

Avaliação de atividades antioxidantes em plantas do gênero *Croton***Evaluation of antioxidant activities in plants of the genus *Croton***

DOI:10.34115/basrv4n4-008

Recebimento dos originais:02/06/2020

Aceitação para publicação:08/07/2020

Alexandre Augusto Moraes de Souza

Bacharel em Química Industrial pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 – Guamá, Belém – PA, Brasil

E-mail: amsalexandre02@gmail.com

Davi do Socorro Barros Brasil

Professor Doutor em Química pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 – Guamá, Belém – PA, Brasil

E-mail: davibb@ufpa.br

Cintya Cordovil Rodrigues

Mestre em Engenharia Química pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 – Guamá, Belém – PA, Brasil

E-mail: cintya.cordovil@hotmail.com

Sônia Maria de Freitas Almeida

Bacharel em Química Industrial pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 – Guamá, Belém – PA, Brasil

E-mail: sonia.almeidafreitas@gmail.com

Nayara Maria Monteiro da Silva

Licenciada em Química pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 – Guamá, Belém – PA, Brasil

E-mail: nayengquimica8@gmail.com

José de Arimateia Rodrigues do Rêgo

Doutor em Química pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01 – Guamá, Belém – PA, Brasil

E-mail: jr2rego@gmail.com

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é a avaliação da atividade antioxidante em plantas do gênero *Croton*, além de verificar qual método é o mais empregado. O estudo é uma revisão bibliográfica no banco de dados do *SciFinder*, no qual ocorreu no período de setembro a novembro de 2019. 37 artigos foram

escolhidos para o desenvolvimento do trabalho. Para selecioná-los fora necessário filtrar os artigos que continham palavras-chave “*croton*” e “antioxidante” combinadas nos idiomas português e inglês e data de publicação entre janeiro de 1959 e agosto de 2019. Muitas plantas do gênero *Croton* apresentam alta atividade antioxidante para redução e prevenção de danos causados pelos radicais livres, dentre eles podemos citar o extrato etanólico de *Croton cordiifolius* que, quando comparada com as plantas abordadas nesse estudo, apresentou o maior valor de IC₅₀, sendo superior a 1000 mg/mL. Já o menor valor encontrado foi para o extrato de *Croton hypoleucus* com um IC₅₀ de 0,63 mg/mL, sendo este último o melhor valor de atividade antioxidante encontrado nesse estudo. A atividade antioxidante em plantas do gênero *Croton* parece ser promissora, uma vez que todos os vegetais avaliados apresentaram atividade mesmo em alta quantidade. O método mais utilizado para determinação da atividade antioxidante foi o método IC₅₀.

Palavras-chave: *Croton*, Atividade Antioxidante, Planta.

ABSTRACT

The objective of the present work is to evaluate the antioxidant activity in plants of the genus *Croton*, in addition to verifying which is the method or more employed. The study is a bibliographic review in the SciFinder database, which did not occur in the period from September to November 2019. 37 articles were selected for the development of the work. To select the forums needed to filter articles containing the keywords “*croton*” and “antioxidante” combined in languages and English and publication data between January 1959 and August 2019. Many plants of the genus *Croton* have relatively high antioxidant activity for reduction and prevention of damage caused by free radicals, among them can mention or extract ethanolic *Croton cordiifolius*, when compared with plants covered in this study, showing the highest IC₅₀ value, being higher than 1000 mg/mL. The lowest value found was extracted for *Croton hypoleucus* with an IC₅₀ of 0.63 mg/mL, the latter being the best value of the antioxidant activity found in this study. The antioxidant activity in plants of the genus *Croton* seems to be promising, since all vegetables use the same activity in high quantities. The most used method to determine antioxidant activity was the IC₅₀ method.

Keywords: *Croton*, Antioxidant activity, Plant.

1 INTRODUÇÃO

O emprego de produtos naturais, sobretudo da flora, para fins quimioterápicos, surgiu com a humanidade. Os primeiros sinais do uso de plantas, com suposto caráter medicinal, foram encontrados nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas mais remotas utilizada pelo ser humano para a prevenção, cura e tratamento de doenças, servindo como importante fonte de compostos biologicamente ativos (ANDRADE *et al.*, 2007). Toda essa informação foi, de início, sendo transmitida oralmente às gerações posteriores. Com o surgimento da escrita, passou a ser preservada como um tesouro precioso (ARAÚJO *et al.*, 2007).

A utilização de plantas como medicamento está fundamentada, portanto, em estudos etnofarmacológicos que, partindo do uso tradicional e do conhecimento popular sobre as propriedades farmacológicas de certos vegetais, indicam o potencial para o desenvolvimento de novos fitoterápicos.

Neste contexto, as plantas são uma fonte importante de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais podem-se utilizar para a síntese de inúmeros fármacos. (SCOPEL, 2005)

Atualmente, o interesse popular nas plantas medicinais para fins terapêuticos tem sido muito significativo, devido ao difícil acesso da população aos medicamentos sintéticos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 60 a 80% da população mundial utiliza a medicina tradicional ou a fitoterapia no tratamento de várias doenças. (BAGATINI, SILVA & TEDESCO, 2007) Segundo Nogueira (1983), em regiões tropicais da América Latina existem diversas espécies medicinais de utilidade local, possibilitando uma relação custo-benefício bem pequena para a população, gerando vitalidade para eles. Dentre elas, destacam-se as espécies de *Euphorbiaceae*, nas quais apresentam uma grande importância na atividade econômica, através da alimentação humana e na medicina a partir do conhecimento popular. (TRINDADE, 2015)

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O gênero *Croton* pertence à família Euphorbiaceae e ordem Malpighiales (MACIEL, 1997; BREMER, 2009). Ocorre em abundância em todo o planeta, com concentração significativa na África, México e Brasil, com expressiva ocorrência na Amazônia (MACIEL *et al.*, 2013). É uma das mais diversificadas e complexas entre as angiospermas, com aproximadamente 8.000 espécies (LIMA, 2006). Este gênero é muito comum em áreas de vegetação secundária, estando entre os dez mais abundantes, na América do Sul, com aproximadamente 750 espécies (VAN *et al.*, 2011; GOMES-POMPA, 1971). No Brasil habitam 316 espécies do gênero, incluindo ervas, arbustos e árvores. (CORDEIRO *et al.*, 2014)

Na medicina tradicional, algumas espécies do gênero *Croton* apresentam destaques devido às suas propriedades antinociceptivas, anti-sépticas, antiplasmodicas, antiproliferativas, anti-inflamatórias (SUÁREZ *et al.*, 2006; KUO *et al.*, 2013; CORDEIRO *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2016), citotóxicos (SOMMIT *et al.*, 2003; ZHANG *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2014), antivirais (WANG *et al.*, 2012) e antimicrobianas (LIU *et al.*, 2014). Estas atividades apresentam alto valor terapêutico e medicinal, como o anetol de *Croton zehneri*, triterpenos de *Croton oblongifolius* e alcalóides, flavonóides e glicosídeos no esporófito. Além disso, estudos de *Croton* mostraram que esses apresentam uma ampla gama de metabólitos secundários, como alcalóides (SUÁREZ *et al.*, 2004), fenólicos (TALA, *et al.*, 2013), terpenóides (AGUILAR-GUADARRAMA; RIOS, 2004; KUO *et al.*, 2013) e óleos voláteis. (CAVALCANTI *et al.*, 2012; SILVA-ALVES *et al.*, 2015)

Segundo estudos, 80% da população mundial pertencentes a países em desenvolvimento utilizam de medicina tradicional para o tratamento de diferentes tipos de doenças (NAGARAJAN, 1982). Usualmente, medicamentos à base de plantas são considerados seguros, menos tóxicos, mais baratos,

disponíveis e confiáveis para medicamentos em todo o mundo (AMARAL *et al.*, 2006; KOKO *et al.*, 2008), contudo medicamentos fitoterápicos podem ser tóxicos para os seres humanos, quando utilizados em excesso. Devido a isso, é de extrema importância compreender a toxicidade de compostos à base de plantas para uso terapêutico. O estresse oxidativo ocorre assim que há extrema produção de radicais livres e baixa defesa antioxidante, o que leva à modificação química das biomoléculas, causando rupturas estruturais e funcionais (HOAKE; PASTORINO, 2002). O dano oxidativo desempenha um papel patológico importante em doenças humanas como artrite, câncer, diabetes e inflamação. (HALLIWELL, 1991)

Os antioxidantes são úteis na redução e prevenção de danos causados pelos radicais livres devido à sua capacidade de doar elétrons, que neutralizam os radicais sem haver a formação de outros (ZHANG *et al.*, 2015). Os vegetais são vulneráveis a danos que são causados pelo oxigênio ativo na reação e, desse modo, desenvolvem numerosos sistemas de defesa antioxidante, resultando na formação de múltiplos antioxidantes potentes. Ou seja, antioxidantes são compostos complexos encontrados em nossa dieta que atuam como um escudo protetor para nosso corpo contra quaisquer inimigos desastrosos, tais como doenças arteriais e cardíacas, artrite, catarata e também envelhecimento prematuro, em simultâneo com várias doenças crônicas. As plantas contêm determinados produtos químicos, como carotenóides, flavonóides, bioflavonóides, fenóis, fitoesteróis, os quais possuem propriedades antioxidantes. Como os radicais reativos ao oxigênio desempenham um papel importante na carcinogênese e em outras doenças humanas, os antioxidantes presentes nas plantas têm recebido considerável atenção como agentes quimiopreventivos do câncer. (LEE *et al.*, 1998)

Entretanto, os antioxidantes sintéticos disponíveis no mercado apresentam efeito negativo à saúde, baixa solubilidade e atividade antioxidante moderada (BARLOW, 1990). É relatado que cerca de 90% desses antioxidantes estão associados a toxicidades relacionadas a medicamentos e outros efeitos diversos que complicam o processo de tratamento. Portanto, novos esquemas de tratamento são necessários como alternativas para se evitar o uso. Nesta busca, as plantas medicinais representam uma opção viável, pois são relatadas como desprovidas de tais efeitos. (BEG *et al.*, 2011)

Existem diferentes métodos para a determinação do potencial antioxidante dos vegetais, dentre eles podemos citar o método de redução da capacidade de energia, ensaio de eliminação de peróxido de hidrogênio e teste de atividade antioxidante dos óleos essenciais (método modificado do ácido tiobarbitúrico-espécies reativas) e DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl). Para o DPPH, o resultado é expresso em IC₅₀, sendo a concentração necessária do antioxidante para reduzir em 50% o radical DPPH. Logo, a atividade antioxidante será maior quanto menor o valor de IC₅₀ (CHOI *et al.*, 2002).

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

O presente estudo visa uma revisão bibliográfica simples no banco de dados eletrônico do *SciFinder* no período de setembro de a novembro de 2019. 273 artigos foram encontrados sobre o referido tema, sendo 37 artigos selecionados, os quais irão engendrar esta revisão. Para selecioná-los fora necessário filtrar os artigos que continham palavras-chave como “*croton*” e “antioxidante” combinadas nos idiomas português e inglês e data de publicação entre janeiro de 1959 e agosto de 2019. Artigos que não estavam no período proposto ou em outro idioma foram excluídos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um estudo avaliou a atividade antioxidante de extrato alcoólico de *Croton hypoleucus* SCHLTDL. Os resultados mostram que o extrato possui propriedades antioxidantes médias, com um IC_{50} de 0,63 mg/ml, na qual indica que é necessária uma concentração mais alta de *Croton hypoleucus* para eliminar 50% do radical livre DPPH, como um potencial antioxidante. (HERNÁNDEZ *et al.*, 2019) Já, GOUOLLALY *et al.* (2019), estudou a composição química do óleo essencial de *Croton dibowskii*, a qual foi estudada por análise cromatográfica em fase gasosa e espectrometria de massa. A atividade antioxidante no DPPH acabou sendo muito limitada, atingindo um percentual de inibição de 35% a partir da concentração de 2000 μ g/ml, com um IC_{50} estimado em 3000 μ g/ml.

Os extratos de folhas com acetona, etanol e água de *Croton gratissimus*, *Croton pseudopulchellus* e *Croton sylvaticus* foram testados quanto à sua atividade de eliminação de radicais livres. Em relação à atividade antioxidante, o extrato de folhas de acetona de *Croton pseudopulchellus* apresentou a maior potência inibitória com um IC_{50} de 34,64 μ g/mL (NJOYA; ELOFF; MCGAW, 2018).

O objetivo do estudo de KAMARAJ e MOHAN (2017), foi investigar a atividade antioxidante *in vitro* do extrato aquoso de *Croton sparsiflorus*. A sua atividade antioxidante foi avaliada pelo ensaio de eliminação de radicais livres de DPPH (IC_{50}). O ácido ascórbico foi utilizado como composto de referência. A *Croton sparsiflorus* exibiu 36,8% (500 μ g/ml) de atividade de eliminação de radicais livres em comparação com o ácido ascórbico.

O estudo de SILVA *et al.* (2017) teve como objetivo determinar o potencial antioxidante desse extrato de *Croton heiotropiifolius* utilizando o método 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), IC_{50} . Para a fotolorimetria *in vitro* do sequestro de radicais livres usando DPPH, as concentrações utilizadas foram de 50, 100 e 200 μ g/mL. Na atividade antioxidante, todas as concentrações testadas apresentaram diferenças estatísticas com nível de significância de $p < 0,001$.

Avaliar as atividades antioxidantes de um extrato hidroetanólico da casca do caule de *Croton penduliflorus*, foi o objetivo do estudo de BAAH *et al.* (2017). Sua atividade encontrada foi de 362,33 mg/ml.

O trabalho de SANTOS (2017a), tratou da análise cromatográfica do extrato etanólico de raízes e caule de *Croton zehntineri*, no qual permitiu o isolamento e a caracterização, pela primeira vez, desta espécie e de sete compostos denominados trans-docosanil ferulato, ácido acetil aleuritólico, 3-O-metilquercetina, E-anetol, 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona e uma mistura de β -sitosterol e estigmasterol. A atividade antioxidante foi determinada apenas o composto denominado 3-O-metilquercetina, no qual apresentou atividade antioxidante $IC_{50} 2,76,10^{-3} \pm 9,10^{-5}$ mg/mL.

A atividade antioxidante de *Croton bonplandianum* foi elucidada por DPPH, IC_{50} . Os extratos metanólicos da folha e do caule apresentam altos níveis de propriedade de eliminação quando comparados aos outros extratos. O potencial antioxidante do caule é comparativamente alto quando comparado aos extratos de folhas. O extrato de metanol do caule apresentou o potencial antioxidante máximo de 83,30%. Os extratos de hexano e acetato de etila mostraram 25,47% e 35,41% de potencial antioxidante, respectivamente. O extrato de metanol da folha conteve 74,23% de atividade antioxidante quando comparado com 27,23% e 41,74% de atividade antioxidante nos extratos hexano e acetato de etila (DIVYA; MOHAN, 2017).

A pesquisa DE ABDALAZIZ; ALI; KABBASHI (2016) foi desenvolvida para investigar a atividade antioxidante de frutos de *Croton zambesicus* e da planta por um todo. O estudo fitoquímico foi realizado com o objetivo de detectar os compostos bioativos, responsáveis pelas atividades biológicas. As atividades antioxidantes foram realizadas via ensaio de eliminação de radicais DPPH. A atividade antioxidante potencial foi apresentada pelo extrato bruto de etanol, motivado a avaliar as frações de hexano, clorofórmio, acetato de etila, n-butanol e água; as atividades de eliminação de radicais de toda a planta foram $72 \pm 0,03$, $79 \pm 0,02$, $80 \pm 0,05$, $89 \pm 0,01$, $85 \pm 0,01$, $77,3 \pm 0,05$, respectivamente, e os extratos de frutos foram $81 \pm 0,03$, $41,4 \pm 0,01$, $51 \pm 0,04$, $85 \pm 0,01$, $88 \pm 0,02$, $77,3 \pm 0,01$, nesta ordem. Esta pesquisa deu origem à propriedade antioxidante da planta estudada e mostrou correlação interessante com os constituintes fitoquímicos e atividades biológicas.

Os objetivos do trabalho de SANTOS (2017b) foram analisar a composição química da casca de *Croton cordiifolius* e seu antioxidante *in vitro*. O extrato etanólico foi obtido por maceração. A atividade antioxidante total foi quantificada por espectrofotometria. O extrato etanólico de *Croton cordiifolius* mostrou atividade antioxidante *in vitro* com $IC_{50} > 1000$ mg/mL.

O estudo de FASOLA *et al.* (2016) foi a utilização de extrato de metanol da folha de *Croton lobatus* na diabetes induzida por aloxana e complicações cardiovasculares associadas. O extrato da folha de metanol de *Croton lobatus* reduziu os fatores de risco arteriogênicos, melhorou o status antioxidante, restaurou as lesões patológicas observáveis associadas ao diabetes experimental em ratos e, assim sendo, oferece uma nova janela terapêutica como terapia herbal para o tratamento do diabetes mellitus e complicações cardiovasculares associadas.

No estudo de SUBHASWARAJ *et al.* (2017), o extrato etanólico de folhas de *Hibiscus sabdariffa* e *Croton caudatus* fora avaliado quanto à atividade de eliminação de radicais livres no sistema modelo de *Saccharomyces cerevisiae*. *Hibiscus sabdariffa* e *Croton caudatus* mostraram um tremendo potencial de eliminação de radicais livres de DPPH com um valor de IC₅₀ de 184,88 e 305,39 mg/mL, respectivamente, a uma concentração de 500 mg/mL.

O trabalho de LETHA *et al.* (2016) avaliou a análise fotoquímica preliminar e as atividades antioxidantes *in vitro* de extratos de folhas, frutos e caules de *Croton macrostachyus*, utilizando diferentes solventes, tais como benzeno, metanol, tetracloreto de carbono e hexano. A análise fitoquímica transpareceu a presença de alcalóides, aminoácidos e proteínas, flavonóides, saponinas, esteróides, taninos e triterpenóides. Os extratos de folhas e frutos foram posteriormente investigados quanto a seu potencial de atividade antioxidante, utilizando a técnica de DPPH. O poder redutor dos extratos de *Croton macrostachyus* também foi obtido e o ácido ascórbico foi utilizado como padrão. O extrato de metanol das folhas e os extratos de benzeno e metanol dos frutos apresentaram uma atividade de eliminação de radicais DPPH digna de nota em comparação com o padrão.

O objetivo do estudo de OFUSORI *et al.* (2014) foi avaliar o efeito antioxidante do extrato de folhas de *Croton zambesicus* em ratos diabéticos induzidos experimentalmente e demonstrou que *Croton zambesicus* possui atividades antioxidantes nos mesmos e, por extensão, pode ser útil no tratamento do diabetes mellitus.

No estudo de DUTTA *et al.* (2018) a capacidade hepatoprotetora do extrato rico em antioxidantes de *Croton bonplandianus* foi avaliada na hepatotoxicidade aguda induzida por CCl₄ em modelo murino. O extrato hidro-metanólico da folha de *Croton bonplandianus* foi utilizado para avaliação da atividade de eliminação de radicais livres.

A atividade antioxidante dos extratos metanólico e diclorometano de *Croton bonplandianum* foi avaliada em uma tentativa de fornecer uma melhor base científica para o isolamento de compostos bioativos da planta. As atividades de remoção de DPPH e radical hidroxila do extrato metanólico foram de 59,62% e o extrato de diclorometano não foi tóxico. O ácido gálico utilizado como composto de referência apresentou maior atividade antioxidante nos extratos vegetais. Em conjunto, esses resultados confirmam que os extratos de *Croton bonplandianum* possuíam potenciais antioxidantes naturais, fornecendo assim uma boa justificativa para o isolamento de compostos bioativos puros.

Os óleos essenciais (OE) obtidos por hidrodestilação das folhas do *Croton cajucara* são, em geral, ricos em 7-hidroxicalameneno (28,4% a 37,5%). Segundo estudos de AZEVEDO (2013), a atividade antioxidante destes OE sugere que o 7-hidroxicalameneno fornece mais atividade antioxidante com IC₅₀ de 63,59 µg/mL.

Um fracionamento direcionado à atividade com 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH) foi utilizado para atingir os constituintes antioxidantes da fração de acetato de etila, obtidos a partir de um extrato bruto de metanol aquoso a 20% da folha de *Croton zambesicus*. A cromatografia em coluna repetida da fração gel de sílica e Sephadex LH-20 levou ao isolamento de um novo produto natural, identificado como quercetina-3-O- β -6'' (p-coumaroil) glucopiranosídeo-3-O-éter metílico, helicrysosídeo-3-O-éter metílico, juntamente com o caempferol-3-O- β -6'' (p-coumaroil) glucopiranosídeo, tilirosídeo, apigenina-6-C-glucósido e isovitexina como constituintes antioxidantes. No ensaio antioxidante qualitativo, os três compostos isolados branquearam instantaneamente a cor roxa do DPPH (0,2% MeOH), indicando atividade antioxidante. (ADEROGBA, 2011)

Extratos de casca e folhas de *Croton roxburghii* foram utilizados para atividade antioxidante no trabalho de RATH *et al.* (2011). As atividades de DPPH nos extratos (folhas e casca) aumentaram com o aumento das concentrações. A capacidade quelante de ferro do extrato de folhas fora significativamente maior que a da casca, com IC₅₀ de 20 a 30 mg/mL. O extrato de folhas de *Croton roxburghii* mostrou um aumento na porcentagem de propriedade de eliminação com o aumento das concentrações.

Foi demonstrado que o estresse oxidativo desempenha um papel importante no desenvolvimento de várias doenças como câncer, hepatite, anemia, malária, dentre outras. O aumento do status antioxidante total tem se mostrado importante na recuperação dessas doenças. O estudo de JAIN *et al.* (2010) teve como objetivo rastrear a atividade antioxidante e caracterizar o componente presente na planta responsável por ela. O extrato alcoólico da planta *Croton sparsiflorus* foi avaliado quanto aos parâmetros físico-químicos e fitoquímicos, de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS). O conteúdo fenólico total foi determinado pelo teste folin-ciocalteu. A atividade antioxidante foi avaliada dependendo da capacidade do extrato alcoólico em mostrar efeito de eliminação de radicais livres, usando o ácido gálico como padrão de referência. De acordo com dados marcados, a atividade antioxidante do extrato alcoólico da planta parece ser devida à presença de flavonóides, que podem reagir com os radicais livres para convertê-los em produtos mais estáveis e terminar com a reação em cadeia dos radicais livres. A concentração do extrato para inibição de 50% do efeito de eliminação de radicais livres de DPPH (IC₅₀) foi registrada como 520 µg/ml, sendo útil como agente antioxidante e eliminador de radicais livres e, portanto, ajudaria no tratamento de muitas doenças mediadas por espécies reativas de oxigênio, mas o mecanismo de ação ainda não fora investigado. A acentuada atividade antioxidante do extrato alcoólico parece ser devida à presença de flavonoides, que podem agir de maneira semelhante à dos redutores, doando os elétrons e reagindo com os radicais livres para convertê-los para um produto mais estável e encerrar a reação de mudança de radical livre.

As atividades antioxidantes de diferentes concentrações de extratos de etanol das folhas de *Croton caudatum* foram determinadas pelas quatro técnicas de ensaio, ou seja, ensaio de eliminação de radicais DPPH, capacidade de redução de potência, ensaio de eliminação de peróxido de hidrogênio e método de tiocianato. O extrato etanólico das folhas mostraram atividade antioxidante eficaz em todas as técnicas de ensaio. Os resultados obtidos no estudo indicaram que as folhas de *Croton caudatum* são uma fonte potencial de antioxidantes naturais. Com o método DPPH as inibições percentuais da concentração 20, 40, 60 mg/ml são de cerca de 74,23, 83,29 e 94,56%, concomitantemente. Os poderes redutores de ambos os extratos estavam em torno de 0,189, 0,204 e 0,357, em sequência, enquanto uma solução de 40 mg/ml de ácido ascórbico, o controle positivo usado neste teste, tinha um valor de poder redutor de 0,331. Os extratos etanólicos das folhas de *Croton caudatum* apresentaram forte atividade de eliminação de H₂O₂ IC₅₀ 0,276 mg/ml, enquanto o ácido ascórbico padrão foi de 0,135 mg/ml. (KHADABADI, 2009)

O sangue de dragão (Sangre de drago), uma seiva vermelha viscosa derivada de *Croton lechleri* (Euphorbiaceae), é amplamente utilizado por culturas indígenas da bacia amazônica por suas propriedades de cicatrização de feridas. O objetivo do estudo de DE MARINO (2008), foi a atividade antioxidante desse alimento. Um fracionamento do n-hexano, clorofórmio, n-butanol e extratos aquosos levaram ao isolamento de 15 compostos: três megastigmanes, quatro flavan-3-ols, três fenilpropanóides, três lignanas, um clerodano e o alcaloide taspina. Além destas moléculas conhecidas, seis compostos foram isolados e identificados pela primeira vez no látex: blumenol B, blumenol C, 4,5-dihidroblumenol A, eritro-guaiacil-gliceril-β-O-4'-di-hidroconiferílico, 2-[4-(3-hidroxipropil)-2-metoxifenoxi]-propano-1,3-diol e glucósido do ácido floribúndico. As atividades antioxidantes *in vitro* foram avaliadas por DPPH, capacidade antioxidante total e ensaios de peroxidação lipídica. O estudo concluiu que os flavan-3-ols são os antioxidantes mais fortes entre os fenóis do látex da planta em questão.

O óleo essencial obtido a partir das cascas do caule de *Croton urucurana* (Euphorbiaceae) foi analisado por cromatografia gasosa e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. 83 compostos foram identificados, sendo borneol (14,7%), acetato de bornila (5,2%), 1-isopropil-7-metil-4-metileno-1,3,4,5,6,8-hexaidro2H-naftalen-4a-ol (14,7%), sesquicineol (10,5%) e epóxido de γ-gurjuneno (5,4%) os principais componentes. Para o óleo essencial bruto, foi determinada em 3,21 mg mL⁻¹ a IC₅₀ no ensaio de atividade antioxidante frente ao radical livre DPPH. A fração do óleo essencial bruto que apresentou atividade antioxidante foi purificada. Análises de cromatografia gasosa e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas revelaram que α-bisabolol (38,3%), α-eudesmol (9,3%) e guaiol (8,2%) são os principais componentes da fração antioxidante. A IC₅₀ medida no teste frente ao DPPH foi de 1,05 mg/mL para a fração bioativa, indicando que IC₅₀ medido indica

que o óleo essencial de *Croton urucurana* possui atividade antioxidante fraca. (SIMIONATTO *et al.*, 2007)

Três espécies de *Croton*, *Croton zenhtneri*, *Croton nepetaefolius* e *Croton argyrophyloides*, foram utilizadas e seus óleos essenciais foram extraídos por destilação a vapor e analisados por cromatografia gasosa/espectrometria de massa. O rendimento percentual dos constituintes do óleo muda ao longo do dia. Os óleos foram submetidos ao teste antioxidante das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico, utilizando BHT e a-tocoferol como compostos de referência. Os óleos essenciais de *Croton zenhtneri* e *Croton argyrophyloides* apresentaram maior atividade antioxidante que *Croton nepetaefolius* com valor máximo de $59,28 \pm 6,74$ Aa. (DE MORAIS *et al.*, 2006)

O extrato de metanol de *Croton bonplandianus* leaf foi preparado e fracionamento adicional foi realizado com n-hexano, acetato de etila e clorofórmio. A atividade antioxidante dos extratos e suas frações foram determinadas. Verificou-se que a fração clorofórmio (ChF) contém maior quantidade de polifenóis ($114,28 \mu\text{g} / \text{ml}$ de GAE), flavonóides ($95,68 \mu\text{g}/\text{ml}$ de quercetina) e taninos ($63,80 \mu\text{g}/\text{ml}$ de GAE) e também possui atividade inibidora eficaz contra α -amilase (IC_{50} $95,78 \mu\text{g}/\text{ml}$) e α -glucosidase (IC_{50} $126,81 \mu\text{g}/\text{ml}$). A atividade antioxidante da ChF também foi maior quando comparada a outras frações. (VIJAYAMUTHURAMALINGAM *et al.*, 2017)

Na busca de novos agentes antileishmaniais, MORAIS *et al.* (2019), avaliaram óleos essenciais de quatro espécies de *Croton* (*Croton argyrophyloides*, *Croton jacobinensis*, *Croton nepetifolius* e *Croton sincorensis*) em relação a *Leishmania infantum* CHAGASI, *Leishmania. amazonensis* e *Leishmania braziliensis*. Os óleos essenciais foram analisados por cromatografia gasosa. A avaliação da atividade antioxidante pelo método 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH) elucidou que todos os óleos apresentam atividade antioxidante moderada. Todos os óleos foram igualmente ativos contra *Leishmania infantum* CHAGASI e *Croton nepetifolius* apresentaram o melhor resultado com IC_{50} de $9,87 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

O estudo de SHANTABIA *et al.* (2014) foi realizado para estudar a atividade antioxidante do *Croton caudatus in vitro*. O clorofórmio, etanol e extratos aquosos. de *Croton caudatus* mostraram uma concentração de inibição dependente de radicais livres de DPPH. A inibição máxima nos radicais livres de DPPH que foi observada foi $2000 \mu\text{g}/\text{mL}$.

No presente estudo, propriedades antioxidantes dos extratos de folhas de *Croton caudatus* foram avaliados. O extrato aquoso de *Croton caudatus* exibiu um valor de IC_{50} de $28,36 \mu\text{g}/\text{mL}$ *in vitro*, portanto mostrou potenciais de eliminação de radicais DPPH significativos. (ROSANGKIMAG, 2015) No estudo de LOKENDRAJIT *et al.* (2012), diferentes extratos das folhas de *Croton caudatus* foram avaliadas quanto ao seu potencial antioxidante (DPPH). *Croton caudatus* possui potente atividade anticâncer com um valor de IC_{50} de $28,36 \mu\text{g} / \text{ml}$. O extrato também adquire atividades analgésicas e anti-inflamatórias em ratos. Pode-se sugerir que os constituintes fitoquímicos e a propriedade

antioxidante de *Croton caudatus* podem ser um importante fator contribuinte envolvido em seu combate ao câncer.

Extratos de *Croton sparsiflorus* foram examinados para atividade antioxidante (ensaios de DPPH). Extensões de diclorometano (CSD), clorofórmio (CSC), acetato de etila (CSEA), acetona (CSA), etanol (CSE) e n-butanol (CSB) inibiu a xantina oxidase em mais de 50% à concentração de 100 µg/mL com valores de IC₅₀ de 23,82, 17,34, 9,31, 11,35, 43,25 e 87,50 µg/mL. CSEA, CSM (extrato metanólico) e CSEA exibiram significativos potenciais de eliminação de radicais livres de DPPH. Os resultados obtidos neste estudo parecem confirmar o potencial antioxidante das folhas de *Croton caudatus* e, portanto, podem ser úteis no tratamento de doenças. (AHMAD *et al.*, 2010)

Já os resultados de NARDI *et al.* (2007) mostram que a planta *Croton celtidifolius* contém substâncias com atividade antioxidante e anti-inflamatória que, pelo menos em parte, agem por uma modulação do estresse oxidativo por compostos fenólicos.

Três espécies de *Croton*, *Croton zenhtneri*, *Croton nepetaefolius* e *Croton argyrophyloides*, foram coletadas em dois momentos diferentes, 6:00 e 13:00 h, com óleos essenciais extraídos e analisados por cromatografia gasosa/espectrometria de massa. Os óleos foram submetidos ao teste antioxidante das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico, utilizando BHT e a-tocoferol. Todos os óleos exibiram boas atividades antioxidantes. Em geral, os óleos essenciais de *Croton zenhtneri* e *Croton argyrophyloides* apresentam maior atividade antioxidante que *Croton nepetaefolius*. (MORAIS *et al.*, 2006)

Uma extensão etanólica bruta da casca de *Croton lechleri* foi fracionada por partição de solvente e as atividades de eliminação de radicais dos extratos foram detidas pelo ensaio DPPH. O IC₅₀ para os extratos aquosos, acetato e metanólico foram semelhantes ao da vitamina E, variando de 3,4 a 9,1 µg/mL. O IC₅₀ para os extratos aquosos, acetato e metanólico de *Croton lechleri* foram moderados e podem ser utilizados como potenciais antioxidantes. (LAMOUREAUX; NETO, 2003)

Uma avaliação comparativa da atividade antioxidante dos extratos foliares de *Croton gratissimus* e *Croton zambesicus* e compostos isolados dos extratos foi realizada. Ensaio antioxidantes com DPPH foram realizados para estudar as atividades dos extratos brutos de folhas e quatro frações de solventes de cada uma das duas espécies de *Croton*. Este estudo estabeleceu atividades antioxidantes baixas, moderadas e altas pelos extratos brutos, frações, compostos e combinações de compostos. De modo geral, os valores de IC₅₀ foram menores ou iguais a 70,12 µg/mL. Isso sugere mecanismos como sinergismo e/ou efeitos aditivos como responsáveis. Por outro lado, os extratos de *Croton zambesicus* foram menos ativos no poder de eliminação do que o *Croton gratissimus*. (NDHLALA *et al.*, 2013)

O estudo de RODRIGUES *et al.* (2012) foi desenhado para avaliar o estresse oxidativo e o efeito terapêutico de *Croton cajucara* BENTH em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina. O *Croton*

cajucara BENTH foi testado como extrato aquoso por sua composição fitoquímica, e sua atividade antioxidante *in vitro* também foi avaliada. O extrato exibiu uma atividade antioxidante significativa na eliminação de DPPH. O tratamento com extrato de *Croton cajucara*, portanto, reduziu efetivamente o estresse oxidativo, com IC₅₀ de 63.34 ± 29.28 µg/mL.

Na pesquisa de LOPES *et al.* (2004), a atividade antioxidante de *Croton lechleri* SAP fora estudada contra a levedura *Saccharomyces cerevisiae* e contra plântulas de milho tratadas com os agentes oxidantes apomorfina e peróxido de hidrogênio. Os resultados mostraram que a seiva possui significativa atividade antioxidante contra os danos oxidativos induzidos pela apomorfina em *Saccharomyces cerevisiae* em todas as condições em questão. A atividade antioxidante de compostos fenólicos, incluindo flavonoides, e a presença dessas substâncias na seiva de *Croton lechleri*, poderia explicar a atividade antioxidante observada, que protege as células da levedura. Como os radicais livres participam dos estágios iniciais do processo carcinogênico, a capacidade antioxidante da seiva pode explicar, pelo menos parcialmente, sua atividade antitumoral.

No estudo de NARDI *et al.* (2003) avaliou-se a propriedade antioxidante do extrato bruto de *Croton celtidifolius* (CE), bem como sua fração aquosa (AqF), fração de acetato de etila (EAF), fração butanólica (BuF) e catequina, galocatecina e subfrações, 19SF, 35SF e 63SF que continham uma mistura de proantocianidinas e foram derivadas da fração EAF. O CE, frações, subfrações e compostos isolados apresentaram propriedades antioxidantes *in vitro*, todos capazes de eliminar os ânions superóxido na concentração de 100 µg/mL. Em suma, este caso demonstra que a casca de *Croton celtidifolius* possui atividade anti-inflamatória e antioxidante significativa.

5 CONCLUSÃO

Os trabalhos publicados na plataforma *SciFinder* até o momento evidenciam que muitas plantas do gênero *Croton* parecem ser promissoras, uma vez que todos os vegetais estudados apresentaram atividades antioxidantes mesmo sendo em baixas quantidades. Vale ressaltar que o menor valor encontrado foi para o extrato de *Croton hypoleucus* com um IC₅₀ de 0,63 mg/mL, no qual apresenta uma atividade antioxidante muito boa. Já o método mais empregado, nos artigos analisados, para a determinação desta atividade é o método de IC₅₀.

REFERÊNCIAS

- ABDALAZIZ, M. N.; ALI, A; KABBASHI, A. S. In vitro antioxidant activity and phytochemical screening of *Croton zambesicus*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, v. 5, n. 6, p. 12-16, 2016.
- ADEROGBA, M. A. et al. Isolation and characterisation of novel antioxidant constituents of *Croton zambesicus* leaf extract. *Natural Product Research*, v. 25, n.13, p. 1224-123, 2011.
- AGUILAR-GUADARRAMA, A. B.; RIOS, M. Y. Three new sesquiterpenes from *Croton arboreus*. *J Nat Prod*, v. 67, n. 5, p. 914–917, 2004.
- AHMAD, N. et al. Antioxidant potential and xanthine oxidase inhibitory activity of *Croton sparsiflorus*. *Asian Journal of Chemistry*, v. 22, n. 1, p. 555, 2010.
- AMARAL, F. M. M.; RIBEIRO, M. N. S.; BARBOSA-FILHO, J. M.; REIS, A. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; MACEDO, R. O. Plants and chemical constituents with giardicidal activity. *Braz J Pharmacogn*, v. 16, p. 696-720, 2006.
- ANDRADE, S. F. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnoic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.109, n. 3, p. 464-471, 2007.
- ARAÚJO, E. C. et al. Use of medicinal plants by patients with cancer of public hospitals in João Pessoa (PB). *Revista Espaço para a Saúde*, v. 8, n. 2, p. 44-52, 2007.
- AZEVEDO, M. et al. Antioxidant and antimicrobial activities of 7-hydroxy-calamenene-rich essential oils from *Croton cajucara* Benth. *Molecules*, v. 18, n. 1, p. 1128-1137, 2013.
- BAAH, K. A. et al. Evaluation of the Anti-inflammatory, Antimicrobial and Antioxidant activities of the stem bark extract of *Croton penduliflorus* Hutch (Euphorbiaceae). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, v. 6, n. 6, p. 1705-1710, 2017.
- BAGATINI, M. D.; SILVA, A. C. F.; TEDESCO, S. B. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn*, v. 17, n. 3, p. 444-7, 2007.

BARLOW, S. M. Toxicological aspects of antioxidants uses as food additives. In: Hudson, B.J.F. Food Antioxidants, v. 6, p. 253-307, 1990.

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

BREMER, B. et al. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2009.

CAVALCANTI, J. M et al. The essential oil of *Croton zehntneri* and trans-anethole improves cutaneous wound healing. *Ethnopharmacol*, v. 144, n. 2, p. 240–247, 2012.

CHOI, C. W. et al. Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay-guided comparison. *Plant science*, v. 163, n. 6, p. 1161-1168, 2002.

CORDEIRO, I. et al. *Croton* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2014.

CORDEIRO, K. W. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Croton urucurana* Baillon bark. *J Ethanopharmacol*, 13, n. 183, p. 128-135, 2016.

DE MARINO, S. et al. Identification of minor secondary metabolites from the latex of *Croton lechleri* (Muell-Arg) and evaluation of their antioxidant activity. *Molecules*, v. 13, n. 6, p. 1219-1229, 2008.

DE MORAIS, S. M. et al. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de *Croton* do nordeste do Brasil. *Química Nova*, v. 29, n. 5, p. 907, 2006.

DIVYA, S. R.; MOHAN, A. C. SCREENING OF ANTIOXIDANT AND ANTICANCER ACTIVITY IN *CROTON BONPLANDIANUM* LEAF AND STEM CRUDE EXTRACTS. *World Journal of Pharmaceutical Research*, v.6, n.6, p. 1356-1363. 2017

DUTTA, S. et al. Amelioration of CCl₄ induced liver injury in swiss albino mice by antioxidant rich leaf extract of *Croton bonplandianus* Baill. *PloS one*, v. 13, n. 4, p. e0196411, 2018.

FASOLA, T. R. et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Croton lobatus* L. in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, v. 5, n. 4, p. 364, 2016.

GOMEZ-POMPA, A. Posible papel de la vegetación secundaria en la evolución de la flora tropical. *Biotropica*, v. 3, n. 2, p. 125-135, 1971.

GOUOLLALY, T. et al. Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Croton dybowskii* Hutch from Congo-Brazzaville. *Netjournals*, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2019.

HALLIWELL, B. Reactive oxygen species in living systems: sources, biochemistry and role in human diseases, v. 91, n. 3, p. 14-22, 1991.

HERNÁNDEZ, U. T. A. et al. Antioxidant and Hepatoprotective Effects of *Croton hypoleucus* Extract in an Induced-Necrosis Model in Rats. *Molecules*, v. 24, n. 14, p. 2533, 2019.

HOAKE, J. B.; PASTORINO, J. G. Ethanol, oxidative stress and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol*, v. 27, n. 1, p. 63-68, 2002.

JAIN, A. et al. Evaluation of phenolic & flavonoid profile and screening of antioxidant activity of plant *Croton sparsiflorus* by bio-autographic method. *J Pharm Res*, v. 3, n. 3, p. 1146-1148, 2010.

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

KHADASABI, S. S. et al. In vitro antioxidant activity and phenolic content of *Croton caudatum*. *Vitro*, v. 1, n. 2, p. 174-176, 2009.

KUO, P. C. et al. Anti-inflammatory diterpenoids from *Croton tonkinensis*. *J Nat Prod*, v. 76, n. 2, p. 230-236, 2013.

LAMOUREAUX, T. L.; NETO, C. C. Extracts with antioxidant and antitumor activity from the bark of *Croton lechleri*. *Abstracts of papers of the American chemical society*, v. 255, p. 391, 2003.

LEE, S. K. et al. Evaluation of antioxidant potential of natural products. *Comb Chem High Throughput Screen*, v. 1, n. 1, p. 35-46, 1998.

LETHA, N. et al. Evaluation of In Vitro Antioxidant Activity and Phytochemical Screening of *Croton macrostachyus* Hochst. by using Different Solvent Extracts. *Am. J. PharmTech*, v. 6, n. 1, p. 74-85, 2016.

LIMA, M. R. F. et al. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*, v. 105, n. 1, p. 137-147, 2006.

LIU, C. P. et al. Diterpenoids from *Croton laui* and their cytotoxic and antimicrobial activities. *J Nat Prod*, v. 77, n. 4, p.1013–1020. 2014

LOKENDRAJIT, N. et al. Antioxidant and Antimicrobial activity of *Croton caudatus* Geisel. *Asian Journal of Chemistry*, v. 24, n. 10, p. 4418-4420, 2012.

LOLPES, M. I. L. et al. Mutagenic and antioxidant activities of *Croton lechleri* sap in biological systems. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 95, n. 2-3, p. 437-445, 2004.

MACIEL, M. A. M. *Croton cajucara*: uma escolha etnobotânica. 1997.

MACIEL, M. A. M.; CORTEZ, J. K. P. C; GOMES, F. E. S. O gênero *Croton* e aspectos relevantes de diterpenos clerodanos. *Revista Fitos Eletrônica*, v. 2, n. 3, p. 54-73, 2013.

MORAIS, S. M. et al. Antioxidant activity of essential oils from Northeastern Brazilian *Croton* species. *Química Nova*, v. 29, n. 5, p. 907-910, 2006.

MORAIS, S. M. et al. Essential Oils from *Croton* Species: Chemical Composition, in vitro and in silico Antileishmanial Evaluation, Antioxidant and Cytotoxicity Activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, n. 11, p. 2404-2412, 2019.

NAGARAJAN, S. *Cultivation and Utilization of Medicinal plants*. Jammu-Tawi: CSIR, p. 584-604, 1982.

NARDI, G. M. et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of *Croton celtidifolius* bark. *Phytomedicine*, v. 10, n. 2-3, p. 176-184, 2003.

NARDI, G. M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of products from *Croton celtidifolius* Bailon on carrageenan-induced pleurisy in rats. *Phytomedicine*, v. 14, n. 2-3, p. 115-122, 2007.

NDHLALA A. et al. Anti-oxidative and cholinesterase inhibitory effects of leaf extracts and their isolated compounds from two closely related *Croton* species. *Molecules*, v. 18, n. 2, p. 1916-1932, 2013.

NJOYA, E. M.; ELOFF, J. N.; MCGAW, L. J. Croton gratissimus leaf extracts inhibit cancer cell growth by inducing caspase 3/7 activation with additional anti-inflammatory and antioxidant activities. BMC complementary and alternative medicine, v. 18, n.1, p. 305, 2018.

NOGUEIRA, M. J. C. Fitoterapia popular e enfermagem comunitária. Revista escola de enfermagem da USP, v. 17, n. 3, p. 275, 1983.

OFUSORI, D. et al. Antihyperglycemic and antioxidative effects of ethanolic leaf extract of Croton zambesicus in streptozotocin induced diabetic rats. Journal of Cell & Molecular Biology, v. 12, n. 1, p. 19-30, 2014.

PASTORINO, A. C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

RATH, S. et al. In vitro antibacterial and antioxidant studies of Croton roxburghii L., from Similipal Biosphere Reserve. Indian journal of microbiology, v. 51, n. 3, p. 363-368, 2011.

RIOS, M. Y. Three New Sesquiterpenes from Croton arboreous. Journal of natural products, v. 67, n. 5, p. 914-917, 2004.

RODRIGUES, G. R. et al. Treatment with aqueous extract from Croton cajucara Benth reduces hepatic oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. BioMed Research International, p. 90235, 2012.

ROSANGKIMAG, J. G. C. Anticancer, antioxidant and analgesic properties of Croton caudatus Geisel leaf extracts. Int J Curr Res, v. 7, n. 9, p. 20640-20646, 2015.

SANTOS, A. B. et al. Chemical composition, antioxidant and topical anti-inflammatory activities of Croton cordifolius Baill. (Euphorbiaceae). Journal of Medicinal Plants Research, v. 11, n. 2, p. 22-33, 2017b.

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

SCOPEL, M. Análise Botânica, Química e Biológica Comparativa entre Flores das Espécies *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham. & Schltld. e Avaliação Preliminar da Estabilidade. 2005. 227 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre. 2005.

SHANTABIA, L. et al. Antioxidant Potential of Croton Caudatus Leaf extract In vitro. International Journal of Medical Sciences and Biotechnology, v. 2, n. 6, p. 1-15, 2014.

SILVA, J. A. G.; SILVA, G. C.; OLIVEIRA, T. C. et al. ASSAY ON OSMOTIC FRAGILITY AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE METHANOLIC EXTRACT OF CROTON HELIOTROPIIFOLIUS KUNTH (EUPHORBIACEAE). ASIAN JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY, v. 8, n. 10, p. 6106 – 6109, 2017.

SILVA-ALVES, K. S. et al. Essential oil of Croton zehntneri and its main constituent anethole block excitability of rat peripheral nerve. Planta Med, v. 81, n. 4, p. 292-297, 2015.

SOMMIT, D. et al. Cytotoxic activity of natural labdanes and their semi-synthetic modified derivatives from Croton oblongifolius. Planta Med, v. 69, n. 2, p. 167-17, 2003.

SUÁREZ, A. I. et al. Antiinflammatory activity of Croton cuneatus aqueous extract. J Ethanopharmacol, v. 105, n. 1-2, p. 99–101, 2006.

SUÁREZ, A. I. et al. Three new glutarimide alkaloids from Croton cuneatus. Nat Prod Res, v. 18, n. 5, p. 421-426, 2004.

SUBHASWARAJ, P. et al. Determination of antioxidant activity of Hibiscus sabdariffa and Croton caudatus in Saccharomyces cerevisiae model system. Journal of food science and technology, v. 54, n. 9, p. 2728-2736, 2017.

TALA, M. F. et al. Triterpenoids and phenolic compounds from Croton macrostachyus. Biochem Syst Ecol, v. 51, p. 138–141, 2013.

TRINDADE, M. T. Espécies úteis da família Euphorbiaceae no Brasil. Revista Cubana de Plantas Medicinales, v. 19, n. 4, p. 292-309, 2015.

VAN, E. E.; BENJAMIN, W.; BERRY, P. E. Croton section Pedicellati (Euphorbiaceae), a novel new world group, and a new subsectional classification of Croton section Lamprocroton. Systematic Botany, v. 36, n. 1, p. 88-98, 2011.

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

WANG, G. C. et al. Clerodane diterpenoids from *Croton crassifolius*. *J Nat Prod*, v. 75, n. 12, p. 2188-2192, 2012.

YANG, L. et al. New labdane diterpenoids from *Croton laui* and their anti-inflammatory activities. *Bioorg Med Chem Lett*, v. 26, n. 19, p. 4687–4691, 2016.

ZHANG, X. et al. Exosomes in cancer: small particle, big player. **Journal of hematology & oncology**, v. 8, n. 1, p. 83, 2015.

ZHANG, X. L. et al. Cytotoxic phorbol esters of *Croton tiglium*. *J Nat Prod*, v. 76, n. 5, p. 858–864, 2013.