UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

ESTUDO FARMACOGNÓSTICO
DE ***Croton urucurana*** Baillon
(SANGRA D'AGUA)

GERALDO ALVES DA SILVA

Tese Para Obtenção Do Grau de
DOUTOR

Orientadora
Prof^a Dr^a Elfriede Marianne Bacchi

São Paulo
1999

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Silva, Geraldo Alves da
S586e Estudo farmacognóstico de *Croton urucurana* Baillon (Sangra
d'água) / Geraldo Alves da Silva. -- São Paulo, 1999.
285p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Bacchi, Elfriede Marianne

1. Farmacognosia 2. Produtos naturais 3. Anatomia
vegetal 4. Farmacologia I. T. II. Bacchi, Elfriede
Marianne. orientador.

615.321 CDD

GERALDO ALVES DA SILVA

ESTUDO FARMACOGNÓSTICO DE
Croton urucurana Baillon
(SANGRA D'ÁGUA)

Tese para obtenção de grau de
DOUTOR

COMISSÃO JULGADORA

Profa. Dra. Elfriede Marianne Bachhi
Presidente e Orientador

Profa. Dra. Estela Maris Andrade Forell Bevilacqua
1º Examinador

Profa. Dra. Edna Tomiko Miyake Kato
2º Examinador

Prof. Dr. Verônica Angyalossy Alfonso
3º Examinador

Prof. Dr. Seizi Oga
4º Examinador

São Paulo, 06 de dezembro de 1999.

À Elaine e Maria Luíza, pelo amor e
carinho, fundamentais para a execução
deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Elfriede Marianne Bacchi,
pela orientação, amizade e
ensinamentos responsáveis pela minha
formação.

AGRADECIMENTO

- Ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e convívio.
- À Prof^a. Dr^a. Edna Tomiko Myiake Kato, pela amizade e colaboração neste trabalho.
- Prof^a Dr^a Estela Maris Andrade Forell Bevilacqua, pela colaboração e ensinamentos presentes neste trabalho.
- Prof^a Dr^a Verônica Angyalossy Alfonso, pela colaboração e ensinamentos presentes neste trabalho.
- À Prof^a Dr^a Maria Inês de Almeida, pela realização e auxílio na análise dos espectros.
- Prof. Dr. Jose Roberto Machado Cunha da Silva, pelo apoio na análise de imagens.

- À Eliane Rezende Adami e Thaís Gisele Zanotto, bolsista PIBIC/CNPq/EFOA, pela colaboração na execução deste trabalho.
- Ao Sr. Luis Marcelo da Silva, técnico do laboratório de Botânica da EFOA, pela amizade, apoio e colaboração na execução deste trabalho
- Ao Prof. Paulo Chancel Deodato de Freitas pela amizade e apoio durante todos estes anos.
- À Prof^a. Dr^a. Dominique Corinne Hermine Fischer, pela amizade e apoio constantes.
- Ao Prof. Dr. Vicente de Oliveira Ferro, pela convivência e amizade.
- À Elisabete Claro de Souza Paiva e Lucilene Ferreira Girardi, secretárias do Departamento de Farmácia, pelo apoio e carinho durante estes anos.
- Ao Sr. Roberto de Jesus Honório, técnico do laboratório de Farmacognosia, pelo incentivo e amizade.
- À Benedita Espírito Santo de Oliveira, Elaine Midori Ychico e Jorge Alves de Lima, secretários da pós-graduação, pelo apoio e incentivo.

- À Emilia Ribeiro e Gerson Batista da Silva, técnicos do Departamento de Histologia do ICB/USP, pelo apoio e convivência.
- À bibliotecária Adriana de Almeida Barreiros, pela correção das referências bibliográficas.
- Aos professores e amigos da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas, pelo apoio e incentivo.
- À FAPESP pela aquisição do espectrômetro de ressonância nuclear
- À CAPES/PICD/EFOA pelo incentivo financeiro
- Aos professores, amigos, funcionários e colegas de pós-graduação do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pelo apoio e amizade durante todos estes anos.
- A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1- Aspectos botânicos.....	8
2.1.1- Euphorbiaceae.....	8
2.1.2- <i>Croton</i>	9
2.1.3- <i>Croton urucurana</i> Baill.....	10
2.1.3.1- Posição Sistemática.....	10
2.1.3.2- Nomes Vulgares.....	10
2.1.3.3- Descrição da Espécie.....	11
2.1.3.4- Área de Dispersão.....	12
2.1.3.5- Descrição da Droga.....	12
2.2- Aspectos Químicos e Farmacológicos.....	14
2.2.1- <i>Croton</i>	14
2.2.2- <i>Croton urucurana</i> Baill.....	14
2.2.3- Cicatrização.....	94
2.2.4- Cicatrizantes.....	98
2.2.4.1- Especialidades Farmacêuticas	99
2.2.4.2- Drogas Vegetais.....	106
2.2.5- Úlcera Péptica.....	106
2.2.6- Antiulcerogênicos.....	114
2.2.6.1- Especialidades Farmacêuticas.....	121
2.2.6.2- Drogas Vegetais.....	121
3. OBJETIVOS.....	132

4. MATERIAL E MÉTODOS.....	133
4.1- Botânica.....	134
4.1.1- Material.....	134
4.1.2- Obtenção do Látex e da Droga.....	134
4.1.4- Caracterização Macroscópica.....	135
4.1.5- Caracterização Microscópica.....	135
4.1.6- Análise do pó da Casca e da Folha.....	137
4.2- Química.....	138
4.2.1- Liofilização do Látex.....	138
4.2.2- Obtenção do Extrato Fluido.....	138
4.2.3- Triagem Fitoquímica.....	138
4.2.4- Doseamento de Taninos no Látex.....	140
4.2.5- Determinação de Taninos na Mucosa Gástrica.....	141
4.2.6- Determinações Fisico-químicas.....	141
4.2.6.1- Perda por Dessecação.....	141
4.2.6.2- Cinzas Totais.....	141
4.2.6.3- Cinzas Insolúveis em Ácido.....	142
4.2.6.4- pH.....	142
4.2.6.5- Viscosidade.....	142
4.2.6.6- Densidade.....	142
4.2.6.7- Perfil Cromatográfico.....	143
4.2.6.7.1- Casca.....	143
4.2.6.7.2- Folha.....	143
4.2.6.7.3- Extrato fluido da casca.....	143
4.2.6.7.4- Extrato fluido da folha.....	144
4.2.6.7.5- Látex.....	144
4.2.7- Extração, Isolamento, Identificação e Quantificação.....	145
4.2.7.1- Substância f ₄	145
4.3- Farmacologia.....	147
4.3.1- Atividade Cicatrizante.....	147
4.3.1.1- Especialidades Cicatrizantes.....	147
4.3.1.2- <i>Sedum praealtum</i> (bálsamo) <i>Symphytum officinale</i> (confrei).....	148
4.3.1.3- <i>Croton urucurana</i> (sangra d'água).....	149
4.3.2- Atividade Antiúlcera Gástrica – Modelo Agudo.....	150
4.3.3- Toxicidade Subcrônica.....	151
4.3.5- Análise Estatística.....	151

5. RESULTADOS.....	152
5.1- Botânica.....	153
5.1.1.- Caracterização Macroscópica.....	153
5.1.1.1- Casca.....	153
5.1.1.2- Folha.....	153
5.1.2- Caracterização Microscópica.....	154
5.1.2.1- Caule.....	154
5.1.2.2- Casca.....	155
5.1.2.3- Folha.....	157
5.1.3- Análise do Pó.....	159
5.1.3.1- Casca.....	159
5.1.3.2- Folha.....	159
5.2- Química.....	179
5.2.1- Triagem Fitoquímica.....	179
5.2.2- Doseamento de Taninos no Látex.....	179
5.2.3- Determinação de Taninos Sobre a Mucosa Gástrica.....	180
5.2.4- Determinações Físico-químicas.....	180
5.2.4.1- Perda por Dessecação.....	180
5.2.4.2- Cinzas Totais.....	180
5.2.4.3- Cinzas Insolúveis em Ácido.....	180
5.2.4.4- pH.....	180
5.2.4.5- Viscosidade.....	180
5.2.4.6- Densidade.....	180
5.2.4.7- Perfil Cromatográfico.....	181
5.2.4.7.1- Casca e Extrato Fluido.....	181
5.2.4.7.2- Folha e Extrato Fluido.....	181
5.2.4.7.3- Látex.....	181
5.2.3- Extração, Isolamento, Identificação e Quantificação.....	201
5.2.3.1- Substância f ₄	201
5.3- Farmacologia.....	208
5.3.1- Atividade Cicatrizante.....	208
5.3.1.1- Especialidades Cicatrizantes.....	208
5.3.1.2- <i>Sedum praealtum</i> (bálsamo) <i>Symphytum officinale</i> (confrei).....	209
5.3.1.3- <i>Croton urucurana</i> (sangra d'água).....	210
5.3.1.4- Análise Histológica.....	212
5.3.2- Atividade Antiúlcera Gástrica – Modelo Agudo.....	221
5.3.3- Toxicidade Subcrônica.....	221

6. DISCUSSÃO.....	223
6.1- Botânica.....	225
6.2- Química.....	228
6.3- Farmacologia.....	238
 7. CONCLUSÕES.....	 251
 8. RESUMO.....	 255
 9. SUMMARY.....	 257
 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 259

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Espécies do gênero <i>Croton</i> com seus nomes científicos, componentes químicos, ações farmacológicas, usos populares, extratos e referências.....	15
Tabela 2: Fatores que influenciam a cicatrização.....	98
Tabela 3: Cicatrizantes com seus componentes químicos, nomes comerciais, laboratórios apresentações e outras indicações.....	101
Tabela 4: Drogas vegetais utilizadas como cicatrizantes de feridas na medicina popular, com nomes vulgar e científico, família e parte usada.....	107
Tabela 5: Antiúlceras com seus componentes químicos, nomes comerciais, laboratórios e apresentações.....	122
Tabela 6: Drogas vegetais utilizadas como antiúlceras na medicina popular, com nomes vulgar e científico, família e parte usada.....	130

Tabela 7: Sistemas cromatográficos utilizados na determinação do perfil cromatográfico da folha com seus extrato fluido, da casca com seus extrato fluido e dos látices "in natura" e liofilizado, utilizando SilicaGel 60 F ₂₅₄ como adsorvente, espessura de 250mm, saturação completa, percurso de 15 cm e desenvolvimento simples ascendente.....	146
Tabela 8: Grupos químicos presentes e ausentes na triagem fitoquímica realizada na casca e na folha de <i>C. urucurana</i>	179
Tabela 9: Valores obtidos nos ensaios físico-químicos das casca, folha, extrato fluido e látex de <i>C. urucurana</i>	180
Tabela 10: Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 83), utilizando o sistema cromatográfico 5.....	184
Tabela 11: Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 88), utilizando o sistema cromatográfico 3.....	185
Tabela 12: Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 90), utilizando o sistema cromatográfico 4.....	186
Tabela 13: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido A obtido da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 88), utilizando o sistema cromatográfico 3.....	187
Tabela 14: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido A obtido da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 90), utilizando o sistema cromatográfico 4.....	188

Tabela 15: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido C obtido da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 88), utilizando o sistema cromatográfico 3.....	189
Tabela 16: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido C obtido da casca obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 90), utilizando o sistema cromatográfico 4.....	190
Tabela 17: Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da folha obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 87), utilizando o sistema cromatográfico 1.....	191
Tabela 18: Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da folha obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 89), utilizando o sistema cromatográfico 2.....	192
Tabela 19: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido A obtido da folha obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 87), utilizando o sistema cromatográfico 1.....	193
Tabela 20: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido A obtido da folha obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 89), utilizando o sistema cromatográfico 2.....	194
Tabela 21: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido C obtido da folha obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 87), utilizando o sistema cromatográfico 1.....	195
Tabela 22: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido C obtido da folha obtida de <i>C. urucurana</i> (fig. 89), utilizando o sistema cromatográfico 2.....	196

Tabela 23: Cromatograma dos látices in natura e liofilizado de <i>C. urucurana</i> (fig. 85), utilizando o sistema cromatográfico 8.....	197
Tabela 24: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica dos látices in natura e liofilizado de <i>C. urucurana</i> (fig. 84), utilizando o sistema cromatográfico 6.....	197
Tabela 25: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex in natura de <i>C. urucurana</i> (fig. 86), utilizando o sistema cromatográfico 7.....	198
Tabela 26: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex liofilizado de <i>C. urucurana</i> (fig. 84), utilizando o sistema cromatográfico 6.....	199
Tabela 27: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex liofilizado de <i>C. urucurana</i> (fig. 86), utilizando o sistema cromatográfico 7.....	200
Tabela 28: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “controle-1”, observadas no processo de cicatrização promovido pelas especialidades farmacêuticas Trofodermin [®] , Iruxol [®] , Cicatrizan [®] e Cicatrene [®]	208
Tabela 29: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “controle-2”, observadas no processo de cicatrização promovido pelas especialidades farmacêuticas Trofodermin [®] e Cicatrizan [®]	209

Tabela 30: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “controle-3”, observadas no processo de cicatrização promovido pelas espécies <i>S. praealtum</i> (bálsamo) e <i>S. officinale</i> (confrei).....	209
Tabela 31: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “ <i>Croton-1</i> ”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie <i>C. urucurana</i>	210
Tabela 32: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “ <i>Croton-2</i> ”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie <i>C. urucurana</i>	210
Tabela 33: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “ <i>Croton-3</i> ”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie <i>C. urucurana</i>	211
Tabela 34: Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro [®] , para a análise das feridas do grupo ensaio “ <i>Croton-4</i> ”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie <i>C. urucurana</i>	211
Tabela 35: Valores fornecidos pelo Mini Mop [®] para análise das feridas do grupo ensaio “ <i>Croton-5</i> ”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie <i>C. urucurana</i>	212
Tabela 36: Efeito da administração oral do látex de <i>C. urucurana</i> , na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%.....	221

Tabela 37: Valores de absorção, em cm^{-1} , relativos aos espectros na região do infravermelho da substância f_4 e da taspina..... 233

Tabela 38: Principais deslocamentos químicos da substância f_4 , em ppm, a partir do espectro de ressonância magnética nuclear protônica, em CDCl_3 , a 300MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência externa..... 234

Tabela 39: Principais deslocamentos químicos da substância f_4 , em ppm, a partir do espectro de ressonância magnética nuclear carbono 13, em CDCl_3 , a 300MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência externa..... 235

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aspecto geral de <i>C. urucurana</i>	160
Figura 2: : Ramo foliar de <i>C. urucurana</i>	160
Figura 3: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: em detalhe a exsudação do látex.....	160
Figura 4: Casca de <i>C. urucurana</i> , em vista frontal: em detalhe a exsudação.....	160
Figura 5: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: a exsudação do látex.....	160
Figura 6: Casca de <i>C. urucurana</i> , sob a forma de droga inteira.....	161
Figura 7: : Elementos histológicos do pó da casca de <i>C. urucurana</i>	161
Figura 8: Casca de <i>C. urucurana</i> , sob a forma de droga inteira.....	161
Figura 9: Elementos histológicos do pó da casca de <i>C. urucurana</i>	161
Figura 10: Elementos histológicos do pó da casca de <i>C. urucurana</i>	161
Figura 11: Casca de <i>C. urucurana</i> , sob a forma de droga pulverizada...	161

Figura 12: Elementos histológicos do pó da casca de <i>C. urucurana</i>	161
Figura 13: Folha de <i>C. urucurana</i> , sob a forma de droga inteira.....	162
Figura 14: Elementos histológicos do pó da folha de <i>C. urucurana</i>	162
Figura 15: Elementos histológicos do pó da folha de <i>C. urucurana</i>	162
Figura 16: Folha de <i>C. urucurana</i> , sob a forma de droga inteira.....	162
Figura 17: Folha de <i>C. urucurana</i> , sob a forma de droga pulverizada....	162
Figura 18: Representação esquemática do aspecto geral do caule de <i>C. urucurana</i> : epiderme, colênquima, parênquima cortical, fibras pericíclicas, floema externo, xilema, floema interno e parênquima medular.....	163
Figura 19: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: tricomas, colênquima, parênquima cortical, floema externo, xilema e floema interno.....	164
Figura 20: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: colênquima, parênquima cortical, floema externo, xilema, floema interno, endoderme e câmbio vascular.....	164
Figura 21: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: tricomas, colênquima; parênquima cortical, fibras pericíclicas, floema externo e floema interno.....	164
Figura 22: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: parênquima cortical, fibras pericíclicas, floema externo, periderme, esclereídes e esclereídes pericíclicas.....	164

Figura 23: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: parênquima cortical, esclereídes, floema externo, floema interno e xilema.....	165
Figura 24: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: parênquima cortical, esclereídes, esclereídes pericíclicas, floema e xilema.....	165
Figura 25: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal, aspecto geral da fase juvenil: pseudocórtex, esclereídes, floema externo e floema interno.....	165
Figura 26: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: pseudocórtex e esclereídes.....	165
Figura 27: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: floema externo, esclereídes radiais e axiais, dilatação do raio.....	166
Figura 28: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: elemento de tubo crivado com placa crivada composta e esclereíde radial.....	166
Figura 29: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: esclereídes radiais e axiais e pseudocórtex.....	166
Figura 30: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: elemento de tubo crivado com placa crivada.....	166
Figura 31: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: elemento de tubo crivado com placa crivada, célula companheira e drusa.....	166

Figura 32: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: periderme e pseudocórtex.....	167
Figura 33: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticíferos, floema externo e floema interno.....	167
Figura 34: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticíferos, floema externo e floema interno.....	167
Figura 35: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: pseudocórtex, floema externo e floema interno.....	168
Figura 36: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: floema interno.....	168
Figura 37: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: o início da dilatação, esclereídes e floema externo.....	168
Figura 38: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: o início da dilatação do raio, esclereídes e floema externo.....	168
Figura 39: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: laticífero não-articulado.....	169
Figura 40: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: laticífero não-articulado.....	169
Figura 41: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: laticífero no raio.....	169
Figura 42: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: laticífero no raio.....	169

Figura 43: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: laticífero não-articulado.....	169
Figura 44: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção longitudinal radial: laticífero não-articulado.....	169
Figura 45: Caule de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticífero, floema externo e câmbio vascular.....	170
Figura 46: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticífero não-articulado.....	170
Figura 47: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticífero não-articulado.....	170
Figura 48: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticífero não-articulado e floema interno.....	170
Figura 49: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticífero não-articulado.....	170
Figura 50: Casca de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: laticífero não-articulado, drusa e amiloplasto.....	170
Figura 51: Representação esquemática do aspecto geral da folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> : epiderme, colênquima, parênquima fundamental, fibras, xilema, floema.....	171
Figura 52: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: mesofilo.....	172

Figura 53: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: mesofilo constituído de epiderme parênquima palicádico, parênquima lacunoso e drusas.....	172
Figura 54: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: mesofilo com drusas e tricoma.....	172
Figura 55: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: mesofilo com drusa.....	172
Figura 56: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: mesofilo com tricoma.....	172
Figura 57: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção paradérmica: tricomas...	173
Figura 58: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção paradérmica: tricomas...	173
Figura 59: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção paradérmica: epiderme superior.....	173
Figura 60: Folha de <i>C. urucurana</i> : em secção paradérmica: epiderme inferior.....	173
Figura 61: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção paradérmica: estômatos	173
Figura 62: Folha de <i>C. urucurana</i> : em secção paradérmica: epiderme inferior com estômatos.....	173
Figura 63: Folha de <i>C. urucurana</i> , em seção paradérmica: tricomas nas epidermes inferior.....	174
Figura 64: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: tricomas.....	174

Figura 65: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: tricomas.....	174
Figura 66: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: tricomas.....	174
Figura 67: Folha de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: tricomas.....	174
Figura 68: Folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: colênquima, feixe vascular, colênquima e parênquima fundamental.....	175
Figura 69: Folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: colênquima.....	175
Figura 70: Folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: parênquima fundamental, floema e xilema.....	175
Figura 71: Folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: parênquima fundamental, floema e xilema.....	175
Figura 72: Folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: colênquima, parênquima fundamental e drusa.	175
Figura 73: Folha (nervura principal) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: colênquima.....	175
Figura 74: Representação esquemática do aspecto geral da folha (pecíolo) de <i>C. urucurana</i> : tricomas, epiderme, colênquima, parênquima fundamental, fibras, floema e xilema.....	176
Figura 75: Folha (pecíolo) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: epiderme e colênquima.....	177

Figura 76: Folha (pecíolo) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: feixes vasculares e parênquima fundamental.....	177
Figura 77: Folha (pecíolo) de <i>C. urucurana</i> , em secção transversal: parênquima fundamental, floema e xilema.....	177
Figura 78: Folha pulverizada de <i>C. urucurana</i> : tricomas, colênquima e drusas.....	178
Figura 79: Folha pulverizada de <i>C. urucurana</i> : feixe vascular e parênquima fundamental.....	178
Figura 80: Folha pulverizada de <i>C. urucurana</i> : xilema e parênquima fundamental.....	178
Figura 81: Folha pulverizada de <i>C. urucurana</i> : tricomas.....	178
Figura 82: Folha pulverizada de <i>C. urucurana</i> : mesofilo.....	178
Figura 83: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da casca utilizando o sistema cromatográfico 5.	182
Figura 84: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica dos látices in natura e liofilizado, utilizando os sistemas cromatográficos 6.....	182
Figura 85: Cromatograma das frações dos látices in natura e liofilizado, obtidas pelo processo de Stas-Otto, utilizando o sistema cromatográfico 8.....	182
Figura 86: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica dos látices in natura e liofilizado, utilizando os sistemas cromatográficos 7.....	182

Figura 87: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da folha e do extrato fluido, utilizando os sistemas cromatográficos 1.....	183
Figura 88: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da casca e do extrato fluido, utilizando os sistemas cromatográficos 3.....	183
Figura 89: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da folha e do extrato fluido, utilizando os sistemas cromatográficos 2.....	183
Figura 90: Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da casca e do extrato fluido, utilizando os sistemas cromatográficos 4.....	183
Figura 91: Espectro na região do infravermelho (I.V.) da substância f ₄ , em pastilha de KBr.....	202
Figura 92: Espectro de RMN ¹ H da substância f ₄ , em CDCl ₃ , a 300 MHz, utilizando TMS/CCl ₄ como referência interna.....	203
Figura 93: Espectro de RMN ¹³ C da substância f ₄ , em CDCl ₃ , a 75,5 MHz, utilizando TMS/CCl ₄ como referência interna.....	204
Figura 94: Espectro de RMN-HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity) da substância f ₄ , em CDCl ₃ , a 300 MHz, utilizando TMS/CCl ₄ como referência interna.....	205
Figura 95: Espectro de RMN-HETCOR (Heterocorrelation between ¹ H e ¹³ C spectra) da substância f ₄ , em CDCl ₃ , a 300 MHz, utilizando TMS/CCl ₄ como referência interna.....	206

Figura 96: Espectro de RMN-DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) da substância f_4 , em $CDCl_3$, a 75,5 MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência interna.....	207
Figura 97: Cortes histológicos de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo controle (água) após 7 dias da lesão...	215
Figura 98: Cortes histológicos de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo controle (água) após 14 dias da lesão...	215
Figura 99: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo controle (gel) com 7 dias. Aumento 10x.....	216
Figura 100: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo controle (gel) com 7 dias. Aumento 4x..	216
Figura 101: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (látex) com 7 após a lesão.....	217
Figura 102: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (látex) com 14 dias após a lesão.....	217
Figura 103: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (látex liofilizado) com 7 dias após a lesão.....	218
Figura 104: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (látex liofilizado) com 14 dias após a lesão.....	218

Figura 105: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (gel com látex) com 7 dias após a lesão.....	219
Figura 106: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (gel com látex) com 14 dias após a lesão.....	219
Figura 107: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (gel com látex) com 7 dias após a lesão.....	220
Figura 108: Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização: grupo tratado (gel com látex liofilizado) com 14 dias após a lesão.....	220
Figura 109: Efeito da administração oral do látex de <i>C. urucurana</i> , na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%: grupos controle e tratado.....	222
Figura 110: Efeito da administração oral do látex de <i>C. urucurana</i> , na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%: película formada sobre a mucosa gástrica.....	222
Figura 111: Biossíntese da taspina.....	236
Figura 112: Caminho biogenético da taspina.....	237
Figura 113: Efeito da administração tópica das especialidades farmacêuticas Iruxol [®] , Cicatrizan [®] , Cicatrene [®] e Trofodermin [®] , sobre a cicatrização de feridas.....	240

Figura 114: Efeito da administração tópica das especialidades farmacêuticas Cicatrizan® e Trofodermin®, sobre a cicatrização de feridas.....	241
Figura 115: Efeito da administração tópica dos extratos de <i>S. officinale</i> (confrei) e <i>S. praealtum</i> (bálsamo), na cicatrização de feridas.....	242
Figura 116: Efeito da administração tópica do látex in natura, obtido de <i>C. urucurana</i> , na cicatrização de feridas.....	243
Figura 117: Efeito da administração tópica dos látices in natura e liofilizado, obtidos de <i>C. urucurana</i> , na cicatrização de feridas.....	243
Figura 118: Efeito da administração tópica dos látices in natura e liofilizado, obtidos de <i>C. urucurana</i> , na cicatrização de feridas.....	244
Figura 119: Efeito da administração tópica dos látices in natura e liofilizado, obtidos de <i>C. urucurana</i> , na cicatrização de feridas.....	244
Figura 120: Efeito da administração tópica dos látices in natura, liofilizado e incorporados ao gel, obtidos de <i>C. urucurana</i> , na cicatrização de feridas.....	245
Figura 121: Efeito da administração oral do látex de <i>C. urucurana</i> , na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%.....	247

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A relação do homem com a planta é de suma importância para a adaptação e evolução da espécie humana. A dependência do homem está na alimentação, no ar que respira, na cura de doenças, na habitação, no vestuário e no próprio equilíbrio da natureza. Quanto ao uso de plantas medicinais para a cura de doenças, podemos observar que desde a antiguidade até nossos dias, existe uma preocupação de passar para as próximas gerações as informações sobre a fitoterapia. Como exemplo temos os escritos do imperador chinês Shen Nung (3.000 a.C), o Código de Hamurabi (2.000 a.C.) e o Papiro de Ebers (1.500 a.C.). Nestes períodos a fitoterapia baseava-se em poderes sobrenaturais das plantas, manifestações divinas, magias e rituais religiosos, na observação dos animais e da natureza (Yamada, 1998).

Atualmente sabe-se que o poder de cura de uma planta é devido às moléculas farmacologicamente ativas chamadas de princípios ativos, pesquisados pela indústria farmacêutica. A fitoterapia hoje se fundamenta em técnicas avançadas (ultra-violeta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectroscopia de massa, cromatografia em camada delgada, cromatografia em coluna, cromatografia gasosa e cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ou não a espectroscopia de massa), em pesquisas farmacológicas e farmacognósticas (Magistretti, 1980;

Massiot, 1991; Wickberg, 1993; Houghton, 1994; Phillipson, 1995, 1999; Nunes & Brito, 1997; Liebich *et al.*, 1998; Males & Medic-Saric, 1998; Nunes, 1998, Carbonell, 1999) que levam ao conhecimento profundo do medicamento, justificando seu papel importante dentro do sistema de saúde. O objetivo maior é fazer desta terapia uma forma de tratamento confiável para o médico e de fácil acesso à população. Não esquecendo que os vegetais não são panacéia ou seja, os vegetais não curam tudo, têm uma ação marcada e determinada. Os vegetais não substituem todos os medicamentos de síntese, embora possam e devam substituir um grande número de medicamentos sintéticos, somente serão utilizados quando temos um quadro clínico bem definido (Neto, 1995). Para atingir este objetivo, entretanto, muito deve ser feito.

Para transformar uma planta medicinal em um medicamento, caracterizado desde a bula até a dosagem (Petrovick *et al.*, 1997), métodos e processos devem ser desenvolvidos:

- a) os métodos de extração devem obedecer as propriedades físico-químicas dos princípios ativos (Saito, 1988);
- b) o controle de qualidade é indispensável sendo ressaltado por Alves *et al.* (1992) “o controle de qualidade de medicamentos é atualmente uma das preocupações das autoridades sanitárias de qualquer país civilizado”; e por Cunha (1989) “o uso de plantas medicinais cedidas aos doentes sem controle de qualidade origina o descrédito dessa terapêutica e a saúde pública corre perigo, pois a fitoterapia não pode resultar de plantas medicinais sem controle”. Estudos sobre a contaminação microbiana em medicamentos fitoterápicos são fundamentais para averiguar os aspectos da qualidade microbiológica (Fischer *et al.*, 1993).

Toda nova matéria-prima deve ser sempre acompanhada das respectivas informações e especificações de qualidade, sem as quais fica impossível reconhecê-las enquanto matérias-primas (Mello, 1998).

Acompanhando os avanços científicos e tecnológicos é imprescindível que qualquer medicamento cumpra com os requisitos básicos essenciais: eficácia, segurança e qualidade (Bonati, 1980, 1991; Crippa, 1980; Pifferi, 1985; Santos *et al.*, 1995)

Outro ponto de discussão refere-se à dispensação. Embora existam farmácias e laboratórios confiáveis, o comércio de plantas medicinais e drogas geralmente encontra-se em feiras, esquinas e camelôs. Não existem critérios éticos ou profissionais nestes locais. Prista (1982), lembra-nos que “as plantas ditas medicinais são medicamentos e que compete ao farmacêutico, como único técnico de medicamento o seu controle e dispensação. Cunha (1989) e Brandão (1996) chamam a atenção para a venda de drogas e medicamentos fora das farmácias, quase sempre sem qualquer qualidade e sob condições precárias.

Apesar de existir uma legislação específica para fitoterápicos, ela ainda não está totalmente implantada, sendo motivo de debates e discussão. A identificação e obtenção da droga, verificação da atividade farmacológica e toxicológica, padronização dos produtos fitoterápicos, controle de qualidade em farmácias e laboratórios, são fundamentais para atingir nosso objetivo maior. A associação das indústrias com as universidades deve ser estimulada, como cita Brandão (1996) e Leite (1996) nos artigos: “A Participação do Laboratório de Farmacognosia da UFMG no Aprimoramento dos Produtos Fitoterápicos em Minas Gerais” e “Avaliação da Qualidade de Chás Medicinais e Aromáticos Comercializados em Itajaí-SC”. Trabalhos isolados também apresentam seu valor, como no caso de Dutra (1998) que forneceu ao consumidor um serviço de atendimento numa indústria farmacêutica fitoterápica. Até mesmo a aclimação e o cultivo devem ser pesquisados e incentivados para que as plantas medicinais tenham fornecimento contínuo e de fácil acesso.

A busca de novos insumos farmacêuticos, sejam eles de origem vegetal ou sintética, deve ser prioridade para qualquer país. O Brasil é hoje uma das últimas fronteiras biológicas do mundo; especialmente na diversidade de plantas. É considerado uma das fontes mais importantes de

substâncias para saúde (Gottlieb & Borin, 1997). O país tem grande potencial na área de insumos de origem vegetal, devido à presença de uma flora com aproximadamente 120.000-150.000 taxons (Xavier, 1991), amplamente difundida e empregada pela população. A grande maioria destas espécies vegetais carecem de estudos botânicos, químicos, toxicológicos e farmacológicos, para que possam ser utilizadas com segurança. Novos compostos que atuem nas mais diversas doenças, sendo mais eficazes e menos tóxicos, dependem destes estudos.

A Organização Mundial da Saúde estima que 80% da população nos países em desenvolvimento utiliza exclusivamente a medicina tradicional. Isto representa em torno de 3.300 milhões de pessoas. Este é um bom motivo para se estudar a segurança e eficácia das plantas medicinais. Em 1984, 25% das prescrições médicas nos Estados Unidos e Canadá foram derivadas diretamente ou indiretamente de produtos naturais originados de plantas. Em 1985 foram identificados 119 metabólitos secundários com ação farmacológica. Estima-se que 14-28% das espécies vegetais são usadas na medicina popular mundial. Somente 15% de todas as angiospermas foram investigadas quimicamente (Eloff, 1998).

Durante os últimos 10 anos, houve um ressurgimento do interesse pela investigação de produtos naturais como fonte potencial para novos agentes terapêuticos. Porém Cragg *et al.*, (1997) tem a opinião de que há sinais de diminuição deste interesse em favor de tentativas para descobrimento de novos fármacos, como a química combinatória e o planejamento molecular através de computador. No Brasil esta tendência é confirmada por Marques (1998): "...só posso concluir que nada garante a manutenção da fitoterapia no Brasil. Assim como surgiu melhor opção nos anos 40 com os produtos sintéticos, isso pode novamente acontecer...". Para valorizar e demonstrar a importância da obtenção de novos fármacos a partir das plantas, Cragg *et al.* (1997) fizeram um levantamento durante os anos de 1983 a 1994 e verificaram que dos 520 fármacos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) e entidades de outros países, 28 eram de origem biológica, 30 de produtos naturais não modificados, 127 derivados de

produtos naturais, 289 de síntese e 46 a partir de síntese de um modelo baseado num produto natural. São 203 novos fármacos obtidos diretamente ou indiretamente de produtos naturais o que equivale a 39% de todos os fármacos pesquisados neste período. É um valor a ser considerado e vem demonstrar a importância da pesquisa de insumos de origem vegetal. No Brasil podemos ressaltar trabalhos voltados mais para o isolamento, como no caso das lignanas e neolignanas (Gottlieb & Borin, 1997) ou, trabalhos na área de saúde pública voltados para a valorização da fitoterapia, tendo como exemplo, as “Farmácia Vivas” (Matos, 1997).

Hoje, cerca de 40% de todos os remédios relacionados no Compêndio Médico Alemão (Gruenwald, 1998) são derivados de elementos vegetais. Cinquenta por cento das vendas mundiais de remédios fitoterápicos acontecem na Europa, com um volume de vendas no varejo que ascende a US\$ 6 bilhões. A Europa tem o mais desenvolvido mercado do mundo na área de fitomedicina com os melhores critérios para o registro e controle de qualidade (Gruenwald, 1998).

Dentre as muitas espécies que fornecem novas substâncias químicas com grande potencial, destacamos as Euforbiáceas, família constituída de árvores, arbustos e ervas, que se caracterizam por apresentarem látex e fruto tricôca (Smith *et al.*, 1988a). Nesta família encontramos o gênero *Croton*, de grande importância química e farmacológica. Deste gênero já foram isolados terpenos, alcalóides e flavonóides, sendo atribuídas a estes agrupamentos químicos várias ações farmacológicas, entre elas as ações hipotensora, antiinflamatória, estimulante intestinal, inseticida, bactericida, coagulante sangüínea, antibiótica, antineoplásica e cicatrizante. A população usa as espécies deste gênero para combater tênia, malária, doenças sexualmente transmissíveis, hemorragias, problemas intestinais, insetos, torções, tumor, câncer, febre, resfriado, disenteria, doenças de pele e pulmão, distúrbios do sistema nervoso central, reumatismo e feridas (Farnsworth *et al.*, 1969).

No gênero *Croton* destacamos a espécie *C. urucurana* popularmente conhecida como “sangra d’água”. Trata-se de uma árvore de

10 a 12 metros de altura, caule com 25 cm de diâmetro e látex cor de sangue. A população utiliza o látex, a casca e a folha como cicatrizantes, motivo pelo qual escolhemos estas drogas para nosso estudo, tomados pelos sentimentos descritos e bem representados desde 1938 na frase de Barroso: *“Fala-se muito em compostos sintéticos como synonymos ou equivalentes de corpos orgânicos naturais. Si, em verdade, no entanto, a natureza pode ser imitada, não pode de modo algum ser substituída”* (Marques, 1998).

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

-
- 2.1- Aspectos Botânicos
 - 2.1.1- Euphorbiaceae
 - 2.1.2- *Croton*
 - 2.1.3- *Croton urucurana* Baill
 - 2.1.3.1- Posição Sistemática
 - 2.1.3.2- Nomes Vulgares
 - 2.1.3.3- Descrição da Espécie
 - 2.1.3.4- Área de Dispersão
 - 2.1.3.5- Descrição da Droga
 - 2.2- Aspectos Químicos e Farmacológicos
 - 2.2.1- *Croton*
 - 2.2.2- *Croton urucurana* Baill.
 - 2.2.3- Cicatrização
 - 2.2.4- Cicatrizantes
 - 2.2.4.1- Especialidades Farmacêuticas
 - 2.2.4.2- Drogas Vegetais
 - 2.2.5- Úlcera péptica
 - 2.2.6- Antiulcerogênicos
 - 2.2.6.1- Especialidades Farmacêuticas
 - 2.2.6.2- Drogas vegetais
-

2.1- Aspectos Botânicos

2.1.1.- Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae compreende 283-290 gêneros e cerca de 7.300-7.500 espécies, sendo de distribuição praticamente cosmopolita. O maior número de espécies ocorre nos trópicos, mas muitas se desenvolvem também em regiões temperadas dos hemisférios norte e sul. Os dois centros principais de distribuição são a América e a África tropicais. Quinze gêneros da família abrigam mais de 100 espécies cada um, sendo os mais numerosos *Euphorbia* (1.600 espécies), *Croton* (700 espécies), *Phyllanthus* (480 espécies), *Acalypha* (430 espécies), *Glochidium* (280 espécies), *Macaranga* (240 espécies), *Manihot* (160 espécies), *Jatropha* (150 espécies) e *Tragia* (140 espécies). No Brasil ocorrem 72 gêneros e cerca de 1100 espécies, das quais 300 do gênero *Croton* (Farnsworth *et al.*, 1969, Barbosa *et al.*, 1999).

Família da mandioca e da mamona, apresenta flores sempre unissexuais, em regra actinomorfas, dispostas em plantas monóicas ou dióicas. Cálice aberto, valvar ou imbricado, muitas vezes diferente nos sexos, às vezes ausente. Pétalas em regra livres, muitas vezes ausentes em um sexo ou em ambos. Estames de um até muitíssimos; filamentos livres até completamente soldados. Ovário súpero, em regra 3-locular, às vezes rudimentar nas flores masculinas; estiletes em regra presentes, livres ou soldados; óvulos 1-2 em cada lóculo. Fruto em regra capsular; sementes com ou sem carúncula. Ervas, lianas, arbustos ou árvores, muitas vezes com suco colorido. Folhas presentes em todas as espécies, em regra alternas, simples, lobuladas, ou palmipartidas, muitas vezes com glândulas; estípulas grandes até ausentes. Inflorescência muito variável, panícula, cimeira, rácemo, espiga, capítulo, e em *Euphorbia* um ciátio pequeno que parece flor hermafrodita (Smith *et al.*, 1988a). A presença de laticíferos é característica da família (Sudo & Fujii, 1987).

2.1.2- *Croton*

Este gênero despertou grande interesse devido às propriedades químicas e farmacológicas das espécies, principalmente na profilaxia do câncer (Klein, 1977). Farnsworth *et al.* (1969) apresentam vasta revisão sobre o gênero, incluindo o uso popular, estudos fitoquímicos, biológicos e toxicidade. Entre os princípios ativos mais estudados estão os óleos essenciais (Craveiro *et al.*, 1981)

Constituído por árvores, arbustos e subarbustos, poucas ervas, este gênero apresenta espécies com folhas alternas ou raras vezes opostas, pecioladas; com estípulas evidentes ou não; indumento de escamas ou pêlos estrelados. Em geral suas inflorescências são racemos terminais com poucas flores femininas pela base. As flores são monóicas ou dióicas. Sépalas das flores masculinas em número de 5, raras vezes 4 ou 6. Pétalas do mesmo número que as sépalas e mais delgadas ou ausentes. Disco soldado com a base das sépalas ou partido em glândulas colocadas entre os estames. Estames centrais, poucos ou muitos; filetes livres, encurvados no botão; anteras basefixas, introrsas na antese. Sépalas das flores femininas, em mesmo número que nas flores masculinas. Disco anular ou partido em glândulas. Ovário trilocular; estiletes dicótomo-divididos; óvulos únicos em cada lóculo. Cápsula partindo-se nos cocos bivalvos. Sementes miudamente carunculadas (Klein, 1977).

2.1.3- *Croton urucurana* Baill.

2.1.3.1- Posição Sistemática. Segundo Engler (1964), a espécie ocupa a seguinte posição (Angely, 1965):

17ª Divisão:	Angiospermae Brogniart A. Brogniart in: <i>En. Gen.</i> 2. ed. 26, 1850.
1ª Classe:	Dicotyledoneae De Candolle A. P. De Candolle in: <i>Syst. Nat.</i> 1:123, 1817.
1ª Sub-classe:	Archichlamydeae Engler A. Engler in: <i>Sillab. Pflanzenf.</i> 1. ed., 92, 1982.
Família:	Euphorbiaceae Jussieu A. L. de Jussieu in: <i>Gen. Pl.</i> 1. ed., 384, 1789. Aug. (" <i>Euphorbiae</i> ").
Sub-família:	Ceonoioideae Pax F. Pax in: Engler et Prantl. <i>Natürl. Pflanzenf.</i> 1. ed., 3 (5): 14, 1980. Mai.
Tribo:	Crotoneae Pax F. Pax, Engler Et Prantl, <i>Natürl. Pflanzenf.</i> 1. ed., 3 (5): 36, 1980. Mai.
Gênero:	<i>Croton</i> Linnaeus In: <i>Sp. Pl.</i> 1. ed., 2: 1004, 1753. Mai. 1.
Espécie:	<i>C. urucurana</i> Baillon In: <i>Adansonia</i> 4: 335, 1863-64.

Segundo Cronquist (1981) o gênero ocupa a seguinte posição:

Divisão:	Magnoliophyta Cronquist, Takhtajan & Zimmermann, 1966
Classe:	Magnoliopsida Cronquist, Takhtajan & Zimmermann, 1966
Subclasse:	Rosidae Takhtajan, 1966
Ordem:	Euphorbiales Lindley 1833
Família:	Euphorbiaceae A. L. de Jussieu 1789

2.1.3.2- Nomes vulgares. A espécie apresenta as seguintes sinonímias vulgares: sangra d'água; sangue da água, sangue de drago, sangue, urucurana, urucuana, lucurana, licurana, capixingui, tapexingui, tapixingui. (Corrêa, 1969h; Klein, 1977; Lorenzi, 1992; Rodriguez & O'Donell; 1944, Smith *et al.*, 1988b).

2.1.3.3- Descrição da vegetal. Árvore de até 14 metros de altura com tronco de 25-35 cm de diâmetro, látex cor de sangue; ramos robustos, mais ou menos angulados; raminhos, pecíolos, face inferior das folhas e toda a inflorescência cobertos de pêlos estrelados, deprimidos, brancos; estípulas foliáceas, até 13 mm; pecíolos pouco maiores ou menores que as folhas; folhas simples, pubescentes, prateadas na face inferior, ovadas, acuminadas, 8-18 cm, cordadas pela base e com 2-6 glândulas sésseis, palminervadas, subglabras na face inferior, subinteiras. Racemos compridos em ambos os sexos na base; brácteas lanceoladas, pequenas; pedicelos 2-2,5 mm; sépalas das flores estaminadas em número de 5, ovadas, com 2mm, pétalas 5, estreito-ovaladas, pilosas pela base; estames cerca 17; filamentos pilosos; glândulas pubescentes; sépalas das flores pistiladas até 2,5 mm; ovário branco-tomentoso; estiletes bipartidos. Cápsula 5,5 mm de diâmetro; sementes indistintamente verrucosas (Corrêa, 1969h; Klein, 1977; Lorenzi, 1988; Smith *et al.*, 1988b).

A madeira é moderadamente pesada ($0,83 \text{ g/cm}^3$), resistente, dura, de média durabilidade quando exposta. Utilizada para construção de canoas, para obras hidráulicas, obras externas, como dormentes e esteios, para carrocerias, carpintaria e marcenaria. A árvore pode ser empregada na arborização em geral. Flores são melíferas. Como planta adaptada a terrenos muito úmidos e brejosos, é ótima para plantios mistos em áreas ciliares degradadas. Trata-se de uma planta decídua, heliófita, pioneira, seletiva higrófila, característica de terrenos muito úmidos e brejosos, principalmente da floresta latifoliada semidecídua. Ocorre quase que exclusivamente em formações secundárias como capoeiras e capoeirões, onde chega a formar populações quase puras. Produz anualmente grande quantidade de sementes viáveis. Floresce durante um longo período do ano, iniciando-se em dezembro e prolongando-se até junho. A frutificação é quase simultânea, iniciando-se a maturação-se em fevereiro e terminando em julho (Lorenzi, 1992).

2.1.3.4- Área de Dispersão. Ocorre nos estados da Bahia até Mato Grosso, Minas Gerais, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Argentina, Uruguai e Paraguai são países que possuem a espécie em sua flora. Cresce, de preferência, em várzeas próximas a rios, riachos e ribeirões (Corrêa, 1969h; Klein, 1977; Lorenzi, 1992; Rodriguez *et al.*, 1944).

2.1.3.5- Descrição da droga. A droga pode ser constituída pela casca de caule de *C. urucurana*, ou seja, do conjunto de tecidos situados externamente ao câmbio vascular, presente em plantas com crescimento secundário (Roth, 1981; Richter *et al.*, 1996; Burger & Richter, 1991). Rodriguez *et al.* (1944) faz a descrição do córtex geralmente enrolado, 5-15 cm de comprimento, delgado, 1-2 mm de espessura, fratura algo fibrosa, sabor adstringente. Superfície externa parda, com manchas brancas e numerosas lenticelas elípticas ou lineares, negras; ritidoma delgado e aderente. Face interna lisa ou estriada. Região parenquimática externa geralmente clorofilada.

A droga também poderá ser constituída de látex, geralmente de difícil coleta, dando-se preferência pela casca. De acordo com Costa (1978), o látex ou látice, é um grupo particular entre as drogas resinosas, são emulsões leitosas, brancas, poucas vezes coradas, consistentes, localizadas em células laticíferas que em contato com o ar coagulam, endurecem e podem adquirir consistência resinosa. Os látices estão contidos num aparelho próprio, os laticíferos. São células gigantes já existentes no embrião, que se desenvolveram e ramificaram acompanhando o crescimento da planta e por isso podem atingir até metros sem nunca terem sido septadas nem anastomosadas umas com as outras, formando os laticíferos contínuos, não-articulados ou apocíticos. São encontrados em Euforbiáceas, Asclepiadáceas, Apocináceas e Urticáceas. Em outras famílias ocorrem os laticíferos articulados ou simplásticos, isto é, formados por um conjunto contínuo de células cuja paredes justapostas foram reabsorvidas parcialmente (Papaveráceas) ou por completo (Papaveráceas,

Convolvuláceas, Compostas e Campanuláceas), formando um sistema ramificado de elementos anastomosados entre si.

2.2- Aspectos químicos e farmacológicos

2.2.1- *Croton*

Visando maior facilidade de consulta, devido ao grande número de referências e de informações, os aspectos químicos e farmacológicos do gênero *Croton* foram condensados na tabela 1 levando-se em consideração a espécie, substâncias estudadas e isoladas, ações farmacológicas e toxicológicas comprovadas, usos populares, extratos utilizados e referências. No levantamento somente os trabalhos de Farnsworth *et al.*, (1969) e Stuart (1970) levaram em consideração todas as espécies.

2.2.2- *Croton urucurana* Baillon

Popularmente a planta é utilizada em processos inflamatórios e dolorosos, distúrbios gástricos, reumatismo, como anti-hipertensivo e em alguns casos de câncer. Seu maior uso está no tratamento de feridas infeccionadas e na aceleração do processo de cicatrização (Peres *et al.*, 1997, 1998). Algumas pessoas usam-na substituindo o barbatimão.

O levantamento químico-farmacológico apresentou poucos trabalhos científicos, ficando restritos a Universidade de Mato Grosso do Sul em conjunto com a Universidade de Santa Catarina. Estes trabalhos relatam que a espécie é natural da região Centro-Oeste do Brasil e de sua casca foi preparado o extrato metanólico. O extrato foi concentrado e o resíduo submetido a cromatografia em coluna utilizando *n*-hexano, *n*-hexano/diclorometano, acetato de etila e metanol como eluentes. Isolaram o estigmasterol, β -sitosterol, campesterol, ácido acetil aleritólico, sonderianina, catequina, galocatequina e sitosterol-3-O- β -D-glicosídeo. Estas substâncias foram identificadas por IV, EM, RMN (¹H, ¹³C, Cosy, Hetcor e DEPT) comparando os espectros com a literatura (Peres *et al.*, 1997).

Tabela 1

Espécies do gênero *Croton* com seus nomes científicos, componentes químicos, ações farmacológicas, usos populares, extratos e referências.

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. acronychioides</i>	Alcalóides			Casca e folha	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. adenaster</i>	Ácido, resina, princípio amarelo e sais inorgânicos				Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. antisyphiliticus</i>			Estimulante, sudorífera, Antirreumática, picadas de cobra, bulbões, cicatrização, purgante		Corêa, 1969d
<i>C. argyranthemus</i>	Saponinas, flavonóides e alcalóides	Não apresentou ação contra tumor em animais		Toda planta	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. argyratus</i>	Alcalóides e saponinas				Farnsworth <i>et al.</i> , 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. argyrophylloides</i>		Antimicrobiana DL = 279,9 mg/kg Apresentou ação contra tumor em sarcoma 180 e de Ehrlich		Extrato acetônico da casca da raiz	Albuquerque et al., 1974
	Extrato etanólico da casca do caule	Moite et al., 1984
	R = H Ác. diterpênico tetracíclico R = CH ₃ Metil éster do ácido			Extrato hexânico da casca da raiz	Monte et al., 1988
	Ác. Caur-16-en-15-oxo-18-oico				

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. argyrophyloides</i>	<p>3, 12, Dioxo-25, 16-epoxi-4-hidroxiclerodano-13 (16), 14-dieno</p>			<p>Extrato hexânico da casca da raiz</p> <p>Monte <i>et al.</i>, 1988</p>	
	<p>Pineno, sabineno, 1-8-cineol, elemeno, cariofileno, humuleno, sesquiterpeno</p>			Folhas	Craveiro <i>et al.</i> , 1978b
<i>C. arnhemicus</i>	<p>Alcalóides</p>	<p>Atividade contra tumor não significativa em sarcoma 180, carcinoma pulmonar de Lewis, leucemia L-1210. A atividade de citotoxicidade não significativa para carcinoma de Eagle 9KB</p>			Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. aromaticus</i>	<p>Ácido hardwiquico</p>	<p>Inseticida na dose de 5ppm/inseto</p>	<p>Inseticida</p>	<p>Extratos éter de petróleo e clorofórmico da raiz</p>	<p>Bandara & Wimalasiri, 1987</p>

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. aubrevillei</i>	Óleo essencial			Casca	Menut <i>et al.</i> , 1995
<i>C. balsamifera</i> (<i>C. flavens</i>)	Norsinoacutina				Farnsworth <i>et al.</i> , 1969; Chambers, 1966
	Salutaridina				Farnsworth <i>et al.</i> , 1969; Chambers <i>et al.</i> , 1966

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. bonplandianum</i>			Purgante Vesicante Contra irritação		Kapoor <i>et al.</i> , 1986

Antidiabética e antilipotrópica

Itokawa *et al.*, 1989

C. cajucara

Inibição da peste leptopirana
Hepatotóxica
Inseticida

Diarréia, diabetes e problemas de fígado

Extrato metanólico

Kubo *et al.*, 1990, 1991; Simões *et al.*, 1979; Itokawa *et al.*, 1989

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. cajucara</i>		Antiinflamatória		Extrato diclorometano do córtex	Ichihara <i>et al.</i> , 1992
	Cajucarinolideo
	Antiinflamatória		Extrato diclorometano do córtex	Ichihara <i>et al.</i> , 1992
	Isocajucarinolideo				
Trans-diidrocratonina		Antiinflamatória, analgésica, antiulcerogênico e hipoglicemiante	Diabetes, doenças do fígado, desordem gastrointestinal, hipocolesterêmico	Extrato hexânico da casca	Cavalho <i>et al.</i> , 1996; Brito <i>et al.</i> , 1998; Farias <i>et al.</i> , 1997
		Antiinflamatória e antinociceptiva		Casca e folha	Perazzo <i>et al.</i> , 1997

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. cajuca</i>	Positivo para taninos	Atividade antimalária na dose de 32 mg/kg.		Extrato clorofórmico das folhas e ramos	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
		Não tóxico para baratas		Extrato aquoso das folhas e ramos	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
		Não apresentou ação contra tumor em: sarcoma 180, leucemia L-1210, carcinosarcoma de Walker 256 (IM) e carcinoma de Eagle 9KB		Extrato da planta florida	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
	(-)-Metil barbascoato		Reumatismo	Extrato etanólico das folhas e caule	Wilson <i>et al.</i> , 1976

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. californicus</i>	<p>Diéster 12-deoxiforbol</p> <p>R₁</p> <p>R₂</p> <p>CO(CH₂)₈Me CO(CH₂)₈Me</p> <p>CO(CH₂)₁₀Me CO(CH₂)₈Me</p> <p>CO(CH₂)₁₂Me CO(CH₂)₈Me</p> <p>CO(CH₂)₁₄Me CO(CH₂)₈Me</p>			Extrato éter de petróleo e etanólico	Chavez <i>et al.</i> , 1982

C. campestris
St. Hil.

Ácido angélico

Óleo essencial Farnsworth *et al.*,
1969

Não apresentou
atividade antimicrobiana

Bulhões *et al.*,
1976b; Chiappeta
& Mello, 1984/85

Alcalóides e triterpenóides

Extrato
etanólico das
folhas

CH₃(CH₂)₂₂COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
Tetracosanoato de butila

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. campestris</i> St. Hil.		Contrações do músculo reto abdominal de sapo		Extrato etanólico das folhas	Prata <i>et al.</i> , 1993
	Taspina	Relaxante da musculatura lisa		Extrato etanólico das folhas	Prata <i>et al.</i> , 1993
	1, 2, 10-Triidroxil-N-óxido-crotonosinolina		Depurativo Reumatismo Escrófulas Boubas Eczema Sífilis Problemas hepáticos Drástico		Coimbra, 1994
<i>C. caperonia</i>			Úlceras		Corrêa, 1969c

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. caperonia</i>		Depressão do SNC, recusa de mover e comer, baixa de reflexos, morte acompanhada de convulsão, esporneamento e gritos. A mucosa estomacal depois da morte estava necrosada, os demais órgãos normais		Toda planta	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. capitatus.</i>	Fenóis e alcalóides	Moderadamente ativo contra malária na dose de 300 mg/kg		Extrato clorofórmico	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
		Não apresentou atividade sobre a malária		Extrato aquoso	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
	Sementes tem 2,6 % de gomas solúveis em água.				Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. caudatus.</i>	Sitosterol			Extrato éter de etóreo da casca do caule	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969 Chatterjee <i>et al.</i> , 1977

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. caudatus</i> .				Extrato éter de petróleo da casca do caule	Chatteerjee <i>et al.</i> , 1977
	R=O Taraxerona R=β-OH, α-H Taraxerol R=β-OAc, α-H Taraxeril
	Extrato éter de petróleo da casca do caule	Chatteerjee <i>et al.</i> , 1977
	Teuvidina
	Extrato éter de petróleo da casca do caule	Chatteerjee <i>et al.</i> , 1977
	Crotocaudina				

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. caudatus</i> .				Extrato éter de petróleo da casca do caule	Chatteerjee <i>et al.</i> , 1978
	Torções Desordens estomacais Aromática Inseticida Repelente de insetos	Extrato éter de petróleo da casca do caule	Banerji <i>et al.</i> , 1988

<i>C. celtidifolius</i> .	Alcalóides terciários	Não apresentou atividade antimicrobiana sobre <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , e <i>Proteus</i> OX-19	Folha	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
	Sitosterol		Extrato clorofórmico das folhas	Mukherjee & Axt, 1984

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. celtidifolius</i> .				Extrato clorofórmico das folhas	Mukherjee & Axt, 1984
	1L-1-O-metil-inositol
	Extrato clorofórmico das folhas	Mukherjee & Axt, 1984
<i>C. chamaedryfolius</i>	Isoboldina, reticulina, laudanidina			Extrato etanólico de folhas e ramos	Amaral & Barnes, 1997
<i>C. chamaedryfolius</i>	Alcalóides terciários.				Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. ciliato-glandulosus</i>		Pouco tóxico para baratas		Extrato aquoso das folhas	Farnsworth et al., 1969
	Alcalóides, taninos e compostos fenólicos	Não apresentou atividade sobre a malária		Extrato da planta	Farnsworth et al., 1969
	Não apresentou ação sobre a diminuição apetite e a depressão do SNC. Não apresentou as ações hipotensiva, diurética e antiinflamatória, Não apresentou ação antimicrobiana sobre <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> e <i>C. albicans</i> . Apresentou ação antiteratogênica e androgênica.		Analgésico, antipirético e purgativo	Extrato etanólico	Farnsworth et al., 1969
<i>C. coccineus</i>		Apresentou ação antimicrobiana sobre Gram positivos		Óleo	Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. cortesianus</i>	Alcalóides				Farnsworth et al., 1969
	Hoffmannialdeído				Siems et al., 1992
	5, 10-Desidro-5α-hidroxi-10βH-printziana				Siems et al., 1992
	Cariofilenopóxido, tocoferol e ácido linolênico				Siems et al., 1992

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. corylifolius</i>					Burke <i>et al.</i> , 1976
	<div><div>R_1 OH CH₃</div><div>R_2 CH₃ O</div><div>Crotonolina A Crotonolina B</div></div>
	Crotonolina C				Burke <i>et al.</i> , 1976
	Crotonolina E				Burke <i>et al.</i> , 1979
	Corilifurano				Burke <i>et al.</i> , 1979

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. conymbulosus</i>		Não apresentou ação contra tumor		Toda planta	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
<i>C. crassifolius</i> (<i>C. tormentosus</i>)	Ác. Ciperóico Chetafanina Ác. Acetilaleuritólico β-Amirina			Toda planta	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969 Boonyaratavej <i>et al.</i> , 1988 Boonyarathanakomkit <i>et al.</i> , 1988 Boonyarathanakomkit <i>et al.</i> , 1988

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. cumingii</i>	<p>Magnoflorina β-Sitosterol</p>				Farnsworth et al., 1969
<i>C. diasii</i>	<p>Diasiina</p>			Extrato hexânico	Silva, 1977; Alvarenga et al., 1978

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. dichogamus</i>
	Crotóxido A			Extrato metanólico das folhas	Jogia <i>et al.</i> , 1989
	Extrato metanólico das folhas	Jogia <i>et al.</i> , 1989
<i>C. discolor</i>	Crotóxido B
	Farnsworth <i>et al.</i> , 1969
	Crotonosina				

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. discolor</i>	8, 18 – Dihydroxylutaridina				Farnsworth et al., 1969
<i>C. draco</i>	Draconina			Extrato benzênico do córtex	Rodrigues-Hann, et al. 1975
	Ergasterol-5α-8α-endoperoxido				Hernandez & Delgado, 1992

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. draco</i>	Vomifoliol				Hernandez & Delgado, 1992
			Febre, fortalecer o corpo quando o sistema de defesa esta fraco.		Hernandez & Delgado, 1992
			Dentes fracos, úlceras gástricas, leishmaniose, cicatrização de feridas		Gupta, 1995
<i>C. draconoides</i>	Taliporfina, glaucina, taspina (+)-galocatequina, (-)-galocatequina, (-)-epi-3, 5, 7, 3', 5'-pentaidroxi flavano		Feridas	Extrato etanólico das folhas Látex	Bettolo & Scarpatti, 1979 Aquino et al., 1991
<i>C. echinocarpus</i>	Isoeugenol, p-cimol, terpenos, tanino	Adstringente Antihelmíntica		Resina	Corréa, 1969f; Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. erythrochilus</i>	Álcool 4-O-metilididrodesidrodiconiferílico		Feridas	Látex	Pieters et al., 1990
		Citotoxicidade IC ₅₀ =1,50% Em dose baixas é diurética. Purgativo nas dose de 0,1-0,2g e drástico na dose de 0,4g. Óleo purgativo nas doses de 0,4-0,6 mL, sendo 0,1 mL com ação vigorosa e rápida. A casca também é purgativa.		Látex	Mongelli et al., 1995
<i>C. elliotianus</i>	Óleo fixo amarelo			Semente	Farnsworth et al., 1969
		A ação sistêmica do óleo e semente resultou em hemólise e manchas hemorrágicas nos tecidos, apresentam ação antihelmíntica e não apresentam ação colagoga.			

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
C. eluteria	Resina ácida, cascarilina, óleo essencial (eugenol, limoneno, p-cimol, terpeno), betaina, tanino, pectina, vanilina.	Atividade inseticida sobre a larva do mosquito com DL ₅₀ de 4.000 ppm	Tônico, febrífugo, estimulante, dispepsia, diarreia, diaforética, em febres, gripes e pneumonia.		Farnsworth et al., 1969
	Betaina, borneol, canfeno, cariofileno, cineol, eugenol, limoneno, mirceno, pineno, vanilina		Substitui a casca de chinchona no tratamento da febre intermitente.		Duke, 1992
		Propriedades tônicas e antimicrobianas. Não é tóxico	Aromático, estimulante e tônico		Leung & Foster, 1996

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA				
<i>C. flavens</i> (<i>C. balsamifera</i>)	Sais de potássio		Chá para dor de estômago, resfriado e repelente de insetos		Farnsworth et al., 1969
	Stuart et al., 1969
	Stuart & Chambers, 1967a; Stuart et al., 1969; Farnsworth et al., 1969				
	<table><tr><td>R</td><td>R₁</td></tr><tr><td>H</td><td>H</td></tr><tr><td>CH₃O</td><td>CH₃</td></tr></table> Flavinina Flavinantina	R		R ₁	H	H	CH ₃ O	CH ₃	
R	R ₁								
H	H								
CH ₃ O	CH ₃								

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA	
<i>C. flavens</i> (<i>C. balsamifera</i>)					Stuart & Chambers, 1967a	
	Norsinoacutina

<i>C.floribundus</i>	16-hidroxi-forbol				Weber & Hecker, 1978

	4-desoxi-16-hidroxi-forbol		Estimulante Antiinflamatório Repelente de insetos Detergente			
	7,7% do extrato aquoso, drusas de oxalato de cálcio, positivo para saponinas hemolíticas e negativo para alcalóides terciários e quartenários					Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C.floribundus</i>			Anti-sifilítica, curtume, úlceras , catártica, tônico		Corrêa, 1969b
<i>C. fragilis</i>		Não apresentou ação contra tumor		Extrato de toda a planta	Farnsworth et al., 1969
<i>C. gardner</i>		Tóxico para baratas		Extrato aquoso de galhos pequenos	Farnsworth et al., 1969
<i>C.glabellus</i> (<i>C. niveus</i>)		Não apresentou ação contra a malária	Afecções gástricas, atonia do tubo digestivo, cólicas ventosas, diarréias, disenterias, febres intermitentes, inflamação da boca e garganta	Extrato aquoso e clorofórmico	Farnsworth et al., 1969 Coimbra, 1994; Balbach, 1971

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. glabellus</i> (<i>C. niveus</i>)				Extrato etanólico das Folhas	Paredes et al., 1985; Garcia et al., 1986
<i>C. glandulosus</i>	Quercitrina Fonte de citral	Hipotensora Não apresentou ação contra tumor, não inibiu o crescimento de <i>S. aureus</i> , <i>S. albus</i> e <i>E. coli</i> Não apresentou ação antibiótica	Hipotensora		Novoa et al., 1985 Farnsworth et al., 1969 Chiappeta & Mello, 1985
<i>C. gnaphalii</i>		Não apresentou ação contra tumor em sarcoma 180, leucemia L-1210, carcinoma de Walker 256 (IM) e não apresentou citotoxicidade em cultura de células		Extrato do caule e folha	Farnsworth et al., 1969
<i>C. gossypifolius</i> (<i>C. sanguifolius</i>)	Saponina, catequinina, catecol e pigmento vermelho	Catequina não tem ação vasoconstritora Não apresentou ação contra tumor		Látex Planta	Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. gracilis</i>		Não apresentou ação contra tumor e não apresentou citotoxicidade em cultura de células		Partes aéreas	Farnsworth et al., 1969
		Não apresentou ação contra tumor em sarcoma 180, leucemia L-1210, carcinoma de Lewis, carcinosarcoma de Walker 256 (IM) e não apresentou citotoxicidade em cultura de células			Farnsworth et al., 1969
<i>C. gratissimus</i>	Folha e fruto com 0,7% de óleo essencial				
	Crotina (toxialbumina)		Febre, casca para hemorragia das gengivas, tem ação catártica e irritante eruptivo, usada como irritante das paredes do tórax em condições de dificuldades de respiração e neuragias intercostais. Folha usada no reumatismo. Hidropsia, indigestão e pleurisia.		Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. griffithii</i>	Negativo para alcalóides e saponinas			Toda a planta	Farnsworth et al., 1969
<i>C. gubouba</i>	Ácido 4-hidroxiígnico Ácidos graxos, fitosterol, ácido fórmico, ácido valérico, ácido n-octóico, fitosterolína	 Diarréia em cachorros e coelhos. Em humanos causa sensação de queimação na garganta, salivação, náuseas e purgação.	Casca tem propriedades esternutatórias Semente é purgante drático	Extrato etanólico Extrato éter de petróleo	Farnsworth et al., 1969 Farnsworth et al., 1969 Farnsworth et al., 1969

C. haumanianus

Lupeol

Crotocorilfurano

Blenorragia, doenças gástricas, antiipertensivo, antiepilética	Extrato éter de petróleo da casca	Tchissambou et al., 1990
	Extrato éter de petróleo da casca	Tchissambou et al., 1990

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. haumanianus</i>				Extrato éter de petróleo da casca	Tchissambou et al., 1990
	Crotoaumanóxido				
<i>C. hovarum</i>	Ácido 4-hidroxiígrico, friedelina, β-aminina			Extrato etanólico da casca do caule	Krebs & Ramiarantsoa, 1996
	Extrato etanólico da casca do caule	Krebs & Ramiarantsoa, 1996
	R Me 3α, 4β-Diidroxi-15, 16-epoxi-12-oxo-cleroda-13 (16), 14-dieno CHO 3α, 4β-Diidroxi-15, 16-epoxi-12-oxo-cleroda-13 (16), 14dieno-9-al				
<i>C. humilis</i>	Ácido angólico			Óleo essencial	Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. humilis</i>	<i>N</i> -Metiltiramina			Extr. aq. com ác. tartárico da folha	Stuart & Byfield, 1971
	<i>N</i> -Metilomotiramina			Extr. aq. com ác. tartárico da folha	Stuart & Byfield, 1971
	<i>N</i> -[<i>N</i> -(2-Metilpropanoil)- <i>L</i> -glutaminol]-2-feniletilamina			Extr. aq. com ác. tartárico da folha	Stuart et al., 1973
	<i>N</i> -[<i>N</i> -(2R-Metilbutanol)- <i>L</i> -glutaminol]-2-feniletilamina			Extr. aq. com ác. tartárico da folha	Stuart et al., 1973

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. humilis</i>
	2-[N-(2-Metilpropanoil)]-N-feniletilglutarimida			Extr. aq. com ác. tartárico da folha	Stuart et al., 1973
	Extr. aq. com ác. tartárico da folha	Stuart et al., 1973
<i>C. insularis</i>	2-[N-(2R-Metilbutanoil)]-N-feniletilglutarimida				Farnsworth et al., 1969
	Folhas de novembro e janeiro negativo para alcalóides, de junho são positivas.				

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C.jatrophoides</i>	Dumsina		Resfriados Dores do estômago	Extrato metanólico da casca da raiz	Kubo et al., 1990
<i>C.jacobinensis</i>		Apresentou atividade microbiana		Extrato metanólico do caule	Lima et al., 1973
<i>C. joufra</i> (<i>C. oblongifolius</i>)	Alcalóides e taninos, negativo para esteróides Swassina	Não apresentou ação antimicrobiana sobre <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. vulgaris</i> . DL50 500-1000 mg/kg iniciando-se com diarreia. Não apresentou ação contra tumor contra o sarcoma Yoshida		Extrato de toda a planta	Farnsworth et al., 1969
				Extrato etanólico do caule	Roengsumran et al., 1982

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. kerri</i>	R=CH ₂ OH (E,E,Z)-11-Hidroxiimetil-3, 7, 15-trimetil-2, 6, 10, 14, hexadecatetraeno-1-ol R=CHO (E,E,E)-11-Formil-3, 7, 15-trimetil-2, 6, 10, 14-hexadecatetraeno-1-ol			Extrato metanólico das folhas	Sato et al., 1980
<i>C. klotzschotii</i>			Negativo para alcalóides		Farnsworth et al., 1969
<i>C. lacciferus</i>	2,6-Dimetoxibenzoquinona R ₁ =α-OH, H <i>ent</i> -Caurano-3β, 16β, 17-triol R ₂ =H ₂ <i>ent</i> -Caurano-16β-17-diol	Extrato ativo contra o fungo <i>Cladosporium cladosporioides</i> e o inseto <i>Aphis craccivora</i> A benzoquinona foi ativa contra o <i>C. cladosporioides</i>	Febre, resfriados, disenteria, doenças da pele, doenças do pulmão, tuberculose	Extrato da raiz	Bandara & Wimalasiri, 1988

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. lacciferus</i>		<i>Ent</i> -kaur-15-eno-3β, 17-diol atividade inseticida na dose de 5ppm/inseto com mortalidade de 62%		Extrato da raiz	Bandara & Wimalasiri, 1988; Bandara et al., 1988
	R ₁ =OAc Acetato de <i>ent</i> -Caur-15-eno-17-hidroxi-3β-ol R ₁ =H <i>ent</i> -Caur-15-eno-17-ol R ₁ =OH <i>ent</i> -Caur-15-eno-3β, 17-diol
	Extrato da raiz	Bandara et al., 1988
	Ácido 16α- <i>H-ent</i> -Caurano-17-oico
	Inseticida na dose de 5ppm/inseto com 61% de mortalidade		Extrato da raiz	Bandara et al., 1988
	Extrato da raiz	Bandara et al., 1988
	Ácido 2β-acetoxi- <i>D</i> -friedoleano-14-eno-28-oico				

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. lanjouwenis</i>	Linalol, cariofileno, 1,8-cineol, copaneno, pineno.			Óleo do fruto e folhas	Maia et al., 1996
<i>C. lechleri</i>	<div> <p>Taspina</p></div>	Antiinflamatória DL50 518 mg/kg	reumatismo		Perdue et al., 1979
		Cicatrizante DE50 0,375 mg/kg. Não apresentou atividade carcinogênica ou promotora de tumores			Vaisberg et al., 1989
	<div> <p>R=H (+)-Catequina R=OH (+)-Galocatequina</p></div>			Látex	Cai et al., 1991

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. lechleri</i>
	<p>R=H (-)-Epicatequina R=OH (-)-Epigallocatequina</p>
	Epicatequina-(4β→8)-catequina			Látex	Cai et al., 1991
				Látex	Cai et al., 1991

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. lechleri</i>				Látex	Cai et al., 1991
	<p>R₁ H R₂ H</p> <p>catequina-(4α→8)-galocatequina-(4α→8)-galocatequina</p>			Látex	Cai et al., 1991
	galocatequina-(4α→8)-galocatequina-(4α→8)-epigallocatequina				

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
-----------------	---	--------------------	-------------	------------------	------------

C. lechleri

1, 3, 5-Trimetoxibenzeno, 2,4,6-trimetoxifenol, 3, 4-dimetoxifenol, álcool 3, 4-dimetoxibenzílico, álcool 4-hidroxifenílico, sitosterol, sitosterol- β -D-glucopiranosídeo, β -sitostenona

Ác. hardwiquico

Bincatriol

Látex

Cai et al., 1993a

Látex

Cai et al., 1993a

Látex

Cai et al., 1993a

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. lechleri</i>				Látex	Cai et al., 1993a
	<p>Crolequinol</p>			Látex	Cai et al., 1993a
	<p>Ác. crolequínico</p>	Apresentou ação antimicrobiana sobre <i>Bacillus subtilis</i> . Não apresentou ação contra <i>Escherichia coli</i>		Látex	Cai et al., 1993b

Tabela 1 – Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. lechleri</i>	Corberina B	Apresentou ação antimicrobiana contra <i>Bacillus subtilis</i> . Não apresentou ação contra <i>Escherichia coli</i>		Látex	Cai et al., 1993b
				Látex "in natura", seco, extratos e substâncias isoladas	Chen et al., 1994
	Compostos fenólicos e diterpenos	Bactericida			Chen et al., 1994
		Atividade sobre a proliferação celular		Látex	Chen et al., 1994

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. levatii</i>
	Crovatina			Extrato hexânico da casca do caule	Moulis et al., 1992a

	Levatina			Extrato hexânico da casca do caule	Moulis et al., 1992b
<hr/>					
<i>C. linearis</i>	D-(+)-NO-Dimetilidesoxiexaidrocrottonina				Haynes et al., 1966b
	Folha, caule e raiz positivos para alcalóides	Estimula do íleo de porco, útero de rata e duodeno de coelho. Não apresentou ação antineoplásica.	Febre, resfriados e cólicas.		Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. linearis</i>					Haynes & Stuart, 1963 a, 1963b; Haynes et al., 1965; Haynes, et al., 1966a; Barton et al., 1967
	Crotonosina

	Linearisina
	Haynes et al., 1966a
	Homolinearisina				

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. linearis</i>					Haynes et al., 1966a
	Stuart et al., 1968; 1970b
	Haynes et al., 1968

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. linearis</i>		Inseticida sobre <i>Cylas formicarius elegantulus</i>			Alexander et al., 1991
<i>C. lobatus</i>	Alcalóides terciário e quartenário, saponinas hemolíticas				Farnsworth et al., 1969
<i>C. lucidus</i>	Crotonina			Extrato benzênico das folhas e ramos	Chan et al., 1968
<i>C. lundianus</i>	Saponinas hemolíticas	Não apresentou ação contra tumor em sarcoma 180, carcinoma de Lewis, carcinosarcoma de Walker 256 (IM) e não foi citotóxico contra carcinoma de Eagle 9 KB.		Extrato da folha e caule	Farnsworth et al., 1969
<i>C. macrobothrys</i>	Alcalóides Terciários e quartenários.				Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. macrobothrys</i>	Crotopóxido	Extrato de toda a planta não apresentou atividade contra tumor. O extrato alcoólico dos frutos inibiu o carcinoma de Lewis.	Tenifuga, antihelmíntica e purgante.		Farnsworth et al., 1969
		Ação contra carcinoma de pulmão de Lewis e carcinosarcoma de Walker. Possível ação tripanozomicida	Lombrigas, malária, doenças sexualmente transmissíveis, coagulante sanguíneo	Extrato da casca do caule	Addae-Mensah et al., 1992a Oda et al., 1975
<i>C. matourensis</i>	Negativo para alcalóides terciários, Quaternários e saponinas hemolíticas α -Pinenos, elemicina, p -cimeno, felandreno, monoterpênos, sesquiterpenos	Purgante e antiinflamatório			Mazzanti et al., 1987 Farnsworth et al., 1969 Óleo essencial Gottlieb et al., 1981

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. matourensis</i>				Extração fluido supercrítico de CO ₂ da casca	Shneider et al., 1995
<i>C. megalobotrys</i>		Em coelho não apresentou efeitos		Suco dos frutos e folhas	Farnsworth et al., 1969
<i>C. megalocarpus</i>	Lupeol, betulina, β -sitosterol, ésteres alifáticos	Não apresentou ação antimicrobiana	Antihelmíntico, tônico.	Extrato éter de petróleo da casca do caule	Farnsworth et al., 1969
	Extrato éter de petróleo da casca do caule	Addae-Mensah et al., 1989

Quiromodina

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. megalocarpus</i>	Epoxiquiromodina			Extrato éter de petróleo da casca do caule	Addae-Mensah al., 1992b
	3-O-Acetoacetil lupeol			Extrato éter de petróleo da casca do caule	Addae-Mensah et al., 1992b
	Ác. O-acetil aleuritólico Ésteres de cadeia longa do ác. <i>E</i> -ferúlico co álcoois C ₂₄ , C ₂₆ e C ₂₈			Extrato éter de petróleo da casca do caule	Addae-Mensah et al., 1992b

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. menthodoros</i>	Compostos fenólicos, saponinas	A folha tem propriedade antibióticas	Dermatoses causadas por parasitas		Farnsworth et al., 1969
<i>C. moluccanus</i>	Óleo fixo		purgante	Semente	Farnsworth et al., 1969
<i>C. monanthogynus</i>		Não apresentou ação antimicrobiana sobre <i>S. aureus</i> , <i>S. albus</i> e <i>E. coli</i> .			Farnsworth et al., 1969
	Negativo para alcalóides, taninos, flavonóides, saponinas hemolíficas	Não apresentou ação contra tumor em sarcoma 180, carcinoma de Lewis, leucemia L-1210. Não apresentou toxicidade para carcinoma Eagle 9 KB. Apresentou ação contra linfossarcoma 150 e carcinoma mamário RC.		Extrato etanólico da planta toda	Farnsworth et al., 1969
<i>C.mongue</i>	Monguina	Toxina inibidora da síntese de proteínas			Ralison et al., 1986
<i>C. mubango</i>			Purgante drástico e propriedades vermífugas		Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. mucronifolius</i>	Pineno, canfeno, cumeno, cineol, limoneno, terpineno, linalol, cânfora, terpineol, ascaridol	Apresentou as ações antimicrobiana e contra tumor	Tratamento de influenza, reumatismo e sífilis	Óleo essencial das folhas	Lemos et al., 1992
<i>C. neo-mexicanus</i>	Negativo para saponinas, flavonóides e alcalóides			Extrato de toda planta	Farnsworth et al., 1969

Casbano

Elemicina

2-Hidroxi-4, 6-dimetoxiacetofenona

C. nepetifolius

Extrato do caule

Moura et al., 1990

Extrato do caule

Moura et al., 1990

Extrato do caule

Moura et al., 1990

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. nepetifolius</i>	Canfeno, canfora, 1,8-cineol, pineno, sabineno, terpineol, bergamopteno, cadineno, cariofileno, capaeno, cubebeno, elemeno, humeleno, santaleno, sesquiterpenos, elemicina, metil eugenol, propil catecol			Folha, Caule, Casca e Lenho	Craveiro et al., 1980
	Cineol, metil-eugenol, terpineol	Miorrelaxante e antispasmodico		Óleoessencial de caule e folhs	Magalhães et al., 1998
<i>C. nitens</i>	Crotonitenona			Extrato benzênico das folhas e ramos	Burke et al., 1981
<i>C. nitrarifolius</i>	α e β -Pineno, limoneno, cineol, α -terpineno			Óleo essencial	Siqueira et al., 1984
<i>C. niveus</i>	Óleo essencial, flavonóides e alcalóides	Hipoglicemiante Tóxico para baratas. Não apresentou as ações hipoglicemiante e contra tumor			Paris & Bastien, 1960 Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C.niveus</i>	Nivenolideo			Extrato etanólico das folhas	Rojas & Rodriguez-Hahn, 1978
<i>C.oblongifolius</i>	Oblongifoliol β -Sitosterol		Purgante drástico e tóxico em grandes doses	Extrato da casca Extrato da casca	Farnsworth et al., 1969 Rao et al., 1968 Rao et al., 1968

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C.oblongifolius</i>				Extrato da casca	Aiyar & Seshadri, 1970
	Extrato da casca	Aiyar & Seshadri, 1972
	Extrato da casca	Aiyar & Seshadri, 1972
<i>C.paniculatus</i>			Aromática, antissifilítica, antirreumática		Corrêa, 1969e

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. penduliflorus</i>	Ácidos palmítico, esteárico e araquídico	Contração de íleo isolado de "guinea pig" e purgação "in vivo" em ratos		Óleo da semente	Asuzu et al., 1988
		Proteção contra úlceras gástrica (12 mg/kg) e duodenal (6, 12, 18 mg/kg)		Óleo da semente	Asuzu et al., 1989a
		Redução da ação sonífera do pentabarbital, redução da convulsão provocada pela estricnina, redução da intensidade analgésica da morfina.		Óleo da semente	Asuzu et al., 1989b
		Efeito purgante (7 mg/kg e 21 mg/kg) em ratos, provocando abortos e morte de 100% dos fetos.		Óleo da semente	Asuzu et al., 1990
<i>C. phebalioides</i>	Folhas e caule positivos para alcalóides				Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. plumieri</i>				Extrato do caule e folhas	Stuart & Wooming, 1969
	<p>Crotonosina</p>			Extrato do caule e folhas	Stuart & Wooming, 1969
	<p>L-N-Metilocrotonosina</p>			Extrato do caule e folhas	Stuart & Wooming, 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. plumieri</i>		Salutaridina		Extrato do caule e folhas	Stuart & Wooming, 1969
<i>C. polainei</i>		Ác. polainéico		Extrato metanólico das folhas	Sato et al., 1981
<i>C. polyandrus</i>	Cordatina			Extrato hidroalcoólico das raízes	Navarro et al., 1996
<i>C. potsii</i>	Positivo para alcalóides somente depois da hidrólise				Farnsworth et al., 1969
<i>C. pseudopulchellus</i>	Crotina		Asma e sífilis		Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. punctatus</i>	Positivo para flavonóides e esteróides insaturados	Não apresentou ação contra tumor			Farnsworth et al., 1969
<i>C. pyramidalis</i>	Piramidolactona				Rodriguez-Hahn et al., 1981
<i>C. reflexifolius</i>	3, 5-Diidroxi-7, 4'-dimetoxiflavona	Não apresentou ação contra malária		Extrato aquoso e clorofômico	Rodriguez-Hahn et al., 1981 Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. rhamnifolius</i> H. B. K.	Alcalóides, esteróides, triterpenóides, flavonóides e saponinas.				Farnsworth et al., 1969; Bulhões et al., 1976a
	Stuart & Barret, 1969
	9-Hidroxi-20-acetoxi-13, 15-seco-4α-tigllatrieno-(1, 6, 14)-diona-(93, 13)				
<i>C. ruizianus</i>	Alcalóides			Folhas	Ramires, 1965
	Identificação de alcalóides por CCD e fase móvel acetato de etila : piridina : água (7,5,2,3:1,65)				Farnsworth et al., 1969
<i>C. salutaris</i>	Positivo para saponinas hemolíticas, alcalóides terciários.				Farnsworth et al., 1969
			Feridas e úlceras de animais		Corréa, 1969g; Coimbra, 1994

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. salutaris</i>	N-Norsalutaridina			Extrato etanólico das folhas	Barnes & Soeiro, 1981
	Sonderianol
	[12-Hidroxi-13-metilpodocarpa-9, 11, 13-trieno-3-ona]
	[(10E)-3, 12-Diidroxi-3, 7, 11, 15-tetrametil, 1, 10, 14-hexadecatieno-5, 13-diona]				
					Itokawa et al., 1991a

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. salutaris</i>					Itokawa et al., 1991a
	[(6E, 10E)-3, 12-Dihidroxi-3, 7, 11, 15-tetrametil-1, 6, 10, 14-hexadecatetraeno-5, 13-diona]				
<i>C. sanguifluum</i>					Itokawa et al., 1991a
	[(6Z, 10E)-3, 12-Dihidroxi-3, 7, 11, 15-tetrametil-1, 6, 10, 14-hexadecatetraeno-5, 13-diona]				
<i>C. scheffleri</i>			Cicatrizante e parar hemorragias. Todas as partes da planta são tóxicas. O óleo das sementes é purgante.	Resina gomosa	Farnsworth et al., 1969
<i>C. scheffleri</i>			Aborto		Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sebiferus</i>	Velarina (óleo amarelo)		Amarga, Aperitiva, Diurética		Corrêa, 1969a
			Reumatismo, escrófula, Sífilis, úlceras, lupus, afecções da pele	Raiz	Corrêa, 1969a
<i>C. sellowii</i>		Apresentou ação antimicrobiana sobre Gram positivos e negativos			Farnsworth et al., 1969
<i>C. sonderianus</i>	Pineno, mirceno, terpineol, sesquiterpenos, cariofileno, humuleno, elemeno, calameneno.		Distúrbios gástricos, antimicrobiano EBC apresentou atividade contra <i>Mycobaterium smegmatis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	Folha, caule e semente Extrato benzênico do caule	Craveiro et al., 1978a; Craveiro et al., 1981c Craveiro et al., 1981b

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sonderianus</i>				Extrato benzênico do caule	Craveiro & Silveira, 1982
	Sonderianol
	Extrato benzênico do caule	Craveiro & Silveira, 1982
	3, 4-seco-sonderianol			Extrato benzênico do caule	Craveiro & Silveira, 1982
	Óleo das folhas	McChesney et al., 1984
	Escopoletina

	Marmelerina				

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sonderianus</i>	<p>R=O Sonderianina R=α, β-OH Sonderianial</p>			Extrato hexânico da raiz e de sua resina	McChesney & Silveira, 1989; McChesney et al., 1991a
	<p>Ác. hardwiquiico</p>	Apresentou ação antimicrobiana		Extrato hexânico da raiz e de sua resina	McChesney & Silveira, 1989; McChesney et al., 1991a
	<p>Ác. 12-hidroxiardwiquiico</p>			Extrato hexânico da raiz	McChesney & Silveira, 1989

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sonderianus</i>				Extrato hexânico da raiz	McChesney & Silveira, 1990
	Trans-anoneno
	Extrato hexânico da raiz	McChesney & Silveira, 1990
	Trans-cascarilona
	Extrato hexânico da resina da raiz	McChesney et al., 1991a
	3,4-Secotrachelobanóico	Apresentou ação antimicrobiana
	Apresentou as ações bactericida e antifúngica		Extrato hexânico da resina da raiz	McChesney et al., 1991b
	Acido <i>ent</i> -beyer-15-eno-18-oico				

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sonderianus</i>
	R ₁ R ₂				
	αOH H	6α-Hidroxiannoneno			
	αOH OH	6α, 7β-Dihidroxiannoneno			
	αOac OH	6α, 7β-Diacetoxiannoneno		Extrato hexânico da raiz	Silveira & McChesney, 1994
<i>C. sonorae</i>		Tóxico para baratas		Extrato aquoso da folha	Farnsworth et al., 1969
<i>C. sparsiflorus</i>	Positivo para alcalóides, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido Δ ^{9,12} octadecadienóico, ácido linolênico e β-sitosterol.		Antisséptica	Semente	Farnsworth et al., 1969
	Asparagina, glutamina, tirosina, prolina, treonina, serina, ácido cisteico e alcalóides			Folha e caule	Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sparsiflorus</i>					Bhakumi & Dhar, 1968 Bhakumi et al., 1970
	R				
	R ₁				
	H	Crotosparina			
	H	N-Metilcrotosparina			
	Me	Me...., N, O-Metilcrotosparinina
		Bhakumi & Dhar, 1969; Bhakumi et al., 1970
	R				
	R ₁				
	H	Crotosparina			
	H	N-Metilcrotosparinina			
	Me
		Farnsworth et al., 1969; Bhakumi et al., 1970
	R				
	R ₁				
	H	Crotosparina			
	H	N-Metilcrotosparinina			
	Me				
		Esparsiflorina			
		Apresentou ação antimicrobiana "in vitro" sobre <i>Vibrio comma</i> , <i>E. coli</i> e <i>Salmonella typhosa</i> nas concentrações 400 µg a 1,0 mg			

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sparsiflorus</i>	β -Sitossterol e Taraxerol				Bhakumi et al., 1971
	Vomifoliol				Satish & Bhakuni, 1972
	Isocrotosparinina				Casagrande et al., 1975
	N-Metilcrotosparinina				Casagrande et al., 1975
	(±)-Tetraidroglaziovina				Casagrande et al., 1975

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. sparsiflorus</i>	<p>R = H 12-O-Dodecanoilforbol-13-acetato</p> <p>R = COCH₂(CH₂)₅(CH₂CH=CH)₃CH₂CH₃ 12-O-Dodecanoil-13-O-acetilforbol-20-linolato</p> <p>Normuciferina</p> <p>N-Metisparsiflorina</p> <p>Bissíntese da crotsparina, crotsparinina e sparsiflorina e outros alcalóides</p>				Upadhyay & Hecker, 1976
					Bhakumi et al., 1979
					Bhakumi & Jain, 1981
					Bhakumi et al., 1974; Bhakumi & Jain, 1981

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. speciosus</i>	Positivo para alcalóides				Farnsworth et al., 1969
<i>C. subgratissimus</i>			Tóxica, febre, reumatismo, catártico, hidropsia, indigestão, veneno para peixe, pleurisia		Farnsworth et al., 1969
<i>C. Sublyratus</i>	18-Hidroxigeranilgeraniol	Anti-úlcera		Extrato acetônico	Kitazawa et al., 1979 Kitazawa et al., 1979
	Plaunol A				Kitazawa et al., 1979

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. Sublyratus</i>					Kitazawa et al., 1979
	Plaunol B

	Plaunol C
	Kitazawa et al., 1980
	Plaunol D				

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. Sublyratus</i>					Kitazawa et al., 1980
	Plaunol E

	Ent-3α-Hidroxi-13-epimanol
	Kitazawa & Ogiso, 1981
	Ent-16β, 17-Diidroicaurano				

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. Sublyratus</i>	Plaunolideo				Takahashi et al., 1983
<i>C. texensis</i>	Negativo para saponinas hemolíticas e alcalóides. Positivo para flavonóides.	Nãoapresentou ação tóxica para <i>Aedes e Anopheles</i>		Extrato éter de petróleo, clorofórmico e etanólico	Farnsworth et al., 1969
		Não apresentou ação contra tumor			Farnsworth et al., 1969
<i>C. tiglium</i>		Abortiva		Raiz	Farnsworth et al., 1969
		Emenagogo		Óleo	Farnsworth et al., 1969
		Apresentou ação antimicrobiana contra <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>		Extrato alcoólico semente	Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. tiglium</i>		Apresentou ação antimicrobiana contra <i>E. coli</i> e não apresentou contra <i>S. aureus</i>		Extrato aquoso da semente	Farnsworth et al., 1969
		Não apresentou ação contra tumor		Sementes e frutos	
		Não apresentou ação contra malária		Extrato aquoso e clorofórmico	Farnsworth et al., 1969
			Tóxico, vesicante e purgativo Cancerígeno	Óleo da semente	Duuren et al., 1963
		Ação cancerígena			Duuren et al., 1963
		Ação cancerígena			Arroyo & Holcomb, 1965

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. tiglium</i>	Forbol	Ação cancerígena			Hecker et al., 1967
<i>C. tonduzii</i>		Apresentou ação antileucêmica			Kupchan et al., 1976
<i>C. triangularis</i>	Pineno, canfeno, cineol, canfôra, copaeno, cubebeno, metil-eugenol, cariofileno, calareno, humuleno,	Não apresentou ação contra malária		Óleo essencial das folhas	Farnsworth et al., 1969
<i>C. turumiquirensis</i>	Turamiquirensina			Extrato da casca	Lemos et al., 1992
<i>C. urticaefolius</i>	Positivo para alcalóides terciários, quartenários e saponinas hemolíticas				Farnsworth et al., 1969

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. verreauxii</i>	Alcalóides Croverina	Morte de porcos com violentos vômitos		Extrato folha	Farnsworth et al., 1969
	Diidrocroverina			Extrato metanólico das partes aéreas	Fujita et al., 1980
<i>C. wilsonii</i>	Wilsonirina				Stuart & Chambers, 1967b

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. wilsonii</i>					Stuart & Chambers, 1967b
	R	R ₁			
	H	H	Hernovina		
	Me	H	N-Metilhernovina		
	H	Me	10-O-Metilhernovina		
	Me	Me	N-Metil-10-O-metilhernovina		
<i>C. xanthochlorus</i>	Alcalóides quartenários				Farnsworth et al., 1969
<i>C. zambesicus</i>			Fortificante		Farnsworth et al., 1969
	Vitexina, saponaretina, orientina, isso-orientina, vicienina		Malária, febre, asma e diabetes		Wagner et al., 1970
<i>C. zehntneri</i>		Bloqueio da contração do músculo esquelético		Estragol e anetol	Albuquerque et al., 1984, 1995
			Irritabilidade, ansiedade, acessos		Bernardi et al., 1991

Tabela 1 - Continuação

ESPÉCIE VEGETAL	COMPONENTES QUÍMICOS E ESTRUTURAS MOLECULARES	AÇÃO FARMACOLÓGICA	USO POPULAR	EXTRATO OU ÓRGÃO	REFERÊNCIA
<i>C. zehntneri</i>		Atividade sobre o SNC		Extrato aquoso	Giorgi et al., 1991; Batatinha et al., 1995
		Relaxante muscular	antispasmódico	Óleo essencial da folha	Souza et al., 1998

O extrato hidroalcoólico, as frações hexânicas hexano/diclorometano, acetato de etila, metanólica, catequina e ácido acetil aleritólico foram estudados quanto à atividade antimicrobiana através da determinação do MIC na presença de *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium*. Todos apresentaram atividade e os autores chegaram à conclusão que o resultado obtido explica e justifica, ao menos em parte, o uso popular da planta para tratamento de feridas infeccionadas (Peres *et al.*, 1997).

O estudo do efeito analgésico em camundongos machos Swiss, foi realizado induzindo a contração abdominal com a injeção intraperitonal de ácido acético. A ação antinociceptiva foi expressa com a redução do número de contorções abdominais, em relação ao grupo controle e ao grupo tratado com o extrato bruto, frações semipurificadas e compostos puros. Os resultados obtidos pelos autores mostraram que o campesterol, estigmasterol e β -sitosterol tem ação analgésica, confirmando a literatura. A atenção foi para a fração acetato de etila ter mais ação que as substâncias isoladas, indicando a presença de outros compostos analgésicos de grande atividade (Peres *et al.*, 1998).

2.2.3- Cicatrização

Segundo Wyngaarden *et al.*, (1993), a pele é de suma importância para a saúde humana. Ela é a interface com o nosso meio ambiente e realiza muitas funções cruciais para a sobrevivência. É relevante o papel psicológico desempenhado pela pele e seus anexos, os pêlos e unhas em nossa aparência. Manter a saúde da pele, bem como restaurá-la quando ocorre algum ferimento, por ação mecânica ou não, é de suma importância para o homem. Para isto ele utiliza um grande número de medicamentos cicatrizantes.

Basicamente a pele é formada por duas camadas mutuamente dependentes: a externa, epiderme, e a interna, derme, ambas assentadas

sobre o tecido subcutâneo gorduroso, o panículo adiposo. Entre as principais funções da pele destaca-se:

- a) **proteção**; contra a perda de líquidos essenciais, a entrada de agentes tóxicos e microrganismos, a lesão por irradiação ultravioleta, as forças mecânicas de cisalhamento e as temperaturas extremas do meio ambiente;
- b) **termorregulação**; é auxiliada concomitantemente pela vascularização cutânea e pelas glândulas sudoríparas, desempenhando um papel importante na manutenção da temperatura do corpo. A principal fração do volume sanguíneo da pele está contida no grande plexo venoso, no qual o sangue flui com pouca velocidade próximo à superfície, possibilitando a dissipação máxima do calor. O suor exócrino proporciona resfriamento por evaporação a partir da superfície da pele. Para cada grama de água evaporado da pele, 580 calorias são perdidas;
- c) **endócrina**; muitas atividades metabólicas da pele são governadas por regulação hormonal, a tal ponto que a pele é reconhecida como um importante órgão alvo. Glândulas sebáceas e certos folículos pilosos respondem aos androgênios. Na puberdade a diidrotestosterona é responsável por aumento das glândulas sebáceas e do crescimento de pêlos. Os hormônios tireoidianos podem regular o crescimento de pêlos e alterar a textura da pele. Além disso, os hormônios afetam a formação da melanina, o hormônio estimulante dos melanócitos e a estimulação estrogênica da pigmentação cutânea;
- d) **imunológica**; a pele é composta por células imunologicamente importantes, inclusive os queratinócitos e as células de Langerhans, que participam na interação macrófago-célula T, nas interações entre linfócitos T e B, nas reações exerto versus hospedeiro (EVH), nas

rejeições de enxertos cutâneos, na micose fungóide, na dermatite de contato alérgica e a hanseníase tuberculóide;

- e) **inflamatória**; os mastócitos da pele funcionam não apenas como as células-sentinelas nas reações de hipersensibilidade do tipo imediato, mas também como células efetoras importantes em reações inflamatórias, liberando histamina, prostaglandina D₂ e leucotrienos, que provocam dilatação e aumento da permeabilidade vascular, eritema, tumefação, dor e prurido; fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos; proteases que interagem com as vias do complemento, das cininas e da fibrinólise; heparina, que pode desempenhar um papel de angiogênese local;
- f) **cicatrização de feridas**; a cicatrização ocorre temporalmente em três fase: de substrato, de proliferação e de remodelagem. A fase inicial de substrato, que abrange os três a quatro primeiros dias após o ferimento, é assim chamada porque as interações celulares e outras levam à preparação para os eventos subseqüentes. Durante essa fase, os componentes vascular e inflamatório predominam (coagulação vascular nos vasos seccionados; quimiotaxia de leucócitos e macrófagos para dentro da área, a fim de destruir as bactérias, debridar a ferida e degradar o colágeno). A fase proliferativa (10 a 14 dias após o ferimento) resulta em regeneração da epiderme, neoangiogênese e proliferação de fibroblastos com síntese aumentada de colágeno e fechamento de feridas. A fase final de remodelagem ocorre ao longo de 6 a 12 meses, período no qual uma forma de colágeno mais estável se deposita para formar uma matriz com resistência a tração progressivamente crescente. Em alguns casos, a quantidade de colágeno depositada na ferida é tão grande que o resultado é uma cicatriz hipertrófica (cicatriz elevada e vermelha restrita aos limites da ferida original) elevada ou um quelóide (tecido cicatricial que avança além dos limites da lesão original para o tecido normal circundante). Os quelóides, que ocorrem mais amiúde na

parte anterior do tórax, na parte superior do dorso e nas regiões deltóides, raras vezes regridem e reaparecem após excisão. Os fibroblastos das áreas de quelóide sintetizam colágeno a uma velocidade significativamente maior que a da pele normal, mesmo em cultura de células.

O processo de cura de lesões induzidas por agressões locais, começa muito precocemente no processo de inflamação e, ao fim, resulta no reparo e na substituição das células mortas ou lesadas por células sadias, envolvendo para isto dois processos distintos: 1) regeneração, que substitui o tecido lesado por células parenquimais do mesmo tipo; e 2) substituição por um tecido conjuntivo, que no seu estado permanente constitui a cicatriz (Robbins *et al.*, 1986).

Rubin e Farber (1990) descrevem a cicatrização como sendo a substituição de tecido morto por tecido vivo. A fase inflamatória inicial do processo de cicatrização leva à formação de um exsudato rico em fibrina e fibronectina. Antes que o tecido morto possa ser substituído, devem ser removidas as células mortas e outros restos (debris) resultantes da lesão, um processo chamado de lise. O processo é realizado pelas células fagocitárias da resposta inflamatória. Após a fase inflamatória, três mecanismos – **contração** (redução mecânica na dimensão do ferimento devido a ação de miofibroblastos), **reparação** (substituição do tecido morto pelo tecido de granulação que amadurecerá para tecido cicatricial) e **regeneração** (substituição de tecido e células perdidas por novos tecidos e células) – completam o processo de cicatrização. Na maioria dos casos, atuam os três mecanismos; assim, em um ferimento cutâneo, parte do defeito é fechado por contração do ferimento, parte através do tecido de reparação ou granulação, e parte através regeneração das células epiteliais. O resultado final depende da contribuição relativa de cada componente.

Existem dois tipos de cicatrização. Esta distinção se faz entre um ferimento inciso, margens apostas e não contaminado – **cicatrização por primeira intenção**, de um ferimento lacerado, com as bordas separadas

– **cicatrização por segunda intenção.** A principal diferença entre elas é o tamanho que deve ser preenchido na última, ou seja, a diferença é no tipo de ferimento, não processo de cicatrização (Robbins *et al.*, 1986; Rubin & Farber, 1990).

A classificação dos agentes que sabidamente influenciam a cicatrização está dividida em fatores locais e sistêmicos, ambos representados na tabela 02, compilada de Rubin e Farber (1990).

Tabela 02
Fatores que influenciam a cicatrização^a

FATORES LOCAIS	FATORES SISTÊMICOS
a) Tipo, dimensão e localização do ferimento;	a) Estado circulatório (idade);
b) Suficiência de suprimento sanguíneo;	b) Estado metabólico;
c) Presença de infecção;	c) Presença de infecção, diabetes ou neoplasia
d) Movimento	d) Adequação dos níveis de vitamina C;
e) Exposição e radiação ionizante	e) Aminoácidos (metionina);
f) Exposição à luz ultravioleta;	f) Zinco
g) Desvio de temperatura.	g) Hormônios (corticóides, ACTH, iodotironinas, estrógenos, hormônio de crescimento);
	h) Elevação da temperatura.

^a RUBIN, E., FARBER, J.L. **Patologia**. Rio de Janeiro: Interlivros. 1990. p.80.

2.2.4- Cicatrizantes

São fármacos utilizados para apressar a cicatrização. Estão divididos em duas classes:

- (a) estimulante do processo de cicatrização;
- (b) adjuvantes do restabelecimento das condições teciduais necessárias à cicatrização normal.

Da primeira classe fazem parte os cicatrizantes propriamente ditos, entre os quais os seguintes: ácido acexâmico, alantoína e asiaticósido. Na Segunda, incluem-se as substâncias compreendidas nos processos de regeneração celular e tecidual, tais como o ácido hialurônico, histidiluréia, oxaceprol, certas vitaminas, determinados hormônios, especialmente os anabolizantes, ácidos graxos insaturados, aminoácidos e hidrolisados de proteína, ácidos nucleicos, além de outros (Korolkovas & Burckhalter, 1982).

2.2.4.1- Especialidades farmacêuticas. Atualmente existem no mercado farmacêutico mais de 20 especialidades utilizadas como cicatrizantes, compostas de óxido de zinco (Cutinazol[®], Hiposan[®], Topo-Worth[®], Pomada Blumen[®], Pomaglós[®]), sulfato de zinco (Zincopan[®]), colagenase (Irujol[®], Kollagenase[®]), sulfato de nandrolona (Nandrol[®]), fibrinolisa (Gino-fibrase[®]), acetato de clostebol (Trofodermin[®]), sulfacetamida (Araqueimol[®]), ácido acexâmico (Plasteman[®]), asiaticósido (Centella Asiatica Natural[®]) e butimerina (Butimerina[®]) (DEF 98/99, 1998).

O **óxido de zinco** é usado na forma de sal metálico agindo como adstringente local, diminuindo a permeabilidade celular. É usado para secar, endurecer e proteger a pele. Indicado para irritações leves da pele, queimaduras menores, eczema, escoriações e pele esfolada e assaduras. Impede queimaduras solares através de uma barreira mecânica, sendo utilizado como filtro solar físico (Korolkovas, 1998).

O **sulfato de zinco** instilado nos olhos apresenta propriedades adstringentes. Só em associações com um descongestionante é eficaz no alívio temporário de desconforto causado por irritação ocular menor. Pode atuar eliminando o muco da superfície ocular. Os compostos de zinco apresentam ações antisséptica suave, adstringente, antiperspirante e corrosiva. Atuam precipitando as proteínas (Korolkovas, 1998).

A **fibrinolisa** é indicada como medicação cicatrizante nas lesões inflamatórias ou traumáticas da pele e da mucosa e nas cervicites e vaginites consequentes a cirurgias e ao parto. É associada a desoxirribonuclease em casos de exsudatos purulentos com grande

quantidade de material fibrinoso e com nucleoproteínas. A fibrinolisinase (plasmina) é uma enzima proteolítica de origem bovina que ataca principalmente a fibrina dos coágulos sanguíneos e exsudatos fibrinosos. A desoxirribonuclease é uma enzima lítica retirada do pâncreas bovino e que atua sobre o DNA (Korolkovas, 1998).

O **ácido acexâmico** (acetamino capróico), sob a forma de sal sódico, é utilizado para cicatrizações cutâneas difíceis. O ácido regulariza a produção de fibras colágenas no seio do tecido conjuntivo inflamado e irritado favorecendo a cicatrização cutânea (Korolkovas, 1998).

A **sulfacetamida** é utilizada por via tópica em infecções ginecológicas, oftálmicas e da pele. Empregada na forma de sal sódico tem ação curta e seu efeito é contra microrganismos comumente isolados de infecções piogênicas cutâneas secundárias (Korolkovas, 1998).

A **colagenase** é utilizada para a degradação do colágeno. As fibras do colágeno são responsáveis por grande parte da resistência da ferida. A degradação pode ser útil no debridamento de locais lesados, bem como na remodelação do tecido conjuntivo necessária para a cicatrização de um defeito (Korolkovas, 1998).

A **papaína** é uma enzima proteolítica geralmente extraída dos frutos do mamão (*Carica papaya*), usualmente é obtida na forma de uma mistura de papaína, quimopapaína e outras substâncias. Pode ser usado como debridante em ferimentos de pele, ou ainda como removedor de depósitos protéicos em instrumentais e lentes (Zanini *et al.*, 1995). Considerada como cáustico, é um agente dermatológico usado para remover certos tecidos, destruir agentes nocivos e estancar hemorragias (Korolkovas, 1998).

Para facilitar a consulta às especialidades farmacêuticas de ação cicatrizantes, foi elaborada a tabela 03.

Tabela 03

Cicatrizantes com seus componentes químicos, nomes comerciais, laboratórios apresentações e outras indicações.

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIOS	APRESENTAÇÕES	OUTRAS INDICAÇÕES	REFERÊNCIAS
Asiaticósido (<i>Centella asiatica</i>)	Centella Asiática Natural	Fontovit	Cápsula de 300mg		DEF 98/99, 1998
Sulfato de zinco	Zincopan	Günther	Drágea de 50mg		DEF 98/99, 1998
Ác. bórico, glicerina, quilaia coalterada	Bluderm	Quimioterápica brasileira	Frasco c/100mL de solução		DEF 98/99, 1998
Óleo de fígado de bacalhau, ác. bórico, óxido de zinco	Blumen creme	Luper	Bisnaga c/30g. de creme		DEF 98/99, 1998
Butimerina, cloreto de acetilpiridínio, cloroisopropilmetilfenol	Butimerina pó	Ariston	Frascos c/10, 30 e 60g. de pó		DEF 98/99, 1998
Butimerina, cloroisopropilmetilfenol cloridrato de metilbenzetônio	Butimerina pomada	Ariston	Bisnaga c/30g. de pomada		DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIOS	APRESENTAÇÕES	OUTRAS INDICAÇÕES	REFERÊNCIAS
Butimerina, cloroisopropilmetilfenol, cloreto de acetilpiridínio	Butimerina solução	Ariston	Frasco c/50 e 100mL de solução		DEF 98/99, 1998
Sulfato de neomicina, bacitracina, zinco, glicerina, cisteína, glicina, DL-treonina	Cicatrene	Glaxo Wellcome	Bisnaga c/20g. de creme ou frasco c/20g. de pó	Tópico, antiálgico e revulsivo	DEF 98/99, 1998; Zanini et al., 1995
Sulfato de neomicina, bacitracina, zinco, L-cisteína, glicina, L-cisteína	Cicatrizan	Johnson & Johnson	Bisnaga c/20g. de creme ou tubo c/10g. de pó	Antibacteriano tópico	DEF 98/99, 1998; Zanini et al., 1995
Subgalato de bismuto, óxido de zinco	Cutisanol	Millet Roux	Bisnaga c/100g. de gel	Emoliente, hidratante, anti-séptico em brotoejas,eczema e eritema	DEF 98/99, 1998; Zanini et al., 1995
Silicato de magnésio, diiodotimol, óxido de zinco, subgalato de bismuto	Cutisanol	Millet Roux	Tubo c/150g. de pó	Anti-séptico em irritações, eritemas e eczemas	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIOS	APRESENTAÇÕES	OUTRAS INDICAÇÕES	REFERÊNCIAS
Óxido de zinco, ác. bórico, óleo de fígado de cação	Dermobion	Bergamo	Bisnaga c/45g. de pomada		DEF 98/99, 1998
Fibrinolisisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol	Ginofibrase	Aché	Bisnaga c/30g. de unguento	Cicatrizante ginecológico	DEF 98/99, 1998
Colagenase, cloranfenicol	Gyno iruxol	Knoll	Bisnaga c/30g. de pomada; sachê c/1 blister de 6 óvulos	Eliminação de tecidos necrosados após cauterização e intervenção no colo do útero, cervicites erosivas, vaginites ulcerativas, cervicites pós-parto, episiorrafias e colpoperineorrafias	DEF 98/99, 1998
Óleo de fígado de bacalhau, óxido de zinco	Hiposan	Sanval	Bisnaga c/40g. de pomada		DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIOS	APRESENTAÇÕES	OUTRAS INDICAÇÕES	REFERÊNCIAS
Colagenase, cloranfenicol	Irujol pomada	Knoll	Bisnaga c/15, 30 e 50g. de pomada lipofílica, sendo que 1g. contém 0,6UI de colagenase e 0,01g. de cloranfenicol	Desbridamento de crostas e necroses independentemente da causa e da localização; úlceras de perna, escaras de decúbito, gangrena de extremidades (diabética, por congelamento), lesões pós-operatórias e por irradiação e por acidente nas áreas receptoras de enxerto cutâneo	DEF 98/99, 1998
Colagenase, cloranfenicol	Kollagenase	Cristália	Bisnaga c/10 e 30g. de pomada		DEF 98/99, 1998
Clostebol, neomicina	Novaderm	Farmasa	Bisnaga c/30g e pote c/300g. de creme	Erosões e ulcerações cutâneas, fissuras mamárias e anais, feridas infectadas, queimaduras, dermatoses erosivas da pele	DEF 98/99, 1998
Sulfacetamida, trietanolamina	Paraqueimol	Astra Médica	Bisnaga c/50g. de pomada	Antiinfeccioso	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIOS	APRESENTAÇÕES	OUTRAS INDICAÇÕES	REFERÊNCIAS
Ác. acexâmico	Plastenan	Sanofi Winthrop	Bisnaga c/50g. de pomada		DEF 98/99, 1998
Óleo de cação, ác. bórico, óxido de zinco	Pomaglós pomada	EMS	Bisnaga c/45 g. de pomada		DEF 98/99, 1998
Fibrinolisisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol	Procutan	Sankyo	Bisnaga c/10 e 30g. de pomada	Debridante e antiinfecioso nas lesões teciduais	DEF 98/99, 1998
Alantoína, aminoacridina, benzocaína, cinchocaína, sulfato de hidroxiquinolina	Senol	Gemballa	Bisnaga c/20g. de creme		DEF 98/99, 1998
Óleo de figado de bacalhau, óxido de zinco, ác. bórico	Topo-worth	Dermopen	Bisnaga c/28g. de pomada	Ulcerações e rachaduras dos seios	DEF 98/99, 1998
Acetato de clostebol, sulfato de neomicina	Trofodemin	Searle	Bisnaga c/30g. de creme		DEF 98/99, 1998
Extrato aquoso de <i>Triticum vulgare</i>	Vagitrene	Eurofarma	Bisnaga c/40g. de creme	Cicatrizante de uso ginecológico	DEF 98/99, 1998

2.2.4.2- Drogas vegetais. Existe um grande número de drogas vegetais utilizadas pela população como cicatrizantes, como mostra a tabela 04. Algumas já comprovadamente estudadas, como o confrei e a calêndula, outras ainda por estudar, mas com grande uso pela população.

2.2.5- Úlcera péptica

† Úlcera péptica é a ulceração circunscrita da mucosa penetrando através da muscular da mucosa e que ocorre nas áreas expostas ao ácido ou pepsina (Berkow & Fletcher, 1995).*

✦ As úlceras pépticas ocorrem mais comumente nos primeiros centímetros do duodeno, conhecido como bulbo duodenal (úlceras duodenais); elas são também comuns ao longo da pequena curvatura do estômago (úlceras gástricas).* Menos freqüentemente, as úlceras ocorrem no canal pilórico (úlceras pilóricas), no duodeno, logo após o bulbo, (úlceras pós-bulbares) ou no divertículo de Meckel que contém ilhotas de mucosa gástrica secretora. Após a gastrojejunostomia, com ou sem gastrectomia parcial, pode se desenvolver úlceras no estômago à margem da anastomose (úlceras marginal ou de boca), ou no jejuno pouco além da anastomose (úlceras jejunais). As úlceras podem também ocorrer na porção distal do esôfago (Berkow & Fletcher, 1995).

Goodman *et al.* (1996), classificam as úlceras em tipo I, que ocorrem na parte alta do estômago e estão associadas a uma hipersecreção menor ou ausente de ácido, sugerindo a importância dos fatores deficientes de proteção da mucosa nesta situação clínica. As úlceras do tipo II, incluem as úlceras gástricas e distais antrais (pré-pilórica) e úlceras duodenais, estando associadas à hipersecreção gástrica e aos efeitos de *feedback* negativo defeituoso de acidificação na liberação de gastrina e na contínua secreção de ácido.

A úlcera péptica ocorre somente se o estômago secretar ácido. Todas as pessoas secretam ácido, porém menos de 1 em 10 desenvolvem

Tabela 04
Drogas vegetais utilizadas como cicatrizante de feridas na medina popular, com nomes vulgar e científico, família e parte usada

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PORTE USADA	REFERÊNCIA
Agrião	<i>Sisymbrium nasturtium</i>	Cruciferae	Caul e folhas	Teske & Trentini, 1994; Plantas Mágicas, 1998
Agriônia	<i>Agrimonia eupatoria</i>	Rosaceae	Folhas e flores	Plantas Mágicas, 1998
Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Labiatae	Sumidades floridas	Plantas Mágicas, 1998
Alfazema	<i>Lavandula officinalis</i>	Labiatae	Sumidade florida	Teske & Trentini, 1994
Azedinha-da-horta	<i>Rumex acetosa</i>	Polygonaceae	Folhas e raiz	Plantas Mágicas, 1998
Babosa	<i>Aloe vera</i>	Liliaceae	Folha	Teske & Trentini, 1994, Chithra et al. 1998a, 1998b
Bálsamo	<i>Sedum praeatum</i>	Crassulaceae	Folhas	Goldman, 1983; Goldman et al., 1983, 1985
Bardana	<i>Arcium lappa</i>	Compositae	Folha, raízes e sementes	Teske & Trentini, 1994
Betônia	<i>Stachys officinalis</i>	Labiatae	Planta inteira	Plantas Mágicas, 1998
Bétula	<i>Betula alba</i>	Betulaceae	Caul e, folhas, gemas e seiva	Teske & Trentini, 1994

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PARTE USADA	REFERÊNCIA
Bico-de-cegonha	<i>Erodium cicutarium</i>	Geraniaceae	Suco da planta fresca	Plantas Mágicas, 1998
Calêndula	<i>Calendula officinalis</i>	Compositae	Folhas e flores	Teske & Trentini, 1994; Plantas Mágicas, 1998, Carvalho, 1991.
Camomila	<i>Matricaria chamomila</i>	Compositae	Capítulos florais	Teske & Trentini, 1994; Plantas Mágicas, 1998
Cardo-santo	<i>Cnicus benedictus</i>	Compositae	Caule, folhas e flores	Plantas Mágicas, 1998
Cavalinha	<i>Equisetum arvense</i>	Equisetaceae	Partes aéreas	Teske & Trentini, 1994
Centela	<i>Centella asiatica</i>	Umbelliferae	Partes aéreas	Teske & Trentini, 1994, Morisset et al., 1987
Confrei	<i>Symphytum officinale</i>	Borraginaceae	Folhas e raízes	Goldman, 1983; Goldman et al., 1983, 1985; Teske & Trentini, 1994; Plantas Mágicas, 1998; Carvalho, 1991
Copaíba	<i>Copaiba sp</i>	Leguminosae	Resina do caule	Teske & Trentini, 1994
Dedaleira	<i>Digitalis purpurea</i>	Scrofolariaceae	Folhas	Plantas Mágicas, 1998
Equinácea	<i>Echinacea angustifolia</i>	Compositae	raiz	Plantas Mágicas, 1998
Erva-alheira	<i>Alliaria officinalis</i>	Cruciferae	Planta inteira sem a raiz	Plantas Mágicas, 1998

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PARTE USADA	REFERÊNCIA
Erva-de-bicho	<i>Polygonum acre</i>	Polygonaceae	Partes aéreas	Teske & Trentini, 1994
Erva-pinheira	<i>Sedum telephium</i>	Crassulaceae	Folha	Plantas Mágicas, 1998
Espinheira santa	<i>Maytenus ilicifolia</i>	Celastraceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994
Fáfia	<i>Pfaffia</i> sp	Amarantaceae	Raíz	Teske & Trentini, 1994
Fedegoso	<i>Cassia occidentalis</i>	Leguminosae	Folha, casca e raiz	Teske & Trentini, 1994
Fel-da-terra	<i>Centaurium umbellatum</i>	Gencianaceae	Sumidades floridas	Plantas Mágicas, 1998
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Araliaceae	Folhas e raízes	Teske & Trentini, 1994
Guaçatonga	<i>Casearia sylvestris</i>	Flacontiaceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994
Guaco	<i>Mikania glomerata</i>	Compositae	Folhas	Teske & Trentini, 1994
Heliotrópio	<i>Heliotropium europaeum</i>	Boraginaceae	Folhas	Plantas Mágicas, 1998

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PARTE USADA	REFERÊNCIA
Hera	<i>Hedera helix</i>	Araliaceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994; Plantas Mágicas, 1998
Hipérico	<i>Hypericum perforatum</i>	Guttiferae	Folhas e flores	Teske & Trentini, 1994; Plantas Mágicas, 1998
Jojoba	<i>Simmondsia chinensis</i>	Buxaceae	Óleo da semente	Teske & Trentini, 1994
Jurubeba	<i>Solanum paniculatum</i>	Solanaceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994
Melaleuca	<i>Melaleuca anternifolia</i>	Myrtaceae	Óleo essencial	Teske & Trentini, 1994
Mil-folhass	<i>Achillea millefolius</i>	Compositae	Sumidade florida	Plantas Mágicas, 1998
Mutamba	<i>Guazuma ulmifolia</i>	Sterculiaceae	Casca	Teske & Trentini, 1994
Nogueira	<i>Juglans regia</i>	Juglandaceae	Folhas, frutos, córtex e óleo	Teske, & Trentini 1994; Plantas Mágicas, 1998
Pau-ferro	<i>Caesalpinia ferrea</i>	Leguminosae	Raiz e casca	Teske & Trentini, 1994
Rosa-mosqueta	<i>Rosa rubiginosa</i>	Rosaceae	Óleo da semente	Teske & Trentini, 1994
Salgueirinha	<i>Lythrum salicaria</i>	Litraceae	Sumidade florida	Plantas Mágicas, 1998

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PARTE USADA	REFERÊNCIA
Sanícula	<i>Sanicula europaea</i>	Umbelliferae	Folha	Plantas Mágicas, 1998
Segurelha	<i>Satureja montana</i>	Labiatae	Planta florida	Teske & Trentini, 1994
	<i>Mimosa tenuiflora</i>	Leguminosae	Córtex	Palácios et al., 1991
	<i>Leucas lavandulaefolia</i>	Labiatae	Toda planta	Saha et al., 1997
Tanchagem	<i>Plantago major</i>	Plantaginaceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994

úlceras. A hipótese mais aceita sugere que a úlcera ocorre devido ao desequilíbrio da interação ou balanço entre os fatores agressivos (ácido hidrocloreídrico, pepsina, gastrina, proteases, radicais livres, isquemia, leucotrienos, falta de motilidade, etanol, nicotina, AINE, stress e *Helicobacter pylori*) e os defensivos (fatores de relaxamento endotélio-derivados, sulfidrilas, gangliosídeos, prostaglandinas, dopamina, muco, bicarbonato, catalase, boa circulação sanguínea da mucosa, interleucina e poliaminas) (Glavin & Szabo, 1992).^{*} Muitas influências podem perturbar este balanço, mas a causa imediata da úlcera péptica permanece desconhecida. As causas das úlceras gástricas e duodenais podem diferir; a úlcera gástrica, ao contrário da úlcera duodenal, tende a se desenvolver mais tarde na vida e não é associada com aumento de secreção. Certas drogas (especialmente ácido acetilsalicílico, outros AINE e possivelmente corticosteróides) predispõem à formação de úlceras GI altas, que tendem a se curar quando a droga é suspensa e é pouco provável que recorram, a menos que a droga seja tomada novamente. A úlcera penetra a muscular da mucosa. Se isto não ocorrer a lesão é uma erosão. As drogas mencionadas podem estar associadas com a erosão ou úlceras (Berkow & Fletcher, 1995; Goodman *et al.*, 1996).

Uma úlcera única é o mais comum, mas 2 ou ocasionalmente mais (duodenal, gástrica ou ambas) podem ser encontradas. As úlceras gástricas geralmente apararecem ao longo da pequena curvatura do estômago, onde as glândulas pilóricas limitam-se com as glândulas oxínticas; estas podem variar de poucos milímetros a muitos centímetros. Geralmente há gastrite circundante. As úlceras duodenais em geral a 3cm do piloro, também variam em tamanho, mas tendem a ser menores que as gástricas. Elas tem em média 1cm de diâmetro (Berkow & Fletcher, 1995).

As úlceras são geralmente redondas ou ovais, com bordos nítidos. A mucosa ao redor é hiperemiada e edematosa. As úlceras penetram na submucosa ou na camada muscular. Uma camada final de exsudato branco e acinzentado, cuja composição é a fibrina, granulação e tecido fibroso, freqüentemente cobre a base da cratera. Durante a

cicatrização, o tecido fibroso da base contrai a úlcera e pode distorcer o tecido vizinho. O tecido de granulação preenche a base e, no processo de cicatrização, o epitélio das bordas cobre sua superfície (Berkow & Fletcher, 1995).

As úlceras duodenais são quase sempre benignas, mas as gástricas podem ser malignas. A degeneração maligna na úlcera gástrica benigna é um acontecimento raro. Contudo, uma úlcera gástrica maligna pode ser confundida com benigna, mesmo raramente, parecendo curar-se com o tratamento (Berkow & Fletcher, 1995).

O tratamento da úlcera gástrica e duodenal é baseado na neutralização ou diminuição da acidez gástrica (ainda que esta seja normal nos pacientes com úlcera gástrica). Se os sintomas não melhoram em poucos dias com esta terapia, o diagnóstico pode ser incorreto; o paciente pode ter uma complicação – às vezes, perfuração incial; o regime terapêutico pode não ser adequado ou o paciente pode não estar seguindo o tratamento (Berkow & Fletcher, 1995; Goodman *et al.*, 1996).

A cicatrização comumente exige de 4 a 8 semanas e pode se estender por mais tempo, particularmente para as úlceras grandes ou de longa duração. As úlceras gástricas devem ser monitorizadas por exames radiográficos ou endoscópicos regulares, preferivelmente este último, até a cura completa. O tratamento é mantido até que a cicatrização seja confirmada, pois caso contrário a úlcera pode ser presumivelmente dada como benigna. Se a cicatrização completa não ocorrer, a úlcera deve ser biopsiada para se excluir neoplasia (Berkow & Fletcher, 1995).

As úlceras duodenais cicatrizam-se em 4 a 6 semanas em cerca de 80% das pessoas, mas a demonstração de cura pela endoscopia é menos crítica, pois elas quase nunca são malignas. A maioria dos pacientes é advertida para seguir o regime pelo período que a experiência sugere para a cicatrização (Berkow & Fletcher, 1995).

2.2.6- Antiulcerogênicos

A revista "Pharmacy times" publicou no ano de 1999 o "34th Annual Top 200 Drug Issue" relativo ao ano de 1998. Nesta edição o líder de vendas foi a categoria terapêutica antiúlcera (\$ 6.215.426.000,00), um aumento de 8% em relação a 1998. A especialidade Prilosec® (Omeprazol) do laboratório Astra-Merck, foi o antiúlcera mais vendido (\$ 2.932.773.000,00) ocupando o 5º lugar na classificação geral. Estes dados mostram a importância terapêutica e econômica dos fármacos antiúlcera (Pharmacia times, 1999).

Os fármacos antiúlcera são agentes utilizados no tratamento de úlceras pépticas (gástrica e duodenal) que se baseia no bloqueio ou neutralização do ácido gástrico. Os antiácidos são também utilizados para o mesmo fim, mas seu mecanismo de ação é diferente do mecanismo de ação dos fármacos antiúlcera específicos (Korolkovas, 1998).

Os fármacos antiúlcera podem ser agrupados em: anti-histaminicos H₂, prostaglandinas, inibidores da bomba protônica e diversos.

Os **anti-histamínicos H₂** lembram parcialmente a histamina.

Histamina

Consiste em anel heterocíclico de cinco membros, geralmente substituído, unido a uma cadeia lateral de oito átomos. O anel heterocíclico pode ser imidazólico, tiazólico ou furânico. A cadeia lateral apresenta, em sua extremidade, grupo muito polar, embora não transporte carga; este grupo

confere atividades antagônicas e impede que as moléculas atravessem a barreira hematoencefálica, evitando assim o surgimento de algumas reações que poderiam ser causadas por esses antagonistas do receptor H₂. Estes fármacos são inibidores competitivos da histamina no receptor H₂, ligando-se a este através do anel heterocíclico e da longa cadeia lateral. Desta interação resulta diminuição tanto da secreção basal quanto da secreção noturna de suco gástrico. Eles também reduzem a secreção do suco gástrico estimulada por alimento, betazol, cafeína, insulina e pentagastrina. Os antagonistas do receptor H₂ aliviam os sintomas das úlceras duodenal e gástrica em uma semana; a cicatrização pode levar de 4 a 8 semanas e, às vezes, mais. Cerca de 10% dos pacientes não respondem ao tratamento. Nos pacientes difíceis de tratar pode-se adicionar um antiácido e/ou anticolinérgico. Segundo Korolkovas (1998) e Goodman *et al.*, (1996) os antagonistas do receptor H₂ comercializados no Brasil são a cimetidina, citrato de bismuto ranitidina, famotidina, nizatidina e ranitidina.

- **CIMETIDINA:** contém um anel imidazólico e um grupo guanidínico. Apresenta ação antiandrogênica.

Cimetidina

- **CITRATO DE BISMUTO RANITIDINA:** formado pelo citrato de bismuto e ranitidina e corresponde ao citrato de bismuto N-[2-(5-dimetilaminometilfurano-2-ilmetil-sulfanil)-etil]-N'-metil-2-nitro-1, 1-etanodiamina. Produz inibição, relacionada à dose, da acidez intragástrica de 24 horas. Protege a mucosa gástrica através da estimulação de prostaglandinas endógenas e inibe a atividade da pepsina. Possui ação bactericida contra o *H. pylori*, principalmente quando for administrado 30 minutos após as refeições. Tem, ainda a capacidade de reduzir o desenvolvimento de resistência aos antibióticos.

- **FAMODINA:** apresenta anel tiazólico e um grupo guanidínico.

Famodina

- **NIZATIDINA:** contém anel tiazólico com dois grupamentos laterais: 2-dimetilaminometila e 4- metiltioetilmetilnitroetenodiamina. Seu efeito inibidor da secreção gástrica é semelhante ao da ranitidina. No tratamento de úlcera péptica, seu valor é comparável aos da ranitidina e cimetidina.

Nizatidina

- **RANITIDINA:** apresenta anel furânico e um grupo nitroetenodiamínico. É 4 a 13 vezes mais potente que a cimetidina em antagonizar a secreção gástrica estimulada pela pentagastrina. Por ter potência maior e incidência menor de efeitos adversos do que a cimetidina, a ranitidina é o fármaco de escolha no tratamento de estados hipersecretores.

Ranitidina

O grupo da **prostaglandinas** está representado pelo fármaco misoprostol (Korolkovas, 1998).

- **MISOPROSTOL**: derivado sintético da prostaglandina E_1 . Exerce ação direta nos receptores da prostaglandina E_1 , situados na superfície das células parietais gástricas. Atua inibindo a secreção gástrica basal e a estimulada pela histamina, pentagastrina, alimentos e café. Esta sendo indevidamente usado como abortivo.

Os **inibidores da bomba protônica** são representados, de acordo com Korolkovas (1998) e Goodman *et al.*, (1996), pelo grupo formado de lansoprazol, omeprazol e pantoprazol .

- **LANSOPRAZOL**: benzimidazol substituído, assemelhando-se sua estrutura à do omeprazol. Em pH ácido é transformado em forma ativa, uma sulfenamida, que reage com os grupos tiólicos da enzima H^+ , K^+ -ATPase e assim a inibe. Essa inibição bloqueia o passo final da secreção ácida. Produz taxas de cura mais altas que a ranitidina ou famotidina em pacientes com úlcera gástrica ou duodenal.

Lanzoprazol

- **OMEPRAZOL:** corresponde a um benzimidazol substituído. Em pH neutro é quimicamente estável e sem atividade inibitória. Em pH 5 e masi baixo sofre rearranjo, dando um ácido sulfênico e uma sulfenamida, que reagem com os grupos tiólicos da enzima H^+ , K^+ -ATPase, a bomba protônica, e assim a inibem irreversivelmente. Essa inibição impede a produção do ácido clorídrico pela célula parietal por estímulo dos receptores colinérgicos, histaminérgicos e gastrinérgicos.

Omeprazol

- **PANTOPRAZOL:** benzimidazol substituído, tendo o grupo difluormetoxi unida à fenila do biciclo. Em pH abaixo de 3 sofre rearranjo, dando uma sulfenamida cíclica, que se liga covalentemente às cisteínas dos

segmentos quinto e sexto da membrana da H^+ , K^+ -ATPase gástrica. Essa inibição, que aumenta com o aumento da secreção ácida, acarreta supressão potente e prolongada da secreção ácida basal e estimulada pela histamina, acetilcolina e gastrina.

No grupo dos **diversos** estão disponíveis a mesalazina, subcitrato de bismuto coloidal e sucralfato (Korolkovas, 1998).

- **MESALAZINA:** ácido 5-aminossalicílico, seu mecanismo de ação é incerto. Entretanto, por bloquear a ciclo-oxigenase e inibir a biossíntese de prostaglandinas no cólon, exerce efeito inibidor local sobre a produção de metabólitos do ácido araquidônico.
- **SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL:** complexo coloidal polinuclear do sal de amônio potássico de oxidroxocitratobismutato(III). Com eficácia comparável à dos anti-histamínicos H_2 , atua também contra *Campylobacter pylori*. Em presença de acidez gástrica, o bismuto coloidal forma um precipitado abundante que se deposita sobre o nicho ulceroso e arredores. Os produtos da necrose tecidual, oriundos da úlcera, por quelação, formam uma camada protetora insolúvel, impedindo o ataque de fatores agressivos, principalmente do ácido clorídrico. Assim, a cicatrização pode evoluir até a completa restauração da mucosa.
- **SUCRALFATO:** complexo de sacarose sulfatada e hidróxido de alumínio, No suco gástrico dissocia-se, liberando ânion altamente polar que é essencialmente não-absorvível. Exerce ação local formando um exsudato proteináceo (albumina e fibrinogênio) um complexo úlcera-aderente que cobre o local da úlcera, protegendo contra o ataque por parte do suco gástrico, pepsina e sais biliares. Sua atividade antiúlcera deve-se, em grau menor, à formação de uma barreira viscosa na superfície da mucosa intacta do estômago e duodeno. Inibe a atividade da pepsina.

Os **antiácidos** são fármacos de escolha para gastrite aguda, sendo também úteis no controle da úlcera péptica. São indicados igualmente no tratamento de sintomas funcionais, tais como azia, dispepsia e indigestão ácida. Eles aliviam a dor, promovem a cicatrização e previnem a recorrência de recidivas. Alguns inativam a pepsina e exercem ação adsorvente. Seu uso principal é no tratamento da hiperacidez e do refluxo gastroesofágico.

Os **antiácidos** orais são, geralmente, compostos básicos de alumínio, cálcio e magnésio. Eles reagem com o ácido clorídrico no estômago para formar compostos neutros menos ácidos ou pouco solúveis. Seu efeito é, em geral, de apenas 20-30 minutos, por causa do esvaziamento gástrico. As preparações líquidas são, geralmente, mais eficazes que os comprimidos. Podem interferir com a absorção de outras drogas como a tetraciclina, digoxina e ferro (Korolkovas, 1998; Berkow & Fletcher, 1995).

Os **antiácidos** estão divididos em dois grupos (Korolkovas, 1998; Berkow & Fletcher, 1995):

- (a) **absorvíveis**; são mais potentes, produzindo neutralização rápida e completa; o uso contínuo pode resultar em alcalose. O bicarbonato de sódio e carbonato de sódio fazem parte deste grupo. Podem levar para uma lesão renal irreversível;
- (b) **não-absorvíveis**; são os preferidos, por causarem menores efeitos adversos; reagem com o ácido clorídrico formando sais pouco absorvíveis ou não-absorvíveis, elevando o pH gástrico e diminuindo a atividade da pepsina. O hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e magáldrato fazem parte deste grupo.

2.2.6.1- Especialidades Farmacêuticas. As especialidades atualmente encontradas no mercado farmacêutico estão representadas na tabela 5.

2.2.6.2- Drogas vegetais. As drogas popularmente utilizadas no combate a úlcera gástrica estão representadas na tabela 6.

Tabela 5
Antiúlceras com seus componentes químicos, nomes comerciais, laboratórios e apresentações.

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Cimetidina	Cimetidan	Homoterápica	Comp. 200mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Cimetidina	Cibran Ducto Neovita Prodotti Sedabel Teuto Brasileiro	Comp. 200mg Comp. 200mg Comp. 200mg Comp. 200mg Comp. 200mg Comp. 200mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Cimetil	Vital Brazil QIF Sanval	Comp. 200mg e suspensão 5mL/150mg Comp. 200mg Comp. 200mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Climatine	Infabra Climax	Comp. 200/400mg Comp. 200mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Cimetidina	Duomet	União Química	Comp. 200mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Etidine	EMS	Comp. 200mg, solução 5mL/200mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Laveran	Brásmédica	Cápsula 200mg e solução 5mL/200mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Neocidine	Calbos	Comp. 200mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Prometidine	Cazi	Comp. 200mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Stomakon	Biolab	Comp. 200mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Tagamet	Smithklinbeecham	Comp. 200/400, ampola 2mL/100 e solução 5mL/200mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Cimetidina	Ulcedine	Sanofi Winthrop	Comp. 200/400mg e ampola 2mL/300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Ulceonon	Legrand	Comp. 200mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Ulceracid	Luper	Fraco com 40mg/mL, comp. 200/400/800mg e ampola 300mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Ulcerase	Herald's do Brasil	Comp. 200/400/800mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Ulcinax	Neo-química	Comp. 200/400mg	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Ulcitrat	Bunker	Comp. 200/400mg e suspensão 200mg/5mL	DEF 98/99, 1998
Cimetidina	Up Mep	Cimed	Cápsula 200mg e solução 200mg/5mL	DEF 98/99, 1998
Citrato de bismuto, ranitidina	Pylorid	Glaxo Wellcome		DEF 98/99, 1998
Famotidina	Famoset	Sintofarma	Comp. 20/40mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Nizatidina	Axid	Eli Lilly	Cápsula 150/300mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Antagon	Ativus Farmacêutica	Comp. 150/300mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Antak	Glaxo Wellcome	Comp. 150/300mg, xarope 10mL/150mg e ampola 2mL/50mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Antanidina	Bergamo	Comp. 150/300mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Label	Asta Médica	Comp. 150/300mg, ampola 50mg e líquido 10mL/150mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Logat	Libbs	Comp. 150/300 e ampola 50mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Radan	Marjan	Comp. 150/300mg, solução 5mL/75mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Ranitidina	Ranidin	União Química	Comp. 150mg e ampola 2mL/50mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Ranitidina	Bunkes	Comp. 150/300mg, ampola 2mL/50mg e xarope 10mL/150mg	DEF 98/99, 1998
		Cazi	Comp. 150/300mg	
		Neovita	Comp. 100mg	
		Sanval	Comp. 150/300mg e xarope 10mL/150mg	
		Teuto Brasileiro	Comp. 150/300mg e ampola 2mL/50mg	
		Infabra	Comp. 150/300mg	
Ranitidina	Ranitil	EMS	Comp. 150/300mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Regalil	Farmacoquímica	Comp. 150/300mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Ulcoren	Medley	Comp. 150mg	DEF 98/99, 1998
Ranitidina	Zadine	UCI-Farma	Comp. 150/300mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Misoprostol	Cytotec	Searle	Comp. 20mg	DEF 98/99, 1998
Lansoprazol	Diprox	Sintofarma	Cápsula 30mg	DEF 98/99, 1998
Lansoprazol	Ilisatec	Boehringer Ingelheim	Cápsula 30mg	DEF 98/99, 1998
Lansoprazol	Lanzol	Aché	Cápsula 30mg	DEF 98/99, 1998
Lansoprazol	Ogastro	Abbott	Cápsula 30mg	DEF 98/99, 1998
Lansoprazol	Prazol	Medley	Cápsula 15/30mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Gaspiren	Sanus	Cápsula 10/20mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Gastrium	Aché	Cápsula 10/20mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Klispel	Ativus Farmacêutica	Cápsula 10/20/40mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Loprozol	Teuto Brasileiro	Cápsula 10/20mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Losec	Astra	Cápsula 10/20/40mg e ampola 40mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Omeprazol	Omep	UCI-Farma	Cápsula 10/20mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Omeprosec	Hoechst Marion Roussel	Cápsula 10/20/40mg e ampola 40mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Omeprazol	Bunker Klinger Sanval	Cápsula 10/20mg Cápsula 10/20mg Cápsula 10/20mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Peprazol	Libbs	Cápsula 10/20/40mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Ulconar	Allergan Fruntost	Cápsula 20mg	DEF 98/99, 1998
Omeprazol	Victrix	Farmasa	Comp. 20/40mg	DEF 98/99, 1998
Pantoprazol	Noprop	Farmasa	Comp. 40mg	DEF 98/99, 1998
Pantoprazol	Pantocal	Eurofarma	Cápsula 40mg	DEF 98/99, 1998
Pantoprazol	Pantozol	BYK	Capsula 40mg	DEF 98/99, 1998
Pantoprazol	Zurcal	Novartis	Comp. 40mg	DEF 98/99, 1998

COMPONENTES QUÍMICOS	NOMES COMERCIAIS	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Subcitrato de bismuto	Peptulan	Farmasa	Cápsula 120mg	DEF 98/99, 1998
Subnitrato de bismuto, citrato de sódio	Ulcerosol	Rio Preto	Comp. 300/600mg e suspensão 300/600mg	DEF 98/99, 1998
Magaldrato, dimetilcona	Riopan Plus	BYK	Comp.	DEF 98/99, 1998
Cromato de magnésio, acetato de magnésio	Cromosan	Quimioterápica Brasileira	Ampola 1mL	DEF 98/99, 1998
Hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, oxetocaína	Droxaine	Daudt Oliveira	5mL/300mg	DEF 98/99, 1998

Tabela 6
Drogas vegetais utilizadas como antiúlcera na medicina popular, com nomes vulgar e científico, família e parte usada

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PARTE USADA	REFERÊNCIA
Acácia-parasol	<i>Robinia pseudocacia</i>	Leguminosae	Folhas e flores	Plantas Mágicas, 1998
Alcaçuz-da-Europa	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Leguminosae	Raiz	Plantas Mágicas, 1998
Alfafa	<i>Medicago sativa</i>	Leguminosae	Toda planta	Plantas Mágicas, 1998
Calêndula	<i>Calendula officinalis</i>	Compositae	Folhas e flores	Plantas Mágicas, 1998
Camomila	<i>Matricaria chamomilla</i>	Compositae	Capítulos	Teske & Trentini, 1994
Cenoura	<i>Daucus carota</i>	Umbelliferae	Raiz	Plantas Mágicas, 1998
Couve	<i>Brassica oleracea</i>	Cruciferae	Folhas	Plantas Mágicas, 1998
Espinheira-santa	<i>Maytenus ilicifolia</i>	Celastraceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994
Fuco	<i>Fucus vesiculosus</i>	Fucaceae	Toda alga	Plantas Mágicas, 1998
Guaçatonga	<i>Casearia sylvestris</i>	Flacontinaceae	Folhas	Teske & Trentini, 1994
Linho	<i>Linum usitatissimum</i>	Linaceae	Sementes	Plantas Mágicas, 1998

NOME VULGAR	NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	PARTE USADA	REFERÊNCIA
Malva	<i>Malva sylvestris</i>	Malvaceae	Folhas, flores e raízes	Teske & Trentini, 1994
Mandioca	<i>Manihot esculenta</i>	Euphorbiaceae	Raiz	Plantas Mágicas, 1998
Pau-ferro	<i>Caesalpinia ferrea</i>	Leguminosae	Raiz e casca	Teske & Trentini, 1994
Roseira	<i>Rosa gallica</i>	Rosaceae	Flor	Plantas Mágicas, 1998
Siderita	<i>Sideritis angustifolia</i>	Labiatae	Sumidades floridas	Plantas Mágicas, 1998
Ulmária	<i>Spiraea ulmaria</i>	Rosaceae	Planta florida	Teske & Trentini, 1994
Zaragatoa	<i>Plantago psyllium</i>	Plantaginaceae	Semente	Plantas Mágicas, 1998
Zedoária	<i>Curcuma zedoaria</i>	Zingiberaceae	rizoma	Teske & Trentini, 1994

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é caracterizar botânica, química, farmacológica e toxicologicamente a espécie vegetal ***Croton urucurana*** Baill., popularmente conhecida no Brasil como “sangra d’água”, visando implementar o conhecimento científico necessário ao seu uso racional como fitoterápico. Para atingir tal objetivo, as seguintes etapas serão desenvolvidas:

- caracterização da droga;
- extração, isolamento, e identificação de princípios ativos;
- avaliação da atividade cicatrizante;
- avaliação da atividade antiúlcera;
- avaliação da toxicidade.

CAPÍTULO 4

MATERIAL E MÉTODOS

4.1- Botânica

- 4.1.1- Material
- 4.1.2- Obtenção do Látex e da Droga
- 4.1.3- Caracterização Macroscópica
- 4.1.4- Caracterização Microscópica
- 4.1.5- Análise de Pó

4.2- Química

- 4.2.1- Liofilização do Látex
- 4.2.2- Obtenção do Extrato Fluido
- 4.2.3- Triagem Fitoquímica
- 4.2.4- Doseamento de Taninos no Látex
- 4.2.5- Determinação de Taninos na Mucosa Gástrica
- 4.2.6- Determinações Físico-químicas
 - 4.2.6.1- Perda por Dessecação
 - 4.2.6.2- Cinzas Totais
 - 4.2.6.3- Cinzas Insolúveis em Ácido
 - 4.2.6.4- pH
 - 4.2.6.5- Viscosidade
 - 4.2.6.6- Densidade
 - 4.2.6.7- Perfil Cromatográfico
 - 4.2.6.7.1- Casca
 - 4.2.6.7.2- Folha
 - 4.2.6.7.3- Extrato Fluido da Casca
 - 4.2.6.7.4- Extrato Fluido da Folha
 - 4.2.6.7.5- Látex
- 4.2.7- Extração, Isolamento, Identificação e Quantificação
 - 4.2.7.1- Substância f₄

4.3- Farmacologia

- 4.3.1- Atividade Cicatrizante
 - 4.3.1.1- Especialidades cicatrizantes
 - 4.3.1.2- *Sedum praealtum* (bálsamo) e *Symphytum officinale* (confrei)
 - 4.3.1.3- *Croton urucurana* (sangra d'água)
 - 4.3.2- Atividade Antiúlcera Gástrica - Modelo Agudo
 - 4.3.3- Toxicidade Subcrônica
 - 4.3.4- Análise Estatística
-

4.1 Botânica

4.1.1 Material

Levando-se em conta o uso popular do látex, casca e folha adultas, o material de estudo é constituído por estas drogas, que foram obtidas da espécie vegetal *C. urucurana*, uma árvore pertencente à Euphorbiaceae, denominada vulgarmente de “sangra d’água”; “urucurana”, “sangue-de-dragão” e “sangre-de-drago”.

A coleta e o estudo foi realizada em três espécimes adultos no sítio da Lagoa, rodovia Alfenas-Areado, Jardim São Carlos e Jardim Alvorada, localizados no município de Alfenas, Minas Gerais. A espécie foi identificada pelo professor do Departamento de Botânica do Instituto de Biociências da USP, Dr. Renato de Mello-Silva. A exsicata foi depositada no herbário deste Departamento onde recebeu o número SPF: 76.258.

4.1.2- Obtenção do Látex e da Droga

O látex foi obtido através de incisões transversais realizadas na casca do caule de *C. urucurana*, utilizando-se um facão. O látex foi recolhido com o auxílio de uma colher de aço inoxidável e armazenado em frasco de vidro com tampa. Esta forma de coleta é de difícil execução devido à pequena quantidade de látex obtido pelas incisões e extremamente prejudicial para a planta, pois torna-se necessário a realização de um número grande de incisões em vários espécimes para a obtenção de uma quantidade razoável de droga. Depois da coleta, o látex foi filtrado através de uma gaze dobrada, repetindo a operação se necessário, para retirar pequenos pedaços ou fragmentos da casca, devido à ação mecânica do facão e à raspagem com a colher. Em seguida, procedeu-se à divisão da amostra em duas partes iguais sendo que uma liofilizada e a outra, armazenada em congelador.

A casca do vegetal foi retirada com o auxílio de um facão a uma altura aproximada de 150 cm do solo e dividida em duas partes. A primeira, destinada à análise macroscópica e microscópica; a segunda foi colocada em estufa para secagem. A análise microscópica da casca abrangeu o estudo do desenvolvimento da casca, considerando-se as diversas fases desde a mais jovem até a mais adulta. Para o estudo do desenvolvimento foram realizadas coletas de diversas alturas do caule. Parte da amostra destinada à análise microscópica foi conservada em solução etanólica 70%. Algumas amostras da droga seca foram armazenadas em fragmentos maiores e as demais foram pulverizadas e utilizadas na sua padronização e obtenção de extratos. Amostras de folhas adultas dos três espécimes também foram coletadas, sendo submetidas aos mesmos processos da casca.

4.1.3- Caracterização Macroscópica

A droga, constituída de casca, foi analisada com o auxílio de lupa e à vista desarmada, utilizando como instrumento de medida uma régua. Também serviu de auxílio na caracterização a casca, analisada imediatamente após a coleta, a visita ao local de coleta. Foram realizadas fotografias para documentar a caracterização. O mesmo procedimento foi realizado para folha.

4.1.4- Caracterização Microscópica

Para o estudo anatômico visando a caracterização microscópica da droga vegetal, de acordo com as técnicas de Kraus e Arduin (1997) e Oliveira e Akisue (1989, 1991), o caule em diversas fases

de desenvolvimento e a casca adulta foram seccionados em pequenas frações de 0,5 a 1,0 cm de comprimento e armazenados em solução etanólica 70%. Após a codificação das amostras, os corpos de prova foram levados ao laboratório, onde foram realizados cortes transversais e longitudinais em micrótomo de deslize, na espessura de 10 a 20 μm , e cortes à mão livre. Com o auxílio de um pincel embebido em solução hidroalcolica a 70%, os cortes obtidos do micrótomo de deslize foram colocados em vidro de relógio contendo etanol a 70%. Ao término da obtenção dos cortes, estes foram retrocedidos até a água através da série etanólica: etanol a 70%, 50%, 30%, 10% e água destilada. Os cortes hidratados foram diafanizados em solução de hipoclorito de sódio a 20% e lavados com água destilada. Nesta etapa, iniciou a coloração com azul de astra a 0,5% em ácido tartárico a 2%, durante 3 minutos. A seguir os cortes foram desidratados através da série etanólica (etanol a 10%, 30%, 50%, 70%, 95% e 100%). Na fase de etanol a 95% procedeu-se à coloração com fucsina básica a 1% em etanol a 95% seguida da série com acetato de butila (acetato de butila-etanol a 100%, 1:3; 1:1 e 3:1). A montagem foi realizada levando-se os cortes, com o auxílio de um pincel, do vidro de relógio com acetato de butila, para uma lâmina contendo bálsamo-do-canadá ou resina Entellan® (Merck). Para a identificação de amiloplastos e compostos fenólicos, foram realizados corte à mão livre e corados com lugol e cloreto férrico.

As folhas adultas e inteiras passaram pelo mesmo processo, levando-se em consideração que os cortes foram realizados à mão livre. Para o estudo da epiderme foi realizada a técnica de Franklin (Klaus & Arduin, 1997). Os fragmentos da folha foram colocados em maceração por 5 horas, em mistura de peróxido de hidrogênio e ácido acético glacial (1:1), seguida de 5 lavagens com água (15 minutos cada). Após a lavagem os fragmentos foram colocados em hipoclorito de sódio a 50% durante 15 minutos (até ficarem descorados). Os fragmentos passaram por 6 lavagens com água cada 4 horas, e as epidermes se destacaram ao final. O material permaneceu por menor tempo na técnica de Franklin para evitar o

dissociamento. Como corantes foram utilizados o azul de astra a 0,5% em ácido tartárico a 2% e fucsina básica a 1%. Utilizaram-se fotomicrografias e desenhos a nanquim para a documentação da estrutura anatômica.

4.1.5- Análise do Pó da Casca e da Folha

A casca foi pulverizada em moinho, obtendo-se pó semifino, de acordo com a Farmacopéia dos Estado Unidos do Brasil (1959) e Farmacopéia Brasileira (1988). A amostra foi descorada com hipoclorito de sódio e corada com azul de astra a 0,5% em ácido tartárico e fucsina básica a 05%. Em seguida as lâminas foram montadas em glicerina:água (1:1), e analisadas por microscopia e fotografias, evidenciando elementos histológicos que caracterizassem o pó. O mesmo procedimento foi realizado com a folha.

4.2- Química

4.2.1- Liofilização do Látex

Amostras de 10 mL de látex foram acondicionados em frascos de vidro âmbar e levados ao congelador. Após o congelamento procedeu-se a liofilização utilizando o liofilizador CRHIST LMC-2. Passadas 48 horas os frascos foram fechados e guardados em dessecador.

4.2.2- Obtenção do Extrato Fluido

Os extratos fluidos da casca foram obtidos de acordo com a Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil (1959), através dos processos A e C, utilizando como líquido extrato a mistura hidroalcoólica a 70%. Os extratos fluidos da folha também foram obtidos por estes processos.

4.2.3- Triagem Fitoquímica

Amostras de casca e de folhas foram pulverizadas em moínho de facas e martelos, obtendo-se um pó semifino (Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil, 1959; Farmacopéia Brasileira, 1988). Todos os ensaios foram realizados em triplicata nas amostras de casca e folha. Os seguintes ensaios foram realizados:

- a) **ALCALÓIDES:** Dois gramas de amostra foram extraídos de acordo com a técnica usual para alcalóides. Os extratos obtidos foram testados com os seguintes reativos de precipitação: Bertrand, Bouchardat, Dragendorff

e Mayer (Akisue *et al.*, 1991; Dominguez, 1961, 1983; Farnsworth, 1966; Freitas & Bacchi, 1990; Wichtl, 1971);

- b) **ANTRADERIVADOS:** Dois gramas de amostra foram levados à fervura com 30 mL de etanol a 60%. O extrato hidroalcoólico foi analisado através da reação de Bornträger (Akisue *et al.*, 1991; Freitas & Bachi, 1990);
- c) **CUMARINAS:** Dois gramas de amostra foram lavados com éter de petróleo a frio. Depois de lavado, o pó foi colocado em um béquer e extraído com 10 mL de solução de hidróxido de sódio 0,5N a quente. A mistura foi filtrada e o extrato acidificado com ácido clorídrico a 1N. Após acidificação a extração foi realizada com éter etílico. O extrato etéreo foi colocado em cápsula de porcelana e concentrado. A seguir foi tratado com uma gota de solução saturada de hidroxilamina em álcool e uma gota de solução alcoólica de hidróxido de potássio a 0,5N. A mistura foi aquecida até início da fervura e após resfriamento, foi adicionada uma gota de ácido clorídrico a 0,5N e uma gota de solução de cloreto férrico a 1% (Farnsworth, 1966);
- d) **ESTERÓIDES:** Dois gramas de amostra foram fervidos com 20 mL de etanol a 80% e filtrados. O extrato hidroalcoólico foi analisado através da reação de Liebermann-Burchard (Akisue *et al.*, 1991; Dominguez, 1961, Farnsworth, 1966; Freitas & Bacchi, 1990, Matos *et al.*, 1965);
- e) **FLAVONÓIDES:** Dois gramas de amostra foram fervidos com cerca de 20 ml de etanol a 80%. Após resfriamento a mistura foi filtrada e foi testada em soluções de cloreto de alumínio em etanol a 5% (p/v), hidróxido de sódio a 1 N e pela reação de Shinoda (Akisue *et al.*, 1991; Dominguez, 1961, 1983; Freitas & Bacchi, 1990; Matos *et al.*, 1965);

- f) **SAPONINAS:** Dois gramas de amostra foram fervidos com 15 mL de água. A mistura foi filtrada e o filtrado colocado em um tubo de ensaio sob forte agitação para verificação da propriedade afrogênica (Akisue *et al.*, 1991; Freitas & Bacchi, 1990);
- g) **COMPOSTOS FENÓLICOS:** Dois gramas de amostra foram fervidos com 20 mL de água. O filtrado foi testado com acetato de chumbo a 10%, cloreto férrico a 2% e acetato de cobre a 5% (Akisue *et al.*, 1991; Freitas & Bacchi, 1990);
- h) **TANINOS:** O filtrado acima foi submetido a solução de gelatina em água a 2,5% e sulfato de quinina a 0,5%. A prova de adstringência foi realizada através da degustação dos extratos (Freitas & Bacchi, 1990);
- i) **ÓLEO ESSENCIAL:** Dois gramas de amostra foram colocados em anel metálico entre duas lâminas microscópicas e submetidos ao aquecimento, na presença de água. As gotículas do hidrodestilado depositadas na lâmina superior foram analisadas ao microscópio óptico com reagente sudam III. Também verificou-se o odor aromático da droga e seu microdestilado (Akisue *et al.*, 1991; Freitas & Bacchi, 1990).

4.2.4- Doseamento de Taninos no Látex

Cerca de 5g de látex “in natura” foram exatamente pesados e colocados sob agitação com pó de pele (10%) por 1 hora. Após este tempo a mistura foi filtrada através de papel de filtro tarado. O resíduo retido no papel foi lavado com água e colocado em estufa para secagem. O peso dos taninos foi determinado, retirando-se os pesos do papel de filtro e do pó de pele. O valor obtido refere-se a média de 3 determinações (Freitas & Bacchi, 1990).

4.2.5- Determinação de Taninos na Mucosa Gástrica

Durante o estudo da Atividade Antiúlcera Gástrica – Modelo Agudo, verificou-se nos estômagos dos animais tratados com látex, a formação de uma camada sobre a mucosa estomacal. A camada foi retirada com o auxílio de uma espátula, ressuspensa em água e aquecida até próximo a fervura. A mistura foi filtrada através de papel de filtro e o extrato aquoso foi submetido a reações com acetato de chumbo a 10%, cloreto férrico a 2%, acetato de cobre a 5%, solução de gelatina a 2,5% e sulfato de quinina a 0,5% (Akisue *et al.*, 1991; Freitas & Bacchi, 1990).

4.2.6- Determinações Físico-químicas

4.2.6.1- Perda por Dessecação. A casca (10g), a folha (10g), o látex (10mL) e os extratos fluídos (10mL) foram exatamente pesados em cápsula de porcelana, previamente tarada, e colocados em estufa a 105°C por 5 horas, resfriados em dessecador e pesados. A dessecação foi prosseguida pesando-se em intervalos de 1 hora, até peso constante (Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil, 1959; Farmacopéia Brasileira, 1988). A percentagem de substâncias voláteis foi calculada observando valor médio de 3 determinações.

4.2.6.2- Cinzas Totais. A casca (3g), a folha (3g), o látex (10mL) e os extratos fluidos (10mL) foram transferidos para cadinho de porcelana previamente calcinado, resfriado e pesado. Durante a incineração a temperatura foi aumentando gradativamente até 450°C. As drogas foram pesadas após o resfriamento em dessecador. A incineração foi prosseguida, pesando-se em intervalos de uma hora até peso praticamente constante. (Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil, 1959; Farmacopéia Brasileira,

1988). A percentagem de cinzas foi calculada, observando valor médio de 3 determinações.

4.2.6.3- Cinzas Insolúveis em Ácido. O resíduo obtido da incineração da casca, folha e extratos, foi fervido em 25 mL de ácido clorídrico SR por 5 minutos. A substância insolúvel foi recolhida em papel de filtro com cinzas conhecidas e lavada com 3 a 5 porções de água quente. O papel de filtro foi colocado em cadinho previamente calcinado e tarado. O cadinho foi colocado em chapa quente para secar e depois incinerado a 500°C, determinando o peso após esfriamento em dessecador. A calcinação foi prosseguida pesando-se em intervalos de uma hora até peso praticamente constante (Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil, 1959; Farmacopéia Brasileira, 1988). A percentagem de resíduo por incineração insolúvel em ácido foi calculada sobre o peso da amostra tomada. Observou-se valor médio de 3 determinações.

4.2.6.4- pH. Uma amostra do extrato fluído foi colocada em um bequer e o pH foi determinado através de potenciometro (Farmacopéia Brasileira, 1988). O resultado apresentado foi expresso pelo valor de 3 determinações.

4.2.6.5- Viscosidade. A determinação da viscosidade foi realizada com o auxílio do viscosímetro de Ostwald. As temperaturas do viscosímetro e do extrato foram mantidos a 25°C (Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.2.6.6- Densidade. A determinação da densidade foi realizada com o auxílio do picnômetro. A relação entre o peso em gramas da

quantidade de extrato que um picnômetro contém a 20°C e a capacidade do picnômetro a 20°C expressa em centímetros cúbicos, fornece o peso por centímetro cúbico que, adicionado do fator de correção, é obtida a densidade (Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.2.6.7- Perfil Cromatográfico:

- **4.2.6.7.1- Casca.** Cerca de 50 g de droga pulverizados foram extraídos 3 vezes com clorofórmio. As frações clorofórmicas foram reunidas e depois de concentradas, analisadas através de cromatografia em camada delgada. O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção das frações acetato de etila e metanólica. Para a obtenção do perfil cromatográfico das frações, foram utilizados os sistemas cromatográficos 3, 4 e 5 representados na tabela 7.
- **4.2.6.7.2- Folha.** O preparo das amostras seguiu o mesmo procedimento da casca. As frações obtidas foram analisadas, utilizando os sistemas cromatográficos 1 e 2 da tabela 7
- **4.2.6.7.3- Extratos Fluidos da Casca.** Na obtenção das amostras foram medidos cerca de 50 mL de extrato fluido que depois de concentrados (para retirada do etanol), foram extraídos 3 vezes com clorofórmio. As frações aquosas foram desprezadas e as frações clorofórmicas reunidas e analisadas através de cromatografia em camada delgada depois de concentradas. O mesmo procedimento foi realizado na obtenção da fração de acetato de etila. Para a obtenção da fração metanólica, o extrato fluído foi concentrado em torno de 70% de seu volume e extraído com 50 mL de metanol, que foi filtrado em papel de filtro e analisado em

cromatografia em camada delgada. Para a determinação do perfil cromatográfico foram utilizados os sistemas cromatográficos 3 e 4 apresentados na tabela 7

- **4.2.6.7.4- Extratos Fluidos da Folha.** O processo de obtenção das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica, seguiu a mesma técnica de obtenção das frações dos extratos fluidos da casca. Os sistemas cromatográficos 1 e 2 utilizados estão representados na tabela 7.
- **4.2.6.7.5- Látex.** Para o preparo das amostras, mediu-se aproximadamente 10 mL de látex que foram extraídos com 3 alíquotas de 10 mL de clorofórmio em funil de separação. As frações clorofórmicas foram separadas, filtradas, reunidas e depois de concentradas, aplicadas em cromatografia em camada delgada. O procedimento foi repetido para o acetato de etila. Para a obtenção da fração metanólica, o látex foi concentrado até consistência pastosa e extraído com 10 mL de metanol. Após filtração em papel de filtro, a fração foi cromatografada. O látex liofilizado depois de ressuspenso em 10 mL de água destilada, passou pelo mesmo processo de obtenção das frações. Os sistemas cromatográficos 6 e 7 utilizados estão representados na tabela 7.
- Cerca de 10 mL de látex foram alcalinizados com hidróxido de amônio concentrado, usando papel tornassol como indicador, e extraídos com 3 porções de 30 mL de clorofórmio, sob agitação e repouso. A camada clorofórmica foi filtrada através de papel de filtro para um funil de separação. As fases clorofórmicas obtidas foram reunidas e, depois de lavadas com 50 mL de água destilada, acidificadas com ácido sulfúrico a 5% sob agitação. A camada aquosa foi transferida para outro funil de decantação. Duas extrações com 30 mL cada de ácido sulfúrico a 5% foram repetidas. As soluções aquosas foram lavadas com 30 mL de

clorofórmio. A camada ácida foi alcalinizada com hidróxido de amônio concentrado, usando papel de tornassol como indicador. Os alcalóides foram extraídos três vezes com 30 mL de clorofórmio cada. As frações alcaloídicas, depois de reunidas e concentradas, apresentaram um resíduo amarelo. Este resíduo foi dissolvido em clorofórmio e aplicado com capilar sobre a placa cromatográfica para a determinação do perfil cromatográfico. O látex liofilizado depois de ressuspensão em água destilada, passou pelo mesmo processo. O sistema cromatográfico 8 utilizado está representado na tabela 7.

4.2.7- Extração, Isolamento e Identificação

4.2.7.1- Substância f₄. Cerca de 10 g de látex foram exatamente pesados e adicionados a 40 mL de água. Em um funil de separação. A seguir, foram adicionadas gotas de NH₄OH concentrado, até que o látex ficasse alcalino, utilizando como instrumento de medida o papel indicador Merck 9335 Universalindikator pH 0-14. Após o processo de alcalinização, foi realizada a extração com 5 porções de 50 mL de clorofórmio. As frações foram reunidas, filtradas em papel de filtro e concentradas em rotaevapor Büchi®. A fração concentrada apresentou um precipitado amarelo p₁.

O precipitado p₁ foi ressuspensão em clorofórmio e aplicado em cromatografia preparativa (Silicagel GF254 Merck - 500µm – clorofórmio-dietilamina 9:1 – 17cm). Foram obtidas 5 manchas eluídas em clorofórmio e foram denominadas de f₁, f₂, f₃, f₄ e f₅. A fração f₄ foi positiva para Drangedorff. Depois de concentrada em ropavapor Büchi® apresentou um precipitado amarelo de reação de Dragendorff positiva, o qual depois de pesado, foi ressuspensão em clorofórmio deuterado e analisado através de técnicas de ressonância magnética nuclear e infravermelho.

Tabela 07

Sistemas cromatográficos utilizados na determinação do perfil cromatográfico da folha com seu extrato fluido, da casca com seu extrato fluido e do látex "in natura" e liofilizado, utilizando Silicagel 60 F254 como adsorvente, espessura de 250mm, saturação completa, percurso de 15 cm e desenvolvimento simples ascendente.

CCD	FOLHA e EXTRATO FLUIDO		CASCA e EXTRATO FLUIDO		LÁTEX			
	1	2	3	4	5	6	7	8
Sistema cromatográfico	Cromatoplaca TLC 20x20cm Merck®	Cromatoplaca TLC 20x20cm Merck®	Cromatoplaca TLC 20x20cm Merck®	Cromatoplaca TLC 20x20cm Merck®	Placa de vidro	Cromatoplaca TLC 20x20cm Merck®	Cromatoplaca TLC 20x20cm Merck®	Placa de vidro
Suporte								
Fase móvel	Clorofórmio	Ac. etila:ác. fórmico:ác. acético:água (100:11:11:26)	Clorofórmio	Tolueno:ac. etila (9:1)	clorofórmio	Clorofórmio	Clorofórmio	Clorofórmio:die tilamina (9:1)
Revelador (105°C)	Anisaldeído sulfúrico ^a	Ác. difenilbórico ^b	Anisaldeído sulfúrico	Anisaldeído sulfúrico	Sem revelador	Anisaldeído sulfúrico	Sulfovanílico ^c	Dragendorff
Visualização	Luz natural	UV ₃₆₆	Luz natural	Luz natural	UV ₃₆₆	Luz natural	Luz natural	Luz natural

^aAnisaldeído sulfúrico: 0,5 mL de anisaldeído; 10 mL de ác. acético glacial; 85 mL de metanol; 0,5 mL ác. sulfúrico concentrado.

^bÁc. difenilbórico: 1 g. de ác. 2-aminoetil difenilbórico; 100 mL de etanol absoluto.

^cSulfovanílico: solução I (5 mL de ác. sulfúrico conc.; 95 mL de etanol absoluto), solução II (1 g. vanilina; 100 mL de etanol)

4.3- Farmacologia

4.3.1- Atividade Cicatrizante

Os ensaios foram divididos em grupos assim denominados: ensaios **controle positivo-1**, **-2** e **-3**; ensaios **Croton-1**, **-2**, **-3**, **-4** e **-5**. No ensaio **controle-1** o tratamento foi com as especialidades cicatrizantes "A", "B", "C" e "D"; no ensaio **controle-2** somente as especialidades "A" e "C"; no ensaio **controle-3** os extratos de confrei e bálsamo; no ensaio **Croton-1** o látex **in natura**; no ensaio **Croton-2** o látex **in natura** e liofilizado; no ensaios **Croton-3** e **Croton-4** repetiu-se o tratamento anterior; no ensaio **Croton-5** com látex **in natura**, liofilizado e incorporado ao gel de carbopol. Para todos os os ensaios a água serviu como controle.

4.3.2.1- Especialidades Cicatrizantes "A", "B", "C" e "D"

A composição química das especialidades cicatrizantes são as seguintes:

- **especialidade "A"**, acetato de clostebol e sulfato de neomicina;
- **especialidade "B"**, colagenase e cloranfenicol;
- **especialidade "C"**, sulfato de neomicina, bacitracina zíncica, L-cisteína, ácido aminoacético e DL-treonina;
- **especialidade "D"**, sulfato de neomicina e bacitracina zíncica.

O ensaio **controle-1** foi realizado com 20 ratos Wistar fêmeas (150-200g) divididas em grupos controle (5 ratos), "A" (5 ratos), "B" (5 ratos), "C" (5 ratos) e "D" (5 ratos). Cada animal, anestesiado com éter etílico, foi depilado na região dorsal e sofreu uma incisão realizada com "punch" (trepano para extração de córnea) de 1 cm de diâmetro. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais e em cada bebedouro foi administrado,

como analgésico, a associação dipirona e cloridrato de difenidramina na proporção de 6 gotas para 400 mL, durante o período de ensaio. Timerosal incolor foi utilizado como antisséptico no momento da incisão e no material cirúrgico. Os animais foram tratados topicamente com água (grupo controle) e especialidades cicatrizantes. A dose foi de aproximadamente 0,1-0,7mL para a água e 0,05-0,25g. para as especialidades. Todas as administrações foram realizadas uma vez ao dia, durante 12 dias, com o auxílio de uma pipeta de 1mL e espátula de madeira descartável.

No 2º, 4º, 6º, 8º, 10º e 12º dia os animais foram anestesiados com éter etílico e suas feridas tiveram suas cópias realizadas em papel vegetal. As cópias foram digitalizadas e as medidas determinadas através do programa SigmaScan Pro da SPSS Inc (<http://www.spss.com>).

O ensaio **controle-2** foi realizado somente com as especialidades "A" e "C", devido apresentarem melhor resposta terapêutica, seguindo a metodologia do **ensaio-1**. O 14º dia foi adicionado no período de monitoramento.

4.3.1.1- *Sedum praealtum* (bálsamo) e *Symphytum officinale* (confrei)

O ensaio **controle-3** foi realizado com 19 ratos Wistar fêmeas (150-200g) divididos em grupos controle (água, 5 ratos), confrei (7 ratos) e bálsamo (7 ratos). Seguiu-se a metodologia do ensaio **controle-1**, levando-se em consideração que foram realizadas duas incisões. Os animais foram tratados topicamente com água (grupo controle), extrato de *S. praealtum* (grupo confrei), extrato de *S. officinale* (Grupo confrei). Sobre cada ferida foi aplicado 0,1-0,7mL de água (controle) e de extrato (grupos confrei e bálsamo). Todas as administrações foram realizadas uma vez ao dia, durante 14 dias, com o auxílio de uma pipeta de 1mL.

No 2º, 4º, 6º, 8º, 10º, 12º e 14º dia os animais foram anestesiados com éter etílico e suas feridas tiveram suas cópias realizadas

em papel vegetal. As cópias foram digitalizadas e as medidas determinadas através do programa SigmaScan Pro da SPSS Inc (<http://www.spss.com>).

Os extratos de *S. praealtum* e *S. officinale*, conforme técnica de Goldamr *et al.* (1983), foram obtidos a partir das folhas frescas destas espécies que, depois de trituradas em liquidificador, foram filtradas por compressão através de tecido de algodão. O suco obtido foi centrifugado e acondicionado em geladeira.

4.3.1.2- *Croton urucurana* (sangra d'água)

O ensaio **Croton-1** foi realizado com 20 ratos Wistar fêmeas (150-250g) divididos em grupos controle (água, 10 ratos) e látex (**in natura**, 10 ratos), seguindo a metodologia aplicada ao ensaio **controle-1**, com monitoramento das feridas no 5º, 7º, 9º, 12º e 14º dia.

Os ensaios **Croton-2** e **Croton-3** foram realizados, com 38 ratos Wistar fêmeas (140-220g) divididos em grupos controle (água, 12 ratos), látex (**in natura**, 14 ratos) e liofilizado (látex, 12 ratos). Foram realizadas duas incisões em cada animal e seguiu-se a metodologia do ensaio **controle-1**, monitorando as feridas no 5º, 7º e 14º dia para o ensaio **croton-2** e no 3º, 6º e 14º dia para ensaio **Croton-3**.

O ensaio **Croton-4** foi realizado com 20 ratos Wistar fêmeas (150-210g) divididos em grupos controle (água, 6 ratos), látex (**in natura**, 7 ratos) e liofilizado (látex, 7 ratos). Seguiu-se a metodologia empregada no ensaio **controle-1**, incluindo o 14º dia no monitoramento.

O ensaio **Croton-5** foi realizado com 38 ratos Wistar fêmeas (135-220g) divididos em grupos controle (água, 7 ratos), látex (**in natura**, 6 ratos), liofilizado (látex 6 animais), gel (controle, 7 animais), gel com látex (**in natural**, 6 animais) e gel com liofilizado (látex, 6 ratos). A incorporação ao gel preparado com Carpobol® 934 BF Goodirch Lote A529050, foi na proporção de 20%. Seguiu-se a metodologia aplicada ao ensaio **controle-1**, monitorando o 5º, 7º e 14º dia, e as medidas das feridas realizadas em Mini-Mop (Kontron Bildanalyse). Amostras de tecidos dos animais controles e

tratados do ensaio **Croton-5**, foram coletadas para análise histológica, para tanto, os animais foram sacrificados no 5º, 7º e 14º dia com éter etílico. A região onde ocorreu a cicatrização foi depilada novamente, separada através de tesoura cirúrgica e colocada em solução de Bouin¹ para fixação. Os tecidos obtidos permaneceram durante 24 horas no Bouin. Após este tempo houve a substituição por uma solução de Bouin nova, ficando o material em contato por mais 24 horas. Após a fixação, o material foi lavado com água corrente por 20 minutos, água destilada por 5 minutos e álcool a 70%. Os tecidos foram então desidratados e diafanizados através das séries etanólica, etanólica:xilol e xilol (etanol 10%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%; etanol:xilol 3:1, 1:1 e 1:3; xilol 100%), e incluídos na parafina. Foram obtidos cortes com 5 µm no micrótomo de Angelis. Os cortes passaram pelo processo inverso da diafanização e desidratação e foram corados com hematoxilina de Harris (1,5 minutos) e eosina (30 segundos). Novamente passaram pelo processo de desidratação e diafanização e as lâminas permanentes foram preparadas em bálsamo do Canadá. Os tecidos foram analisados em microscópio óptico e fotos realizadas em câmara acoplada ao microscópio.

4.3.2- Atividade Antiúlcera Gástrica - Modelo Agudo

Segundo Matheucci (1996), o ensaio foi realizado utilizando 19 ratos Wistar fêmeas (9 ratos do grupo controle e 10 ratos do grupo tratado), provenientes do Biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, pesando entre 122 e 184g, em jejum por 24 horas. Aos animais foram administrados, por via oral, água (grupo controle) e látex (grupo tratado), nas doses de 1 mL/100g de peso animal. Trinta minutos após, foi administrado via oral, 1 mL de solução 0,3M de HCl em etanol 60%, como agente ulcerogênico. Após uma hora, os animais foram sacrificados em éter etílico,

¹ Solução de Bouin: 70 mL de solução saturada de ácido pícrico; 25 mL de formol; 5 mL de ácido acético.

seus estômagos retirados, abertos ao longo da grande curvatura, lavados com água corrente e afixados em suporte de isopor recoberto com gaze.

A análise das ulcerações foi feita através da contagem das áreas ulceradas, classificando-as de acordo com o tamanho em nível I (pequena ulceração), nível II (média ulceração) e nível III (grande ulceração). Após a anotação dos dados foi realizada a coleta da camada marrom clara formada sobre a mucosa de estômago para teste fitoquímico.

4.3.3- Toxicidade Subcrônica

O ensaio foi realizado com 20 ratas Wistar que receberam, via oral, a dose de 1 mL/100 g de peso por animal de látex e de água. Os consumos diários de água e ração foram medidos a cada dois dias, por grupo de 5 animais. O peso corpóreo foi medido individualmente, também a cada dois dias. Decorrido este período, os animais seriam sacrificados com éter etílico, observando o estado geral de seus órgãos, assim como peso dos pulmões, rins, baço e fígado, sendo calculada a relação peso do órgão/peso corpóreo.

4.3.4- Análise Estatística

Os resultados obtidos nos ensaios farmacológicos foram analisados estatisticamente através do programa GraphPad InStat, v.2.01, 1990-1993 da GraphPad Software.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1- Botânica

5.1.1- Caracterização Macroscópica

5.1.1.1- Casca

5.1.1.2- Folha

5.1.2- Caracterização Microscópica

5.1.2.1- Caule

5.1.2.2- Casca

5.1.2.3- Folha

5.1.3- Análise de Pó

5.1.3.1- Casca

5.1.3.2- Folha

5.2- Química

5.2.1- Triagem Fitoquímica

5.2.2- Doseamento de Taninos no Látex

5.2.3- Determinação de Taninos Sobre a Mucosa Gástrica

5.2.4- Determinações Físico-químicas

5.2.4.1- Perda por Dessecação

5.2.4.2- Cinzas Totais

5.2.4.3- Cinzas Insolúveis em Ácido

5.2.4.4- pH

5.2.4.5- Viscosidade

5.2.4.6- Densidade

5.2.4.7- Perfil Cromatográfico

5.2.4.7.1- Casca e Extratos Fluidos

5.2.4.7.2- Folha e Extratos Fluidos

5.2.4.7.3- Látex

5.2.5- Extração, Isolamento, Identificação e Quantificação

5.2.5.1- Substância f₄

5.3- Farmacologia

5.3.1- Atividade Cicatrizante

5.3.1.1- Especialidades cicatrizantes "A", "B", "C" e "D"

5.3.1.2- *Sedum praealtum* (bálsamo) e *Symphytum officinale* (confrei)

5.3.1.3- *Croton urucurana* (sangra d'água)

5.3.1.4- Análise histológica

5.3.2- Atividade Antiúlcera Gástrica - Modelo Agudo

5.3.3- Toxicidade Subcrônica

5.1- Botânica

5.1.1- Caracterização Macroscópica

A *C. urucurana* é uma árvore nativa da região de Alfenas, M.G., sendo utilizada como cicatrizante. É empregada nos mais diversos tipos de ferida, principalmente aquelas originadas de varizes. A casca pode ser usada em substituição ao banho com barbatimão. Ocorre em terras úmidas e encharcadas, em matas e capoeirões às margens de ribeirões e represas. Podendo alcançar mais de 10 metros de altura (fig. 1), tem como principal característica a exsudação na casca de um látex vermelho, semelhante a sangue (figs. 3; 4; 5). Este látex é característico de outras espécies de *Croton* e geralmente é chamado de "sangue de dragão" ou "sangre de drago". É utilizado como cicatrizante na medicina popular. Para a obtenção do látex a população faz cortes na casca (fig. 4) e colhe o exsudato que é automaticamente passado sobre o corte ou ferida, auxiliando no controle da hemorragia. A folha é simples e prateada na face inferior (fig. 2), apresenta a superfície inferior aveludada devido a grande quantidade de tricomas. É utilizada em banhos junto com a casca.

5.1.1.1- Casca. Sob a forma de droga (figs. 6, 8), apresenta 3-15cm de comprimento e 0,5-1 cm de espessura, enrolada quando em fragmentos maiores. Externamente apresenta cor acinzentada com manchas brancas e a face interna lisa ou levemente estriada. Apresenta fratura fibrosa e sabor adstringente. Tem odor perceptível e agradável.

5.1.1.2- Folha. Sob a forma de droga a folha (figs. 2, 13, 16) apresenta-se amarrotada, simples, contorno cordiforme, base simétrica e reentrante, ápice agudo, superfície áspera e pubescente, margem foliar

sinuosa, penínérvea. A face superior mais escura que a inferior. Pecíolo reto ou levemente curvo, podendo atingir o dobro do tamanho da lâmina foliar.

5.1.2- Caracterização Microscópica

5.1.2.1- Caule. A fig. 18 representa o desenho esquemático da estrutura primária do caule em secção transversal, indicando a epiderme, colênquima, parênquima cortical, endoderme, periciclo, floema, xilema, floema interno (intraxilemático) e parênquima medular.

Em caule com início do crescimento secundário, a epiderme é uniestratificada, constituída por células pequenas e retangulares, justapostas de parede celulósica e recoberta por uma cutícula delgada. Apresenta estômatos e tricomas estrelados (figs. 19, 21).

A região cortical apresenta colênquima do tipo angular, de localização subepidérmica, constituído por 6-12 camadas de células portadoras de amiloplastos, drusas e cristais prismáticos (figs. 19, 20, 21). Logo abaixo da camada colenquimática, o córtex apresenta 4-5 camadas de células parenquimáticas, isodiamétricas e tamanhos variáveis, deixando entre si espaços intercelulares do tipo meato (figs. 19, 20). Na figura 20 a endoderme é pouco visível, com células justapostas apresentando drusas e amiloplastos (fig.20). Ocorre a presença de laticíferos (figs. 19, 20, 21).

O cilindro central apresenta um conjunto de células poliédricas de natureza parenquimática constituindo o periciclo parenquimático descontínuo (figs.19, 20), transformando-se em fibroesclereídes (figs. 21) com paredes constituídas de celulose com posterior impregnação de lignina (figs. 22) e esclereídes pericíclicas. O sistema vascular constituído por floema composto por porções de elementos de tubo crivado e células companheiras, separadas por parênquima e laticíferos. A faixa cambial é contínua composta de 3 células de largura (figs. 19, 20, 21). Observa-se o xilema primário (figs. 19, 20) e o início de formação do xilema secundário

composto por vasos e parênquima axial e radial (figs. 19, 20). Mais internamente observa-se cordões de floema intraxilemático (fig. 19)

Em regiões mais desenvolvidas, as células do colênquima localizadas próximas à epiderme, dão origem ao felogênio, que no início tem atividade restrita a pequenas áreas, mas que progressivamente torna-se uma faixa contínua, formando externamente o súber e internamente a feloderme, compondo uma periderme com pouco espessa (figs. 22, 23). Observa-se que porções do córtex diferenciam-se em esclereídes formando uma faixa contínua (fig. 22), que são separadas por células parenquimáticas na casca mais adulta (fig. 23). Nesta fase de desenvolvimento é possível diferenciar o floema interno, seguido do floema externo, caracterizado pela dilatação do raio floemático. Nota-se também a dilatação da região pericíclica, através de divisão celular e aumento do tamanho das células (figs. 23)

5.1.2.2- Casca. Na casca juvenil é possível encontrar todos os constituintes da casca adulta. As esclereídes estão distribuídas de maneira difusa, células com compostos fenólicos e laticíferos são abundantes no floema externo, onde os raios estão dilatados.

A secção transversal da casca, a 1,50m da base do caule, apresenta a seguinte seqüência de tecidos: floema, pseudocórtex e periderme. Em todas estas regiões é possível de se encontrar amiloplastos (figs. 27, 50), drusas (fig. 31) e cristais prismáticos.

A periderme é pouco desenvolvida. O súber é constituído por várias camadas de células retangulares de paredes suberificadas espessadas sob a forma de U; a feloderme apresenta 2-3 camadas de células de paredes delgadas e alongadas tangencialmente (fig. 32).

O pseudocórtex corresponde à expansão tangencial e divisão de células corticais juntamente com células pericíclicas e da porção mais externa do floema externo (fig. 25, 26, 29, 32, 33).

O floema é subdividido em duas porções:

- floema interno, funcional, constituído de raios, elemento de tubo crivado, células companheiras e parênquima axial (figs. 30, 31, 33, 34, 35);
- floema externo, não funcional, onde se inicia a expansão das células parenquimáticas axiais e radiais, apresentando-se mais desorganizado e com grande quantidade de compostos fenólicos e laticíferos (figs. 33, 34, 35, 36, 37, 38).

O tecido condutor é formado pelos elementos de tubo crivado com placas crivadas inclinadas, compostas, com 8-10 áreas crivadas (figs. 28, 30), eventualmente simples. Os elementos de tubo crivado geralmente são solitários (fig. 31) ou agrupados (fig. 30), acompanhados por células companheiras. Não foi observado presença de fibras e esclereídes no floema interno.

O parênquima axial no floema externo apresenta-se expandido (figs. 34, 37, 38).

Os raios são unisseriados, bisseriados (fig. 34) e, em certos casos, apresentam até 4 células de largura. À medida em que os raios progridem em direção ao pseudocórtex, assumem aspecto de cunha, devido ao aumento do número de células e à expansão tangencial (figs. 33, 37, 38). Onde a dilatação é total não se observa separação nítida entre células do raio e células do parênquima axial (fig. 33).

As células esclerificadas não ocorrem no floema interno e aparecem desde o floema externo até a periderme (figs. 30, 26, 27, 28, 29, 33). São representadas pelas esclereídes corticais (curtas) (figs. 26, 29), esclereídes pericíclicas curtas (fig. 22) e longas (figs. 22, 29) e esclereídes floemáticas (curtas) (figs. 27, 28). As células esclerificadas estão dispostas em grupos separados por células parenquimáticas. As esclereídes pericíclicas são curtas, podendo mostrarem-se alongadas tangencialmente em seção transversal (fig. 22). Suas paredes são espessadas, lameladas, com numerosas pontuações. As esclereídes pericíclicas longas assumem a forma de fibras e podem ser chamadas de fibroesclereídes pericíclicas (fig.

24). As esclereídes floemáticas aparecem com maior frequência no floema externo, são células curtas de paredes espessadas e lameladas.

Os laticíferos observados no floema externo (fig. 34); são simples (figs. 39, 43, 44), não articulados (figs. 39, 40), ou seja, formados por uma célula alongada que pode chegar a vários centímetros. Ocorrem no parênquima cortical e floema de caule jovem (fig. 45) e no floema externo da casca (figs. 46 a 50). Em secção longitudinal radial do caule é possível observar laticífero estendendo-se do floema ao xilema (figs. 41, 42). Na casca, o laticífero tem pequeno diâmetro no floema interno, assumindo maior diâmetro no floema externo (fig. 34). Possuem parede primária espessada (figs. 46, 48, 50), apresentando ao natural coloração vermelha (fig. 47).

5.1.2.3- Folha. A fig. 51 representa o esquema geral da folha em secção transversal, indicando tricomas, epiderme, colênquima, parênquima fundamental, fibras, floema e xilema.

A epiderme foliar apresenta células de contorno retangular, alongadas no sentido periclinal. Em vista frontal as células epidérmicas são poligonais e recobertas por cutícula estriada. As células da face abaxial (fig. 60) são comparativamente menores que as da face adaxial e mostram cutícula nitidamente estriada e estômatos paracíticos (fig. 62). Na face adaxial é lisa e os estômatos são paracíticos (fig. 61). Sob a epiderme adaxial (fig. 59) pode-se observar uma camada subepidérmica, constituída de células aproximadamente arredondadas e de paredes celulósicas.

O mesofilo é dorsiventral. O parênquima paliçádico constituído de 1 a 2 camadas celulares que alcançam cerca de 60% da largura do mesofilo (fig. 52, 53). O parênquima lacunoso, é formado de 4-6 camadas de células de contorno irregular (figs. 52, 53). Drusas de oxalato de cálcio de diversos tamanhos são observadas na região do parênquima paliçádico, destacam pelo dimensão (figs. 52, 53, 54 e 55).

Tricomas tectores (figs. 56, 57, 58, 63, 67) e estômatos (figs. 61, 62) são observados em ambas as faces, sendo mais numerosos na face abaxial. Tricomas pedunculares, forma de tufo, estrelados e simples (figs. 57, 58, 60, 63, 64, 65, 66, 67) podem ser encontrados. Na região dos feixes vasculares de menor calibre observam-se extensões de bainha (figs. 52, 53).

A nervura mediana apresenta formato biconvexo (fig. 51), mais saliente na face abaxial. As células epidérmicas, recobertas por cutícula delgada, são aproximadamente quadrangulares com parede externa convexa. Numerosos tricomas descritos neste mesmo item e estômatos são observados nesta região. O colênquima apresenta de 8 a 12 camadas de células com espessamento predominantemente angular (fig. 69). O parênquima fundamental é constituído de células de paredes delgadas delimitando espaços do tipo meato. O feixe vascular é colateral (fig. 51), disposto em forma aproximadamente circular, encontra-se separado por estreitas faixas parenquimáticas e circundado por uma camada fibrosa descontínua (figs. 68, 69, 70, 71, 72, 73). Drusas e cristais prismáticos além de amiloplastos são observados principalmente no parênquima fundamental e floemático.

A fig. 74 representa o desenho esquemático do pecíolo, indicando os tricomas, epiderme, colênquima, parênquima fundamental, fibras, floema e xilema. A epiderme é constituída por uma fileira de células retangulares, pequenas, cobertas por fina camada de cutícula. Logo abaixo, observam-se 7-9 camadas de células colenquimáticas com espessamento aproximadamente uniforme (fig. 75). O parênquima fundamental contendo drusas, amiloplastos e cristais prismáticos, é constituído por células de contorno arredondado delimitando espaços do tipo meato. O tecido vascular encontra-se circundado por camada fibrosa descontínua. Uma característica peculiar do pecíolo é a presença de dois feixes vasculares de forma arredondada e localizadas junto à face ventral (figs. 75, 76, 77).

5.1.3- Análise do Pó

5.1.3.1- Casca. As cascas de caule pulverizadas, levemente avermelhadas, apresentam odor agradável e sabor adstringente. Todos os elementos histológicos encontrados na estrutura da casca descritos no item 5.1.2.1, podem ser observados no pó (fig. 11): fragmentos de tecidos parenquimáticos e floemáticos contendo drusas e amiloplastos; laticíferos e principalmente a presença de grande quantidade de cristais prismáticos e esclereídes (figs. 7, 9, 10, 12).

5.1.3.2- Folha. A droga pulverizada, de coloração verde-escura, apresenta-se inodora e de sabor ligeiramente adstringente (fig. 17). Todos os elementos histológicos descritos no item 5.1.2.2 podem ser observados: fragmentos da epiderme com tricomas, elementos xilemáticos (figs 14, 15), drusas, colênquima, parênquima fundamental e mesofilo. Ressalta na droga pulverizada o grande número de tricomas tectores (figs. 78, 79, 80, 81, 82).

Figuras 1 e 2

Aspecto geral (fig.1) e ramo foliar (fig.2) de *C. urucurana*.

Figuras 3 a 5

Casca de *C. urucurana* com exsudação do látex (fig. 4) e em secção transversal (figs. 3 e 5).

Figuras 6 a 8

Casca de *C. urucurana*, sob a forma de droga inteira, ressaltando o aspecto geral (figs. 6 e 8) e sob a forma de droga pulverizada (figs. 11, 7, 9, 10 e 12), apresentando pseudocórtex (PS, fig.7), drusas (D, fig.7), laticíferos não-articulados (L, fig.9), cristais prismáticos (CP, fig.10) e esclereíde com pontuações (E, fig.12). Figs. 7, 9, 10 e 12, azul de astra-fucsina.

Figuras 13 a 17

Folha de *C. urucurana*, sob a forma de droga inteira, mostrando a face inferior (fig.13) e superior (fig.16). Sob a forma de droga pulverizada (fig.17, 14 e 15) mostrando a epiderme (Ep, fig.14), tricomas na epiderme adaxial (T, fig. 14) ou isolado (T, fig. 15) e elementos de vaso (EV, fig.15). Figs. 14 e 15, azul de astra-fucsina.

Figura 18

Representação esquemática do aspecto geral do caule de *C. urucurana*, apresentando (Ep) epiderme, (C) colênquima, (PC) parênquima cortical, (FP) fibras pericíclicas, (F) floema, (X) xilema, (FI) floema intraxilemático descontínuo e (PM) parênquima medular.

Figuras 19 e 20

Caule de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando tricomas (T, fig.19), colênquima (C, figs. 19, 20), parênquima cortical (PC, figs. 19, 20), floema (F, figs.19, 20), xilema (X, figs. 19, 20), floema intraxilemático (FI, figs. 19), parênquima medular (PM, fig.19), endoderme (En, fig.20) e zona cambial (ZV, figs.19, 20). As setas indicam laticíferos. Azul de astra-fucsina.

Figuras 21 e 22

Casca de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando tricomas (T, fig.21), colênquima (C, fig.21); parênquima cortical (PC, figs. 21, 22), fibras pericíclicas (FP, figs. 21, 22), floema (F, figs. 21, 22), floema intraxilemático (FI, fig.21), periderme (Pe, fig.22), esclereídes (Es, fig.22) e esclereídes pericíclicas (EP, fig.22). As seta indicam laticíferos. Azul de astra-fucsina.

Figuras 23 e 24

Caule de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando periderme (fig. 23), parênquima cortical (PC, fig.23), esclereídes (Es, fig.23), floema externo (FE, fig.23), floema interno (FI, fig.2), xilema (X, fig.23) e em secção longitudinal radial, apresentando parênquima cortical (PC, fig.24), esclereídes (E, fig.24), esclereídes pericíclicas (EP, fig.24), floema (F, fig.24) e xilema (X, fig.24). A seta indica fibroesclereídes pericíclicas. Azul de astra-fucsina.

Figuras 25 e 26

Casca de *C. urucurana*, em secção transversal, aspecto geral da fase juvenil (fig. 25) apresentando pseudocórtex (Ps, figs. 25, 26), esclereídes (Es, figs. 25, 26), floema externo (FE, fig.25) e floema interno (FI, fig.25). Azul de astra-fucsina.

Figuras 27 a 31

Casca de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando floema externo (FE, fig.27), esclereídes radiais e axiais (Es, figs. 27, 29), dilatação do raio (R, fig.27), pseudocórtex (Ps, fig. 29), elemento de tubo crivado com placa crivada (ETC, fig.30) e célula companheira (ETC, fig.31), drusa (D, fig.31) e em secção longitudinal radial, apresentando elemento de tubo crivado com placa crivada composta (ETC, fig.28) e esclereíde radial (Es, fig.28). Azul de astra-fucsina.

Figuras 32 a 33

Casca de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando periderme (Pe, figs. 32, 33), pseudocórtex (Ps, fig.32), laticíferos (setas, fig. 34), floema externo (FE, figs. 33, 34) e floema interno (FI, figs. 33, 34). Azul de astra-fucsina.

Figuras 35 a 38

Casca de *C. urucurana*, em secção longitudinal radial apresentando floema externo (FE, fig.35), floema interno (FI, figs.35, 36) e em secção transversal, apresentando o início da dilatação (fig.37) do raio (R, fig.38), esclereídes (Es, figs. 37, 38) e floema externo (FE, figs. 37, 38). Azul de astra-fucsina.

Figuras 39 a 44

Casca de *C. urucurana*, em secção longitudinal radial, apresentando laticífero não-articulado (setas, figs. 39, 40, 43, 44) presente no raio (setas, figs. 41, 42). Figs. 39, 40, 41, 42 e 44, azul de astra-fucsina; fig. 43, ao natural.

Figura 45

Caule de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando (seta) laticífero, (FE) floema externo e (ZV) zona cambial. Azul de astra-fucsina.

Figuras 46 a 50

Casca de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando laticífero não-articulado (seta, figs. 46, 47, 48, 49, 50), floema interno (FI, fig.48), drusa (D, fig.50) e amiloplasto (A, fig.50). Figs. 46, 48 e 50, azul de astra-fucsina; figs. 47 e 49, ao natural.

Figura 51

Representação esquemática do aspecto geral da folha (nervura principal) de *C. urucurana*, apresentando (Ep) epiderme, (C) colênquima, (PF) parênquima fundamental, (Fi) fibras, (X) xilema, (F) floema.

Figuras 52 a 56

Folha de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando o mesofilo (fig.52) constituído de epiderme (Ep, fig.53), hipoderme (H, fig.53), parênquima palicádico (PP, fig.53), parênquima lacunoso (PL, fig.53), drusas (D, figs. 53, 54, 55) e tricoma (T, fig.56). Figs. 52, 53, 54 e 56, azul de astrafucsina; fig.55, hematoxilina de delafield.

Figuras 57 a 59, 61

Folha de *C. urucurana*, em secção paradérmica, apresentando a epiderme superior (fig.59) com tricomas (fig.57, 58) e estômatos (fig.61). Azul de astra-fucsina.

Figuras 60 e 62

Folha de *C. urucurana*: em secção paradérmica, apresentando a epiderme inferior (fig.60) com estômatos (fig.62). Azul de astra-fucsina.

Figuras 63 e 67

Folha de *C. urucurana*, em seção paradérmica, apresentando tricomas nas epidermes inferior (fig.63) e superior (fig.67). Azul de astra-fucsina.

Figuras 64 a 66

Folha de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando tricomas em detalhes (figs. 64, 65, 66). Azul de astra-fucsina.

Figuras 68 a 73

Folha (nervura principal) de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando colênquima (C, fig.68), feixe vascular (FV, fig.68), colênquima (C, figs. 69, 72, 73), parênquima fundamental (PF, figs. 70, 72), floema (F, figs. 70, 71), xilema (X, figs. 70, 71), drusa (D, fig.72). Azul de astra-fucsina.

Figura 74:

Representação esquemática do aspecto geral da folha (pecíolo) de *C. urucurana*, apresentando (T) tricomas, (Ep) epiderme, (C) colênquima, (PF) parênquima fundamental, (Fi) fibras, (F) floema, (X) xilema.

Figuras 75 a 77

Folha (pecíolo) de *C. urucurana*, em secção transversal, apresentando epiderme (Ep, fig.75), colênquima (C, fig.75), feixes vasculares (FV, fig.76), parênquima fundamental (PF, figs. 76, 77), floema (F, fig.77) e xilema (X, fig.77). Azul de astra-fucsina.

Figuras 78 a 82

Folha pulverizada de *C. urucurana*, apresentando tricomas (T, figs. 78, 79, 81), drusas (D, fig.78), colênquima (C, fig.78), parênquima fundamental (PF, figs. 79), feixe vascular (FV, fig.79), floema (F, fig. 80), xilema (X, fig.80) e mesofilo (fig.82). Azul de astra-fucsina.

5.2- Química

5.2.1- Triagem Fitoquímica

O resultado da triagem fitoquímica está expresso na tabela 8

Tabela 8
Grupos químicos presentes e ausentes
na triagem fitoquímica realizada na casca,
na folha de *Croton urucurana* Baillon.

GRUPOS QUÍMICOS	CASCA	FOLHA
Alcalóides	Positivo	Positivo
Antraderivados	Negativo	Negativo
Cumarinas	Negativo	Negativo
Esteróides	Positivo	Positivo
Flavonóides	Negativo	Positivo
Compostos fenólicos	Positivo	Positivo
Taninos	Positivo	Positivo
Saponinas	Positivo	Positivo
Óleo essencial	Positivo	Positivo

5.2.2- Doseamento de Taninos no Látex

O látex “in natura” apresentou 1,02% de taninos.

5.2.3- Determinação de Taninos sobre a Mucosa Gástrica

As reações com acetato de chumbo 10%, cloreto férrico 2%, acetato de cobre 5%, solução de gelatina 2,5% e sulfato de quinina 0,5% foram positivas para taninos.

5.2.2- Determinações Físico-químicas

Os resultados de perda por dessecação, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido, pH, viscosidade e densidade estão expressos na tabela 9.

Tabela 7
Valores obtidos nos ensaios físico-químicos das casca, folha, extrato fluídos e látex de *Croton urucurana* Baill.

ENSAIO	FOLHA			CASCA			LÁTEX
	D	EF-A	EF-C	D	EF-A	EF-C	D
5.2.2.1- Perda por dessecação (%)	5,45	89,45	87,84	18,14	85,31	91,23	72,57
5.2.2.2- Cinzas totais (%)	6,61	1,81	1,27	11,44	1,29	0,57	0,7
5.2.2.3- Cinzas insol. Ácido (%)	0,51	0,069	0,013	0,15	0,08	0,08	-
5.2.2.4- pH	-	5,48	5,97	-	5,69	6,31	-
5.2.2.5- Viscosidade (cp)	-	2,21	2,65	-	2,64	1,87	-
5.2.2.6- Densidade (g/cm ³)	-	1,01	0,97	-	0,96	0,92	-

D: Droga;

EF-A: Extrato fluído obtido pelo processo A da Farmacopéia Brasileira (1959);

EF-C: Extrato fluído obtido pelo processo C da Farmacopéia Brasileira (1959).

5.2.2.7- Perfil Cromatográfico

5.2.2.7.1- Casca e extrato fluido. Os perfis cromatográficos da casca estão representados nas figuras 83, 88, 90 e transcritos nas tabelas 10, 11, e 12. Os extratos fluídos obtidos da casca estão representados nas figuras. 88, 90 e transcritos nas tabelas 13, 14 (extrato fluído A), 15 e 16 (extrato fluído C).

5.2.2.7.2- Folha e Extrato Fluidos . Os perfis cromatográficos da folha estão representados nas figuras 87, 89 e transcritos nas tabelas 17 e 18. Os extratos fluídos obtidos da folha estão representados nas figuras. 87 e 89 e transcritos nas tabelas 19, 20 (extrato fluído A), 21 e 22 (extrato fluído C).

5.2.2.7.3- Látex. Os perfis cromatográficos dos látices **in natura** e liofilizado, estão representados nas figuras. 84, 85 e 86 e representados nas tabelas 23, 24, 25, 26, 27.

Figura 83

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da casca utilizando o sistema cromatográfico 5. Legenda:

- ECC, extrato clorofórmico da casca
- EAEC, extrato acetato de etila da casca
- EMC, extrato metanólico da casca
- S, sudam III

Figuras 84 a 86

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex “in natura” e liofilizado, utilizando os sistemas cromatográficos 6 (fig.84) e 7 (fig.86), e das frações obtidas pelo processo de Stas-Otto, utilizando o sistema cromatográfico 8 (fig.85). Legenda:

- figs. 84 e 86;
 - ECL, extrato clorofórmico do látex
 - EAEL, extrato acetato de etila do látex
 - EML, extrato metanólico do látex
 - S, sudam III
 - ECLL, extrato clorofórmico do látex liofilizado
 - EAELL, extrato acetato de etila do látex liofilizado
 - EMLL, extrato metanólico do látex liofilizado
- fig. 85;
 - L, látex
 - LL, látex liofilizado

Figuras 87 e 89

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da folha e do extrato fluido, utilizando os sistemas cromatográficos 1 (fig.87) e 2 (fig.89). Legenda:

- ECF, extrato clorofórmico da folha
- EAF, extrato acetato de etila da folha
- EMF, extrato metanólico da folha
- EFFA-C, fração clorofórmica do extrato fluido da folha obtido pelo processo A
- EFFA-A, fração acetato de etila do extrato fluido da folha obtido pelo processo A
- EFFA-M, fração metanólica do extrato fluido da folha obtido pelo processo A
- EFFC-C, fração clorofórmica do extrato fluido da folha obtido pelo processo C
- EFFC-A, fração acetato de etila do extrato fluido da folha obtido pelo processo C
- EFFC-M, fração metanólica do extrato fluido da folha obtido pelo processo C
- S, sudam III

Figuras 88 e 90

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica da casca e do extrato fluido, utilizando os sistemas cromatográficos 3 (fig.88) e 4 (fig.90). Legenda:

- ECC, extrato clorofórmico da casca
- EAC, extrato acetato de etila da casca
- EMC, extrato metanólico da casca
- EFCA-C, fração clorofórmica do extrato fluido da casca obtido pelo processo A
- EFCA-A, fração acetato de etila do extrato fluido da casca obtido pelo processo A
- EFCA-M, fração metanólica do extrato fluido da casca obtido pelo processo A
- EFCC-C, fração clorofórmica do extrato fluido da casca obtido pelo processo C
- EFCC-A, fração acetato de etila do extrato fluido da casca obtido pelo processo C
- EFCC-M, fração metanólica do extrato fluido da casca obtido pelo processo C
- S, sudam III

Tabela 10

Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca obtida de *C. urucurana*. (fig. 83), utilizando o Sistema Cromatográfico 5

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECC ^c	0,40	0,52	Arredondada	Laranja	+ ^d
	0,44	0,58	Arredondada	Laranja	+
	0,50	0,65	Arredondada	Azul	+++ ^e
	0,60	0,78	Oval	Azul	++ ^f
	0,68	0,89	Oval	Laranja	+++
EAEC ^g	0,36	0,48	Arredondada	Laranja	+
	0,43	0,57	Arredondada	Laranja	+
	0,50	0,65	Arredondada	Azul	+++
	0,56	0,74	Oval	Azul	++
	0,70	0,92	Oval	Laranja	+++
EMC ^h	-	-	-	-	-

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 11,4 cm);

^c ECC: Extrato clorofórmico da casca;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (+++): Forte intensidade;

^f (++) : Média intensidade;

^g EAEC: Extrato acetato de etila da casca;

^h EMC: Extrato metanólico da casca.

Tabela 11

Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca obtida de *C. urucurana* (fig. 88), utilizando o Sistema Cromatográfico 3.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECC ^c	0,06	0,11	Ogival	Violeta	++ ^d
	0,10	0,19	Ogival	Verde	+++ ^e
	0,13	0,23	Ogival	Roxo	+++
	0,19	0,34	Arredondada	Violeta	+++
	0,21	0,38	Arredondada	Cinza	+ ^f
	0,24	0,44	Arredondada	Roxo	++
	0,27	0,48	Arredondada	Violeta	++
	0,30	0,53	Arredondada	Roxo	+
	0,38	0,69	Arredondada	Roxo	++
	0,44	0,79	Arredondada	Violeta	+
	0,58	1,03	Arredondada	Laranja	++
	0,68	1,21	Arredondada	Violeta	+++
	0,73	1,30	Arredondada	Violeta	+
	0,78	1,40	Arredondada	Violeta	+++
EAEC ^g	0,06	0,11	Ogival	Violeta	++
	0,10	0,19	Ogival	Verde	+++
	0,13	0,23	Ogival	Roxo	+++
	0,19	0,34	Arredondada	Violeta	+++
	0,21	0,38	Arredondada	Cinza	+
	0,24	0,44	Arredondada	Roxo	++
	0,27	0,48	Arredondada	Violeta	++
	0,30	0,53	Arredondada	Roxo	+
	0,38	0,69	Arredondada	Roxo	++
	0,44	0,79	Arredondada	Violeta	+
	0,58	1,03	Arredondada	Laranja	++
	0,68	1,21	Arredondada	Violeta	+++
	0,73	1,30	Arredondada	Violeta	+
	0,78	1,40	Arredondada	Violeta	+++
EMC ^h	0,08	0,14	Arredondada	Verde	++
	0,11	0,20	Arredondada	Verde	+
	0,24	0,44	Arredondada	Roxo	+
	0,38	0,69	Arredondada	Roxo	+
	0,73	1,30	Arredondada	Roxo	+
	0,78	1,40	Arredondada	Violeta	+

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,4 cm);

^c ECC: Extrato clorofórmico da casca;

^d (++) : Média intensidade;

^e (+++) : Forte intensidade;

^f (+) : Fraca intensidade;

^g EAEC: Extrato acetato de etila da casca;

^h EMC: Extrato metanólico da casca.

Tabela 12

Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca obtida de *C. urucurana* (fig. 90), utilizando o Sistema Cromatográfico 4.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECC ^c	0,10	0,18	Arredondada	Roxo	+ ^d
	0,14	0,26	Arredondada	Roxo	+
	0,22	0,40	Arredondada	Violeta	+++ ^e
	0,28	0,51	Arredondada	Roxo	++ ^f
	0,34	0,63	Arredondada	Roxo	++
	0,42	0,76	Arredondada	Violeta	+++
	0,46	0,85	Arredondada	Roxo	+
	0,54	1,00	Arredondada	Laranja	+++
	0,68	1,25	Ogival	Roxo	+++
	0,78	1,42	Ogival	Violeta	+++
EAEC ^g	0,10	0,18	Arredondada	Roxo	++
	0,12	0,23	Arredondada	Roxo	+
	0,18	0,32	Arredondada	Violeta	++
	0,22	0,41	Arredondada	Violeta	+++
	0,28	0,52	Arredondada	Roxo	++
	0,38	0,70	Arredondada	Roxo	++
	0,43	0,79	Arredondada	Violeta	+++
	0,49	0,90	Arredondada	Violeta	++
	0,56	1,03	Arredondada	Laranja	+++
	0,71	1,30	Ogival	Roxo	+++
EMC ^h	0,03	0,06	Arredondada	Cinza	+
	0,08	0,15	Arredondada	Roxo	+

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,2 cm);

^c ECC: Extrato clorofórmico da casca;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (+++): Forte intensidade;

^f (++) : Média intensidade;

^g EAEC: Extrato acetato de etila da casca;

^h EMC: Extrato metanólico da casca.

Tabela 13

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído A^a obtido da casca de *C. urucurana* (fig. 88), utilizando o Sistema Cromatográfico 3.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFCA-C ^d	0,02	0,04	Traços	Verde	+ ^e
	0,04	0,08	Traços	Violeta	+
	0,06	0,11	Ogival	Violeta	++ ^f
	0,10	0,19	Ogival	Verde	+++ ^g
	0,14	0,25	Ogival	Verde	+++
	0,20	0,35	Ogival	Violeta	+++
	0,22	0,39	Arredondada	Cinza	++
	0,24	0,44	Arredondada	Laranja	+++
	0,26	0,47	Ogival	Violeta	++
	0,30	0,53	Arredondada	Violeta	++
	0,42	0,75	Arredondada	Roxo	++
	0,68	1,21	Arredondada	Violeta	+++
	0,74	1,33	Oval	Violeta	+++
EFCA-A ^h	0,02	0,04	Traços	Cinza	+
	0,04	0,08	Traços	Violeta	+
	0,06	0,11	Traços	Cinza	+
	0,09	0,16	Traços	Violeta	++
	0,12	0,22	Traços	Verde	+++
	0,19	0,34	Traços	Verde	++
	0,22	0,40	Arredondada	Violeta	++
	0,26	0,47	Arredondada	Verde	++
	0,30	0,53	Arredondada	Verde	++
	0,40	0,71	Arredondada	Roxo	++
	0,68	1,21	Arredondada	Violeta	++
	0,74	1,33	Oval	Violeta	+++
EFCA-M ⁱ	0,02	0,04	Ogival	Verde	
	0,03	0,05	Arredondada	Violeta	
	0,04	0,08	Arredondada	Verde	
	0,08	0,14	Arredondada	Verde	
	0,11	0,20	Arredondada	Violeta	
	0,15	0,27	Arredondada	Violeta	
	0,19	0,34	Arredondada	Roxo	
	0,24	0,44	Arredondada	Violeta	
	0,38	0,69	Arredondada	Roxo	
	0,68	1,21	Arredondada	Roxo	
	0,74	1,33	Arredondada	Violeta	

^a Obtido de acordo com o processo A da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,4 cm);

^d EFCA-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da casca obtido pelo processo A;

^e (+): Fraca intensidade;

^f (++) : Média intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFCA-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da casca obtido pelo processo A;

ⁱ EFCA-M: Fração metanólica do extrato fluído da casca obtido pelo processo A.

Tabela 14

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído A^a obtido da casca de *C. urucurana* (fig. 90), utilizando o Sistema Cromatográfico 4.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFCA-C ^d	0,06	0,10	Traço	roxo	+ ^e
	0,08	0,15	Traço	Violeta	+
	0,10	0,19	Traço	Verde	+
	0,14	0,25	Traço	Roxo	++ ^f
	0,18	0,32	Traço	Violeta	++
	0,22	0,41	Arredondada	Violeta	+++ ^g
	0,28	0,51	Arredondada	Roxo	++
	0,36	0,65	Arredondada	Laranja	+++
	0,38	0,70	Arredondada	Roxo	++
	0,41	0,75	Arredondada	Roxo	+
	0,43	0,79	Arredondada	Violeta	++
	0,48	0,89	Arredondada	Violeta	+
	0,66	1,20	Arredondada	Roxo	+++
	0,73	1,34	Oval	Violeta	+++
EFCA-A ^h	0,04	0,08	Traço	Roxo	+
	0,08	0,15	Oval	Verde	++
	0,12	0,21	Traço	Roxo	+
	0,16	0,30	Traço	Violeta	+
	0,21	0,39	Traço	Violeta	+++
	0,27	0,50	Arredondada	Roxo	+++
	0,34	0,63	Arredondada	Laranja	+++
	0,36	0,67	Arredondada	Violeta	+
	0,40	0,73	Arredondada	Verde	+
	0,42	0,78	Arredondada	Violeta	+
	0,48	0,87	Arredondada	Violeta	+
	0,66	1,21	Arredondada	Roxo	+++
	0,74	1,35	Oval	Violeta	+++
EFCA-M ⁱ	0,08	0,15	Oval	Verde	++
	0,19	0,35	Arredondada	Violeta	+
	0,22	0,40	Arredondada	Violeta	+
	0,26	0,47	Arredondada	Roxo	+
	0,35	0,64	Arredondada	Violeta	+
	0,39	0,71	Arredondada	Roxo	+
	0,66	1,21	Arredondada	Roxo	+
	0,75	1,37	Arredondada	Violeta	+

^a Obtido de acordo com o processo A da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,2 cm);

^d EFCA-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da casca obtido pelo processo A;

^e (+): Fraca intensidade;

^f (++) : Média intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFCA-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da casca obtido pelo processo A;

ⁱ EFCA-M: Fração metanólica do extrato fluído da casca obtido pelo processo A.

Tabela 15

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído C^a obtido da casca de *C. urucurana* (fig. 88), utilizando o Sistema Cromatográfico 3.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFCC-C ^d	0,05	0,09	Traço	Violeta	+ ^e
	0,08	0,15	Traço	Violeta	+
	0,13	0,23	Ogival	Verde	+++ ^f
	0,16	0,29	Ogival	Verde	+++
	0,23	0,38	Arredondada	Violeta	+++
	0,25	0,45	Arredondada	Laranja	+++
	0,28	0,50	Arredondada	Roxo	+++
	0,36	0,65	Arredondada	Violeta	+
	0,42	0,75	Arredondada	Verde	+++
	0,48	0,86	Arredondada	Violeta	++ ^g
	0,68	1,21	Oval	Roxo	+++
	0,74	1,33	Arredondada	Violeta	+++
EFCC-A ^h	0,02	0,03	Traço	Violeta	+
	0,04	0,07	Traço	Verde	+
	0,06	0,10	Ogival	Violeta	+
	0,10	0,19	Ogival	Verde	+++
	0,14	0,25	Traço	Verde	+++
	0,18	0,32	Traço	Verde	+
	0,20	0,35	Traço	Violeta	+
	0,22	0,40	Traço	Cinza	+
	0,26	0,46	Arredondada	Verde	++
	0,29	0,52	Traço	Violeta	+
	0,39	0,70	Arredondada	Verde	+++
	0,68	1,21	Arredondada	Roxo	+
	0,74	1,33	Arredondada	Violeta	+
EFCC-M ⁱ	0,02	0,03	Traço	Verde	+
	0,04	0,07	Traço	Violeta	+
	0,06	0,10	Ogival	Verde	++
	0,10	0,19	Traço	Verde	+
	0,14	0,25	Traço	Verde	+
	0,20	0,35	Traço	Violeta	+
	0,22	0,40	Traço	Cinza	+
	0,26	0,46	Traço	Verde	++
	0,68	1,21	Traço	Violeta	+
	0,74	1,33	Traço	Violeta	+

^a Obtido de acordo com o processo C da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,4 cm);

^d EFCC-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da casca obtido pelo processo C;

^e (+): Fraca intensidade;

^f (+++): Forte intensidade;

^g (++) : Média intensidade;

^h EFCC-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da casca obtido pelo processo C;

ⁱ EFCC-M: Fração metanólica do extrato fluído da casca obtido pelo processo C.

Tabela 16

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído C^a obtido da casca de *C. urucurana* (fig. 90), utilizando o Sistema Cromatográfico 4.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFCC-C ^d	0,12	0,21	Ogival	Verde	++ ^e
	0,13	0,24	Arredondada	Verde	+ ^f
	0,16	0,30	Arredondada	Roxo	++
	0,19	0,35	Arredondada	Violeta	++
	0,22	0,41	Arredondada	Violeta	++
	0,29	0,53	Arredondada	Verde	++
	0,36	0,65	Arredondada	Laranja	+++ ^g
	0,39	0,71	Arredondada	Violeta	++
	0,42	0,76	Arredondada	Verde	++
	0,49	0,90	Arredondada	Violeta	+
	0,65	1,19	Arredondada	Roxo	+++
	0,73	1,34	Oval	Violeta	+++
EFCC-A ^h	0,05	0,09	Traço	Roxo	+
	0,1	0,18	Ogival	Verde	++
	0,13	0,24	Arredondada	Roxo	+
	0,18	0,32	Arredondada	Violeta	+
	0,22	0,40	Arredondada	Roxo	++
	0,29	0,53	Arredondada	Verde	++
	0,35	0,64	Arredondada	Laranja	++
	0,37	0,68	Arredondada	Violeta	+
	0,42	0,76	Arredondada	Verde	++
	0,49	0,90	Arredondada	Violeta	+
	0,65	1,19	Arredondada	Roxo	++
	0,74	1,36	Oval	Violeta	++
EFCC-M ⁱ	0,03	0,06	Traços	Roxo	+
	0,12	0,21	Oval	Verde	++
	0,15	0,28	Arredondada	Violeta	+
	0,20	0,36	Arredondada	Verde	+
	0,28	0,51	Arredondada	Verde	+
	0,36	0,67	Arredondada	Violeta	+
	0,4	0,73	Arredondada	Verde	+
	0,66	1,21	Arredondada	Roxo	+
	0,76	1,40	Arredondada	Violeta	+

^a Obtido de acordo com o processo C da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,2 cm);

^d EFCC-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da casca obtido pelo processo C;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+) : Fraca intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFCC-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da casca obtido pelo processo C;

ⁱ EFCC-M: Fração metanólica do extrato fluído da casca obtido pelo processo C.

Tabela 17

Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da folha obtida de *C. urucurana* (fig. 87), utilizando o Sistema Cromatográfico 1.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECF ^c	0,06	0,11	Arredondada	Cinza	+ ^d
	0,13	0,22	Arredondada	Verde	++ ^e
	0,22	0,37	Arredondada	Violeta	++
	0,23	0,39	Arredondada	Cinza	+
	0,31	0,53	Oval	Verde	+++ ^f
	0,38	0,65	Arredondada	Violeta	++
	0,46	0,79	Oval	Violeta	+++
	0,57	0,97	Arredondada	Violeta	+
	0,66	1,12	Arredondada	Violeta	+
	0,7	1,19	Arredondada	Cinza	+++
	0,81	1,38	Oval	Violeta	+++
EAEF ^g	0,06	0,11	Arredondada	Cinza	+
	0,13	0,22	Arredondada	Verde	++
	0,21	0,36	Arredondada	Violeta	++
	0,24	0,40	Arredondada	Cinza	+
	0,32	0,54	Oval	Verde	+++
	0,39	0,67	Arredondada	Violeta	++
	0,48	0,81	Oval	Violeta	+++
	0,58	0,98	Arredondada	Violeta	+
	0,66	1,13	Arredondada	Violeta	+
	0,72	1,22	Arredondada	Cinza	+++
	0,81	1,38	Oval	Violeta	+++
EMF ^h	-	-	-	-	-

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,8 cm);

^c ECF: Extrato clorofórmico da casca;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+++) : Forte intensidade;

^g EAEF: Extrato acetato de etila da casca;

^h EMF: Extrato metanólico da casca.

Tabela 18

Cromatograma dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da folha obtida de *C. urucurana* (fig. 89), utilizando o Sistema Cromatográfico 2.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECF ^c	0,98	1,47	Ogival	Vermelho	+++ ^d
EAEF ^e	0,98	1,47	Ogival	Vermelho	+++
EMF ^f	0,75	0,64	Rastro	Amarelo	+++
	0,98	1,47	Oval	Vermelho	+++

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 10,0 cm);

^c ECF: Extrato clorofórmico da casca;

^d (+++): Forte intensidade;

^e EAEF: Extrato acetato de etila da casca;

^f EMF: Extrato metanólico da casca.

Tabela 19

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído A^a obtido da folha de *C. urucurana* (fig. 87), utilizando o Sistema Cromatográfico 1.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFFA-C ^d	0,07	0,12	Ogival	Cinza	+ ^e
	0,17	0,29	Ogival	Violeta	+
	0,18	0,31	Arredondada	Verde	++ ^f
	0,22	0,37	Arredondada	Violeta	++
	0,26	0,44	Arredondada	Cinza	++
	0,33	0,56	Arredondada	Violeta	+++ ^g
	0,48	0,81	Arredondada	Violeta	+
	0,52	0,88	Arredondada	Violeta	+
	0,58	1,00	Arredondada	Violeta	+
	0,66	1,21	Arredondada	Cinza	+
	0,79	1,35	Arredondada	Violeta	++
EFFA-A ^h					
EFFA-M ⁱ	0,04	0,06	Arredondada	Cinza	+
	0,09	0,15	Arredondada	Violeta	+
	0,16	0,28	Arredondada	Verde	+
	0,21	0,36	Arredondada	Violeta	+
	0,24	0,24	Arredondada	Violeta	+
	0,35	0,60	Arredondada	Violeta	+
	0,48	0,81	Arredondada	Violeta	+
	0,72	1,23	Arredondada	Cinza	+
	0,8	1,36	Arredondada	Violeta	+

^a Obtido de acordo com o processo A da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,8 cm);

^d EFFA-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da folha obtido pelo processo A;

^e (+): Fraca intensidade;

^f (++) : Média intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFFA-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da folha obtido pelo processo A;

ⁱ EFFA-M: Fração metanólica do extrato fluído da folha obtido pelo processo A.

Tabela 20

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluido A^a obtido da folha de *C. urucurana* (fig. 89), utilizando o Sistema Cromatográfico 2.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFFA-C ^d	0,39	0,59	Arredondada	Vermelho	++ ^e
	0,46	0,69	Arredondada	Vermelho	++
	0,54	0,81	Arredondada	Vermelho	+ ^f
	0,66	0,99	Arredondada	Vermelho	++
	0,84	1,26	Arredondada	Azul	++
	0,84	1,27	Arredondada	Azul	+ ^g
	0,89	1,34	Arredondada	Azul	+
	0,96	1,44	Arredondada	Azul	+++
	0,98	1,47	Traço	Vermelho	+++
EFFA-A ^h	0,42	0,64	Rastro	Amarelo	+++
EFFA-M ⁱ	0,19	0,29	Arredondada	Amarelo	+
	0,24	0,36	Arredondada	Amarelo	+
	0,27	0,41	Arredondada	Amarelo	+
	0,42	0,64	Arredondada	Amarelo	+
	0,58	0,87	Arredondada	Amarelo	+++
	0,64	0,97	Arredondada	Amarelo	++
	0,71	1,07	Arredondada	Amarelo	++
	0,78	1,18	Arredondada	Amarelo	+++
	0,88	1,34	Arredondada	Amarelo	+++
	0,96	1,44	Arredondada	Amarelo	+++
	0,98	1,47	Traço	Vermelho	++++

^a Obtido de acordo com o processo A da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 10,0 cm);

^d EFFA-C: Fração clorofórmica do extrato fluido da folha obtido pelo processo A;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+) : Fraca intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFFA-A: Fração acetato de etila do extrato fluido da folha obtido pelo processo A;

ⁱ EFFA-M: Fração metanólica do extrato fluido da folha obtido pelo processo A.

Tabela 21

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído C^a obtido da folha de *C. urucurana* (fig. 87), utilizando o Sistema Cromatográfico 1.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFFC-C ^d	0,07	0,12	Ogival	Cinza	+ ^e
	0,17	0,29	Ogival	Violeta	+
	0,18	0,31	Arredondada	Verde	++ ^f
	0,22	0,37	Arredondada	Violeta	++
	0,26	0,44	Arredondada	Cinza	++
	0,33	0,56	Arredondada	Violeta	+++ ^g
	0,48	0,81	Arredondada	Violeta	+
	0,52	0,88	Arredondada	Violeta	+
	0,58	1,00	Arredondada	Violeta	+
	0,66	1,21	Arredondada	Cinza	+
	0,79	1,35	Arredondada	Violeta	++
EFFC-A ^h	-	-	-	-	-
EFFC-M ⁱ	-	-	-	-	-

^a Obtido de acordo com o processo C da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 8,8 cm);

^d EFFC-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da folha obtido pelo processo C;

^e (+): Fraca intensidade;

^f (++) : Média intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFFC-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da folha obtido pelo processo C;

ⁱ EFFC-M: Fração metanólica do extrato fluído da folha obtido pelo processo C.

Tabela 22

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do extrato fluído C^a obtido da folha de *C. urucurana* (fig. 89), utilizando o Sistema Cromatográfico 2.

Amostras	Rf ^b	Rx ^c	Forma	Cor	Intensidade
EFFC-C ^d	0,39	0,59	Arredondada	Vermelho	++ ^e
	0,46	0,69	Arredondada	Vermelho	++
	0,54	0,81	Arredondada	Vermelho	+ ^f
	0,66	0,99	Arredondada	Vermelho	++
	0,84	1,26	Arredondada	Azul	++
	0,84	1,27	Arredondada	Azul	+
	0,89	1,34	Arredondada	Azul	+
	0,96	1,44	Arredondada	Azul	+++ ^g
	0,98	1,47	Traço	Vermelho	+++
EFFC-A ^h	0,42	0,64	Rastro	Amarelo	+++
EFFC-M ⁱ	0,19	0,29	Arredondada	Amarelo	+
	0,24	0,36	Arredondada	Amarelo	+
	0,27	0,41	Arredondada	Amarelo	+
	0,42	0,64	Arredondada	Amarelo	+
	0,58	0,87	Arredondada	Amarelo	+++
	0,64	0,97	Arredondada	Amarelo	++
	0,71	1,07	Arredondada	Amarelo	++
	0,78	1,18	Arredondada	Amarelo	+++
	0,88	1,34	Arredondada	Amarelo	+++
	0,96	1,44	Arredondada	Amarelo	+++
	0,98	1,47	Traço	Vermelho	++++

^a Obtido de acordo com o processo C da Farmacopéia Brasileira (1959);

^b Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^c Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 10,0 cm);

^d EFFC-C: Fração clorofórmica do extrato fluído da folha obtido pelo processo C;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+) : Fraca intensidade;

^g (+++) : Forte intensidade;

^h EFFC-A: Fração acetato de etila do extrato fluído da folha obtido pelo processo C;

ⁱ EFFC-M: Fração metanólica do extrato fluído da folha obtido pelo processo C.

Tabela 23

Cromatograma dos látices “in natura” e liofilizado de *C. urucurana* (fig. 85), utilizando o Sistema Cromatográfico 8. As frações foram obtidas pelo método de Stass-Otto.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
L ^c	0,73	0,84	Oval	Castanha	+++ ^d
LL ^e	0,73	0,84	Oval	Castanha	+++

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 13,0 cm);

^c L: Látex “in natura”

^d (+++): Forte intensidade;

^e LL: Látex liofilizado.

Tabela 24

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex “in natura” de *C. urucurana* (fig. 84), utilizando o Sistema Cromatográfico 6.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECL ^c	0,06	0,09	Arredondada	Laranja	+ ^d
	0,13	0,18	Arredondada	Violeta	+
	0,18	0,25	Arredondada	Roxo	+
	0,21	0,29	Arredondada	Laranja	++ ^e
	0,27	0,37	Arredondada	Cinza	++
	0,33	0,45	Ogival	Violeta	++
	0,38	0,51	Arredondada	Laranja	++
	0,42	0,58	Arredondada	Verde	++
	0,48	0,65	Arredondada	Violeta	++
	0,73	1,00	Oval	Violeta	+++ ^f
EAL ^g	0,12	0,16	Arredondada	Violeta	+
	0,19	0,26	Arredondada	Cinza	+
	0,28	0,38	Arredondada	Violeta	+
	0,73	1,00	Oval	Violeta	+
EML ^h	0,22	0,30	Arredondada	Violeta	+
	0,49	0,67	Arredondada	Violeta	+
	0,80	1,09	Oval	Violeta	+

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 11,0 cm);

^c ECL: Extrato clorofórmico do látex;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+++): Forte intensidade;

^g EAL: Extrato acetato de etila do látex;

^h EML: Extrato metanólico do látex.

Tabela 25

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex “in natura” de *C. urucurana* (fig. 86), utilizando o Sistema Cromatográfico 7.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECL ^c	0,05	0,08	Arredondada	Violeta	+ ^d
	0,06	0,10	Arredondada	Roxo	+
	0,09	0,14	Arredondada	Laranja	++ ^e
	0,12	0,18	Arredondada	Roxo	++
	0,16	0,25	Arredondada	Verde	++
	0,19	0,30	Arredondada	Roxo	+
	0,22	0,34	Arredondada	Violeta	++
	0,24	0,38	Ogival	Roxo	+
	0,28	0,44	Arredondada	Laranja	+
	0,32	0,51	Arredondada	Violeta	+
	0,5	0,78	Arredondada	Violeta	++
	0,68	1,08	Arredondada	Violeta	++
	0,76	1,20	Oval	Violeta	+++ ^f
EAL ^g	0,13	0,08	Arredondada	Roxo	+
	0,11	0,17	Arredondada	Roxo	+
	0,22	0,35	Arredondada	Violeta	+
	0,26	0,42	Arredondada	Violeta	+
	0,40	0,64	Arredondada	Violeta	+
	0,79	1,25	Arredondada	Violeta	+
EML ^h	0,05	0,05	Arredondada	Roxo	+
	0,2	0,31	Arredondada	Violeta	++
	0,83	1,31	Arredondada	Violeta	+

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 10,0 cm);

^c ECL: Extrato clorofórmico do látex;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (++) : Média intensidade

^f (+++) : Forte intensidade;

^g EAL: Extrato acetato de etila do látex;

^h Extrato metanólico do látex;

Tabela 26

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex liofilizado de *C. urucurana* (fig. 84), utilizando o Sistema Cromatográfico 6.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECCL ^c	0,03	0,04	Arredondada	Violeta	+ ^d
	0,14	0,19	Arredondada	Roxo	+
	0,3	0,40	Arredondada	Roxo	++ ^e
	0,5	0,68	Arredondada	Violeta	++
	0,77	1,05	Oval	Violeta	+++ ^f
EALL ^g	0,14	0,2	Arredondada	Violeta	+
	0,32	0,43	Arredondada	Violeta	+
	0,82	1,11	Oval	Violeta	+++
EMLL ^h	-	-	-	-	-

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 11,0 cm);

^c ECCL: Extrato clorofórmico do látex liofilizado;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+++) : Forte intensidade;

^g EALL: Extrato acetato de etila do látex liofilizado

^h EMLL: Extrato metanólico do látex liofilizado.

Tabela 27

Cromatograma das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica do látex liofilizado de *C. urucurana* (fig. 86), utilizando o Sistema Cromatográfico 7.

Amostras	Rf ^a	Rx ^b	Forma	Cor	Intensidade
ECLL ^c	0,06	0,10	Arredondada	Roxo	+ ^d
	0,11	0,17	Arredondada	Violeta	++ ^e
	0,16	0,26	Arredondada	Roxo	+
	0,45	0,71	Arredondada	Violeta	+
	0,70	1,10	Arredondada	Violeta	++
	0,82	1,30	Oval	Violeta	+++ ^f
EALL ^g	0,03	0,05	Arredondada	Violeta	+
	0,1	0,15	Arredondada	Roxo	+
	0,83	1,31	Oval	Violeta	++
EMLL ^h					

^a Rf: Distância de migração da substância/ distância percorrida pela fase móvel;

^b Rx: Distância de migração da subst./ distância percorrida pelo padrão (Sudam III, 9,5 cm);

^c ECLL: Extrato clorofórmico do látex liofilizado;

^d (+): Fraca intensidade;

^e (++) : Média intensidade;

^f (+++) : Forte intensidade;

^g EALL: Extrato acetato de etila do látex liofilizado;

^h EMLL: Extrato metanólico do látex liofilizado.

5.2.3- Extração, Isolamento e Identificação

5.2.3.1- Substância f₄. A substância extraída e isolada do látex foi analisada por diversas técnicas de I.V. e R.M.N. de ¹H, COSY, ¹³C, DEPT 135, HETCOR e HMBC, para a elucidação da estrutura. O espectro na região do infravermelho (I.V) (fig. 91), em pastilha de KBr, apresentou as seguintes absorções em valores aproximados:

- **I.V. (KBr, cm⁻¹):** 2936; 2850; 1738; 1599, 1471, 1439, 1292, 975 e 770-713.

Os espectros de ressonância magnética nuclear protônica (RMN ¹H) (fig. 92) e de carbono 13 (RMN ¹³C) (fig. 93), em clorofórmio deuterado (CDCl₃), a 300 MHz, apresentaram os seguintes deslocamentos químicos:

- **R.M.N. ¹H (CDCl₃, ppm):** 7,96 (d, J_{4,6} = 8,7 Hz, 1H_{arom.}); 7,08 (d, J_{4,6} = 8,7 Hz, 1H_{arom.}); 7,05 (s, 1H_{arom.}); 3,88 (s, OCH₃, 6H); 3,30-3,25 (m, CH₂, 2H); 2,45-2,38 (m, CH₂, 2H) e 2,15 (s, CH₃, 6H).
- **R.M.N. ¹³C (CDCl₃, ppm):** 161,71; 158,71; 157,70; 151,20; 150,91; 144,38; 137,88; 126,89; 119,14; 116,53; 113,62; 111,57; 109,22; 60,27; 56,58; 56,48; 45,24 e 33,03.

As figs. 94, 95 e 96 representam respectivamente os espectros de HMBC, HETCOR e DEPT 135° da substância f₄.

Figura 93

Espectro de RMN ^{13}C da substância f_4 , em CDCl_3 , a 75,5 MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência interna.

Figura 94

Espectro de RMN-HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity) da substância f_4 , em $CDCl_3$, a 300 MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência interna.

Figura 95

Espectro de RMN-HETCOR (Heterocorrelation between ^1H e ^{13}C spectra) da substância f_4 , em CDCl_3 , a 300 MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência interna.

Figura 96

Espectro de RMN-DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) da substância f_4 , em $CDCl_3$, a 75,5 MHz, utilizando TMS/ CCl_4 como referência interna.

5.3- Farmacologia

5.3.1- Atividade Cicatrizante

5.3.1.1- Especialidades cicatrizantes “A”, “B”, “C” e “D”. Os resultados obtidos no estudo da atividade cicatrizante destas especialidades farmacêuticas estão expressos nas tabelas 28 e 29.

Tabela 28

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio “controle-1”, observadas no processo de cicatrização promovido pelas especialidades farmacêuticas “A”, “B”, “C” e “D”.

Medida das feridas (mm ²)*					
Período	Controle	“A”	“C”	“D”	“B”
2° dia	11,57 ± 1,26	11,93 ± 0,90	12,12 ± 0,89	14,00 ± 2,10	12,86 ± 3,78
4° dia	9,69 ± 1,06	11,00 ± 1,18	11,01 ± 1,27	12,80 ± 2,69	10,98 ± 3,62
6° dia	6,71 ± 0,84	9,59 ± 1,93	9,11 ± 1,18	12,28 ± 2,21 ^a	10,74 ± 1,69
8° dia	5,50 ± 0,64	8,23 ± 2,71	8,70 ± 1,04	10,87 ± 2,90	9,07 ± 3,80
10° dia	2,87 ± 0,41	3,65 ± 0,44	3,46 ± 0,50	4,55 ± 0,99	5,35 ± 2,87
12° dia	1,87 ± 0,23	2,08 ± 0,53	2,09 ± 0,70	2,52 ± 0,96	4,00 ± 2,35

“A”: acetato de clostebol e sulfato de neomicina;

“B”: colagenase e cloranfenicol;

“C”: sulfato de neomicina, bacitracina zíncica, L-cisteína, ácido aminoacético e DL-treonina;

“D”: sulfato de neomicina e bacitracina zíncica.

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (água) (ANOVA-Tukey, P<0,05)

Tabela 29

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio “controle-2”, observadas no processo de cicatrização promovido pelas especialidades farmacêuticas “A” e “C”.

Medida das feridas (mm ²)*			
Período	Controle	“A”	“C”
2° dia	17,93 ± 2,96	16,64 ± 0,72	19,07 ± 1,49
4° dia	14,41 ± 1,83	16,57 ± 3,44	16,46 ± 0,87 ^a
6° dia	11,12 ± 4,12	12,04 ± 0,99	11,01 ± 1,09
8° dia	4,81 ± 1,559	6,37 ± 1,03	4,76 ± 0,89
10° dia	2,28 ± 0,18	3,20 ± 0,79	2,14 ± 0,80
12° dia	1,89 ± 0,64	2,33 ± 0,44	1,68 ± 0,76
14° dia	0,79 ± 0,39	1,30 ± 0,80	1,16 ± 0,96

“A”: acetato de clostebol e sulfato de neomicina;

“C”: sulfato de neomicina, bacitracina zíncica, L-cisteína, ácido aminoacético e DL-treonina;

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (água) (ANOVA-Tukey, P<0,05)

5.3.1.2- *Sedum praealtum* (bálsamo) e *Symphytum officinale* (confrei). Os resultados obtidos no estudo da atividade cicatrizante do bálsamo e do confrei estão expressos na tabela 30.

Tabela 30

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio “controle-3”, observadas no processo de cicatrização promovido pelas espécies *S. praealtum* (bálsamo) e *S.officinale* (confrei).

Medida das feridas (mm ²)*			
Período	Controle	Confrei	Bálsamo
2° dia	7,61 ± 2,11	6,07 ± 1,31	5,99 ± 1,71
4° dia	6,41 ± 1,79	5,77 ± 1,43	5,75 ± 2,22
6° dia	5,81 ± 1,47	4,50 ± 0,84	4,41 ± 1,72
8° dia	2,82 ± 1,13	2,39 ± 1,07	2,00 ± 0,89
10° dia	1,84 ± 0,65	1,28 ± 0,55	1,50 ± 0,90
12° dia	1,00 ± 0,53	0,84 ± 0,60	1,01 ± 0,69
14° dia	0,69 ± 0,44	0,63 ± 0,93	0,52 ± 0,71

* Cada valor representa a média ± desvio padrão

5.3.1.3- *Croton urucurana* (sangra d'água). Os resultados obtidos no estudo da atividade cicatrizante estão representados nas tabelas 31 a 35 e nas figuras 97 a 108.

Tabela 31

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio “*Croton-1*”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie *C. urucurana*.

Medida das feridas (mm ²)*		
Período	Controle	Látex
5° dia	9,05 ± 1,66	12,61 ± 2,53 ^a
7° dia	4,12 ± 0,69	9,32 ± 2,92 ^a
9° dia	2,21 ± 0,84	6,63 ± 2,19 ^a
12° dia	0,51 ± 0,35	3,53 ± 0,93 ^a
14° dia	0,40 ± 0,04	1,14 ± 0,00 ^b

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (água) (ANOVA-Tukey, P<0,05);

^b Não foi possível calcular o desvio padrão porque apresentou apenas um valor.

Tabela 32

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio “*Croton-2*”, observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie *C. urucurana*.

Medida das feridas (mm ²)*			
Período	Controle	Látex	Liofilizado
5° dia	7,49 ± 2,30	10,18 ± 1,93 ^a	8,28 ± 1,38 ^b
7° dia	2,29 ± 0,56	9,02 ± 2,97 ^a	5,86 ± 2,46 ^{a,b}
14° dia	0,57 ± 0,25	3,76 ± 4,05	1,77 ± 0,76

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (água) (ANOVA-Tukey, P<0,05);

^b Significativamente diferente do látex (ANOVA-Tukey, P<0,05).

Tabela 33

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio "Croton-3", observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie *C. urucurana*.

Medida das feridas (mm ²)*			
Período	Controle	Látex	Liofilizado
3° dia	7,55 ± 1,96	8,72 ± 2,21	8,09 ± 1,14
6° dia	3,87 ± 1,81	7,54 ± 2,44 ^a	6,06 ± 1,66 ^a
14° dia	0,16 ± 0,25	1,28 ± 0,64 ^a	0,62 ± 0,55 ^b

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (água) (ANOVA-Tukey, P<0,05);

^b Significativamente diferente do látex (ANOVA-Tukey, P<0,05).

Tabela 34

Valores fornecidos pelo programa SigmaScan Pro[®], para a análise das feridas do grupo ensaio "Croton-4", observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie *C. urucurana*.

Medida das feridas (mm ²)*			
Período	Controle	Látex	Liofilizado
2° dia	10,87 ± 2,59	9,92 ± 1,35	11,38 ± 1,39
4° dia	9,44 ± 1,83	9,30 ± 2,61	9,00 ± 3,73
6° dia	4,14 ± 1,32	3,85 ± 1,13	4,40 ± 0,40
8° dia	2,81 ± 0,72	2,83 ± 0,93	3,08 ± 0,68
10° dia	1,26 ± 0,48	1,81 ± 0,49	1,94 ± 0,30
12° dia	0,48 ± 0,28	1,14 ± 0,31	0,58 ± 0,34
14° dia	0,19 ± 0,28	0,21 ± 0,30	0,00 ± 0,00

* Cada valor representa a média ± desvio padrão

Tabela 35

Valores fornecidos pelo Mini Mop® para análise das feridas do grupo ensaio "Croton-5", observadas no processo de cicatrização promovido pela espécie *C. urucurana*.

Medida das feridas (mm ²)*						
Período (dia)	Grupos					
	Controle (água)	Controle (gel)	Látex	Liofilizado	Gel + Látex	Gel + Liofilizado
5º	8,40 ± 2,51	8,33 ± 1,84	11,47 ± 1,87 ^{a,b}	9,36 ± 1,69	9,60 ± 2,49	9,38 ± 2,24
7º	2,14 ± 0,71	4,21 ± 1,98	10,08 ± 3,20 ^{a,b}	6,99 ± 3,16 ^{a,b}	9,23 ± 2,41 ^{a,b}	6,87 ± 1,98 ^a
14º	0,41 ± 0,18	0,08 ± 0,13	3,69 ± 4,17 ^{a,b}	1,66 ± 0,90	1,45 ± 0,84	0,57 ± 0,73 ^d

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (água) (ANOVA-Tukey, P<0,05);

^b Significativamente diferente do controle (gel) (ANOVA-Tukey, P<0,05);

^c Significativamente diferente do gel com látex (ANO Heteronuclear Multiple Bond Connectivity VA-Tukey, P<0,05);

^d Significativamente diferente do látex (ANOVA-Tukey, P<0,05).

5.3.1.4- Análise Histológica. No ensaio de atividade cicatrizante da espécie *C. urucurana*, sete dias após a lesão, as feridas nos animais controle (água) ainda não se mostravam completamente cicatrizadas. A análise histológica, realizada apenas no grupo ensaio **Croton- 5**, mostrou que embora tenha havido crescimento do tecido de cicatrização epitelial e conjuntivo, uma região significativa ainda estava fechada apenas pela formação da crosta. Na crosta, formada por uma massa amorfa de composição heterogênea, leucócitos, principalmente neutrófilos, podiam ser observados. O tecido epitelial que revestia as bordas da ferida era mais delgado do que o das regiões adjacentes à lesão e não apresentava especializações como pêlos ou glândulas anexas sudoríparas e sebáceas. O epitélio neoformado apresentava poucas camadas e na sua região mais próxima ao centro da ferida apresentava forma cuneiforme e se interpunha entre a crosta e o tecido de granulação subjacente.

Na região dérmica um típico tecido de granulação podia ser evidenciado, caracterizado por um considerável aumento no número de

fibroblastos, macrófagos, e vasos sangüíneos. Os fibroblastos mostraram-se hipertrofiados, fusiformes e com citoplasma basófilo. Macrófagos de citoplasma vacuolizado também foram comuns. Os vasos sangüíneos, representados principalmente por capilares e vênulas pós-capilares de calibre bastante estreito apresentavam-se em grande quantidade e exibiam trajeto perpendicular e tortuoso em direção à superfície da pele. De modo geral, nestes animais também foi encontrado infiltrado leucocitário nas regiões mais profundas da derme, onde polimorfonucleares eram comuns (fig. 97).

Não foram evidenciados sinais de edema e o tecido conjuntivo mostrou-se denso, muito possivelmente pela formação de fibras colágenas.

Aos 14 dias após a lesão, a ferida ainda se apresentava aberta, no entanto, a área aberta, ocupada pela crosta, era sensivelmente menor.

Nestes experimentos, a análise histológica mostrou características semelhantes às observadas ao 7 dias de lesão no que diz respeito aos tecidos epiteliais e conjuntivos: o epitélio de revestimento era bastante delgado nos locais em que a ferida foi recoberta e não apresentava pêlos ou glândulas associadas; o tecido de granulação ainda estava presente, sendo caracterizado por uma maior população de fibroblastos hipertrofiados e vasos no local; persiste a presença de um infiltrado leucocitário na derme (fig. 98).

Assim como nos controles, durante o período estudado não houve cicatrização total das feridas dos animais tratados com látex. Durante o processo de cicatrização as características histológicas foram muito semelhantes às observadas no controle salvo pequenas variações que serão expostas a seguir (figs. 101, 102):

- ausência de infiltrado leucocitário de proporções significativas;
- neoformação de vasos mais expressiva no 7º dia após a lesão;
- aparente colapsamento dos vasos do tecido de granulação aos 14 dias após a lesão;

- presença de fibroblastos e fibras colágenas de aspecto normal no tecido conjuntivo da derme, isto é, fibroblastos não tão hipertrofiados e fibras colágenas mais densas e organizadas como em um tecido normal;

As feridas tratadas com gel também mostraram-se abertas aos 14 dias após a lesão, entretanto, algumas diferenças básicas foram encontradas:

- o processo de cicatrização em progresso no tecido conjuntivo não apresenta infiltrado leucocitário significativo e aos 7 dias após a lesão, a região imediatamente abaixo da crosta está povoada principalmente por fibroblastos hipertrofiados e aparentemente em estado ativo. Este aumento na quantidade de fibroblastos leva a um aumento na densidade de células nesta região bem evidenciada nos cortes de parafina (figs. 99, 100) e também pode ser evidenciada aos 14 dias após a lesão. O processo de neoformação de vasos ainda é evidente após 14 dias de reparo.

Quanto ao liofilizado, assim como os ratos tratados com gel, embora as feridas ainda estivessem abertas 14 dias após a lesão, o processo de cicatrização também não apresentou infiltrado leucocitário significativo, o tecido de granulação persistia após 14 dias de reparo e o aumento de celularidade nas regiões imediatamente abaixo da ferida foram evidentes (figs. 103, 104).

Os resultados obtidos do gel incorporado com látex são semelhantes aos observados com gel e latex individualmente. O tecido de granulação mostrou aumento na densidade de fibroblastos hipertrofiados abaixo da ferida. As demais características foram similares (figs. 105, 106).

Com o tratamento do gel incorporado de látex liofilizado, as feridas mostraram-se completamente fechadas aos 14 dias após a lesão. Quando analisadas ao microscópio de luz estas regiões mostraram, assim como nos outros tratamentos experimentais, a presença de um tecido de granulação característico, onde a região imediatamente abaixo da crosta mostrava um aumento na densidade de fibroblastos hipertrofiados, capilares e ausência de infiltrado leucocitário (figs. 109, 108).

Figuras 97 e 98

Cortes histológicos de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização. Grupo controle (água) após 7 dias (fig.97) e após 14 dias (fig.98) da lesão. Os asteriscos mostram a crosta da ferida sob a qual o tecido epitelial (E) e conjuntivo (C) estão se reorganizando. (A) tecido adiposo subcutâneo. Notar a presença da intensa vascularização (V) no tecido cicatricial. Hematoxilina-eosina, figs. 97, 64x; 98, 160x.

Figuras 99 e 100

Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização. Grupo controle (gel) com 7 dias. Os asteriscos mostram a crosta da ferida ou de inúmeras células mortas que se acumulam. Abaixo da crosta notar a presença de vasos (setas) no tecido conjuntivo (C) e a grande quantidade de fibroblastos. Hematoxilina-eosina, fig. 99, 160x; fig. 100, 64x.

Figuras 101 e 102

Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização. Grupo tratado (látex) com 7 dias (fig.101) e 14 dias (fig.102) após a lesão. Notar a presença de tecido epitelial (E) abaixo da crosta (*) na amostra colhida 14 dias após a lesão e a intensa e orientada vascularização (setas) nas fases iniciais (fig.102). Hematoxilina-eosina, figs. 101/102, 160x.

Figuras 103 e 104

Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização. Grupo tratado (látex liofilizado) com 7 dias (fig.103) e 14 dias após a lesão (fig.104). Na figura 103 notar a presença do epitélio (E) abaixo da crosta (*). O tecido conjuntivo (C) de cicatrização apresenta aspecto normal sem infiltrado inflamatório. Observar na figura 104 a vascularização (setas) do tecido de granulação. Hematoxilina-eosina, figs. 103, 160x; 104, 320x.

Figuras 107 e 108

Corte histológico de pele de ratos Wistar em processo de cicatrização. Grupo tratado (gel com látex liofilizado) com 7 dias (fig.107) e 14 dias (fig.108) após a lesão. Notar o tecido epitelial (E) avançando nas bordas da ferida (setas), abaixo da crosta (*) e o tecido conjuntivo (C) bastante vascularizado. Hematoxilina-eosina, figs. 107, 64x; 108, 160x.

4.3.2- Atividade antiúlcera gástrica - Modelo agudo

Os resultados dos ensaios da Atividade Antiúlcera Gástrica – Modelo Agudo, estão expressos na Tabela 36. Observou-se grande quantidade de látex no estômago com formação de uma camada sobre a mucosa do estomago representada nas figuras 109, 110. Estatística e macroscopicamente a diferença entre os animais controle e tratados foi significativa.

Tabela 36

Efeito da administração oral do látex de *C. urucurana*, na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por etanol e ácido clorídrico em ratos Wistar.

Tratamento	Dose (ml/kg)	Número de ulcerações*		
		Nível I	Nível II	Nível III
Controle (água)	1/100	4,66 ± 3,39	4,00 ± 2,34	4,77 ± 6,24
Látex	1/100	0,60 ± 1,07 ^a	0,60 ± 0,69 ^a	0,10 ± 0,31 ^a

* Cada valor representa a média ± desvio padrão;

^a Significativamente diferente do controle (teste t de Student, P<0,05)

4.3.3- Toxicidade Subcrônica

Os animais tratados com a dose de 1 mL/100 g começaram a entrar em óbito a partir do 4º dia. No início era possível observar que certos animais apresentavam-se quietos, com pouco motilidade e piloereção. Com a continuidade do ensaio apareceram soluços, dificuldade na respiração e os olhos começaram a se fechar. A morte de todos os animais tratados ocorreu por insuficiência respiratória aguda num período de 15 dias.

A análise macroscópica do estômago, rins, baço e fígado apresentou resultados normais. O pulmão dos animais tratados estavam vermelhos em relação ao grupo controle.

Figura 109

Efeito da administração oral de látex de *C. urucurana*, na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%: grupos controle e tratado.

Figura 110

Efeito da administração oral de látex de *C. urucurana*, na incidência de lesões gástricas agudas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%: película formada sobre a mucosa gástrica..

CAPÍTULO 6

DISCUSSÃO

-
- 6.1- Botânica
 - 6.2- Química
 - 6.3- Farmacologia
-

Quando firmou-se o propósito de estudar plantas com ação cicatrizante e optou-se pela espécie *C. urucurana*, era ignorada a existência de tantos trabalhos com o gênero *Croton*. Realizado o levantamento bibliográfico, deparou-se com enorme número de princípios ativos isolados, entre eles a taspina, um alcalóide de ação cicatrizante comprovada. Ensaio farmacológicos e toxicológicos determinaram e confirmaram muitas ações e usos populares deste gênero. Durante a pesquisa bibliográfica, realizada principalmente através do Chemical Abstracts, Biological Abstracts e internet, encontraram-se pouquíssimas referências relativas à espécie *C. urucurana*.

Paralelamente à pesquisa sobre o gênero *Croton*, realizou-se outro levantamento, procurando situar os fitoterápicos no final do milênio. Problemas foram encontrados e soluções apontadas no decorrer da introdução. A necessidade de estudos sobre o controle de qualidade, as ações farmacológica e toxicológica, a dosagem e a identificação e o isolamento de princípios ativos, juntamente com a legislação e fiscalização eficientes, são primordiais para o uso correto e seguro dos fitoterápicos. Assim haverá maior credibilidade e prescrição entre a classe médica.

O estudo da literatura sobre o gênero *Croton* e a situação da fitoterapia, orientaram o trabalho que deveria ser desenvolvido com a espécie. E para isto os objetivos foram traçados visando como resultado um fitoterápico com as qualidades acima discriminadas.

6.1- Botânica

A espécie *C. urucurana*, conhecida como “sangra d’água”, é uma árvore de até 14 metros de altura, habita regiões bem úmidas, geralmente próximas a represas, rios e ribeirões. Sua casca exsuda o látex conhecido mundialmente como “Sangre de drago” e utilizado como cicatrizante. A população também faz uso do látex, da casca e da folha, sendo este o motivo que nos levou a fazer o estudo farmacobotânico destas drogas.

Na caracterização macroscópica da casca realizada por Rodriguez e O’Donell (1944), é descrita a peculiaridade de se apresentar enrolada, de ritidoma delgado e região parenquimática externa clorofilada. No resultado apresentado a casca é enrolada somente nos casos em que a droga aparece em fragmentos maiores. O ritidoma e a região parenquimática externa clorofilada não foram observados. As manchas brancas que o autor relata devem ser fungos ou líquens que habitam a casca e devem ser retirados por mondagem.

Na caracterização macroscópica da folha algumas características destacam-se devido a suas particularidades como o contorno cordiforme, a nervação peninérvea, a face inferior prateada, o pecíolo longo e a sensação de aspereza quanto ao tato, devido à presença de tricomas. Sob a forma de droga, apresenta-se amarrotada, friável, com odor característico. A diferença entre as duas faces é menor nas folhas transformadas em droga.

Para a caracterização microscópica da casca, é necessário considerar quatro regiões: floema interno, floema externo, pseudocórtex e periderme. Na literatura encontra-se uma enorme variação, nos termos utilizados para o estudo da anatomia da casca. Para a descrição da casca de *C. urucurana*, seguiu-se o trabalho de Richter *et al.* (1996), embora não tenham sido utilizados os termos colapsado e não-colapsado para o floema.

Isto se deve à dificuldade de precisão do local no qual termina o floema condutor (ativo) e inicia-se o floema não-condutor (inativo). A análise mostrou algumas particularidades como a presença de grande quantidade de cristais prismáticos e drusas nas amostras analisadas. As esclereídes e células com compostos fenólicos apresentam representatividade na diagnose.

Outra evidência de destaque são os laticíferos, células ou conjunto de células altamente especializadas responsáveis pela secreção, condução e armazenamento do látex, conceituado como suspensão ou emulsão leitosa contendo carboidratos, ácidos, sais, alcalóides, esteróides, lipídeos, taninos, mucilagens, terpenos, cânfora, borracha $[(C_5H_8)_n]$, proteínas, vitaminas, cristais, grãos-de-amido e protozoários (Mauseth, 1988; Cutter, 1983; Fahn, 1982). Os laticíferos encontrados em *C. urucurana* são do tipo não-articulado. Os resultados obtidos por Rudall (1987), mostram a presença destes laticíferos em *C. panamensis* que, em secção transversal e longitudinal, são idênticos àqueles encontrados em *C. urucurana*. As mesmas considerações podem ser feitas em relação a outro trabalho de Rudall (1989), onde estudou os laticíferos no cambio vascular e no lenho de várias espécies de *Croton spp.*, confirmando a classificação de laticíferos não-articulados.

Segundo Metcalfe e Chalk (1979) os laticíferos estão presentes em 12.500 espécies agrupadas em 900 gêneros. A função do látex está relacionada com o valor nutricional, reserva de material, síntese de metabólitos e sistema de secreção (Fahn, 1982). Sua importância econômica e terapêutica pode ser representada pela borracha e pelo ópio. Os laticíferos são multinucleados, possuem paredes primárias não-lignificadas de espessura variável, sendo que o látex (material vacuolar) é envolvido pelo protoplasma e suas organelas, embora não ocorra demarcação nítida entre citoplasma e vacúolo (Esau, 1976). Existem dois tipos de laticíferos:

- **Articulados (compostos):** consistem de fileiras longitudinais de células sendo que as paredes transversais de cada uma desintegram-se inteiramente ou parcialmente;
- **não-articulados (simples):** originam-se de células únicas que através de crescimento contínuo, desenvolvem-se em estruturas longas ramificadas ou não. São células isoladas no embrião que acompanham o crescimento da planta, penetrando nos tecidos recém-formados através dos meristemas apicais.

A caracterização microscópica da folha apresentou resultados semelhantes a outras espécies encontradas na literatura. Roth (1992) descreve o mesofilo de *Croton rhamnifolius* apresentando uma camada de parênquima paliádico e enormes drusas. No parênquima lacunoso também encontram-se drusas, mas de menor dimensão. A autora chama atenção para duas características do gênero *Croton*:

- a) maior quantidade de estômatos na epiderme abaxial;
- b) tricomas estelares nas duas epidermes, sendo em maior número na epiderme abaxial.

Metcalfe e Chalk (1979) descrevem a presença de tricomas estelares (em forma de estrela) em *Croton glandulosus* e *Croton niveus*. Os tricomas descritos na espécie *C. niveus* são muito semelhantes aos encontrados em *C. urucurana*.

Na análise do pó obtido da casca ressaltam-se os elementos histológicos mais comuns: cristais de oxalato de cálcio, esclereídes e tecidos parenquimático e floemático. A droga apresentou coloração castanha, odor aromático e sabor adstringente. Estas características também devem ser consideradas na análise da droga.

O pó da folha apresentou em sua análise grande quantidade de tricomas estelares, sendo esta sua principal característica. Sua coloração é verde escura e sabor levemente adstringente.

6.2- Química

A triagem fitoquímica veio confirmar os grupos químicos encontrados no levantamento sobre o gênero *Croton*. Os alcalóides identificados por reativos de Bertrand, Bouchardat, Dragendorff e Mayer, também são encontrados e isolados em outras espécies (Farnsworth *et al.*, 1969; Chambers, 1966; Bulhões *et al.*, 1976, 1976a; Chiampeta *et al.*, 1993; Prata *et al.*, 1993; Bettolo & Scarpatti, 1979; Stuart *et al.*, 1966, 1968, 1969, 1970, 1973; Stuart *et al.* 1967a; Perdue *et al.*, 1979; Vaisberg *et al.*, 1989; Carlín *et al.*, 1996; Haynes & Stuart, 1963a, 1963b, 1965, 1966; Haynes *et al.*, 1968; Stuart & Woo-Ming, 1969; Barton *et al.*, 1967; Haynes *et al.*, 1967; Snatzke & Wollenberg, 1966, Baldwin *et al.*, 1967; Ramirez, 1965; Barnes & Soeiro, 1981; Bhakumi & Dhar, 1968; Bhakumi *et al.*, 1979, 1970, 1971; Casagrande *et al.*, 1975).

Os esteróides, identificados pela reação de Liebermann-Burchard, também aparecem em muitas referências (Chatteerjee *et al.*, 1977; Banerji *et al.*, 1988; Siems *et al.*, 1992; Hernandez *et al.*, 1992; Cai *et al.*, 1993a; Addae-Mensah *et al.*, 1989; Rao *et al.*, 1969; Bhakumi *et al.*, 1971).

Farnsworth *et al.* (1969) relatam a presença de flavonóides em muitas espécies. Em *C. urucurana*, somente as folhas apresentaram resultado positivo frente à reação de Shinoda e ao cloreto de alumínio.

As reações positivas de cloreto férrico, acetato de chumbo e acetato de cobre confirmaram a presença de compostos fenólicos para casca, folha e látex. A presença de taninos foi confirmada através das reações com gelatina e sulfato de quinina. Doseamento gravimétrico através de pó de pele quantificou os taninos presentes no látex. Muitos compostos fenólicos foram isolados de outras espécies e suas ações farmacológicas foram estudadas (Farnsworth *et al.*, 1969; Aquino *et al.*, 1991; Cai *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 1994).

A formação de espuma, mais intensa na casca, evidenciou as saponinas. Sua presença em outras espécies de *Croton* é relatada por Farnsworth *et al.* (1969).

A presença do óleo essencial é evidenciada na casca através do aroma agradável que exala. A concentração de óleo essencial na folha, apesar de existente, deve ser pequena, pois a droga é praticamente inodora. Muitos trabalhos foram realizados na tentativa de elucidar a composição do óleo essencial das espécies do gênero *Croton* (Farnsworth *et al.*, 1969; Craveiro *et al.*, 1978b; Menut *et al.*, 1995; Duke, 1992; Maia *et al.*, 1996; Gottlieb *et al.*, 1981; Lemos *et al.*, 1992; Craveiro *et al.*, 1980; Magalhães *et al.*, 1998; Siqueira *et al.*, 1984; Craveiro *et al.*, 1978a; Craveiro *et al.*, 1981c; Lemos *et al.*, 1992).

A presença ou a ausência dos componentes pesquisados na triagem fitoquímica é um elemento de análise que pode vir auxiliar na diagnose da droga, embora algumas reações não apresentem especificidade suficiente (Dominguez, 1961; Farnsworth, 1966).

As determinações físico-químicas são de grande importância para a análise das drogas vegetais e de seus extratos. Os parâmetros determinados vem auxiliar em casos de adição accidental ou intencional de materias orgânicos ou inorgânicos. O teor de cinzas totais e de cinzas insolúveis pode variar devido ao acréscimo de areia (Oliveira, 1991). O valor do pH, viscosidade e densidade podem estar alterados devido ao preparo do extrato com uma quantidade menor de droga, não obedecendo à concentração 1:1 indicada na Farmacopeia Brasileira (1959) para extratos fluidos. Em nossa análise podemos notar perda por dessecação maior na casca que na folha, provavelmente por apresentar maior concentração de substâncias voláteis, como exemplo, óleo essencial. O extrato fluido da casca obtido pelo processo C (sem aquecimento) mostrou a maior perda por dessecação, provavelmente devido a menor quantidade de substâncias voláteis perdida durante o processo de extração. A quantidade de cinzas totais foi maior na casca que na folha, provavelmente pela grande

quantidade de cristais de oxalato de cálcio. O pH do extrato fluido da casca extraído pelo processo C foi o maior, apesar de apresentar as menores viscosidade e densidade. Com relação aos parâmetros físico-químicos, somente as substâncias voláteis apresentou diferença, indicando uma possível diferença nos processos de extração da casca, alterando a concentração destas substâncias.

Para a determinação do perfil cromatográfico da folha, da casca e dos extratos fluidos obtidos destas drogas, utilizamos a extração com clorofórmio, acetato de etila e metanol, procurando separar substâncias químicas de diferentes polaridades (Dominguez, 1961). Cada solvente apresenta um perfil para droga ou extrato analisado, sendo o suficiente para caracterizá-la. Muitos foram os sistemas cromatográficos pesquisados e entre eles, oito apresentaram os melhores perfis (tabela 7).

Para a casca, três sistemas cromatográficos foram determinados. O sistema cromatográfico 5, utilizando como fase móvel o clorofórmio, apresentou o mesmo perfil cromatográfico para o extrato clorofórmico e acetato de etila, caracterizado principalmente por três manchas visíveis no UV₃₆₆, sendo a primeira, de cor laranja e duas, de cor azul fluorescente (fig. 87). O sistema cromatográfico 3 apresentou boa separação das manchas quando desenvolvido em clorofórmio e revelado com anisaldeído. O perfil do extrato clorofórmico foi semelhante ao do extrato acetato de etila. Este sistema também foi utilizado na análise das frações do extrato fluido e podemos observar que os perfis são os mesmos e que substâncias da droga também estão presentes nos extratos (fig. 88). Provavelmente não houve diferença qualitativa em relação aos processos de extração, verificado pela cromatografia em camada delgada. A presença de uma mancha laranja nos extratos clorofórmico e em acetato de etila da casca, presente também nas frações clorofórmicas dos extratos fluidos A e C da casca é bastante evidente. Esta característica também foi obtida através do sistema cromatográfico 4, utilizando tolueno:acetato de etila como fase móvel e anisaldeído como revelador. Neste sistema, as

manchas laranjas estão com maior intensidade bem mais visíveis, inclusive aparecendo nos perfis das frações acetato de etila dos extratos fluidos A e C.

Dois sistemas cromatográficos foram determinados para a padronização da folha e de seus extratos fluidos. O sistema cromatográfico 1, utilizou-se clorofórmio como fase móvel e anisaldeído como revelador. Neste sistema também foram analisados os extratos fluidos e pudemos observar que não houve diferenças entre os perfis dos extratos indicando, provavelmente, que não há diferença qualitativa no processo de extração. É possível observar substâncias da casca presentes nos extratos fluidos. É possível observar substâncias da casca presentes nos extratos fluidos. Estes dados são confirmados com o sistema cromatográfico 2, onde foi utilizado acetato de etila, ácido fórmico, ácido acético e água (100:11:11:26) como fase móvel e ácido difenilbórico como revelador e visualização em UV_{366} . Apesar dos extratos clorofórmico e acetato de etila não apresentarem um perfil muito característico, a mancha amarela em forma de rastro do extrato metanólico da casca é visível também nas frações acetato de etila dos extratos fluidos. Os perfis das frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica são idênticos.

O látex "in natura" e liofilizado foi caracterizado através de 3 sistemas cromatográficos. Através do sistema cromatográfico 8 procurou-se determinar o perfil cromatográfico de um alcalóide praticamente isolado na placa de cromatografia em camada delgada, desenvolvendo o sistema em clorofórmio:dietilamina (9:1) e Dragendorff como revelador. Escolheu-se este sistema pela facilidade de extração (Método de Stas-Otto) e pela característica e nitidez do perfil, ou seja, uma mancha castanha de alta intensidade (fig. 85). Pode-se observar que o processo de liofilização não interferiu na presença do alcalóide. Os sistemas cromatográficos 6 e 7 com clorofórmio:acetato de etila (9:3) e revelados com anisaldeído e sulfovanílico apresentaram um perfil característico para o extrato clorofórmico do látex "in natura". Embora seja possível visualizar certas

manchas presentes em todas as frações, tanto do látex “in natura” como no látex liofilizado, as concentrações são diversas.

A análise do espectro no infravermelho da substância f_4 , mostra a banda 1738cm^{-1} que corresponde ao estriamento de $\text{C}=\text{O}$, as bandas 2936cm^{-1} , 1599cm^{-1} e $770\text{--}713\text{cm}^{-1}$ são características de aromáticos e a banda 2851cm^{-1} referente ao estiramento da ligação de OCH_3 de éter aromático.

Na análise do espectro de RMN ^1H da substância f_4 , observa-se um duplete em 7,96ppm ($J_{4,6}=8,7\text{Hz}$) e 7,08ppm ($J_{4,6}=8,7\text{Hz}$) referente aos hidrogênios dos carbonos 6 e 4 do anel aromático. Os singletos apresentam deslocamentos a 7,05ppm e 3,88ppm, e são relativos ao hidrogênio ligado ao carbono 3 do anel aromático e aos seis hidrogênios dos carbonos 7 e 16 pertencentes ao grupo metoxila. O multiplete com deslocamento de 3,30-3,25ppm, está relacionado aos dois hidrogênios, que estão localizados no carbono 18 próximos do grupo dimetilamino. Em 2,45-2,38ppm aparece um multiplete, para os hidrogênios do carbono 17 com a diferença que os dois hidrogênios estão próximos do anel aromático, em relação aos hidrogênios do carbono 18. Outro multiplete em 2,15ppm devido aos seis hidrogênios do grupo dimetilamino.

Os resultados obtidos dos espectros de IV, RMN ^{13}C e ^1H da substância f_4 , comparados com aqueles obtidos na literatura expressos nas tabelas 37, 38 e 39, indicam que a substância f_4 é a *taspingina*. A presença deste alcalóide justifica a reação de Dragendorff positiva, a cor amarela da substância e o uso popular desta planta.

Tabela 37

Comparação dos valores de absorção, em cm^{-1} , relativos aos espectros na região do infravermelho da substância f_4 e referência encontrada.

Absorção (cm^{-1})		
Resultados obtidos	Itokawa <i>et al.</i> (1991b)	Talapatra <i>et al.</i> (1982)
	3010	
2936	2943	2950
2850	2848	
	2827	
	2786	
1738	1738	1725
1599	1600	1598
1471	1472	1460
1439	1439	1435
1292	1295	1282
1136	1135	1182
1088	1090	1085
975		970

Tabela 38

Principais deslocamentos químicos da substância f₄, em ppm, a partir do espectro de ressonância magnética nuclear protônica, em CDCl₃, a 300MHz, utilizando TMS/CCl₄ como referência externa.

Núcleo (H)	Deslocamentos obtidos δ (ppm)	Itokawa <i>et al.</i> (1991b)	Shamma (1971, 1972)	Talapatra <i>et al.</i> (1982)	Perdue <i>et al.</i> (1979)	Grupo	N° de H
6	7,96 (d, $J_{4,6}=8,7$ Hz)	8,09 (d)	8,14 (d)	8,21 (d)	8,25 (d)	CH	1
4	7,08 (d, $J_{4,6}=8,7$ Hz)	7,35 (d)	7,27 (d)	7,32 (d)	7,35 (d)	CH	1
3	7,05 (s)	7,22 (s)	7,19 (s)	7,19 (s)	7,20 (s)	CH	1
16, 7	3,88 (s)	4,12-4,13 (s)	4,10 (s)	4,10 (s)	4,50 (s)	OCH ₃	6
18	3,30-3,25 (m)	3,45 (m)	3,48 (m)	3,51 (m)	3,42-3,72 (m)	CH ₂	2
17	2,45-2,38 (m)	2,68 (m)	2,70 (m)	2,66 (m)	2,55-2,85 (m)	CH ₂	2
19, 20	2,15 (m)	2,44 (m)	2,40 (m)	2,39 (m)	2,45 (m)	NCH ₃	6

(d)- Dupleto; (s)- simpleto; (m)- multipeto.

Tabela 39

Principais deslocamentos químicos da substância f₄, em ppm, a partir do espectro de ressonância magnética nuclear carbono 13, em CDCl₃, a 300MHz, utilizando TMS/CCl₄ como referência externa.

Núcleo (C)	Deslocamentos obtidos δ (ppm)	Itokawa <i>et al.</i> (1991) δ (ppm)	Grupo
1	143,9	137,7	C
2	157,3	151,6	C
3	118,1	118,3	C
4	126,5	114,2	CH
5	111,8	111,3	C
6	113,2	127,2	CH
7	56,1	56,8	CH ₃
8	161,3	159,1	C
9	150,5	136,8	C
10	118,8	119,2	C
11	108,8	109,1	C
12	158,3	158,1	C
13	116,1	117,2	CH
14	137,5	143,8	C
15	150,8	151,4	C
16	56,2	46,8	CH ₃
17	32,6	32,6	CH ₂
18	59,9	60,1	CH ₂
19, 20	44,8	44,8	CH ₃

A taspina, $C_{20}H_{19}O_6N$, PM 369,373, é a 1-[2-(dimetilamino) etil]-3,8-dimetoxi [1] benzopirano [5,4,3-cde] [1] benzopirano-5,10-diona, 9, um alcalóide fenantrênico isolado primeiramente de *Leontice eversmannii* Bunge (Berberidaceae) e *Caulophyllum robustum* Maxim (Berberidaceae). Trata-se de uma base terciária opticamente inativa com uma função N,N-dimetilamino, dois grupos metoxilas e dois lactonas. A hidrólise alcalina produz um diácido, ácido taspínico, $C_{20}H_{23}O_8N$ que, por sua vez pode ser reciclado a taspina em ácido mineral. (Shamma, 1972, Dictionary of Natural Products, 1994).

A taspina ocupa uma posição única na química dos alcalóides. Provavelmente é derivada biogeneticamente da magnoflorina, um alcalóide aporfínico quartenário. A oxidação do derivado fenantrênico produz o ácido taspínico que por ciclização origina a taspina (Shamma, 1971, 1972). Em 1982 a taspina foi isolada das folhas de *Magnolia liliflora* juntamente com a (-)-magnifloenona (Talapatra *et al.*, 1982). A seguir a representação da biossíntese da taspina sugerida por Shamma (1971):

Figura 111
Biossíntese da taspina a partir da (+)-Magnoflorina.

Shamma (1972) propõe o caminho biogenético para taspina, iniciando-se pela tirosina, passando pelas fenetilaminas e aporfinas, chegando aos alcalóides fenantrênicos. Este caminho é assim representado:

Figura 112

Caminho biogenético da taspina, iniciando pela tirosina e passando pelos alcalóides fenantrênicos

6.3- Farmacologia

Perdue *et al.* (1979) estudaram a atividade antiinflamatória da taspina em ratos Wistar machos, usando como métodos o edema de pata provocado com carragenina e o granuloma induzido por “pellet” de algodão. Também foi realizado o estudo como adjuvante da indometacina na artrite induzida por inoculação de *Mycobacterium butyricum*. Os resultados demonstraram que a taspina possui atividade antiinflamatória significativa nos três modelos ensaiados, chegando-se a DE_{50} = 58 mg/kg. Paralelamente a este ensaio os autores apresentaram o estudo da toxicidade com DL_{50} = 518 mg/kg. Observaram que a DE_{50} possui pequena possibilidade de causar efeitos letais ao ratos.

Vaisberg *et al.* (1989) observaram que o princípio cicatrizante do látex “sangre de drago” de *Croton lechleri* é a taspina. Depois de extraído, isolado e identificado o alcalóide teve sua atividade e dose cicatrizante analisadas por diversos métodos: **a)** “in vivo”, realizado em ratos, medindo-se força de tensão do tecido cicatrizado originado de uma incisão de 1 cm no dorso do animal; **b)** determinação da DE_{50} ; **c)** em cultura de fibroblastos humanos, verificando a proliferação; **d)** migração de fibroblastos humanos em cultura. Os autores chegaram à conclusão que a taspina tem um efeito cicatrizante, com DE_{50} = 0,375 mg/kg, que não foi tóxica para fibroblastos humanos e não teve efeito sobre a proliferação celular. Foi responsável, entretanto, pelo aumento na migração dos fibroblastos, sendo este provavelmente o mecanismo pelo qual o “sangre de drago” acelera o processo de cicatrização. Os autores ainda avaliaram as atividades carcinogênica e promotora de tumor e observaram que em 12 meses de tratamento não houve alterações que indicassem estas atividades.

Os resultados obtidos acima motivaram a Porras-Reyes *et al.* (1993), a pesquisarem o mecanismo de ação da taspina como uma agente cicatrizante. Para isto foram realizados os ensaios: **a)** modelo de incisão

linear com tensiômetro, análise histológica e imunoistoquímica; **b)** ensaio de proliferação de fibroblastos; **c)** ensaio de incorporação de timidina; **d)** ensaio de quimiotaxia para fibroblastos; **e)** ensaio de imunofluorescência com fibronectina; **f)** ensaio de quimiotaxia para macrófagos; **f)** ensaio para neutrófilos (regeneração do radical superóxido, quimiotaxia e fagocitose. Os resultados foram anotados no 5º, 7º e 12º dias. A dose de 250 µg não mostrou modificação na tensão no 12º dia e aumentou significativamente a infiltração das células mononucleares no 5º e 7º dias mas não no 12º dia. A taspina estimulou a quimiotaxia para fibroblastos, mas não efeito específico sobre os ensaios para quimiotaxia de macrófagos, ativação de neutrófilos e proliferação de fibroblastos. A análise sugere que a taspina é promotora de fases iniciais da cicatrização de feridas.

A taspina isolada de *Croton palanostigma* apresentou-se como substância altamente citotóxica, com IC₅₀ de 0,39 µg/mL contra células KB e 0,17 µg/mL contra células V-79 (Itokawa *et al.*, 1991b).

Para o controle e validação da metodologia do estudo da atividade cicatrizante, foram utilizadas especialidades cicatrizantes "A" (acetato de clostebol e sulfato de neomicina), "B" (colagenase e cloranfenicol), "C" (sulfato de neomicina, bacitracina zíncica, L-cisteína, ácido aminoacético e DL-tronina) e "D" (sulfato de neomicina e bacitracina zíncica). Os extratos das espécies vegetais cicatrizantes *Sedum praealtum* (bálsamo) e *Symphytum officinale* (confrei) (Goldman, 1983), também foram utilizados para a avaliação do método. A atividade cicatrizante destes extratos foi confirmada pelos autores Goldman (1983) e Godman *et al.* (1983, 1985).

Foram realizados vários ensaios para verificar a resposta do método e avaliar a atividade cicatrizante do látex de *C. urucurana*. Estes ensaios (**ensaio controle-1, -2, e -3; ensaio Croton-1, -2, -3, -4, e -5**) estão representados nas tabelas 28 a 35 e figuras 113 a 120. A análise macroscópica das feridas mostra que entre os animais tratados (especialidades farmacêuticas; extratos de confrei e bálsamo; látices **in**

natura e liofilizado incorporados ou não ao gel) e o controle não houve diferença significativa. Algum significado estatístico apresentado ocorreu devido a presença da crosta sobre as feridas. Algumas observações visuais podem ser discutidas:

- as especialidades cicatrizantes, observadas nas figs. 113, 114 (tabs. 28 e 29) apresentaram um processo de cicatrização mais limpo, ou seja, a ferida não apresentou infecção ou contaminação durante o ensaio. No 12º dia as feridas tratadas com “B” tinham as maiores áreas enquanto que aquelas tratadas com “C” apresentavam as menores áreas. Dentre as especialidades testadas “A” e “C”, fig. 114 (tab.29), foram que melhor acompanharam o controle, apresentando um efeito cicatrizante melhor em relação as demais; por isso foram novamente ensaiadas;

FIGURA 113

Efeito da administração tópica das especialidades farmacêuticas “A”, “B”, “C” e “D” sobre a cicatrização de feridas.

“A”, acetato de clostebol e sulfato de neomicina;

“B”, collagenase e cloranfenicol;

“C”, sulfato de neomicina, bacitracina zíncica, L-cisteína, ácido aminoacético e DL-treonina;

“D”, sulfato de neomicina e bacitracina zíncica.

Figura 114

Efeito da administração tópica das especialidades farmacêuticas "A" e "C" sobre a cicatrização de feridas.

"A", acetato de clostebol e sulfato de neomicina;

"C", sulfato de neomicina, bacitracina zínica, L-cisteína, ácido aminoacético e DL-treonina;

- no ensaio **controle-2**, no 12º dia, "A" e "C" tinham cicatrizado mais que no ensaio **controle-1**, mesmo as incisões sendo maiores que no primeiro ensaio. Não houve diferença entre "A" e "C";
- embora a figura 115 (tab. 30) indique que não houve diferença entre o controle e os extratos de bálsamo e confrei, no 14º dia, das 10 feridas do controle, apenas 1 estava fechada; enquanto que nos grupos tratados com extratos, das 28 feridas, 7 estavam fechadas no confrei e 8 no bálsamo. Macroscopicamente houve diferença e as feridas apresentaram maior infecção quando comparadas com aquelas tratadas com as especialidades;

Figura 115

Efeito da administração tópica dos extratos de *S. officinale* (confrei) e *S. praealtum* (bálsamo), na cicatrização de feridas.

- observando as figs. 116 a 120 (tabs. 31 a 35) em momento algum o látex conseguiu cicatrizar mais rápido que o controle, mesmo quando incorporado ao gel. As feridas tratadas com látex liofilizado cicatrizaram mais rapidamente quando comparadas com as feridas tratadas com látex **in natura**;
- a crosta formada sobre a ferida, tem o papel de barreira, isolando do meio externo, impedindo infecção por microorganismos. A esta proteção pode-se somar a presença de taninos e a uma possível atividade antimicrobiana do látex.

Figura 116

Efeito da administração tópica do látex in natura, obtido de *C. urucurana*, na cicatrização de feridas.

Figura 117

Efeito da administração tópica dos látices in natura e liofilizado, obtidos de *C. urucurana*, na cicatrização de feridas.

Figura 118

Efeito da administração tópica dos látexes in natura e liofilizado, obtidos de *C. urucurana*, na cicatrização de feridas.

Figura 119

Efeito da administração tópica dos látexes in natura e liofilizado, obtidos de *C. urucurana*, na cicatrização de feridas.

Figura 120

Efeito da administração tópica dos látexes in natura, liofilizado e incorporados ao gel, obtidos de *C. urucurana*, na cicatrização de feridas.

Analizando histologicamente o resultado de todos os animais podemos chegar às seguintes observações:

- as características do tecido epitelial aparentemente semelhantes em todos os espécimes estudados, sem diferenças entre tratados e controle;
- tecido de granulação sempre presente nos controles e nos tratamentos experimentais, no entanto, nos tratados de modo geral houve aumento na densidade de fibroblastos na região imediatamente subjacente à crosta da ferida. Não foram observadas figuras de mitose destes tipos celulares, sugerindo que o aumento possa ser talvez proveniente de uma maior migração destas células para esta região (o que corrobora trabalhos realizados por Reyes *et alii*, 1993 que encontrou evidências *in vitro* de que taspina pode agir como um fator quimiotático para fibroblastos);
- fibroblastos presentes apresentaram características de células metabolicamente ativas. Isto pode indicar uma maior produção de matriz

extracelular e fibras colágenas, o que pode inferir uma maior resistência à ferida;

- embora leucócitos tenham sido encontrados no tecido de granulação, não se observou a formação de um infiltrado de proporções significativas como a observada nos controles; talvez a presença de fibroblastos ativos nas imediações da ferida muito precocemente contribua para o isolamento da crosta do tecido subjacente e minimize o chamamento de leucócitos para a área.
- apenas a presença de gel + liofilizado diminuiu significativamente o tempo de cicatrização e fechamento da ferida; talvez este seja a melhor forma de potencializar o efeito e dispersão do produto nas feridas;
- embora os outros tratamentos não diminuíssem o tempo de fechamento das feridas, as modificações histológicas sugerem um efeito local.

Não houve diferença significativa entre os tamanhos das feridas dos animais controle e tratados. No modelo utilizado, a ação cicatrizante somente deveria ser observada após o 10º dia, quando é iniciada a fase proliferativa, com a migração dos fibroblastos e fibras colágenas (Wyngaarden, 1993). No experimento realizado, esta migração é anotada no 7º dia, através da análise histológica, indicando a aceleração do processo de cicatrização. Em relação à taspina, na literatura, a migração é relatada no 5º e 7º dias (Porras-Reys, 1993).

A associação antimicrobiana com cicatrizantes nas especialidades farmacêuticas (vide aquelas utilizadas no trabalho), comprovada no levantamento bibliográfico, é geralmente utilizada. Esta associação vem auxiliar na justificativa da utilização da espécie como cicatrizante. As ações antimicrobiana e analgésica verificadas por Peres *et al.* (1997, 1998), associadas as presenças de taninos e da crosta (casca) formada devido ao endurecimento do látex sobre a ferida, impedindo o contato com o meio externo, vão resultar na diminuindo da infecção e favorecimento da cicatrização, além de sua ação antimicrobiana, evitando a ação dos microorganismos no local.

Os resultados do estudo da atividade antiúlcera gástrica, representados na fig. 121 (tab. 36), mostram que a diferença entre os animais controle e tratados é significativa. De acordo com a observação macroscópica da mucosa estomacal, demonstram que não houve absorção total do látex. Ocorreu a formação de uma película de látex (figs. 109, 110), que possivelmente possa agir como uma camada protetora. Esta película pode ser uma proteção mecânica, impedindo o contato do ácido gástrico com a mucosa e assim, evitando a formação de lesões. A presença de taninos também indica a possibilidade de ação protetora sobre a mucosa gástrica, devido à complexação com as proteínas (Bacchi, 1988). O látex *in natura* apresentou atividade antiúlcera.

A propriedade antiúlcera de compostos polifenólicos é motivo de inúmeras pesquisas. Muitos trabalhos relatam os flavonóides (flavonas, flavanonas, auronas e chalconas) exercendo efeitos protetores contra lesões do estômago induzidas experimentalmente. Outros compostos polifenólicos (ácido tânico e ácido elágico) são capazes de inibir a bomba de prótons presente nas células parietais e participam na proteção do estômago contra agentes ulcerogênicos (Gharzouli *et al.*, 1999).

Figura 121

Efeito da administração oral do látex de *C. urucurana*, utilizando dose de 1 mL/100g de peso por animal, na incidência de lesões gástricas induzidas por solução 0,3M de HCl em etanol a 60%.

Gharzouli *et al.* (1999) realizaram estudos da ação dos extratos aquosos de *Quercus ilex*, *Punica granatum* e *Artemisia herba-alba*, sobre úlcera gástrica induzida por etanol. A administração oral destes extratos reduziu significativamente as lesões gástricas (47,7%-76%). Os autores concluem que a habilidade de proteger o estômago é devido a participação do polifenólicos oligoméricos e monoméricos na formação da barreira estomacal. Estes compostos tem a propriedade de inibir a bomba de próton, combatendo radicais livres, estimulando o efeito sobre prostaglandinas E_2 e secreção de muco; principais mecanismos de defesa da musosa gástrica. Este mecanismo pode estar ocorrendo no ensaio de *C. urucurana*.

A presença de compostos fenólicos e taninos no látex e na película formada no estômago, ajuda a discutir o possível mecanismo de ação cicatrizante e antiúlcera. Apesar da taspina ser o princípio ativo química e farmacologicamente definido, com mecanismo de ação baseado na quimiotaxia e migração de fibroblastos, a presença de taninos deve interferir no processo de cicatrização de feridas e úlceras. A justificativa para esta consideração basea-se na complexação dos taninos com proteínas e polissacarídeos. Segundo Haslam *et al.* (1989) e Haslam (1996), o complexo tanino-proteína é essencialmente um fenômeno de superfície onde pode-se observar as seguintes etapas:

- o fenômeno é maximizado por pontos isoelétricos da proteína;
- as interações são dinâmicas e dependentes do tempo;
- a flexibilidade conformacional da proteína e dos taninos é fundamental para a força de interação;
- os polifenóis através de seus núcleos aromáticos e grupos fenólicos, atuam como ligantes multidenteados sobre a superfície da proteína.
- as principais forças de associação são efeitos hidrofóbicos juntamente com as pontes de hidrogênio entre os grupos fenólicos e da proteína, em particular, a carbonila de peptídeos terciários.

Estas propriedades químicas fazem com que os taninos tenham a capacidade de reagir fortemente com proteínas ricas em prolina, provocando a precipitação (gelatina), adstringência (proteínas salivares) e o processo de curtume da pele (Haslam *et al.* 1989; Haslam 1996). A presença de taninos produz uma camada impermeável (complexo tanino-proteína), permitindo que o processo curativo natural possa acontecer, diminuindo a perda de líquidos e impedindo a infecção por agentes externos. Especificamente para úlcera péptica, ocorrem ainda a precipitação das proteínas do muco e das células epiteliais da superfície, dificultando que as secreções gástricas, agentes irritantes e *Helicobacter pylori* possam atingir a úlcera (Haslam, 1989). Ao efeito protetor da camada impermeável, associa-se o possível efeito antimicrobiano dos taninos (Chung *et al.*, 1998), visto que teste realizados em *C. urucurana* deram positivos (Peres *et al.* 1997; 1998).

As ações cicatrizante e antiúlcera do látex, são devidas a:

- presença da taspina;
- barreira formada pelo próprio látex (crosta) sobre a ferida;
- barreira formada pelo complexo tanino-proteína;
- possível ação antimicrobiana do látex.
- película formada sobre a mucosa estomacal;

Na avaliação da toxicidade subcrônica, não foi possível fazer uma análise dos consumos de ração e de água, devido a morte seqüencial dos animais tratados. O mesmo pode ser considerado para o peso corpóreo. O tempo previsto para o ensaio seria de 30 dias mas no 15º dia todos os ratos estavam mortos. A avaliação macroscópica dos órgãos não revelou qualquer diferença entre os grupos, somente o pulmão apresentou-se intensamente hiperêmico, mas não hemorrágico, sendo necessário a análise histológica para verificar a presença de alterações, como por exemplo, a fibrose.

À medida que os animais recebiam as doses, era nítido o aumento da dificuldade respiratória. Os animais apareceram ofegantes, com

sensação de tensão no tórax e dispnéia. Estes sintomas são característicos de broncoconstrição que poderá provocar a morte por insuficiência respiratória aguda. Talvés a presença de princípio ativo colinérgico, atuando sobre o sistema nervoso autônomo, responsável pelo controle dos músculos lisos bronquiais, provocando a broncoconstrição, seria a hipótese do mecanismo de ação. A característica hiperêmica dos pulmões, associada a edema, indica o possível quadro inflamatório, que tem propriedades fibrogênicas, podendo assim evoluir até a edema pulmonar agudo e fibrose (Casarett, 1996; Rousseaux, 1996). A taspina foi considerada altamente citotóxica contra células KB e V-79 (Itokawa *et al.*, 1991), sua presença deve contribuir para a toxicidade do látex.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos do estudo de *C. urucurana*, permitem chegar as seguintes conclusões:

- **Diagnose macroscópica:** a casca sob a forma de droga encontra-se enrolada, com 3-15cm de comprimento e 0,5-1cm de espessura. Externamente acinzentada com manchas brancas e face interna lisa ou levemente estriada. A fratura é fibrosa e o sabor adstringente. A folha sob a forma de droga é amarrotada, simples, cordiforme, penínérvea, de base assimétrica-reentrante, ápice agudo, superfície áspera e pubescente ao tato. A margem é sinuosa. Pecíolo reto ou levemente curto, atingindo o dobro do tamanho da lâmina foliar.
- **Diagnose microscópica:** o caule com estrutura primária apresenta epiderme com pêlos, geralmente estelares, colênquima anelar, parênquima cortical e medular, endoderme, periciclo descontínuo, xilema, floema externo e interno. Presença de laticíferos, drusas, cristais prismáticos e amiloplastos. A casca é constituída de floema, pseudocórtex e periderme. Ocorre células de conteúdo vermelho, que pode ser látex ou compostos fenólicos. Os laticíferos localizam-se

principalmente no floema. Presença de amiloplastos, drusas e cristais prismáticos. As esclereídes aparecem em grande número. Os raios geralmente são uni ou bisseriados. A folha tem mesofilo dorsiventral com drusas que se destacam pelo tamanho. A epiderme tem cutícula delgada e estriada, estômatos paracíticos e numerosos pêlos estelares. A epiderme abaxial apresenta maior número de tricomas e estômatos. Na estrutura do pecíolo encontra-se epiderme, colênquima anelar, parênquima fundamental, xilema, floema e dois feixes vasculares de forma arredondada.

- **Diagnose do pó:** a casca apresenta odor agradável e sabor adstringente. Fragmentos de tecidos parenquimáticos e floemáticos contendo laticíferos, drusas, cristais prismáticos, amiloplastos e esclereídes. A folha se caracteriza pela presença de fragmentos de epiderme com tricomas estelares, elementos xilemáticos e floemáticos, colênquima, parênquima e mesofilo.
- **Caracterização físico-química:** a casca apresenta alcalóides, esteróides, compostos fenólicos, taninos, saponinas e óleo essencial. A folha apresenta alcalóides, esteróides, flavonóides, compostos fenólicos, taninos, saponinas e óleo essencial. O teor de taninos no látex é 1,02%. A perda por dessecação foi maior na casca, indicando maior concentração de substâncias voláteis. O teor de cinzas foi maior na casca, enquanto que as cinzas insolúveis foi maior na folha. Não houve grande diferença nos valores de perda por dessecação dos extratos fluidos. O teor de cinzas totais do extrato fluido da casca obtido pelo processo C, é bem menor em relação aos demais extratos. Enquanto que as cinzas insolúveis são menores no extrato fluido da folha obtido pelo processo C. A viscosidade do extrato fluido da casca obtido pelo processo C é menor. O pH e a densidade não apresentaram diferença significativa entre os extratos.

- **Caracterização cromatográfica:** É possível visualizar manchas comuns aos dois perfís cromatográficos obtidos dos extratos clorofórmico, acetato de etila e metanólico da casca, quando comparados às frações clorofórmica, acetato de etila e metanólica dos extratos fluidos da casca. Não existe diferença entre os perfís cromatográficos dos extratos da casca. Estas mesmas observações são válidas para a folha. A Análise do perfil cromatográfico do látex mostra que não existe diferença entre o liofilizado e o “in natura”.
- **Isolamento e identificação de princípios ativos:** A taspina foi extraída do látex, isolada e identificada. Sua percentagem no látex foi de 0,64%.
- **Atividade cicatrizante:** macroscopicamente não houve diferença significativa, embora o látex possa contribuir na cicatrização através da proteção (crosta e taninos), atividade antimicrobiana (látex) e atividade sobre a migração dos fibroblastos (taspina). Através da análise histológica chegou-se as seguintes conclusões **(a)**- características do tecido epitelial aparentemente semelhantes em todos os grupos estudados, sem diferenças entre tratados e controle; **(b)**- tecido de granulação sempre presente nos controles e nos tratamentos experimentais, no entanto, nos tratados de modo geral houve aumento na densidade de fibroblastos na região imediatamente subjacente à crosta da ferida. Não foram observadas figuras de mitose destes tipos celulares, sugerindo que o aumento possa ser talvez proveniente de uma maior migração destas células para esta região (o que corrobora trabalhos realizados por Reyes et alii, 1993 que encontrou evidências *in vitro* de que taspine pode agir como um fator quimiotático para fibroblastos); **(c)**- fibroblastos presentes apresentaram características de células metabolicamente ativas. Isto pode indicar uma maior produção de matriz extracelular e fibras colágenas, o que pode inferir uma maior resistência à ferida; **(d)**- embora leucócitos tenham sido encontrados no

tecido de granulação, não se observou a formação de um infiltrado de proporções significativas como a observada nos controles; talvez a presença de fibroblastos ativos nas imediações da ferida muito precocemente contribua para o isolamento da crosta do tecido subjacente e minimize o chamamento de leucócitos para a área; **(e)**- Apenas a presença de gel + liofilizado diminuiu significativamente o tempo de cicatrização e fechamento da ferida; talvez este seja a melhor forma de potencializar o efeito e dispersão do produto nas feridas; **(f)**- embora os outros tratamentos não diminuíssem o tempo de fechamento das feridas, as modificações histológicas sugerem um efeito local; talvez aplicações repetidas ou doses maiores devessem ser testadas.

- **Atividade antiúlcera:** o látex apresentou forte atividade antiúlcera, devido as presenças de película (látex) e de taninos, formando sobre a mucosa estomacal duas barreiras, uma de látex não absorvido e a outra oriunda do complexo tanino-proteína, além de existir a possibilidade dos taninos atuarem sobre os mecanismos da secreção gástrica.
- **Atividade toxicológica:** o látex foi altamente tóxico na dose estudada, não tendo sido possível determinar uma dose tóxica em ensaio realizado.

CAPÍTULO 8

RESUMO

Croton urucurana Baillon, comumente conhecida como “sangra-d’água”, é uma árvore medicinal do suldeste brasileiro utilizada como cicatrizante e antiinflamatório. A espécie carece de estudos botânicos, químicos e farmacológicos para que possa ser utilizada com segurança. O objetivo deste trabalho foi caracterizar a casca, a folha e o látex obtidos desta espécie, através de estudos farmacognósticos, isolando princípios ativos e verificando a toxicidade e as atividades antiúlcera e cicatrizante. Dentre as principais características macroscópicas podemos citar: (a) casca; enrolada com presença de manchas brancas, fratura fibrosa e sabor adstringente; (b) folha; simples, pubescente, cordiforme, penínérvea e ápice agudo. Quanto as características microscópicas temos: (a) casca; floema, pseudocórtex e periderme apresentado drusas, cristais prismáticos e amiloplastos; grande quantidade de esclereídes, células com taninos e laticíferos não articulados; (b) folha; mesofilo assimétrico com presença de grandes drusas; epiderme com pêlos estelares e estômas paracíticos. Na triagem fitoquímica foram encontrados alcalóides, esteróides, compostos fenólicos, taninos, saponinas e óleo essencial. O teor de taninos presente no látex é de 1,02%, determinado por gravimetria. Foram realizadas determinações físico-químicas (segundo Farmacopéia Brasileira) e cromatográficas das drogas (casca e folha) e de seus extratos. A taspina,

um alcalóide cicatrizante, foi isolado do látex e identificado por I.V. e R.M.N. O látex é altamente tóxico por via oral, e apresenta atividade cicatrizante e antiúlcera, verificado por ensaios com ratos Wistar.

CAPÍTULO 9

SUMMARY

Croton urucurana Baillon, commonly known as "sangra-d'água", is a medicinal tree a southeast brazilian, used for healing of wounds and antiinflammatory. There are not data about the botanical, chemical and pharmacological studies for the drug to used with safety. The objective of our search to was characterize to bark, the leaf and the latex obtained from this species, through pharmagnostics studies, active principle isolation and its toxicity, antiulcer and wound healing activities. the main macroscopic characteristics are: (a) bark, rolled up with presence of white spots, its fractures is fibrous and flavor astringent; (b) leaf; simple, puberulent, cordate, pinnately veined and acute apice. The microscopic characteristics have: (a) bark; phoem, pseudocortex and periderm with druses, prismatic crystals and starch; great amount of sclereids, cells with phenolic content and non-articulate laticifers; (b) leaf; asymmetric mesophyll with enormous druses of calcium oxalate, abundant in the palisade parenchyma; epidermis with stellate hairs and stomata paracytic. In the phytochemical screening there were detected alkaloids, steroids, phenolics compounds, tannins, saponins and essential oil. The proportion of tannins presents in the latex is of 1,02%. The physical-chemical and chromatographic profiles (according to Farmacopéia Brasileira) of the drugs (bark and leaf) and of its extracts were determined. The taspine, a wound healing alkaloid, was isolated of the latex

and identified by I.R. and M.N.R. The látex showed to be highly toxicant and to have a wound healing and antiulcer activity, assayed in Wistar rats.

CAPÍTULO 10

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, A.S., BARBOSA, P.S., BRASIL, D.S., GUILHON, G.M.S.P., MÜLLER, A.H., MACIEL, M.A.M., SECCO, R. Constituintes químicos do caule e das cascas do caule de *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. (Euphorbiaceae). In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 22, Poços de Caldas, 1999. **Livro de Resumos**. v.2. São Paulo: CAPES, CNPq, FACEPE, FAPEMIG, FAPESP, FAPERGS, FINEP, 1999. Res. PN-016.
- ADDAE-MENSAH, I., WAIBEL, R., ACHENBACH, H., MURIUKI, G., PEARCE, C., SANDERS, J.K.M. A clerodane diterpene and other constituents of *Croton megalocarpus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.28, n.10, p.2759-2761, 1989.
- ADDAE-MENSAH, I., MURIUKI, G., KARANJA, G., WANDERA, C. Constituents of the stem bark and twigs of *Croton macrostachy(u)s*. **Fitoterapia**, Milan, v.63, n.1, p.81, 1992a.
- ADDAE-MENSAH, I., ACHENBACH, H., THOITHI, G.N., WAIBEL, R., MWANGI, J.W. Epoxichiromodine and other constituents of *Croton megalocarpus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.31, n.6, p.2055-2058, 1992b.
- AIYAR, V.N., SESHADRI, T.R. Components of *Croton oblongifolius*-III. Constitution of oblongifolic acid. **Tetrahedron**, Oxford, v.26, p.5275-5279, 1970.

- AIYAR, V.N., SESHADRI, T.R. 11- Dehydro (-)-hardwickic acid from *Croton oblongifolius*. **Phytochemistry**, Oxford, v.11, n.4, p.1473-1476, 1972.
- AKISUE, G., AKISUE, M.K., OLIVEIRA, F. **Farmacognosia – Curso de identificação de drogas vegetais**. São Paulo: ed. do autor (Pharmakon), 1991. p. 2, 3, 8, 11, 21, 23-4, 42.
- ALBUQUERQUE, M.M.F., LYRA, F.D.A., MELLO, J.F., LIMA, O.G., MONACHE, F.D., DIU, M.B.S., MOREIRA, L.C. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XLIV. Isolamento de um ácido diterpênico de *Croton* aff. *argyrophylloides* Muell Arg. (Euphorbiaceae). **Rev. Inst. Antibiót.**, Recife, v.14, n.1/2, p.83-89, 1974.
- ALBUQUERQUE, A.A.C., NETO, J.S., VIANA, G.S.B., CARDOSO, J.H.L. Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, estragole and anethole on nerve and skeletal muscle. **Rev. Med. Fed. Ceará**, Fortaleza, v.24, n.2, p.19-27, 1984.
- ALBUQUERQUE, A.A.C., SORENSON, A.L., CARDOSO, J.H.L. Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, and of anethole and estragole on skeletal muscles. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.49, p.41-49, 1995.
- ALEXANDER, I.C., PASCOE, K.O., MANCHARD, P., WILLIAMS, L.A.D. An insecticidal diterpene from *Croton linearis*. **Phytochemistry**, Oxford, v.30, n.6, p.1801-1803, 1991.
- ALVARENGA, M.A., GOTTLIEB, H.E., GOTTLIEB, O.R., MAGALHÃES, M.T., SILVA, V.O. Diasin, a diterpene from *Croton diasii*. **Phytochemistry**, Oxford, v.17, n.10, p.1773-1776, 1978.
- ALVES, A.C., COSTA, M.A.C., PAÚL, M.I., SILVEIRA, J.A.C. Identificação de fármacos vegetais em medicamentos. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.41, n.2, p.25-38, 1992.
- AMARAL, A.C.F., BARNES, R.A. Alkaloids of *Croton celtidifolius*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.63, p.485, 1997.
- ANGELY, J. **Flora analítica do Paraná**. Curitiba: Phytion, 1965. v.7, p.405-409.

- AQUINO, R., CIAVATTA, M.L., SIMONE, F. Catechins from *Croton draconoides*. **Fitoterapia**, Milan, v.62, n.5, p.454, 1991.
- ARROYO, E.R., HOLCOMB, J. Strutural studies of an active principle from *Croton tigilium* L. **J. Med. Chem.**, Washington, v.8, n.5, p.672-675, 1965.
- ASUZU, I.U., GRAY, A.I., WATERMAN, P.G. The extraction, isolation and identification of the purgative component of *Croton penduliflorus* seed oil. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.23, p.267-271, 1988.
- ASUZU, I.U., SHETTY, S.N., ANIKA, S.M. Investigations of the cytoprotective effect of the gut stimulating principle of *Croton penduliflorus* Hutch. Seed oil in rats. **Phytother. Res.**, Sussex, v.3, p.33-35, 1989a.
- ASUZU, I.U., SHETTY, S.N., ANIKA, S.M. Effects of the gut-stimulating principle in *Croton penduliflorus* seed oil on the central nervous system. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.26, p.111-119, 1989b.
- ASUZU, I.U., SHETTY, S.N., ANIKA, S.M. Effects of chronic oral administration in mice of the gut-stimulating crystals of *Croton penduliflorus* seed oil. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.30, p.135-143, 1990.
- BACCHI, E.M. **Estudo farmacológico da ação antiúlcera dos extratos de *Styrax camporum* Pohl e *Caesalpinia ferrea* Martius**. São Paulo, 1988. 252p. (Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Biomédicas - USP).
- BALBACH, A. **As plantas curam**. 28.ed. São Paulo: M.V.P., 1971. p.202, 223, 353-354.
- BALDWIN, M., LOUDON, A.G., MACCOLL, A., HAYNES, L.J., STUART, K.L. Alkaloids from *Croton* species. Part VI. Mass spectrometric studies of the crotonosine alkaloids. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.154-161, 1967.
- BANDARA, B.M.R., WIMALASIRI, W.R. Isolation and insecticidal activity of (-)-hardwickiic acid from *Croton aromaticus*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.53, p.575, 1987.
- BANDARA, B.M.R., WIMALASIRI, W.R. Diterpene alcohols from *Croton lacciferus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.27, n.1, p.225-226, 1988.

- BANDARA, B.M.R., WIMALASIRI, W.R., MACLEOD, J.K. Ent-kauranes and oleananes from *Croton lacciferus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.27, n.3, p.869-871, 1988.
- BANERJI, A., NANDI, G., KUNDU, A.B. Investigation of *Croton caudatus* Geisel: Isolation of stigmastan-3,6-dione, 5 α . **J. Indian Chem. Soc.**, Calcutta, v.65, n 6, p.459, 1988.
- BARBOSA, P.R., FASCIO, M., MARTINS, D., GUEDES, M.L.S. Triterpenóides das folhas de *Croton betulaster* Mull. Arg. (Euphobiaceae). In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 22, Poços de Caldas, 1999. **Livro de Resumos**. v.2. São Paulo: CAPES, CNPq, FACEPE, FAPEMIG, FAPESP, FAPERGS, FINEP, 1999. Res. PN-054.
- BARNES, R.A., SOEIRO, O.M. The alkaloids of *Croton salutaris*. **Phytochemistry**, Oxford, v.20, n.3, p.543-544, 1981.
- BARTON, D.H.R., BHAKUNI, D.S., CHAPMAN, G.M., KIRBY, G.W., HAYNES, L.J., STUART, K.L. Phenol oxidation and biosynthesis. Part XIV. The biosynthesis of crotonosine. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.1295-1298, 1967.
- BATATINHA, M.J.M., SOUZA-ESPINOSA, H., BERNARDI, M.M. *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects of the essential oil in rodents. **J Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.45, p.53-57, 1995.
- BERKOW, R., FLETCHER, A.J. **Manual Merck de Medicina: Diagnóstico e Tratamento**. 16. ed. São Paulo: Roca, 1995. 1782p.
- BERNARDI, M.M., SOUZA-ESPINOSA, H., BATATINHA, M.J.M., GIORGI, R. *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects in rodents. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.33, p.285-287, 1991.
- BETTOLO, R.M., SCARPATI, M.L. Alkaloids of *Croton draconoides*. **Phytochemistry**, Oxford, v.18, p.520, 1979.
- BHAKUNI, D.S., DHAR, M.M. Crotsparine: a new proaporphine alkaloid from *Croton sparsiflorus* Morong. **Experientia**, Basel, v.24, n.1, p.10-11, 1968.

- BHAKUNI, D.S., DHAR, M.M. Crotsparinine, a dihydroproaporphine alkaloid from *Croton sparsiflorus*. **Experientia**, Basel, v.25, n.4, p.354, 1969.
- BHAKUNI, D.S., SATISH, S., DHAR, M.M. The alkaloids of *Croton sparsiflorus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.9, n.12, p.2573-2580, 1970.
- BHAKUNI, D.S., GUPTA, N.C., SATISH, S., SHARMA, S.C., SHUKLA, Y.N., TANDON, J.S. Chemical constituents of *Actinodaphne augustifolia*, *Croton sparsiflorus*, *Duabanga sonneratiodes*, *Glycosmis mauritiana*, *Hedyotis auricularia*, *Lyonia ovalifolia*, *Micromelum pubescens*, *Pyrus pashia* and *Rhododendron niveum*. **Phytochemistry**, Oxford, v.10, n.9, p.2247-2249, 1971.
- BHAKUNI, D.S., SATISH, S., UPRETY, H., KAPIL, S. Biosynthesis of crotsparine, crotsparinine and sparsiflorine. **Phytochemistry**, Oxford, v.13, n.12, p.2767-2769, 1974.
- BHAKUNI, D.S., JAIN, S., CHATURVEDI, R. The biosynthesis of nornuciferine-1(2-methoxy-6 α -aporphine-1-ol). **Tetrahedron**, Oxford, v.35, p.2323-2326, 1979.
- BHAKUNI, D.S., JAIN, S. The biosynthesis of the alkaloids of *Croton sparsiflorus* Morong. **Tetrahedron**, Oxford, v.37, p.3175-3181, 1981.
- BONATI, A. Problems relating to the preparation and use of extracts from medicinal plants. **Fitoterapia**, Milan, v.51, n.1, p.5-11, 1980.
- BONATI, A. How and why should we standardize phytopharmaceutical drugs for clinical validation? **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.32, p.195-197, 1991.
- BOONYARATAVEJ, S., ROENGSUMRAN, S., BATES, R.B., ORTEGA, R.B., PETSON, A. X-ray struture of cyperenoic acid from *Croton crassifolius*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.51, n.4, p.769-770, 1988.
- BOONYARATHANAKORNKIT, L., CHE, C., FONG, H.H.S., FARNSWORTH, N.R. Constituents of *Croton crassifolius* roots. **Planta Med.**, Stuttgart, v.54, n.1, p.61-63, 1988.

- BRANDÃO, M.G.L. A participação do laboratório de Farmacognosia da UFMG no aprimoramento dos produtos fitoterápicos em Minas Gerais. **Rev. Bras. Farmacog.**, São Paulo, v.5, n.2, p.201-210, 1996.
- BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. **Nutr. Rev.**, Lawrence, v.56, n.11, p.317-333, 1998.
- BRITO, A.R.M.S., RODRÍGUEZ, J.A., HIRUMA-LIMA, C.A., HAUN, M., NUNES, D.S. Antiulcerogenic activity of *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.64, p.126-129, 1998.
- BULHÕES, G.C.C., SILVA, A.M., SÁ, M.A.M. Abordagem fitoquímica de plantas nativas do nordeste brasileiro. Parte II. **An. Dep. Farm. Centro Cienc. Saúde Univ. Fed. Pernambuco**, Recife, v.15, p.39-44, 1976a.
- BULHÕES, G.C.C., SILVA, A.M. Abordagem fitoquímica de plantas nativas do nordeste brasileiro. Parte III. **An. Dep. Farm. Centro Cienc. Saúde Univ. Fed. Pernambuco**, Recife, v.15, p.45-50, 1976b.
- BURGER, L.M., RICHTER, H.G. **Anatomia de Madeira**. São Paulo: Nobel, 1991. p.154.
- BURKE, B.A., CHAN, W.R., PRINCE, E.C., MANCHAND, P.S., EICKMAN, N., CLARDY, J. The structure of corylifuran, a clerodane-type diterpene from *Croton corylifolius* Lam. **Tetrahedron**, Oxford, v.32, p.1881-1884, 1976.
- BURKE, B.A., CHAN, W.R., PASCOE, K.O., BLOUNT, J.F., MANCHAND, P.S. The structure of crotofolin E: a novel tricyclic diterpene from *Croton corylifolius*. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.36, p.3345-3348, 1979.
- BURKE, B.A., CHAN, W.R., PASCOE, K.O., BLOUNT, J.F., MANCHAND, P.S. The structure of crotonitenone: a novel casbane diterpene from *Croton nitens* Sw. (Euphorbiaceae). **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, London, p.2666-2669, 1981.
- BURNELL, R.H., CASA, D.D. A quaternary alkaloid from *Croton turumiquirensis* Stayerm. **Nature**, London, v.203, n.4942, p.296-297, 1964.

- CAI, Y., EVANS, F.J., ROBERTS, M.F., PHILLIPSON, J.D., ZENK, M.H., GLEBA, Y.Y. Polyphenolic compounds from *Croton lechleri*. **Phytochemistry**, Oxford, v.30, n.6, p.2033-2040, 1991.
- CAI, Y., CHEN, Z.P., PHILLIPSON, J.D. Diterpenes from *Croton lechleri*. **Phytochemistry**, Oxford, v.32, n.3, p.755-760, 1993a.
- CAI, Y., CHEN, Z.P., PHILLIPSON, J.D. Clerodane diterpenoids from *Croton lechleri*. **Phytochemistry**, Oxford, v.34, n.1, p.265-268, 1993b.
- CARBONELL, S.A., PEREIRA, A.S., AMARAL, A.C.F., BARNES, R., CARDOSO, J.N., NETO, F.R.A. Estudo sistemático de produtos naturais por cromatografia gasosa de alta temperatura-espectrometria de massas. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 22, Poços de Caldas, 1999. **Livro de Resumos**. v.2. São Paulo: CAPES, CNPq, FACEPE, FAPEMIG, FAPESP, FAPERGS, FINEP, 1999. Res. PN-020.
- CARLÍN, L., VAISBERG, A.J., HAMMOND, G.B. Isolation of sinoacutine from the leaves of *Croton lechleri*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.62, p.90-91, 1996.
- CARVALHO, J.C.T., SILVA, M.F.C., MACIEL, M.A.M., PINTO, A.C., NUNES, D.S., LIMA, R.M., BASTOS, J.K., SARTI, S.J. Investigation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of trans-dehydrocrotonin, a 19-nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. Part 1. **Planta Med.**, Stuttgart, v.62, p.402-404, 1996.
- CARVALHO, P.S.P., TAGLIAVINI, D.G., TAGLIAVINI, R.L. Cicatrização cutânea após aplicação tópica de creme de calêndola e da associação de confrei, própolis e mel em feridas infectadas estudo clínico e histológico em ratos. **Rev. Ciênc. Biomed.**, São Paulo, v.12, p.39-50, 1991.
- CASAGRANDE, C., CANONICA, L., SEVERINI-RICCA, G. Studies on proaporphine and aporphine alkaloids. Part. VII. Stereochemistry of reduced proaporphine of *Croton sparsiflorus* and *C. linearis*. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, London, p.1659-1663, 1975.
- CASARETT, L.J., KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O., DOULL, J. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. New York: McGraw-Hill, 1996. p.443-462.

- CHAMBERS, C., HAYNES, L.J., STUART, K.L. Norsinoacutine and salutaridine isolated from *Croton balsamifera* Jacq. **Chem. Commun.**, Cambridge, v.14, p.449, 1966.
- CHAN, W.R., TAYLOR, D.R., WILLIS, C.R. Terpenoids from the Euphorbiaceae. Part I. The structure of crotonin, a norditerpene from *Croton lucidus* L. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.2781-2785, 1968.
- CHATTERJEE, A., BANERJEE, A., BOHLMANN, F. Croto-caudin: a rearranged labdane type norditerpene from *Croton caudatus* Geisel. **Tetrahedron**, Oxford, v.33, p.2407-2414, 1977.
- CHATTERJEE, A., BANERJEE, A., BOHLMANN, F. Isocroto-caudin, a new norclerodane-type diterpene from *Croton caudatus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.17, n.10, p.1777-1779, 1978.
- CHAVEZ, P.I., JOLAD, S.D., HOFFMANN, J.J., COLE, J.R. Four new 12-deoxyphorbol diesters from *Croton californicus*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.45, p.745-748, 1982.
- CHEN, A., CAI, Y., PHILLIPSON, J.D. Studies on the anti-tumour, anti-bacterial, and wound-healing properties of dragon's blood. **Planta Med.**, Stuttgart, v.60, p.541-545, 1994.
- CHIAPPETA, A.A., MÉLLO, J.F. Plantas superiores com atividade biológica. Plantas de Pernambuco II. **Rev. Inst. Antibió.**, Recife, v.22, n.1/2, p.99-111, 1984/1985.
- CHITHRA, P., SAJITHLAL, G.B., CHANDRAKASAN, G. Influence of *Aloe vera* on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.59, p.179-186, 1998a.
- CHITHRA, P., SAJITHLAL, G.B., CHANDRAKASAN, G. Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.59, p.195-201, 1998b.
- CHUNG, K., WONG, T.Y., WEI, C., HUANG, Y., LIN, Y. Tannins and human health: a review. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, Boca Raton, v.38, n.6, p.421-464, 1998.

- COIMBRA, R. **Notas de fitoterapia**. Belém: CEJUP, 1994. p.78-79, 264-265.
- CORREIA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1969. v.1, p.188a, 503b; v.2, p.126c, 487-488d; v.5, p.561e; v.6, p.44f, 49g, 360h.
- COSTA, A.F. **Farmacognosia**. 2.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1978. v.3. p.593-677.
- CRAGG, G.M., NEWMAN, D.J., SNADER, K.M. Natural products in drugs discovery and development. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.60, p.52-60, 1997.
- CRAVEIRO, A.A., SILVEIRA, E.R., MATOS, F.J.A., ALENCAR, J.W. Essencial and fatty oils of *Croton sonderianus*. **Rev. Latinoam. Quím.**, Monterrey, v.9, n.2, 95-97, 1978a.
- CRAVEIRO, A.A., MONTE, F.J., MATOS, F.J.A., ALENCAR, J.W. Volatile constituents of *Croton* aff. *argyrophylloides* Muell. Arg. **Rev. Latinoam. Quím.**, Monterrey, v.9, n.2, p.98-99, 1978b.
- CRAVEIRO, A.A., ANDRADE, C.H.S., MATOS, F.J.A., ALENCAR, J.W., DANTAS, T.N.C. Fixed and volatile constituents of *Croton* aff. *nepetifolius*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.43, p.756-757, 1980.
- CRAVEIRO, A.A., FERNANDES, A.G., ANDRADE, C.H.S., MATOS, F.J.A., ALENCAR, J.W., MACHADO, M.I.L. **Óleos essenciais de plantas do nordeste**. Fortaleza: UFC, 1981a. 210p.
- CRAVEIRO, A.A., SILVEIRA, E.R., BRAZ Fº, R., MASCARENHAS, I.P. Sonderianin, a furanoid diterpene from *Croton sonderianus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.20, n.4, p.852-854, 1981b.
- CRAVEIRO, A.A., RODRIGUES, A.S., ANDRADE, C.H.S., MATOS, F.J.A., ALENCAR, J.W., MACHADO, M.I.L. Volatile constituents of brazilian Euphorbiaceae: genus *Croton*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.44, p.602-608, 1981c.

- CRAVEIRO, A.A., SILVEIRA, E.R. Two cleistanthane type diterpene from *Croton sonderianus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.21, n.10, p.2571-2574, 1982.
- CRIPPA, F. Problems involved in pharmaceutical and cosmetic formulation containing extracts. **Fitoterapia**, Milan, v.51, n.1, p.59-66, 1980.
- CRONQUIST, A. **Na integrated system of classification of flowering plants**. New York: Columbia University, 1981. p.68-69.
- CUNHA, A.P. A fitoterapia e o farmacêutico. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.39, n.3, p.24-25, 1989.
- CUTLER, E.G. **Anatomia Vegetal**. Parte 1. Células e tecidos. São Paulo: Roca, 1983. p.241-245.
- D.E.F. 98/99. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 98/99**. 27.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1998. p.1094.
- DESMARCHELIER, C. Effects of sangre de drago from *Croton lechleri* Muell. Arg. on the production of active oxygen radicals. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.58, p.103-108, 1997.
- DICTIONARY OF NATURAL PRODUCTS. London: Chapman & Hall, 1994. v.5, p.4899-6164.
- DOMINGUEZ, X.A. Analisis fitoquímico. **Ciência**, México, v.21, p.125-135, 1961.
- DOMINGUEZ, X.A. **Métodos de investigación fitoquímica**. México: Limusa, 1983. 277p.
- DUKE, J.A. **Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants**. Boca Raton: CRC Press, 1992. p.204.
- DUTRA, A.L. Estudo sobre o serviço de atendimento ao consumidor numa indústria farmacêutica fitoterápica. **Rev. Racine**, São Paulo, n.43, p.46-48, 1998.

- DUUREN, B.L.V., ARROYO, E., ORRIS, L. The tumor-enhancing and irritant principles from *Croton tiglium* L. **J. Med. Chem.**, Washington, v.6, n.5, p.616-617, 1963.
- ELOFF, J.N. Which extractant should be used for the screening and isolation of antimicrobial components from plants? **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.60, p.1-8, 1998.
- ENGLER, A. **Syllabus der Pflanzenfamilien**. Berlin: Gebrüder Borntraeger, 1964. v.2, p.120-123.
- ESAU, K. Anatomia de plantas com sementes. São Paulo: Edgar Blücher, 1976. p. 125-133.
- FAHN, A. **Plant Anatomy**. 3.ed. Oxford: Pergamon Press, 1982. p.135-143.
- FARIAS, R.A.F., RAO, V.S.N., VIANA, G.S.B., SILVEIRA, E.R., MACIEL, M.A.M., PINTO, A.C. Hypoglycemic effect of trans-dehydrocrotonin, a nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.63, p 558-560, 1997.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FARMACOPÉIA dos Estados Unidos do Brasil. 2.ed. São Paulo: Siqueira, 1959.
- FARNSWORTH, N.R. Biological and phytochemical screening of plants. **J. Pharm. Sci.**, Whashington, v.55, n.3, p. 225-276, 1966.
- FARNSWORTH, N.R., BLOMSTER, R.N., MESSMER, W.M., KING, J.C., PERSINOS, G.J., WILKES, J.D. A phytochemical and biological review of the genus *Croton*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.32, p.1-28, 1969.
- FISCHER, D.C.H., OHARA, M.T., SAITO, T. Contaminação microbiana em medicamentos fitoterápicos sob a forma sólida. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v.29, n.2, p.81-88, 1993.
- FREITAS, P.C.D., BACCHI, E.M. **Práticas de farmacognosia**. São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, 1990. p.12, 24, 28-9, 31-2, 36. [Apostila].

- FUJITA, E., NODE, M., NISHIDE, K., SAI, M., FUJI, K., MCPHAIL, A.T., LAMBERTON, J.A. Structures of croverin (X-ray analysis) and dihydrocroverin, two new diterpene lactones from *Croton verreauxii* Baill. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, London, p.920-921, 1980.
- GARCÍA, L., GUARÍN, D.L., TOBAR, M.C. Obtencion de ayanina de las hojas de *Croton glabellus*. **Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.**, Bogotá, v.15, p.95-98, 1986.
- GIORGI, R., BATATINHA, M.J.M., BERNARDI, M.M., DESOUSA-SPINOSA, H., SPINOSA, F.R.N., PALERMO-NETO, J. Effects of *Croton zehntneri* aqueous extratcs on some cholinergic- and dopaminergic-related behaviours of laboratory rodents. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.34, p.189-193, 1991.
- GHARZOULI, K., KHENNOUF S., AMIRA S., GHARZOULI, A. Effects of aqueous extracts from *Quercus ilex* L. root bark, *Punica granatum* L. fruit peel and *Artemisia herba-alba* asso leaves on ethanol-induced gastric damage in rats. **Phytother. Res.**, Sussex, v.13, p.42-45, 1999.
- GLAVIN, G.B., SZABRO, S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. **Faseb J.**, Bethesda, v.6, p.825-831, 1992
- GOLDMAN, R.S. **Contribuição ao estudo farmacológico das espécies *Sedum praealtum* ADC. E *Symphytum officinale* L.: efeitos cicatrizante e analgésico**. São Paulo, 1983. 116p. (Dissertação de Mestrado – Instituto de Ciências Biomédicas- USP).
- GOLDMAN, R.S., VILLA, N., OGA, S. Efeitos cicatrizante e analgésico de *Symphytum officinale* L. (confrei) e *Sedum praealtum* ADC (bálsamo), em ratos. In: SIMPÓSIO NACIONAL DE FARMACOLOGIA E QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS, 2, João Pessoa, 1983. **Anais**. João Pessoa: Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, UFPb, 1983. p.377-383.
- GOLDMAN, R.S., FREITAS, P.C.D., OGA, S. Wound healing and analgesic effect of crude extracts of *Symphytum officinale* in rats. **Fitoterapia**, v.56, n.6, p.323-329, 1985.
- GOODMAN, L.S., GILMAN, A., HARDMAN, J.G. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill interamericana, 1996. p.665-674.

- GOTTLIEB, O.R., KOKETSU, M., MAGALHÃES, M.T., MAIS, J.G.S., MENDES, P.H., ROCHA, A.I., SILVA, M.L., WILBERG, V.C. Óleo essenciais da Amazônia VII. **Acta Amazônica**, Manaus, v.11, n.1, p.143-148, 1981.
- GOTTLIEB, O.R., BORIN, M.R.M.B. Natural products research in Brasil. **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.49, n.5/6, p.315-320, 1997.
- GRUENWALD, J. O crescente papel das plantas medicinais nos cuidados de saúde na Europa. **Rev. Racine**, São Paulo, n.43, p.03-05, 1998.
- GUPTA, M.P. **270 Plantas medicinales Iberoamericanas**. Santafé de Bogotá: Cyted, 1995. p.276-281.
- HASLAN, E. Plant polyphenols: vegetable tannins revisited. **Chemistry and Pharmacology of Natural Products**. Cambridge: University, 1989. p.154-165.
- HASLAN, E., LILLEY, T.H., CAI, Y., MARTIN, R., MAGNOLATO D. Tradicional herbal medicines – The role of polyphenols. **Planta Med.**, Stturgart, v.55, p.1-8, 1989.
- HASLAM, E. Natural poyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.59, n.2, p.205-215, 1996.
- HAYNES, L.J., STUART, K.L. Alkaloids from *Croton* species. Part I. The isolation of alkaloids from *C. linearis* jacq., and the detection of alkaloids in *C. glabellus* L., *C. humilis* L., and *C. flavens* L. **J. Chem. Soc.**, London, p.1784-1788, 1963a.
- HAYNES, L.J., STUART, K.L. Alkaloids from *Croton* species. Part II. Strutural determination of base A, linearisine, and crotonosine from *C. linearis* Jacq.. **J. Chem. Soc.**, London, p.1789-1792, 1963b.
- HAYNES, L.J., STUART, K.L., BARTON, D.H.R., BHAKUNI, D.S., KIRBY, G.W. On the biosynthesis of crotonosine. **Chem. Commun.**, Cambridge, v.8, p.141-142, 1965.
- HAYNES, L.J., STUART, K.L., BARTON, D.H.R., KIRBY, G.W. Alkaloids from *Croton* species. Part III. The constitution of the proaporphine

- crotonosine, "homolinearisine", base A, and the dihydroaproaporphine linearisine. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.1676-1679, 1966a.
- HAYNES, L.J., HUSBANDS, G.E.M., STUART, K.L. Alkaloids from *Croton* species. Part IV. The isolation and structure of a new proaporphine derivative from *Croton linearis* Jacq. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.1680-1681, 1966b.
- HAYNES, L.J., HUSBANDS, G.E.M., STUART, K.L. Alkaloids from *Croton* species. Part VIII. Morphinandienone derivatives from *Croton linearis* Jacq. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.951-957, 1968.
- HECKER, E., BARTSCH, H., BRESCH, H., GSCHWENDT, M., HARLE, E., KREIBICH, G., KUBINYI, H., SCHAIRER, H.U., SZCZEPANSKI, CH.V., THIELMANN, H.W. Structure and stereochemistry of the tetracyclic diterpene phorbol from *Croton tiglium* L. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.33, p.3165-3170, 1967.
- HERNANDEZ, J., DELGADO, J.H. Terpenoids from aerial parts of *Croton draco*. **Fitoterapia**, Milan, v.63, n.4, p.377-378, 1992.
- HOUGHTON, P.J. Biologically active compounds: Detection and insolation from plant material. **Cosmet. Tolletries**, Oak Park, v.109, p.39-48, 1994.
- ICHIHARA, Y., TAKEYA, K., HITOTSUYANAGI, Y., MORITA, H., OKUYAMA, S., SUGANUMA, M., FUJIKI, H., MOTIDOME, M., ITOKAWA, H. Cajucarinolide and isocajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from *Croton cajucara*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.58, p.549-551, 1992.
- ITOKAWA, H., ICHIHARA, Y., KOJIMA, H., WATANABE, K., TAKEYA KOICHI. Nor-clerodane diterpenes from *Croton cajucara*. **Phytochemistry**, Oxford, v.28, n.6, p.1667-1669, 1989.
- ITOKAWA, H., ICHIHARA, Y., TAKEYA, K., MORITA, H., MOTIDOME, M. Diterpenes from *Croton salutaris*. **Phytochemistry**, Oxford, v.30, n.12, p.4071-4073, 1991a.
- ITOKAWA, H., ICHIHARA, Y., MOCHIZUKI, M., ENOMORI, T., MORITA, H., SHIROTA, O., INAMATSUM., TAKEYA, K. A citotoxic substance from sangre de grado. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v.39, n.4, p.1041-1042, 1991b.

- JOGIA, M.K., ANDERSEN, R.J., PÁRKÁNYI, L., CLARDY, J., DUBLIN, H.T., SINCLAIR, A.R.E. Crotofolane diterpenoids from the african shrub *Croton dichogamus* Pax. **J. Org. Chem.**, Washington, v.54, n.7, p.1654-1657, 1989.
- KAPOOR, V.K., CHAWLA, A.S., SONI, P.K., BEDI, K.L. Studies on some indian seed oils. **Fitoterapia**, Milan, n.57, n.3, p.188-190, 1986.
- KITAZAWA, E., OGISO, A., TAKAHASHI, S., SATO, A., KURABAYASHI, M., KUWANO, H., HATA, T., TAMURA, C. Plaunol A and B, new anti-ulcer diterpenelactones from *Croton sublyratus*. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.13, p.1117-1120, 1979.
- KITAZAWA, E., SATO, A., TAKAHASHI, S., KUWANO, H., OGISO, A. Novel diterpenelactones with anti-peptic ulcer activity from *Croton sublyratus*. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v.28, n.1, p.227-234, 1980.
- KITAZAWA, E., OGISO, A. Two diterpene alcohols from *Croton sublyratus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.20, n.2, p.287-289, 1981.
- KLEIN, R.M. Dados morfológicos e ecológicos das espécies do gênero *Croton* do Estado de Santa Catarina e sua dispersão geográfica. In: CONGRESSO NACIONAL DE BOTÂNICA, 26, Rio de Janeiro, 1977. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1977. p.289-306.
- KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- KOROLKOVAS, A. BURCKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p.726.
- KRAUS, J.E., ARDUIN, M. **Manual Básico de Métodos em Morfologia Vegetal**. Seropédica, RJ: EDUR, 1997. p.198.
- KREBS, H.C., RAMIARANTSOA, H. Clerodane diterpenes and other constituents of *Croton hovorum*. **Phytochemistry**, Oxford, v.41, n.2, p.561-563, 1996.
- KUBO, I., HANKE, F.J., ASAKA, Y., MATSUMOTO, T., CUN-HENG, H., CLARDY, J. Insect antifeedants from tropical plants I. Structure of dumsin. **Tetrahedron**, Oxford, v.46, p.1515-1522, 1990.

- KUBO, I., ASAKA, Y., SHIBATA, K. Insect growth inhibitory nor-diterpenes, cis-dehydrocrotonin and trans-dehydrocrotonin, from *Croton cajucara*. **Phytochemistry**, Oxford, v.30, n.8, p.2545-2546, 1991.
- KUPCHAN, S.M., UCHIDA, I., BRANFMAN, A.R., DAILEY., R.G., FEI, B.Y. Antileukemic principles isolated from Euphorbiaceae plants. **Science**, Washington, v.191, n.4227, p.571-572, 1976.
- LEITE, S.N., BIAVATTI, M.W. Avaliação da qualidade de chás medicinais e aromáticos comercializados em Itajaí-SC. **Rev. Bras. Farmacog.**, São Paulo, v.5, n.2, p.175-184, 1996.
- LEMONS, T.L.G., MONTE, F.J.Q., MATOS, F.J.A., ALENCAR, J.W., CRAVEIRO, A.A.M, BARBOSA, R.C.S.B., LIMA, E.O. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from brasilian plants. **Fitoterapia**, Milan, v.63, n.3, p.266-268, 1992.
- LEUNG, A.Y., FOSTER, S. **Encyclopedia of commom natural ingredients**: used in food, drugs, and cosmetics. 2.ed. New York: Wiley, 1996. p.130-131.
- LIEBICH, H.M., LEHMANN, R., DI STEFANO, C., HARING, H.U., KIM, J.H., KIM, K.R. Analysis of tradicional chinese anticancer drugs by capillary electrophoresis. **J. Chromatogr. A.**, v.795, n.2, p.388-393, 1998.
- LIMA, D.P., D'ALBUQUERQUE, I.L., LIMA, O.G., LACERDA, A.L., MACIEL, G.M., MARTINS, D.G. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XLIII. Primeiras observações sobre a ação antimicrobiana de um princípio ativo isolado do caule de *Croton jacobinensis* Baill (Euphorbiaceae). **Rev. Inst. Antibiót.**, Recife, v.13, n.1/2, p.31-35, 1973.
- LORENZI, H. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum, 1992. p.101.
- MACIEL, M.A.M., PINTO, A.C., VEIGA JR., V.F., PAMPLONA, S.G.S.R. Expectrometria de massas de clerodanos isolados de *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae). In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 22, Poços de Caldas, 1999. **Livro de Resumos**. v.2. São Paulo: CAPES, CNPq, FACEPE, FAPEMIG, FAPESP, FAPERGS, FINEP, 1999. Res. PN-058.

- MAGALHÃES, P.J.C., CRIDDLE, D.N., TAVARES, R.A., MELO, E.M., MOTA, T.L., LEAL-CARDOSO, J.H. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. **Phytother. Res.**, Sussex, v.12, p.172-177, 1998.
- MAGISTRETTI, M.J. Remarks on the pharmacological examination of plant extracts. **Fitoterapia**, Milan, v.51, n.1, p.67-79, 1980.
- MAIA, J.G.S., ANDRADE, E.H.A., LUZ, A.I.R. Óleos essenciais de espécies do gênero *Croton*. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, Florianópolis, 1996. **Programas e Resumos**. Florianópolis: CEME, CNPq, FINEP, UFSC, 1996. p.170 Res.Q-007.
- MALES, Z., MEDIC-SARIC, M. Optimisation of thin-layer chromatographic analysis of flavonoids and phenolic acids of *Salviae folium*. **Acta Pharm.**, Zagreb, v.48, n.2, p.85-92, 1998.
- MARQUES, L.C. Fitoterapia: componente modista da “onda verde” ou pretendente à categoria de ciência? **Rev. Racine**, São Paulo, n.43, p.76, 1998.
- MASSIOT, G. How far can one go in the field of structural elucidation of natural products? **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.32, p.103-110, 1991.
- MATHEUCCI, L. G. **Estudo farmacognóstico de *Davilla rugosa* Poiret**. São Paulo, 1996. 116p. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas- USP).
- MATOS, F.J.A., SOUZA, M.P., BARROS, M., LIMA, M.E. Marcha sistemática de abordagem fitoquímica. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.46, n.3, p.151-161, 1965.
- MATOS, F.J.A. Living pharmacies. **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.49, n.5/6, p.409-412, 1997.
- MAUSETH, J.D. **Plant Anatomy**. Menlo Park: Benjamin/Cummings, 1988. p.145-166.
- MAZZANTI, G., BOLLE, P., MARTINOLI, L., PICCINELI, D., GRGURINA, I., ANIMATI, F., MUGNE, Y. *Croton macrostachys*, a plant used in traditional

- medicine: purgative and inflammatory activity. **J Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.19, p.213-219, 1987.
- MCCHESNEY, J.D., SILVEIRA, E.R., CRAVEIRO, A.A., SHOOLERY, J.N. The use of carbon-carbon connectivity in the structure determination of marmelerin, a novel benzofuran sesquiterpene from *Croton sonderianus*. **J. Org. Chem.**, Washington, v.49, n.26, p.5154-5157, 1984.
- MCCHESNEY, J.D., SILVEIRA, E.R. 12-hydroxyhardwickic acid and sonderianial, neo-clerodanes from *Croton sonderianus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.28, n.12, p.3411-3414, 1989.
- MCCHESNEY, J.D., SILVEIRA, E.R. Ent-clerodanes of *Croton sonderianus*. **Fitoterapia**, Milan, v.61, n.1, p.172-175, 1990.
- MCCHESNEY, J.D., CLARK, A.M., SILVEIRA, E.R. Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*. Hardwickic and 3,4-secotrachylobanoic acids. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.54, n.6, p.1625-1633, 1991a.
- MCCHESNEY, J.D., CLARK, A.M., SILVEIRA, E.R. Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*. II. Ent-beyer-15-en-18-oic acid. **Pharm. Res.**, Stuttgart, v.8, n.10, p.1243-1247, 1991b.
- METCALFE, C.R., CHALK, L. **Anatomy of the Dicotyledons**. 2. ed. Oxford: Clarendon Press, 1979. v.I. p.68-77.v.II. p.40-53.
- MELLO, J.C.P. Quais os limites legais e éticos para manipulação de matérias-primas farmacêuticas vegetais?. **Rev. Racine**, São Paulo, n.43, p.64-65, 1998.
- MENUT, C., LAMATY, G., BESSIÈRE, J.M., SEULEIMAN, A.M., FENDERO, P., MAIDOU, E., DÉNAMGANAI, J. Aromatic plants of tropical central africa. XXII. Volatile constituents of *Croton aubrevillei* J. Léonard and C. zambesicus Muell, Arg. **J. Essent. Oil Res.**, Carol Stream, v.7, n.4, p.419-422, 1995.
- MONGELLI, E., DESMACHELIER, C., GIULIETTI, A., COUSSIO, J., CICCIA, G. Bioactivity of certain medicinal latexes used by the Ese'ejas. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.47, p.159-163, 1995.

- MONTE, F.J.Q., ANDRADE, C.H.S., CRAVEIRO, A.A. New tetracyclic diterpenes from *Croton argyrophyloides*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.47, n.1, p.55-58, 1984.
- MONTE, F.J.Q., DANTAS, E.M.G., BRAZ F.R. New diterpenoids from *Croton argyrophyloides*. **Phytochemistry**, Oxford, v.27, n.10, p.3209-3212, 1988.
- MORISSET, R., CÔTE, N.G., PANISSET, J.C., JEMNI, L., CAMIRAND, P., BRODEUR, A. Evaluation of the healing activity of hydrocotyle tincture in the treatment of wounds. **Phytother. Res.**, Sussex, v.1, p.117-121, 1987.
- MOULIS, C., BON, M., JAUD, J., FOURASTE, I. Crovatin, a furanoid diterpene from *Croton levatii*. **Phytochemistry**, Oxford, v.31, n.4, p.1421-1423, 1992a.
- MOULIS, C., FOURASTE, I., BON, M. Levatin, an 18-norclerodane diterpene from *Croton levatii*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.55, n.4, p.445-449, 1992b.
- MOURA, V.L.A., MONTE, F.J.O., BRAZ F°, R. A new casbane-type diterpenoid from *Croton nepetaefolius*. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.53, n.6, p.1566-1571, 1990.
- MUKHERJEE, R., AXT, E.M. Cyclitols from *Croton celtidifolius*. **Phytochemistry**, Oxford, v.23, n.11, p.2682-2684, 1984.
- NAVARRO, P.A., BARBOSA F°, J.M., DA CUNHA, E.V.L., GRAY, A.I. Estudo químico de *Croton polyandrus* Spreng. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, Florianópolis, 1996. **Programa e Resumos**. Florianópolis: CEME, CNPq, FINEP, UFSC, 1996. p.176 Res.Q-028.
- NETO, J.J. Plantas medicinais: um modismo de nossa época. **Rev. Racine**, São Paulo, n.26, p.46-48, 1995.
- NOVOA, B.E., CÉSPEDES, A.C., GARCÍA, L.A., OLARTE C., J.E. Quercitrina: un flavonoide con actividad hipotensora, obtenido del *Croton glabellus*. **Rev. Colomb. Cienc. Quim.-Farm.**, Bogotá, v.4, n.2, p.7-13, 1985.

- NUNES, D.S., BRITO, A.R.M.S. Ethnopharmacology and the sustainable development of new plant-derived drugs. **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.49, n.5/6, p.402-408, 1997.
- NUNES, D.S. Desenvolvendo novos produtos a partir de tecnologias tradicionais: fitoterápicos e fitofármacos. **Rev. Racine**, São Paulo, n.43, p.56-61, 1998.
- ODA, K., ICHIHARA, A., SAKAMURA, S. Total synthesis of DL-crotopoxide. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.37, p.3187-3190, 1975.
- OLIVEIRA, F., AKISUE, G. **Fundamentos de Farmacobotânica**. São Paulo: Atheneu, 1989. 216p.
- OLIVEIRA, F., AKISUE, G., AKISUE, M.K. **Farmacognosia**. São Paulo: Atheneu, 1991. 412p.
- PALÁCIOS, C., REYES, R.E., LOPEZ-MARTINEZ, R., LEON, B., PABLOS, J.L., RUIZ-MALDONADO, R. Efectos cicatrizante, antibacteriano y antimicótico del tepescohuite en animales de experimentación. **Rev. Invest. Clin.**, México, v.43, n.3, p.205-210, 1991.
- PAREDES, A.L., LUQUE, R.S., OLARTE C., J.E., CALLE, A.J. Caracterization de la fraccion responsable del efecto hipotensor del *Croton glabellus*. **Rev. Colomb. Cienc. Quim.-Farm.**, Bogotá, v.4, n.2, p.1-6, 1985.
- PARIS, M.R., BASTIEN, M.M. A propos de l'action hypoglycémiant de deux drogues dénommées "copalchi": *Coutarea latiflora* (Rubiaceae) et *Croton niveus* (Euphorbiaceae). **Ann. Pharm. Fr.**, Paris, v.18, p.205-219, 1960.
- PERAZZO, F.F., RODRIGUES, M., CARVALHO, J.C.T., MACIEL, M.A.M., PINTO, A.C., ARRUDA, A.C., PAMPLONA, S.G.S.R. Atividade antiinflamatória e antinociceptiva de terpenóides isolados de *Croton cajucara* Benth. In: JORNADA PAULISTA DE PLANTAS MEDICINAIS, 3, Campinas, 1997. **Resumos**. Campinas: CPQBA, UNICAMP, 1997. p.113-114 Res.FAR 05.
- PERDUE, G.P., BLOMSTER, R.N., BLAKE, D.A., FARNSWORTH, N.R. South american plants II: Taspine isolation and anti-inflammatory activity. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.68, n.1, p.124-126, 1979.

- PERES, M.T.L.P., MONACHE, F.D., CRUZ, A.B., PIZZOLATTI, M.G., YUNES, R.A. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.56, p.223-226, 1997.
- PERES, M.T.L.P., MONACHE, F.D., PIZZOLATTI, M.G., SANTOS, A.R.S., BEIRITH, A., CALIXTO, J.B., YUNES, R.A. Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmacological criteria used in their isolation. **Phytother. Res.**, Sussex, v.12, p.209-211, 1998.
- PETROVICK, P.R., ORTEGA, G.G., BASSANI, V.L. From a medicinal plant to a pharmaceutical dosage form. A (still) long way for the Brazilian medicinal plants. **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.49, n.5/6, p.364-369, 1997.
- PHARMACY TIMES. Westbury: Romaine Pierson, 1999. p.16-22.
- PHILLIPSON, J.D. A matter of some sensitivity. **Phytochemistry**, Oxford, v.38, n.6, p.1319-1343, 1995.
- PHILLIPSON, J.D. New drugs from nature – It could be yew. **Phytother. Res.**, Sussex, v.13, p.2-8, 1999.
- PIETERS, L.A.C., BERCHE, D.A.V., VLIETINCK, A.J. A dihydrobenzofuran lignan from *Croton erythrochilus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.29, n.1, p.348-349, 1990.
- PIFFERI, G. Caratterizzazione degli estratti vegetali di interesse farmaceutico. **Boll. Chim. Farm.**, Milano, v.124, p.157-170, 1985.
- PLANTAS MÁGICAS. **Enciclopédia das Plantas Medicinais**. São Paulo: Planeta, 1998. p.806.
- PORRAS-REYES, B.H., LEWIS, W.H., ROMAN, J., SIMCHOWITZ, L., MUSTOE, T.A. Enhancement of wound healing by the alkaloid taspine: defining mechanism of action (43567). **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, New York, v.203, n.1, p.18-25, 1993.
- PRATA, E.M.R., PAULO, M.Q., BRITO, A.R.M.S. Isolamento do princípio ativo de *Croton campestris* St. Hil. (Euphorbiaceae). **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.74, n.2, p.36-41, 1993.

- PRISTA, L.N. Plantas que embelezam, curam e matam. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.32, n.3/2, p.132-147, 1982.
- RALISON, C., CREPPY, E.E., BOULANGER, Y., DIRHEIMER, G. Purification and characterization of a toxin inhibiting protein synthesis from *Croton mongue*, a Madagascar Euphorbiaceae. **Biochimie**, Paris, v.68, p.1225-1230, 1986.
- RAMIREZ, M.T.S. Investigación cromatográfica de los alcaloides de *Croton ruizianus* R. y P. **Rev. Fac. Farm. Bioquim.**, Lima, v.27, n.98, p.88-107, 1965.
- RAO, P.S., SACHDEV, G.P., SESHADRI, T.R., SINGH, H.B. Isolation and constitution of oblongifoliol, a new diterpene of *Croton oblongifolius* L. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.45, p.4685-4688, 1968.
- RICHTER, H.G., MAZZONI-VIVEIROS, S.C., ALVES, E.S., LUCHI, A.E., COSTA, C.G. Padronização de critérios para a descrição anatômica da casca: lista de característica e glossário de termos. **IF-Sér. Reg.**, São Paulo, n.16, p.1-25, 1996
- ROBBINS, S.L., COTRAN, R.S., KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Discos CBS, 1986. p.67-79.
- RODRIGUEZ V., J.M., O'DONELL, C.A. Plantas medicinales del noreste argentino, II. **Rev. Farm.**, Buenos Aires, v.86, p.57-66, 1944.
- RODRÍGUEZ-HAHN, L., RODRÍGUEZ, J.J., ROMO, J. Aislamiento y estructura de la draconina. **Rev. Latinoam. Quím.**, Monterrey, v.6, p.123-126, 1975.
- RODRÍGUEZ-HAHN, L., VALENCIA, A., SAUCEDO, R., DÍAZ, E., NÉGRON, G. Aislamiento y estructura de los componentes químicos de *Croton pyramidalis*. **Rev. Latinoam. Quím.**, Monterrey, v.12, n.1, p.16-19, 1981.
- ROENGSUMRAN, S.R., LUANGDILOK, W., PETSON, A., PRARUGGAMO, S., PENGPRECHA, S. Struture of swassin: a new furanoid diterpene. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.45, n.6, p.772-773, 1982.
- ROJAS, E.T., RODRIGUEZ-HAHN, L. Nivenolide: a diterpene lactone from *Croton niveus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.17, n.3, p.574-575, 1978.

- ROTH, I. Structural patterns of tropical barks. **Encyclopedia of plant anatomy**. Berlin-Stuttgart: Gebruder Borntraeger, 1981. 609p.
- ROTH, I. Leaf structure: coastal vegetation and mangroves of Venezuela. **Encyclopedia of plant anatomy**. Berlin-Stuttgart: Gebruder Borntraeger, 1992. p.24-25, 49-51.
- ROUSSEAU, C.G. & HASCHEK, W.M. **Fundamentals of toxicologic pathology**. San Diego: Academic Press, 1998. p.91-126.
- RUBIN, E., FARBER, J.L. **Patologia**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1990. p.70-86.
- RUDALL, P.J. Laticifers in Euphorbiaceae – a conspectus. **Bot. J. Linn. Soc.**, London, v.94, p.143-163, 1987.
- RUDALL, P. Laticifers in vascular cambium and wood of *Croton* spp. (Euphorbiaceae). **IAWA Bull. n.s.**, Leiden, v.10, n.4, p.379-383, 1989.
- SAHA, K., MUKHERJEE, P.K., DAS, J., PAL, M., SAHA, M.P. Wound healing activity of *Leucas lavandulaefolia* Rees. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.56, n 2, p.139-144, 1997.
- SAITO, M.L. Formas farmacêuticas extrativas. **Rev. Univ. São Francisco**, Bragança Paulista, v.6, p.7-24, 1988.
- SANTOS, P.R.V., OLIVEIRA, A.C.X., TOMASSINI, T.C.B. Controle microbiológico de produtos fitoterápicos. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.31, n.1, p.35-38, 1995.
- SATISH, S., BHAKUNI, D.S. Constituents of indian and other plants. **Phytochemistry**, Oxford, v.11, n.9, p.2888-2890, 1972.
- SATO, A., OGISO, A., KUWANO, H. Acyclic diterpenes from *Croton kerrii*. **Phytochemistry**, Oxford, v.19, n.10, p.2207-2209, 1980.
- SATO, A., KURABAYASHI, M., OGISO, A., KUWANO, H. Poilaneic acid: a cembranoid diterpene from *Croton poilanei*. **Phytochemistry**, Oxford, v.20, n.8, p.1915-1918, 1981.

- SCHNEIDER, C., BREITMAIER, E., BAYMA, J.C., FRANÇA, L.F., KNEIFEL, H., KREBS, H. Maravuic acid, a new seco-labdane diterpene from *Croton matourensis*. **Liebigs Ann.**, Weinheim, v.4, p.709-710, 1995.
- SHAMMA, M. **The isoquinoline alkaloids: chemistry and pharmacology.** New York: Academic Press, 1972. v.55, p.265-267.
- SHAMMA, M., MONIOT, J.L. A biogenetically patterned conversion of Magnoflorine into Taspine. **J. Chem. Soc. D**, Cambridge, p.1065-1066, 1971.
- SIEMS, K., DOMINGUEZ, X.A., JAKUPOVIC, J. Diterpenes and other constituents from *Croton cortesianus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.31, n.12, p.4363-4365, 1992.
- SILVA, V.O. **Diasiína: um novo diterpeno furanoídico de *Croton diasii*.** São Paulo, 1977. 87p. (Dissertação de Mestrado - Instituto de Química - USP).
- SILVEIRA, E.R., MCCHESENEY, J.D. 6,7-oxygenated neo-clerodane furan diterpenes from *Croton sonderianus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.36, n.6, p.1457-1463, 1994.
- SIMÕES, J.C., SILVA, A.J.R., SERRUYA, H., BENTES, M.H. Desidrocrotonina: um norditerpeno de *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae). **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.31, n.10, p.1140-1141, 1979.
- SIQUEIRA, N.C.S., SILVA, G.A.A.B., BAUER, L., ALICE, C., SANT'ANA, B. Alguns componentes do óleo essencial de *Croton nitrariifolius* Baill-Euphorbiaceae (Nota prévia). **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.65, n.1/3, p.62-64, 1984.
- SMITH, L.B., DOWNS, R.J., KLEIN, R.M. **Flora ilustrada catarinense: Euforbiáceas.** Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1988. p.3a, 75-76b.
- SNATZKE G., WOLLENBERG, G. Alkaloids from *Croton* species. Part V. Configuration of linearisine and circular dichroism of proaphorphine-type alkaloids. **J Chem. Soc. C.**, London, v.13, p.1681-1684, 1966.
- SOUZA, A.N.C., CRIDDLE, D.N., CARDOSO, J.H.L. Selective modulatory effects of the essential oil of *Croton zehntneri* on isolated smooth muscle

- preparations of the guinea-pig. **Phytother. Res.**, Sussex, v.12, p.189-194, 1998.
- STUART, K.L., CHAMBERS, C. Flavinine: a new morphinandienone alkaloid from *Croton flavens* L. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.30, p.2879-2882, 1967a.
- STUART, K.L., CHAMBERS, C. New aporphine alkaloids from *Croton wilsonii* Griseb. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.42, p.4135-4138, 1967b.
- STUART, K.L., HAYNES, L.J., BARRET, M., HUSBANDS, G.E.M. Jacularine: a new reduced proaporphine from *Croton linaris* Jacq.. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.42, p 4473-4474, 1968.
- STUART, K.L., BARRET, M. A phorbol derivative from *Croton rhamnifolius*. **Tetrahedron Lett.**, Oxford, v.28, p.2399-2400, 1969.
- STUART, K.L., CHAMBERS, C., BYFIELD, D. Morphinandienone alkaloids from *Croton flavens* L. **J. Chem. Soc. C.**, London, p.1681-1684, 1969.
- STUART, K.L., WOO-MING, R.B. Alkaloids from *Croton plumieri*. **Phytochemistry**, Oxford, v.8, n.9, p.777-780, 1969.
- STUART, K.L. Chemical and biochemical investigations of the *Croton* genus. **Rev. Latinoam. Quim.**, Monterrey, v.1, n.3, p.140-143, 1970.
- STUART, K.L., BYFIELD, D., CHAMBERS, C., HUSBANDS, G.E.M. Alkaloids from *Croton* species. Part X. Two new reduced proaporphine alkaloids. **J. Chem Soc. C.**, London, p.1228-1230, 1970.
- STUART, K.L., BYFIELD, D.Y. Alkaloids from *Croton humilis*. **Phytochemistry**, Oxford, v.10, n.2, p.460-462, 1971.
- STUART, K.L., MCNEILL, D., KUTNEY, J.P., EIGENDORF, G., KLEIN, F.K. Isolation and synthesis of glutamine and glutarimide derivatives from *Croton humilis*. **Tetrahedron**, Oxford, v.29, n.24, p.4071-4075, 1973.
- SUDO, S.S., FUJII, T. Latex tubes in the rays of *Pimelodendron amboinicum* Hassk. (Euphorbiaceae). **IAWA Bull. n.s.**, Leiden, v.8, n.2, p109-112, 1987.

- TAKAHASHI, S., KURABAYASHI, M., KITAZAWA, E., HARUYAMA, H., OGISO, A. Plaunolide: a furanoid diterpene from *Croton sublyratus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.22, n.1, p.302-303, 1983.
- TALAPATRA, B., CHAUDHURI, P.K., TALAPATRA, S.K. (–)-Maglifloenona: a novel spirocyclohexadienone neolignan and other constituents from *Magnolia liliflora*. **Phytochemistry**, Oxford, v.21, n.3, p.747-750, 1982.
- TCHISSAMBOU, L., CHIARONI, A., RICHE, C., KHUONG-HUU, F. Crotochryliferan and crotochryliferan: new diterpenes from *Croton haumanianus* J. Leonard. **Tetrahedron**, Oxford, v.46, p.5199-5202, 1990.
- TESKE, M., TRENTINI, A.M.M. **Herbarium - Compêndio de Fitoterapia**. Curitiba: Herbarium, 1994. p.268.
- UPADHYAY, R.R., HECKER, E. A new cryptic irritant and cocarcinogen from seeds of *Croton sparciflorus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.15, n.6, p.1070-1072, 1976.
- VAISBERG, A.J., MILLA, M., PLANAS, M.C., CORDOVA, J.L., AGUSTI, E.R., FERREYRA, R., MUSTIGA, M.C., CARLÍN, L., HAMMOND, G.B. Taspine is the cicatrizant principle in sangre de grado extracted from *Croton lechleri*. **Planta Med.**, Stuttgart, v.55, p.140-143, 1989.
- WAGNER, H., HORHAMMER, L., KIRALY, I.C. Flavon-c-glykoside in *Croton zambezicus*. **Phytochemistry**, Oxford, v.9, n.4, p.897, 1970.
- WEBER, J., HECKER, E. Cocarcinogens of the diterpene ester type from *Croton flavens* L. and esophageal cancer in Curaçao. **Experientia**, Basel, v.34, n.6, p.679-682, 1978.
- WICKBERG, B. Chemical methods in ethnopharmacology. **J. Ethnopharmacol.**, Lausanne, v.38, p.159-165, 1993.
- WILCHTL, M. **Die Pharmakognostisch Chemische Analyse**. Frankfurt: Akademische Verlagsgesellschaft, 1971, p.103-104.
- WILSON, S.R., NEUBERT, L.A., HUFFMAN, J.C. The chemistry of the Euphorbiaceae. A new diterpene from *Croton californicus*. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v.98, n.12, p.3669-3674, 1976.

WYNGAARDEN, J.B., SMITH JR, L.H., BENNET, J.C. **Tratado de medicina interna**. 19. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. V.2. p.2329-2335.

XAVIER, H.S. Plantas medicinais no Brasil – perspectivas. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.41, n.3, p.31-32, 1991.

YAMADA, C.S.B. Fitoterapia sua história e importância. **Rev. Racine**, São Paulo, n.43, p.50-51, 1998.

ZANINI, A.C., BASILE, A.C., MARTIN, M.I.C., OGA, S. **Guia de Medicamento 1995**. São Paulo: Atheneu, 1995. p.787.