-Q.; ZHANG, M.; LI, Q.; SUN, L.; LI, H. Rapid Identification of Constituents in *Cephalanthus tetrandrus* (Roxb.) Ridsd. et Badh. F. Using UHPLC-Q-Exactive Orbitrap Mass Spectrometry. *Molecules*, n. 27, 4038, 2022.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 5. ed. Artmed, Porto Alegre. p. 918, 2013.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 3.ed. Artmed, Porto Alegre. P. 719, 2004.

TIAN, Jin-Long *et al.* A “Green” Homogenate Extraction Coupled with UHPLC-MS for the Rapid Determination of Diterpenoids in *Croton Crassifolius*. *Molecules*, v. 24, n. 4, p. 694, 2019.

TIAN, Jin-Long *et al.* Cytotoxic clerodane diterpenoids from *Croton crassifolius*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 27, n. 5, p. 1237-1242, 2017.

TIAN, Jin-Long *et al.* Sesquiterpenoids from the roots of *Croton crassifolius*. *Journal of Asian natural products research*, v. 21, n. 7, p. 666-672, 2018.

TIETJEN, Ian, *et al.* "The *Croton megalobotrys* Müll Arg. traditional medicine in HIV/AIDS management: Documentation of patient use, in vitro activation of latent HIV-1 provirus, and isolation of active forbol esters." *Journal of ethnopharmacology*, v. 211, p. 267-277, 2018.

TRANQUILINO-RODRÍGUEZ, E.; MARTÍNEZ-FLORES, H. E.; RODILES-LÓPEZ, J. O.; MARTÍNEZ-AVILA, G. C. G. Nanoencapsulation and identification of phenolic compounds by UPLC-Q/TOF-MS2 of an antioxidant extract from *Opuntia atropes*. *Functional Foods in Health and Disease*, v. 10, ed. 12, p.505-519, 2020.

TRIPATHY, Bimala *et al.* Phytochemical screening and evaluation of antibacterial activity of *Croton bonplandianum* leaves. *Journal of Pharmaceutical Advanced Research*, v.1, p. 38-42, 2018.

VALENTOVÁ, K.; VRBA, J.; BANCIROVA, M.; ULRICHOVÁ, J.; KREN, V. Isoquercitrin: pharmacology, toxicology and metabolismo. *Food and chemical toxicology*, v. 68, p. 267-282, 2014.

VIEIRA, B. M. A.; NUNES, C. P. H. PYLORI VERSUS ÚLCERA GÁSTRICA NAS EDA DO HCTCO. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, 2017.

VIEIRA, G. T.; OLIVEIRA, T. T.; MONTEIRO, L. P.; KANASHIRO, M. M.; COSTA, M. R.; PEREIRA, W. L. Atividade citotóxica do extrato de *Croton urucurana* Baill contra linhagens de células leucêmicas humanas U937 e THP1. *Ciência e Natura*, v.39, n.3, p. 512 – 519, 2017.

VIJAYAMUTHURAMALINGAM, Uma Dharshini Karuppiah *et al.* Anti-hyperglycemic and antioxidant potential of *Croton bonplandianus*. Bail fractions in correlation with polyphenol content. *Iranian journal of basic medical sciences*, v. 20, n. 12, p. 1390, 2017.

UDOMTHAWEE, Kodchaniphar, *et al.* "New ent-kaurane-type diterpenoid with cytotoxic activity from *Croton mekongensis*." *Journal of Asian Natural Products Research*, v. 2020, p. 1-8, 2020.

URRUTIA-HERNÁNDEZ, T. A., *et al.* "Antioxidant and hepatoprotective effects of *Croton hypoleucus* extract in an induced-necrosis model in rats". *Molecules*, v. 24, n. 14, p. 2533, 2019.

WANG, Junfeng, *et al.* "Crotonols A and B, two rare tiglane diterpenoid derivatives against K562 cells from *Croton tiglium*." *Organic & biomolecular chemistry*, v.17, n.1, p.195-202, 2019.

WANG, Rong *et al.* 19-nor-, 20-nor-, and tetranor-Halimane-Type Furanoditerpenoids from *Croton crassifolius*. *Journal of natural products*, v. 83, n. 2, p. 255-267, 2020.

WRIGHT, G. D. Unlocking the potential of natural products in drug discovery. *Microbial biotechnology*, v. 12, n.1, p. 55–57, 2019.

XIMENES, R. M.; NOGUEIRA, L. M.; CASSUNDÉ, N. M. R.; JORGE, R. J. B.; SANTOS, S. M.; MAGALHÃES, L. P.; SILVA, M. R.; VIANA, G. S. B.; ARAÚJO, R. M.; SENA, K. X.; ALBUQUERQUE, J. F.; MARTINS, R. D. Antinociceptive and wound healing activities of *Croton adamantinus* Müll. Arg. Essentialoil. *Natural Medicines*, v. 67, n. 4, p: 758-764, 2013.

XU, W-H.; LIU, W-Y, LIANG, Q. Chemical Constituents from *Croton* Species and Their Biological Activities. *Molecules*, v. 23, p. 2333, 2018.

YANNICK, Stephane, *et al.* "Crotoliganfuran, a new clerodane-type furano-diterpenoid from *Croton oligandrus* Pierre ex Hutch." *Natural product research*, v. 35, n.1, p. 63-71, 2021.

- YONG, Yeonjoong, *et al.* "Biological evaluation of the diterpenes from *Croton macrostachyus*." *Applied Biological Chemistry*, v.60, n.6, p. 615-621, 2017.
- YUAN, Qing-Qing *et al.* A new patchoulane-type sesquiterpenoid glycoside from the roots of *Croton crassifolius*. *Natural product research*, v. 31, n. 3, p. 289-293, 2017.
- YUAN, Qing-Qing *et al.* Crassins A–H, Diterpenoids from the Roots of *Croton crassifolius*. *Journal of natural products*, v. 80, n. 2, p. 254-260, 2017.
- YUAN, T.; GUO, X-F.; SHAO, S-Y.; AN, R-M.; WANG, J.; SUN, J. Characterization and identification of flavonoids from *Bambusa chungii* leaves extract by UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS. *Acta Chromatographica AChrom*, v. 33, ed. 3, p. 281-294, 2021.
- ZHANG, Dong-Bo *et al.* A pair of new neo-clerodane diterpenoid epimers from the roots of *Croton crassifolius* and their anti-inflammatory. *Natural product research*, v. 34, n. 20, p. 2945-2951, 2020.
- ZHANG, J-S., *et al.* Bioactive diterpenoids from *Croton laevigatus*. *Phytochemistry*, v. 144, p. 151-158, 2017.
- ZHANG, W-Y., *et al.* Mangelonoids A and B, Two Pairs of Macrocyclic Diterpenoid Enantiomers from *Croton mangelong*. *Organic Letters*, v. 20, p. 4040–4043, 2018.
- ZHANG, Zhan-Xin *et al.* Norcrassin A, a novel C 16 tetranorditerpenoid, and bicrotonol A, an unusual dimeric labdane-type diterpenoid, from the roots of *Croton crassifolius*. *Organic & biomolecular chemistry*, v. 16, n. 10, p. 1745-1750, 2018.
- ZHANG, Zhan-Xin *et al.* Norcrocrassinone: A novel tetranorditerpenoid possessing a 6/6/5 fused ring system from *Croton crassifolius*. *Tetrahedron Letters*, v. 59, n. 45, p. 4028-4030, 2018.
- ZHANG, Z.; TERUYA, K.; ETO, H.; SHIRAHATA, S. Fucoidan extract induces apoptosis in mcf-7 cells via mechanism involving the ros-dependent jnk activation and mitochondria mediated pathways. *PLoS One*, v. 6, n. 11, p. 27441, 2011.
- ZHANG, X. *et al.* Exosomes in cancer: small particle, big player. *Journal of hematology & oncology*, v. 8, n. 1, p. 83, 2015.
- ZOU, Ming-Feng, *et al.* "Two highly oxygenated nor-clerodane diterpenoids from *Croton caudatus*." *Journal of Asian natural products research*, v. 22, n. 10 p. 927-934, 2020.
- ZOU, G. A.; AISA, H. A.; SHANG, H. W.; YANG, J. S.; ZOU, Z. M. Flavonoids from *Croton laevigatus*. *Chemistry of Natural Compounds*, 48 (4): 687-688, 2012.
- ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J.A.; ZUCOLOTTI, S. M. Flavonoides. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, p. 389-440, 2017.