

CONSTITUENTES QUÍMICOS E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE ESPÉCIES DE CROTON (EUPHORBIACEAE)

Raiane de Brito Sousa ¹

Mateus Araújo da Luz ²

Maria da Conceição de Menezes Torres ³

RESUMO

O gênero *Croton*, segundo maior da família Euphorbiaceae, é fonte de uma grande variedade de espécies utilizadas na medicina popular para tratar diversas doenças como a Sífilis, úlceras, reumatismo, câncer e doenças inflamatórias, feridas etc, e é amplamente distribuído nas regiões tropicais do planeta, com uma grande concentração de espécies no Nordeste brasileiro. Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre atividades biológicas e estudo fitoquímico presente nas espécies do gênero *Croton* com a finalidade de contribuir para o desenvolvimento de pesquisas futuras. Desta forma, foi realizado um levantamento bibliográfico dos últimos cinco anos através da plataforma *Scifinder*, Periódicos Capes e *Science Direct*, sobre as atividades biológicas e os compostos químicos dos extratos das espécies do gênero *Croton*, tendo como palavras-chaves os termos: *Croton*, Chemical, *activity* e chemical constituents. Várias espécies apresentaram diversas atividades biológicas dentre elas anticâncer, antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antibacteriana etc, sendo a atividade anticâncer a mais reportada, assim como substâncias isoladas, sendo 238 substâncias referentes as classes dos terpenos, flavonoides, alcaloides, compostos fenólicos, a maioria delas pertencentes a classe dos terpenos. Para essas substâncias isoladas a atividade anticâncer foi a mais estudada. Assim, espera que esta revisão possa colaborar para pesquisas futuras e o desenvolvimento da química de produtos naturais, visto que as espécies do gênero *Croton* possuem um grande potencial terapêutico.

Palavras-chave: *Croton*, Constituintes Químicos, Atividade Biológica.

INTRODUÇÃO

O gênero *Croton*, pertencente à família Euphorbiaceae, é composto por aproximadamente 1300 espécies distribuídas por todas as regiões tropicais do planeta. Todavia, possui uma presença mais significativa nas Américas (LANGAT et al., 2020). No Brasil ocorrem mais de 300 espécies de *Croton*, distribuídas por todas as regiões do país e amplamente difundidas por todo o Nordeste, onde ocorrem cerca de 50 espécies (BARBOSA, 2006), sendo considerado o quarto gênero com maior diversidade (PEREIRA, 2017).

¹Mestranda do Curso de Química da Universidade Estadual da Paraíba; Campina Grande, PB; raiane.sousa@aluno.uepb.edu.br;

²Graduado pelo curso de Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba; Campina Grande, PB; mateus.luz@aluno.uepb.edu.br;

³Doutorado; Química, CE; mariatorres@servidor.uepb.edu.br.

As espécies de *Croton* são muito utilizadas na medicina tradicional como fonte de recursos para o tratamento de enfermidades por populações mais carentes que não têm acesso aos tratamentos modernos (OLIVEIRA et al, 2016). Por exemplo, o *Croton Argyrophyllus* é usado no tratamento de gripes e como analgésico (DE ARAÚJO et al, 2019), o *Croton dictyophlebodes* no tratamento de reumatismo, diarreia e colesterol alto (MUNISSI et al, 2020) e o *Croton floribundus* no tratamento de feridas, sífilis e hemorroidas (QUEIROZ et al, 2020).

Devido a sua grande aplicação na medicina popular e diversidade, o gênero *Croton* tem sido bastante estudado e uma grande quantidade de estudos envolvendo a composição química e atividade biológica de várias de suas espécies são reportados na literatura. As principais classes de substâncias isoladas para esse gênero são terpenos, para os quais a atividade anticâncer tem sido bastante estudada (XU et al, 2018). Além dos terpenos, outras classes podem ser destacadas, como os flavonoides e alcaloides que apresentam atividade antiprotozoária (MAHMOUD et al, 2020), e os taninos, saponinas e esteroides, que apresentam atividade antiinflamatória (ANAFI et al, 2017).

Levando em consideração o cenário da pandemia e o caráter experimental do projeto, o trabalho foi adaptado à situação atual. Assim, o objetivo do trabalho foi a realização de uma revisão bibliográfica sobre o gênero *Croton*, incluindo uso medicinal, constituintes químicos e suas atividades biológicas relevantes, visando uma sistematização dos dados.

METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de fevereiro e agosto através da plataforma *Scifinder*, além disso foram utilizadas as plataformas *Google Acadêmico* e *Science Direct* de maneira auxiliar. As palavras-chave foram os termos “*Croton*”, “*Chemical*” e “*Activity*”, e foram selecionados os trabalhos realizados entre os anos de 2017 até agosto de 2021. Foram considerados adequados à pesquisa aqueles que tiveram como foco o estudo dos extratos de diversas partes da planta, os seus constituintes químicos e as atividades biológicas do extrato bruto, assim como de constituintes químicos isolados.

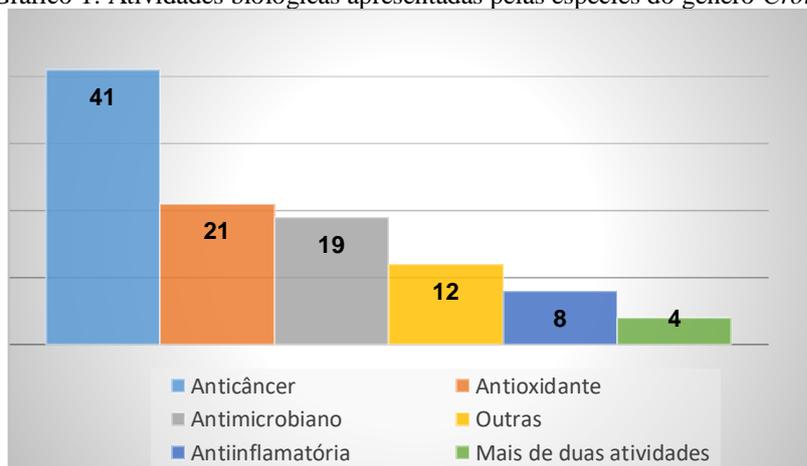
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento bibliográfico foram encontrados 101 estudos que se encaixaram dentro dos padrões estabelecidos na metodologia. Os quais mostraram informações

sobre as atividades biológicas e o estudo dos constituintes químicos dos extratos de espécies de *Croton*.

Os resultados encontrados para estudos relacionados as atividades biológicas estão apresentados no gráfico 1, e como pode ser observado as espécies de *Croton* demonstraram uma ampla gama de efeitos biológicos promovidos pelos extratos e também por substâncias isoladas. O efeito mais estudado para as plantas pertencentes a esse gênero foi a atividade anticâncer (GRÁFICO 1), para a qual foram realizados 41 estudos durante o período pesquisado, seguida pelas atividades antimicrobianas e antioxidantes, para as quais foram registrados 19 e 21 estudos, respectivamente. Outros resultados obtidos foram combinações desses três efeitos em vários estudos e outras atividades como analgésica, hemostática, neuroprotetora, gastroprotetora, antiviral e nefroprotetora.

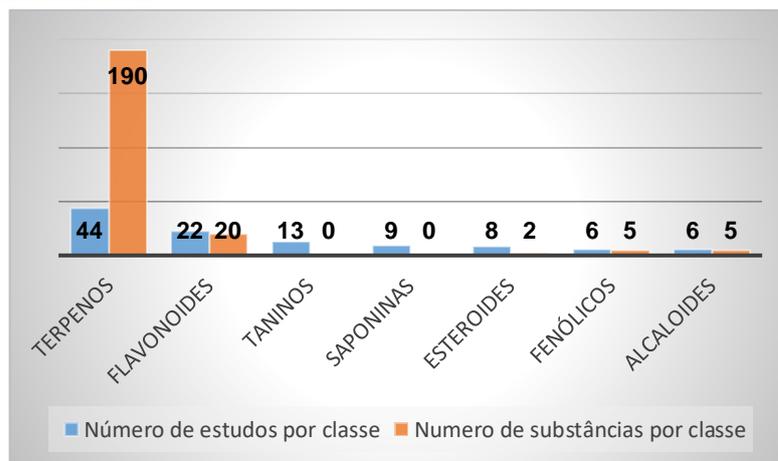
Gráfico 1: Atividades biológicas apresentadas pelas espécies do gênero *Croton*



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Os 101 estudos envolvendo a química do gênero como resultado da pesquisa bibliográfica estão dispostos no gráfico 2. No total foram identificadas 11 classes de substâncias, flavanoides, alcaloides, compostos fenólicos, saponinas, terpenos etc, sendo que a classe química mais reportada nesses estudos foram os terpenos, na qual as subclasse dos diterpenos foram as mais reportadas, os quais foram identificados em 44 trabalhos e de todas as substâncias que foram isoladas, 190 dessas substâncias pertencem a uma das subclasses dos diterpenos. A segunda classe de substâncias mais reportada nos estudos selecionados foram os flavonóides, para os quais foram reportados 22 estudos. Outros 18 estudos ainda reportaram a presença de mais de três classes de substâncias, as quais compreendem aos taninos, saponinas, alguns alcalóides e também esteróides.

Gráfico 2: Classes de substâncias apresentadas pelas espécies do gênero *Croton*



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Como pode ser observado na tabela 1 a atividade biológica mais estudada para as substâncias isoladas das espécies do gênero *C. Croton* é a atividade anticâncer, corroborando os dados indicado no gráfico 1. Tal atividade está diretamente relacionada com os compostos pertencentes a classe dos diterpenos, tais como as crassifoliusina P e Q, que apresentaram atividade anticâncer contra a linha celular A549 com um valor de $IC_{50}=22,67 \mu\text{g/mL}$ e $IC_{50}=20,43 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, e também contra a linhagem celular HeLa com $IC_{50}=24,82 \mu\text{g/mL}$ e $IC_{50}=25,72 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. O grupo controle em ambos os casos foi a Matrina, que apresentou IC_{50} igual à $22,45 \mu\text{g/mL}$ para a linha A549, a mesma substância foi utilizada como controle positivo para a linha HeLa e obteve IC_{50} igual à $24,19 \mu\text{g/mL}$. Um dos estudos indica que as substâncias isoladas de *C. crassifolius* elas não apresentam uma toxicidade elevada contra as células humanas saudáveis, apresentando $IC_{50}> 100 \mu\text{g/mL}$ contra células saudáveis, dessa forma elas se mostram uma fonte promissora de material de estudos no tratamento dessa doença (LIU *et al*, 2020).

Tabela 1: Substâncias, classes e atividades biológicas de algumas espécies de *Croton*

| Nº | ESPÉCIE | SUBSTÂNCIA | CLASSE DE COMPOSTOS | ATIVIDADE | REFERÊNCIA |
|----|------------------------|--------------------|---------------------|------------|---------------------------|
| 1 | <i>C. crassifolius</i> | Crassifoliusina P | Diterpeno | Anticâncer | LIU <i>et al</i> , 2020 |
| 2 | <i>C. crassifolius</i> | Crassifoliusina Q | Diterpeno | Anticâncer | LIU <i>et al</i> , 2020 |
| 3 | <i>C. crassifolius</i> | Crassifolius A | Diterpeno | Anticâncer | TIAN <i>et al</i> , 2017 |
| 4 | <i>C. crassifolius</i> | 3S-metoxil-teucvin | Diterpeno | Anticâncer | ZHANG <i>et al</i> , 2020 |
| 5 | <i>C. crassifolius</i> | 3R-metoxil-teucvin | Diterpeno | Anticâncer | ZHANG <i>et al</i> , 2020 |
| 6 | <i>C. crassifolius</i> | Crassin H | Diterpeno | Anticâncer | YUAN <i>et al</i> , 2017 |

| N ^o | ESPECIE | SUBSTÂNCIA | CLASSE DE COMPOSTOS | ATIVIDADE | REFERÊNCIA |
|----------------|------------------------|--|---------------------|---|-----------------------------|
| 7 | <i>C. damayeshu</i> | Crodamoide H | Diterpeno | Anticâncer | CUI <i>et al</i> , 2020 |
| 8 | <i>C. damayeshu</i> | Crodamoide I | Diterpeno | Anticâncer | CUI <i>et al</i> , 2020 |
| 13 | <i>C. laevigatus</i> | Ácido 3 α -hidroxi-ent-labda-8(17),12E,14-trien-18-oico | Diterpeno | Anticâncer | LIU <i>et al</i> , 2018 |
| 14 | <i>C. laevigatus</i> | Crotolaevigatona B | Diterpeno | Anticâncer | SONG <i>et al</i> , 2017 |
| 15 | <i>C. tigllium</i> | Crotonol A | - | Anticâncer | WANG <i>et al</i> , 2019 |
| 16 | <i>C. tigllium</i> | Crotonol B | - | Anticâncer | WANG <i>et al</i> , 2019 |
| 17 | <i>C. kongensis</i> | Crokonoide A | Diterpeno | Anticâncer | FAN <i>et al</i> , 2020 |
| 18 | <i>C. kongensis</i> | Kongeniode A | Diterpeno | Anticâncer | SHI <i>et al</i> , 2017 |
| 19 | <i>C. kongensis</i> | Kongeniode B | Diterpeno | Anticâncer | SHI <i>et al</i> , 2017 |
| 20 | <i>C. kongensis</i> | Kongeniode C | Diterpeno | Anticâncer | SHI <i>et al</i> , 2017 |
| 21 | <i>C. megalobotrys</i> | Namushen 1 | Diterpeno | Apresentou a capacidade de reverter o estado de latência do vírus HIV | TIETJEN <i>et al</i> , 2018 |
| 22 | <i>C. megalobotrys</i> | Namushen 2 | Diterpeno | Apresentou a capacidade de reverter o estado de latência do vírus HIV | TIETJEN <i>et al</i> , 2018 |

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

A substância *crassifolius* A, também apresentou atividade anticâncer contra a linha celular Hep3B com IC₅₀ de 17,91 μ g/mL e IC₅₀ = 10,53 μ g/mL do 5-fluorouracil, que foi utilizado como controle positivo. As substâncias 3-S-metoxil-teucvin e 3-R- metoxil-teucvin apresentaram atividade anticâncer contra a linha celular RAW264.7 com um IC₅₀= 0,54 μ M e IC₅₀= 0,54 μ M, respectivamente. O composto dexametasona foi utilizado como controle positivo, foi obtido IC₅₀ = 0,14 μ M.

A substância *crassin* H apresentou atividade anticâncer contra as linhas celulares A549 e HL-60 com concentrações inibitórias mínimas de 5,2 μ M e 11,8 μ M, respectivamente. O composto cisplatina foi utilizado como controle positivo, tendo obtido IC₅₀ igual à 7,8 μ M e 3,4 μ M contra as linhas A549 e HL-60, respectivamente.

O composto *crodamoide* H apresentou atividade anticâncer contra as linhas celulares tumorais A549 com IC₅₀ = 0,9 μ M. Já o composto *crodamoide* I apresentou atividade anticâncer contra as linhas celulares tumorais A549 e HL-60 com IC₅₀ igual à 1,3 e 2,4 μ M respectivamente, ambos extraídos de *C. damayeshu*. O composto *adriamicina* foi utilizado como controle positivo e obteve IC₅₀ igual à 0,4 μ M e 0,08 μ M contra as linhas A549 e HL-60, respectivamente.

As substâncias crotonol A e crotonol B, obtidas de *C. tiglium*, apresentaram atividade anticâncer contra a linha celular K562 possuindo $IC_{50}=0,20 \mu M$ e $IC_{50}=0,21 \mu M$, respectivamente. O composto utilizado como controle positivo foi o paclitaxel, o qual apresentou $IC_{50}= 0,00367 \mu M$.

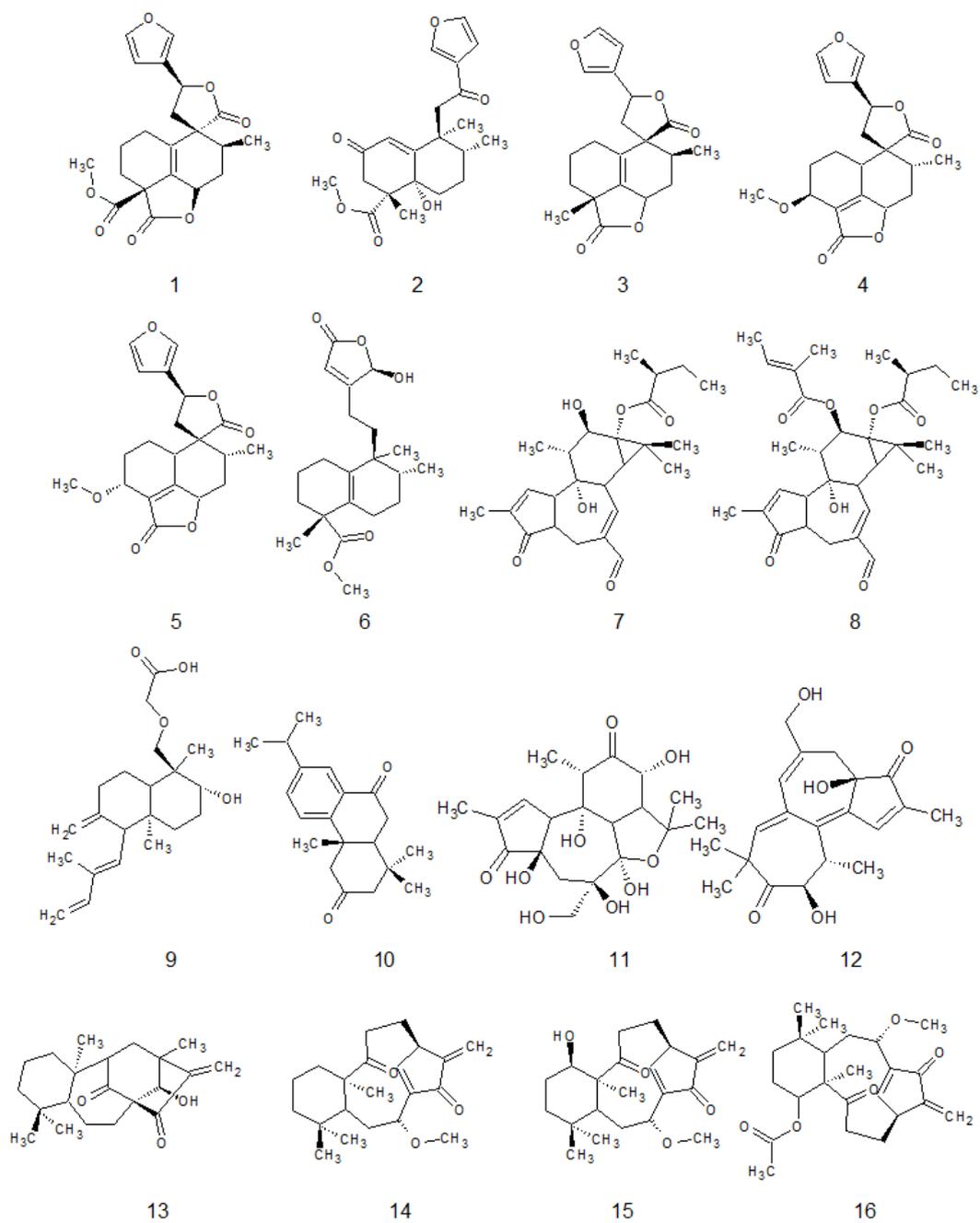
As substâncias crotonoide A, kongenoide A, kongenoide B e kongenoide C, isoladas de *C. kongensis*, apresentaram atividade anticâncer contra a linha celular HL-60 com $IC_{50}= 1,24 \mu M$, $IC_{50}=0,47 \mu M$, $IC_{50}=0,58 \mu M$, $IC_{50}=1,27 \mu M$, respectivamente. O composto utilizado como controle positivo foi A adriamicina, que apresentou $IC_{50}= 0,06 \mu M$.

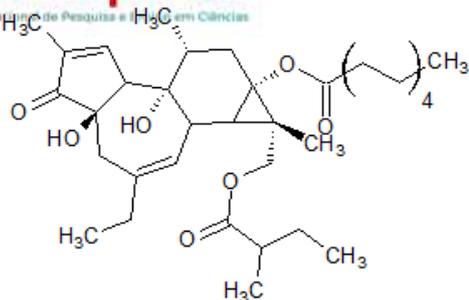
A substância Ácido 3α -hidroxi-ent-labda-8(17),12E,14-trien-18-oico que apresentou atividade inibitória contra a proteína PTP1B Com $IC_{50}= 4,11 \mu g/mL$ O controle positivo foi o ácido linoleico que apresentou, o estudo não apresentou informações sobre IC_{50} do grupo controle. A substância Crotonaloevigitona B que apresentou atividade citotóxica contra a linha celular A549 com $IC_{50}=21,2 \mu M$. O controle positivo foi a Cisplatina, que apresentou $IC_{50}= 11,0 \mu M$, ambas extraídas de *C. laevigatus*.

Além disso, um dos estudos demonstrou a eficiência da espécie *Croton Megalobotrys* como agente reversor da latência do vírus HIV, no qual foram isoladas duas substâncias nomeadas como Namushen 1 e Namushen 2. Um ponto importante do estudo anterior é a relação entre a aplicação da espécie na medicina popular da região e a avaliação do efeito do uso popular em laboratório, isso mostra como a medicina popular é fonte importante de informação para a pesquisa de novos fármacos (TIETJEN *et al*, 2018).

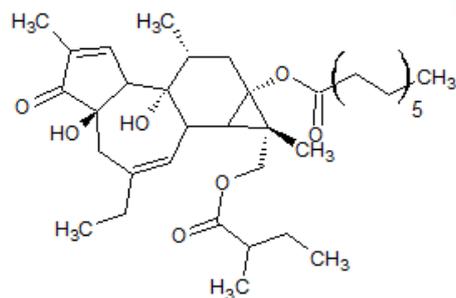
As substâncias citadas acima podem ser vistas na tabela 1 e as estruturas químicas podem estar dispostas na figura 1.

Figura 1: Estrutura das substâncias isoladas de *Croton* com atividade biológica





17



18

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da revisão bibliográfica é possível observar os avanços nos estudos das espécies do gênero *Croton* obtidos nos últimos cinco anos. Durante o interstício selecionado para a realização deste trabalho foram isoladas 238 novas substâncias, além disso pode ser visto o avanço dos estudos das atividades biológicas das mesmas, com destaque para atividade anticâncer, que representa boa parte das pesquisas realizadas.

Entretanto, o gênero possui mais de 300 espécies espalhadas por todas as zonas tropicais do planeta e ainda há espécies que são amplamente utilizadas na medicina popular sem que haja estudos sobre sua composição química nem da sua eficiência no tratamento das doenças para as quais elas são aplicadas.

Além disso, a partir dos estudos de atividade biológica existentes, comprova-se que as espécies do gênero representam uma fonte possível de recursos naturais para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de diversas doenças, a exemplo da eficácia das substâncias Namushen 1 e 2 na reversão do estado de latência do vírus HIV. Desta forma, são necessários mais estudos sobre essas espécies, tanto para a busca de novas atividades biológicas quanto para a descoberta de novas substâncias com potencial terapêutico.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil, através da implementação da bolsa de iniciação científica e

também a Universidade Estadual da Paraíba pela estrutura em que foram realizados os trabalhos.

REFERÊNCIAS

ALDHAHER, Areej et al. Diterpenoids from the roots of *Croton dichogamus* Pax. **Phytochemistry**, v. 144, p. 1-8, 2017.

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

BARBOSA, Maria Regina de Vasconcelos. **Checklist das plantas do nordeste brasileiro: angiospermas e gymnospermas**. Ministério da Ciência e Tecnologia, 2006.

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

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

FAN, Y-Y., *et al.* Crokonoids A–C, A Highly Rearranged and Dual-Bridged Spiro Diterpenoid and Two Other Diterpenoids from *Croton kongensis*. **Organic Letters**, v.22, n.3, p. 929-933, 2020.

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

LIU, Chao *et al.* Two new diterpenoids with their antiproliferative activities from the supercritical fluid extraction of *Croton crassifolius* root. **Natural product research**, p. 1-7, 2020.

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

MAHMOUD, Abdelhalim Babiker, *et al.* "HPLC-Based Activity Profiling for Antiprotozoal Compounds in *Croton gratissimus* and *Cuscuta hyalina*." **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 1246, 2020.

MUNISSI, Joan JE, *et al.* "Ent-clerodane and ent-trachylobane diterpenoids from *Croton dictyophlebodes*." **Phytochemistry**, v. 179, p. 112487, 2020.

NOVELLO, Cláudio Roberto, *et al.* "Antileishmanial activity of neo-clerodane diterpenes from *Croton echinoides*." **Natural Product Research**, p. 1-7, 2020.

OLIVEIRA, Douglas Dourado et al. Fixed and volatile constituents of *Croton heliotropiifolius* Kunth from Bahia-Brazil. 2016.

PEREIRA, Amanda da Paixao Noronha. "O gênero *Croton* L. no Estado do Paraná, Brasil." (2017).

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

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

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

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

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

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

XU, Wen-Hui, *et al.* "Constituintes químicos das espécies de *Croton* e suas atividades biológicas." **Molecules**, v.23, n.9, p. 2333, 2018.

YUAN, Qing-Qing *et al.* Crassins A–H, Diterpenoids from the Roots of *Croton crassifolius*. **Journal of natural products**, v. 80, n. 2, p. 254-260, 2017.

ZHANG, Dong-Bo *et al.* A pair of new neo-clerodane diterpenoid epimers from the roots of *Croton crassifolius* and their anti-inflammatory. **Natural product research**, v. 34, n. 20, p. 2945-2951, 2020.