

Dragon's blood (*Croton lechleri* Mull., Arg.): an update on the chemical composition and medical applications of this natural plant extract. A review

Thiago Vaz Lopes¹, Samuel Rodrigues Félix*¹, Sandro de Vargas Schons²; Márcia de Oliveira Nobre¹

ABSTRACT: Plants of the amazon region are commonly applied for medicinal uses, foremost among these is the latex producing *Croton lechleri*. The taspine rich latex has anti-inflammatory, wound healing, and soothing properties, among several others. This review summarizes the most important research findings regarding the applications of this plant extract. Public receptiveness to plant based treatments result in indiscriminate use of these compounds, often with no scientific validation. Likewise, *Croton lechleri* extracts must be subjected to safety testing and clinical trials before its products are made available, in a commercial scale, with recognized therapeutic functions.

Key words: Herbal, *Croton lecheri*, taspine, update.

Sangue de Dragão (*Croton lechleri* Mull., Arg.): composição química e atualização dos principais estudos sobre sua aplicação. Uma Revisão

RESUMO: Na região amazônica muitas plantas são usadas popularmente para fins medicinais, uma espécie de destaque é o *Croton lechleri*, produtora de um látex cuja composição química é rica no alcalóide taspina. Este possui ação anti-inflamatória, analgésica e cicatrizante reconhecida. Objetivou-se assim revisar as publicações mais

recentes com o intuito de reunir e atualizar os principais estudos referentes a aplicações desta planta. A receptividade popular por receitas tradicionais usando plantas medicinais faz com que, muitas vezes estas sejam usadas sem os devidos estudos científicos para validação de suas aplicações terapêuticas. Da mesma forma, as aplicações do *Croton lechleri* devem sofrer os devidos ensaios clínicos a fim de colocar os produtos e subprodutos a base desta planta no mercado, em escala comercial, com suas funções terapêuticas reconhecidas.

Palavras-chave: fitoterápico; *Croton lechleri*; taspina; atualização.

¹ Programa de Pós Graduação em Veterinária – Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Caixa postal 354 – Campus Universitário, CEP: 96010-900 – Pelotas/RS
*ylopes.thiago@gmail.com

² Departamento de Medicina Veterinária - Campus de Rolim – Universidade Federal de Rondônia (UNIR) Av. Norte Sul, 7300 - Nova Morada, CEP: 78987-000 Rolim de Moura – RO

Introdução

A utilização de plantas para fins terapêuticos destaca-se dentro do repertório cultural (OLIVEIRA et al., 2010). A medicina popular vem acumulando durante séculos o conhecimento empírico, através de observações sobre o uso e a eficácia das plantas medicinais, simbolizando, em alguns casos, o único recurso terapêutico de várias comunidades e grupos étnicos com pouco ou nenhum

acesso a serviços formais de saúde (VALLE et al., 2013). A prática do consumo e frequentes prescrições partem deste conhecimento observacional. Sendo assim, as informações terapêuticas que foram sendo acumuladas ao longo do tempo são importantes indicativos da ação farmacológica destas plantas (MACIEL et al., 2002), entretanto, essa ação deve ser comprovada por estudos acadêmicos.

Uma alternativa para os tratamentos na medicina convencional é a utilização de varias partes das plantas medicinais tais como a raiz, caule, seiva, folha, flores, frutos ou sementes, dependendo da espécie vegetal (DINIZ et al., 2013). Muitas destas plantas não têm seus efeitos descritos em estudos científicos, contudo, este cenário vem mudando e tem se tomado um número crescente de iniciativas a fim de garantir o acesso seguro e o uso racional dessas plantas e fitoterápicos (BRASIL, 2009). Em função disso, cada vez mais se procura compostos naturais bioativos de plantas da Amazônia, visando estabelecer ensaios biológicos como modelos para novas investigações nesse campo, a fim de preservar, estudar e explorar racionalmente o bioma amazônico (DI STASI, 2002). Neste contexto destaca-se a espécie *Croton lechleri*, conhecida popularmente como sangue de dragão, sangue de grado ou sangue de drago (PERCY et al., 2007).

Com descrita atividade anti-inflamatória, antibiótica, antioxidante e cicatrizante, seus estudos farmacológicos e clínicos realizados até 2002 foram reunidos por JONES (2003).

Desta forma, este estudo teve como objetivo reunir dados da literatura referentes à biologia e composição química do *Croton lechleri* e do seu extrato. Mais que isso, esse estudo atualiza o que se sabe sobre as aplicações do sangue de dragão, reunindo os principais ensaios referentes ao tema publicados na ultima década.

Croton lechleri:

Com cerca de 1.200 espécies e 1400 binômios o *Croton* é um dos maiores gêneros das Euphorbiaceae (GOVAERTS et al., 2000). Da subclasse Rosidae, classe Magnoliopsida, o gênero tem distribuição nas Antilhas, Americas, África continental e Madagascar

(WEBSTER, 2001). O *C. lechleri*, com sinônimos botânicos *C. draco* var *cordatus* Mull. Arg e *Oxydectes lecheri* Kuntze (ZEVALLOS-POLLITO & TOMAZELLO, 2004), é popularmente conhecido pelos nomes: sangue de drago, sangue de dragão e sangue de grado. O gênero no Brasil ocorre principalmente nos estados do Acre, Bahia, Ceará, Goiás, Maranhão, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rondônia e São Paulo (AZEVEDO et al., 2008).

LINNAEUS em 1753 propôs o gênero e Müller em 1873 retratou com diversos táxons novos que foram e vêm sendo propostos, sendo que as espécies brasileiras ainda não foram totalmente revisadas (SECCO, 2009). Esse fato torna confusa a taxonomia do *Croton* na região e estudos recentes na América do Sul ainda não foram eficientes para que se possa precisar os limites específicos da ocorrência do *C. lechleri*. Da mesma

forma, na região amazônica há uma grande quantidade de espécimes necessitando de uma melhor identificação em herbários, indicando a necessidade de se gerar mais conhecimento taxonômico sobre o gênero (GUIMARÃES & SECO, 2010). Além disso, a identificação do *C. lechleri* é complexa, com grande variação morfológica (forma, disposição, consistência, coloração e tamanho das folhas, tricomas e glândulas), idade, distribuição geográfica e processos adaptativos (ZEVALLOS-POLLITO & TOMAZELLO, 2007).

O *C. lechleri* apresenta um comportamento fenológico cíclico, com aproximadamente cinco meses de duração. A floração e frutificação ocorrem de julho a agosto e a maturação e disseminação entre setembro e outubro. A floração coincide com o período seco e a disseminação com o início do período de chuvas

(AZEVEDO et al., 2008). Suas sementes são muito pequenas e se disseminam geralmente pelo vento, por aves, pela água e por formigas (KING et al., 1997; LEAL, 2003).

A planta é encontrada em florestas com planície de inundação, com solos férteis e úmidos, à margem de rios e riachos com boa drenagem, assim como em locais alterados como fragmentos de florestas e especialmente em campos de cultivos abandonados tornando-se importante na recuperação de áreas degradadas nos diversos países em que ocorre naturalmente. Não suporta períodos longos de inundação e solos perturbados e cultivados, como uma clássica espécie pioneira (FORERO et al., 2000; AZEVEDO et al., 2008). Tolerante a sombra inicial parcial, mas que se desenvolve melhor a plena luz, domina ou se estabelece no estrato intermediário do bosque (codominante), mostrando preferência por solos variando de extremamente

ácidos a neutros de textura média a fina (de arenoso a argiloso), tolerando também solos degradados. Sua densidade populacional varia de três a 15 indivíduos por hectare, mas esporadicamente pode também ser encontrado em populações de 90 a 150 árvores por hectare. No Brasil, apresentam-se de forma espontânea em vários estados, sendo abundante no Acre e em Rondônia principalmente as margens do rio Madeira (FORERO et al., 2000; BRITO et al., 2007).

Entre os temas mais estudados na química de produtos naturais, farmacologia e etnofarmacologia, estão às espécies desse gênero e suas substâncias químicas. É esperado que se acumule rapidamente novos dados sobre suas substâncias e respectivos efeitos farmacológicos. Um dos mais importantes centros de diversidade desse gênero se encontra no Brasil, pois existem, ao menos, 354 espécies de *Croton* nativas conhecidas (SECCO et

al, 2001; SALATINO et al., 2007) muitas delas com efeitos terapêuticos já descritos como demonstrado na Tabela 1.

Características Químicas

Latex de *Croton lechleri*

A importância do gênero *Croton* aumenta consideravelmente do ponto de vista médico por possuir grande quantidade de alcalóides bioativos (AMARAL & BARNES, 1997). Dessa forma, o interesse pelo estudo dessas plantas é justificado, porém ainda são poucos os trabalhos avaliando os produtos do *C. lechleri* (MILANOWSKI et al., 2002).

O alcalóide metabolizado pelo material foliar do *C. lechleri* foi similar ao do látex produzido pelo mesmo. Sendo a taspina o único alcalóide detectado no látex de indivíduos adultos (CAI et al., 1993a; CAI et al., 1993b), enquanto que em outras partes da planta (folhas, flores, inflorescências, casca do tronco, raízes e sementes) outros

alcalóides como magnoflorina, isoboldina, taliporfina, também foram encontrados (MILANOWSKI et al., 2002). O exsudado das glândulas da base das folhas é a única amostra que não apresenta acúmulo de alcaloides, o que se justifica, pois estas tem a função de secretarem uma substância açucarada que serve para atrair formigas que atuam como dispersoras de sementes e polinizadoras, necessitando a ausência de alcalóides por serem potencialmente tóxicos aos insetos. Essa característica sugere que estes alcalóides apresentam atividade repelente, potencial este que deve ser averiguado em estudos controlados.

Os frutos e as folhas exalam um odor agradável ao final da tarde, mostrando uma possível utilização como planta aromática, um potencial que também é pouco explorado (CAI et al., 1993a; CAI et al., 1993b). As Euphorbiaceae, em sua maioria, não são conhecidas como aromáticas, porém,

algumas espécies de *Croton* contêm óleos voláteis, bem como fenilpropanóides e terpenóides (mono e sesquiterpenos) na sua composição (OLIVEIRA et al., 2001; LOPES et al., 2003; SALATINO et al., 2007).

Em estudos químicos realizados com o látex do *Croton lechleri*, demonstrou-se que os constituintes majoritários são compostos polifenólicos, representando cerca de 90% do peso seco (CAI et al., 1993a). Foram isolados a catequina, epicatequina, epicatequina, galocatequina, proantocianidinas, B-1 e B-4, galocatequina, os diterpenos Korberina A e B, os compostos minoritários 1,3,5 trimetoxi-benzeno e o 2,4,6 trimetóxi-fenol (CAI et al., 1991; PALAZZINO et al., 1997; MACIEL et al., 2002; SILVA et al., 2002), 3',4-O-dimetilcedrusina, que tem ação sobre os radicais livres e também foram encontrados os alcaloides como piridina, aportineindole, quinoleína,

tropanos, ácidos graxos insaturados, anthraquinones e triterpenos. (MARINO et al., 2008).

Taspina

A taspina é um alcalóide com uma estrutura dilactone e um átomo de nitrogênio não incluído em um anel heterocíclico, sendo encontrado no látex de três espécies de *Croton*: *C. draco*, *C. lechleri* e *C. palanostigma*. Esse composto tem sido obtido também de plantas fontes de benzilisoquinolinas e biogeneticamente relacionadas à alcalóides, como Berberidaceae e Magnoliaceae (SALATINO et al., 2007). A taspina foi isolada da casca e do látex desta espécie, que demonstrou ser o principal princípio ativo responsável pela cicatrização de feridas (CAI et al., 1993a; CAI et al., 1993b; CUNHA, 2007). O crescente interesse em estudos da seiva do *Croton lechleri* é principalmente devido à presença deste alcaloide (MONTOPOLI et al., 2012), o qual atua também como

importante estimulador da migração dos fibroblastos nas feridas (PIETERS, 1993). Tamanha a sua importância que diversos autores mencionam a necessidade de isolar a tarpina e estudar o seu potencial individual (FAYAD et al., 2009; ROLLINGER et al., 2006; ZHANG et al., 2010). São também conhecidas as suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e por ter atividade citotóxica à células cancerígenas (PIETERS, 1993; MAIA et al., 2006). Se demonstrou que pode restringir o desenvolvimento de micélio do fungo *Leucoagaricus gongylophorus* L. (FRANCO et al., 2013), já ITOKAWA et al. (1991) relatam uma potente atividade contra células KB e V-79. Assim, a tarpina tem ganhado destaque quando se avalia os extratos de *C. lechleri* e estudos futuros devem considerar cada vez mais a importância deste composto.

Aplicação Clínica:

A espécie *C. lechleri* é utilizada como planta medicinal há séculos, ela atua como anti-inflamatório, cicatrizante de feridas, antidiarreico, analgésico bucal e para a cura de úlceras estomacais (JONES, 2003; ZEVALLOS-POLLITO et al., 2007). O amplo uso popular ressalta a necessidade de realização de pesquisas, não só para demonstrar os efeitos terapêuticos do sangue de dragão e da tarpina, como também para ajuste das indicações e doses. Esse tipo de pesquisa ainda é escasso, o que é potencializado pelo conceito errôneo de que plantas são medicamentos naturais, portanto livres de efeitos adversos. Outro ponto que deve sofrer averiguação científica é o seu potencial tóxico e mutagênico, uma vez que muitas plantas vêm sendo usadas como fitoterápicos sem nenhum conhecimento dos seus efeitos em grandes doses e/ou longo prazo (VIEIRA et al., 2009).

Teste de toxicidade aguda

Para ensaios de toxicidade, ROSSI et al. (2013) utilizaram ratos C57BL. A toxicidade aguda foi estimada administrando doses crescentes do latex, por via oral e intraperitoneal. Os animais foram observados diariamente durante 14 dias para mortalidade, mudanças comportamentais e outros sinais de toxicidade. O extrato do *Croton* mostrou uma dose letal para 50% da população (DL50) de 356 mg/kg por via intraperitoneal e 500 mg/kg por via oral, e indicou efeitos tóxicos moderados *in vivo*. As investigações toxicológicas averiguadas foram para eventual toxicidade de curto prazo, mas estudos de toxicidade a longo prazo devem também ser conduzidos, visto que efeitos adversos podem ocorrer depois de um período prolongado, de meses ou até mesmo anos (AYALA et al., 2010).

Em um estudo realizado por FÃO et al. (2012) analisou-se o

potencial mutagênico da seiva de *Croton lechleri* em raízes de cebola. Estes concluíram que não houve alteração, sendo indicativo da não ocorrência de mutagenicidade. Na mesma linha, ROSSI et al. (2003) observaram, em estudo realizado com teste Ames em estirpes de *Salmonella typhimurium* T98 e T100, que não houve atividade mutagênica. Estes mesmos autores demonstram que a mutagenicidade de 2-aminoantraceno foi completamente inibida em TA98, enquanto foi reduzida em mais de 90% na estirpe TA100, quando aplicado na presença do latex. Esses resultados demonstram ainda que a seiva exibe atividade antiproliferativa para células K562 (células humanas leucêmicas). Estes autores indicam, portanto, a segurança do uso de Sangue de Dragão como um remédio natural, sem riscos genotóxicos, além de sugerirem ação antitumoral e antimutagênica (ROSSI et al., 2003; JONES, 2003; SALATINO et

al., 2007). Pode-se concluir, assim, que a seiva desta planta possui baixa toxicidade celular, sendo a mesma tolerada para estudos clínicos.

Antiúlcera e atividade antidiarreica

Seu potencial como cicatrizante de úlceras gástricas e seu efeito antibacteriano foram comprovados em um estudo realizado por MILLER et al. (2000), no qual animais experimentais foram induzidos à ulceração gástrica e tratados com *C. lechleri*. A cura foi de uma magnitude semelhante ao grupo controle, que recebeu combinação de penicilina e estreptomicina. Observou-se que o conteúdo bacteriano da úlcera foi bastante reduzido, como também o teor de granulócitos, sendo elas menos inflamadas e com carga bacteriana menor, o que potencializou a cura, salientando a sua superioridade ao uso dos antibióticos por ter a ação antiinflamatória como aditivo. Essa ação é justificada pela variedade de produtos químicos que atuam em conjunto no

látex. Além disso, a seiva do *C. lechleri* estimula a secreção de pepsina, favorecendo a degradação de proteínas de fonte alimentar, conseqüentemente, melhorando a digestão e facilitando assim o processo de cicatrização gástrica, explicando assim seu uso e sua eficácia em casos de dispepsia gástrica. A administração oral da seiva de sangue de dragão também tem um efeito antioxidante em mucosa gástrica reduzindo a peroxidase, o que aumenta a sua ação citoprotetora (SANDOVAL et al., 2006).

O uso dessa seiva como antidiarreico já foi bem estabelecido (JONES, 2003) e novos estudos vem edificando o conhecimento sobre esse tema. Se demonstrou que o seu uso leva a uma diminuição ou bloqueio da capsaicina, podendo limitar a diarreia por reduzir a secreção de fluido intestinal. Isso se deu pela sua capacidade de inibir, de forma seletiva,

a circulação de eletrólitos epiteliais (SANVODAL et al., 2008).

Anticancerígena

A atividade de proteção do *C. lechleri* contra mutagênicidade através de sua atividade biológica sugere seu emprego como adjuvante no tratamento contra câncer e como preventivo em alimentos funcionais (ROSSI et al., 2003). Em outro estudo do mesmo grupo, feito para comprovar esta hipótese, se avaliou o efeito antiproliferativo do sangue de dragão, testado contra linhagem de carcinoma de células do cólon humano (LoVo) e carcinoma hepatocelular humano (HepG2) e demonstraram, mais uma vez, a eficácia anticâncer desta planta amazônica e seus derivados. Estes autores sugerem o *C. lechleri* como aditivo alimentar, visto que oferece uma proteção eficaz contra o potencial mutagênico das aminas heterocíclicas presentes nos alimentos. CASTRO et al. (2012) também demonstraram efeitos

citotóxicos sobre as linhas de células cancerosas humanas e exerceu efeitos anti-tumorais em camundongos, eles demonstraram também toxicidade aguda moderada do *Croton lechleri* sobre as células HeLa (câncer cervical) e SKOV3 (câncer de ovário). Nessa mesma linha, MONTOPOLI et al., (2013) demonstrou resultados promissores nas linhagens celulares SK23 (melanoma humano) e HT29 (tumor intestinal). BEZERRA et al., (2009) trabalhou com *Croton regelianus*, obtendo uma inibição do crescimento do tumor em 59%, o que indica que as espécies *Croton* pode ser um importante fonte de compostos com efeitos anti-tumorais e citotóxicos em células HeLa. O óleo essencial extraído da casca do tronco do *Croton lechleri*, em um estudo realizado por ROSSI et al., (2011), apresentou-se como não citotóxico e é genotoxicamente seguro nas condições testadas com

interessantes propriedades protetoras para a mutagenicidade.

Ginecologia

O uso do *Croton* para tratamentos ginecológicos já foi estabelecido (JONES, 2003), e seu efeito sobre tumores genitais (BEZERRA et al., 2009; CASTRO et al., 2012) pode ser o motivo real de sua eficácia no uso popular. Para averiguar a segurança de se usar o *C. lechleri* para esse fim, AYALA et al. (2010) avaliaram o efeito irritante deste em genitalia de coelhas. Foi realizada administração tópica intra-vaginal de duas concentrações (1% e 5%), para a avaliação da toxicidade, sendo observadas as condições médicas em geral e a aparência física da vagina e períneo como também as marcas de fluxo, eritema e edema. Não houve aspectos clínicos significativos e o uso do extrato vegetal parece seguro nesses casos.

Demais efeitos terapêuticos

A seiva do *C. lechleri* tem diversas outras funções terapêuticas descritas, incluindo ação imuno estimulante, antibacteriana, antiviral, além de ser indicada contra diarreias de diversas causas, inclusive aquelas associadas ao vírus da imunodeficiência humana. Estas funções, incluindo ensaios pré-clínicos e clínicos conduzidos com o sangue de dragão, foram revisadas por JONES (2003). Este mesmo autor relata o uso de produtos comerciais a base de sangue de dragão, disponíveis nos Estado Unidos. O NSF (Normal Stool Formula™) é um suplemento alimentar cuja função é promover a produção de fezes normais (controlar diarreia crônica). O principal principio ativo neste produto, de acordo com os produtores, é a taspina e o produto também já sofreu ensaios clínicos indicativos de sua eficácia.

Considerações Finais:

Conforme descrito e concordando com o que vem sendo demonstrado para o sangue de dragão, a maioria dos estudos realizados com este composto confirma a função sugerida na medicina popular. Evidentemente que há um viés de publicação nestes casos, sendo que aqueles efeitos que são avaliados e negados raramente são publicados. De qualquer forma, não há dúvidas que o látex obtido a partir da seiva de *C. lechleri* tem atividades biológicas diversas, muitas das quais podem e devem ser aplicadas na medicina humana e veterinária.

O mercado brasileiro parece ainda ser muito receptivo às receitas tradicionais de fitoterápicos, sendo pouco exigente quanto a sua validação científica. Sendo assim, ensaios clínicos, com compostos devidamente caracterizados e manipulados, não são tão comuns no país. Entretanto, em outros países, o sangue de dragão e a

taspingina já estão sendo usados em produtos comerciais ligados à indústria farmacêutica (vide JONES 2003). As recentes exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com relação à caracterização e validação de fitoterápicos pode mudar esse cenário. Por outro lado, quando a exigência de fiscalização e validação parte do mercado consumidor, a pressão sobre as empresas produtoras é muito maior e o Brasil ainda carece de consumidores educados nesse sentido, com relação a produtos da medicina tradicional.

Árvores do gênero *Croton* são de ampla distribuição na metade norte do Brasil e algumas plantações para exploração da seiva são conhecidas, ainda que pouco tecnificadas. Sendo assim, a validação dos efeitos terapêuticos dessa seiva também vem ao encontro ao interesse econômico de comunidades de pequenos produtores destas regiões, que se beneficiariam de

um interesse industrial tanto do látex bruto quanto da taspina por parte da indústria farmacêutica.

Neste estudo, ficou claro que o número de experimentos para comprovar e/ou validar funções e aplicações do sangue de dragão parece ter desacelerado desde a publicação do trabalho de JONES (2003) e pouco foi realizado com relação a ensaios clínicos em medicina humana ou veterinária. Os principais avanços parecem ter sido na questão da toxicidade e da segurança do uso deste extrato vegetal. Os ensaios de toxicidade que vem sendo desenvolvidos, ainda que estejam em fase preliminar, vão de encontro com aquilo que está sendo exigido pela ANVISA. A seiva de *C. lechleri* parece ser pouco tóxica, o que permite sua ampla aplicação para fins terapêuticos. Da mesma forma, ensaios de mutagenicidade também não demonstraram riscos. Entretanto, para o uso seguro, este composto ainda carece

de uma série de ensaios que devem ser conduzidos em experimentos controlados. A toxicidade crônica tem de ser determinada, bem como níveis de irritabilidade cutânea e ocular. O uso seguro de fitoterápicos é uma tendência e agências de proteção ao consumidor parecem estar exigindo cada vez mais que se trate fitoterápicos com a mesma exigência que outros fármacos, tanto no Brasil como em outros países.

Estudos relacionados à ação antidiarreica, bem como outros efeitos entéricos, também demonstraram avanço. Esta é a função mais bem descrita do sangue de dragão, bem como aquela para qual o mercado já está estabelecido. Não havendo dúvidas quanto ao seu valor terapêutico, espera-se que o fitoterápico seja dado seu merecido destaque pela indústria farmacêutica brasileira. Outra área que parece ter tido algum avanço é a da ação antitumoral, ainda que a maioria dos estudos desenvolvidos nos últimos dez

anos tenha sido *in vitro*, estes tem gerado resultados promissores e estudos em animais devem ser conduzidos.

Outras funções parecem evidentes e devem ser exploradas por pesquisadores. A necessidade da planta produzir um composto com ausência de taspina para atrair formigas parece indicar que esta tenha ação nociva ou repelente a insetos e esta função deve ser avaliada. Da mesma forma, outras linhas de pesquisa promissoras parecem ter ficado estagnadas nos últimos dez anos. Estudos com relação à utilização do sangue de dragão como auxiliar na cicatrização de feridas cutâneas devem ser retomados, bem como no tratamento de picaduras de insetos.

Conclusão

Parece evidente que o sangue de dragão, bem como a taspina, seu composto majoritário, tem funções diversas que devem ser exploradas por pesquisadores brasileiros. No entanto, existe um vazio de informações sobre os

seus mecanismos de ação, a amplitude de suas aplicações e como eles podem ser combinados com outras abordagens terapêuticas. Nos últimos dez anos a pesquisa com esta seiva não foi tão produtiva em números como no passado, mas os estudos publicados são de alto valor científico e técnico. Esta pesquisa deve ser retomada tanto para nos tornarmos competitivos com os produtos que estão sendo comercializados a base de *C. lechleri* no exterior, quanto para fornecermos um produto de uso seguro e função validada ao nosso mercado consumidor.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES e CNPq por conceder bolsas (CNPq – 305072/2012-9)

Referências Bibliográficas

AHMAD, R.; KHAN, A. V.; SIDDIQUI, M. F.; HASNAIN, A. U. Effects of an aqueous extract of *Croton bonplandianum* Baill in rats.

Environmental

- Toxicology and Pharmacology**, v.26(3), p.336-41, 2008.
- ALONSO-CASTRO, A. J.; SÁNCHEZ, E. O.; DOMÍNGUEZ, F.; TOLEDO, G. L.; CHÁVEZ, M.; TELLO, A. J. O.; CARRANCA, A. G.. Antitumor effect of *Croton lechleri* Mull. Arg. (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.140, p.438–442, 2012.
- AMARAL, A. C. F.; BARNES, R. A. Alkaloids of *Croton celtidifolius*. *Planta Medica*. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v.141, p.399–436, 1997.
- AZEVEDO, K. A. A.; LIMA, Á.; LEITE, A.; MELO, T.; COSTA, J.; PEREIRA, M. A.; CAMPOS, C. A.; LIMA, A. **Guia para a extração de sangue de grado (*Croton lechleri* Müll. Arg.): recomendações técnicas para a extração de látex de sangue de grado (sangue de dragão)**. Rio Branco-AC: USAID/IPAM, 28p. 2008.
- AYALA, S.; ROJAS, J.; DÍAZ, D.; JUÁREZ, J.; DELGADO, C. Evaluación de la toxicidad vaginal de *Croton lechleri* en conejas. **Anales de la Faculade de Medicina**, v.71(2), p.83-7, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.
- Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**, Brasília, v.135, 2009.
- BRITO, N. D. S.; LIMA A. F.; COSTA, J. L.; TAVEIRA, U. S.; AZEVEDO K. S. Inventário e estudo da estrutura populacional de sangue de grado (*Croton lechleri* Muell. Arg.) para o manejo florestal comunitário no leste do estado do Acre, Brasil. **Anais do VIII Congresso de Ecologia do Brasil**, Caxambu – MG, 2007.

- BEZERRA, D. P.; MARINHO FILHO, J. D.; ALVES, A. P.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; PESSOA, O. D.; TORRES, M. C.; SILVEIRA, E. R.; VIANA, F. A.; LOTUFO, L. V. C. Antitumor activity of the essential oil from the leaves of *Croton regelianus* and its component ascaridole. **Chemistry biodiversity**, v.6(8), p.1224-1231, 2009.
- CAI, Y.; EVANS, F. J.; ROBERTS, F. M.; PHILLIPSON, J. D.; ZENK, H. M. GLEBAS Y. Y. Polyphenolic compounds from *C.lechleri*. **Phytochemistry**, v.30(6), p.2033-2040, 1991.
- CAI, Y.; CHEN, Z. P.; PHILLIPSON, J.D. Diterpenes from *C.lechleri*. **Phytochemistry**, v.34 (1), p.755-760, 1993a.
- CAI, Y.; CHEN, Z. P.; PHILLIPSON J.D. Clerodanes diterpenoids from *C. lechleri*. **Phytochemistry**, v.34(1), p.265-268, 1993b.
- COSTA, R. M. A.; MENK, C. F. M. Biomonitoramento de mutagênese ambiental. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, p.24-26, 2000.
- CUNHA, M. C. Relações e dissensões entre saberes tradicionais e saber científico. **Revista da USP**, São Paulo, v.75, p.76-84, 2007.
- DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A. **Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. Revista São Paulo: UNESP, 2d. 592p., 2002.
- DINIZ, V. W. B.; DANTAS FILHO, H. A.; MÜLLER. R. C. S. K. G. FERNANDES. Classificação multivariada de ervas medicinais da região amazônica e suas infusões de acordo com sua composição mineral. **Química Nova**, v.36, n.2, p. 257-261, 2013.
- CRONQUIST, A. **The evolution and classification of flowering plants**. The New York Botanical Garden Press. 2ed, New York, USA. 555p., 1988.

- ECKSTEIN, P.; TACKSON, M.; MILLMAN, N.; SOBRERO, A. Comparison of vaginal tolerance test of spermicidal preparation in rabbits and monkeys. **Journal Of The Society For Reproduction And Fertility**, v.20, p.85-93, 1996.
- FÃO, F.; ZAN, R. A.; BRONDANI, F. M. M.; RAMOS, L. J.; MENEGUETTI, D. U. O. Análise do potencial mutagênico da seiva da casca de *Croton lechleri* (müll. arg), no estado de Rondônia, Amazônia Ocidental. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v.7, n.1, p. 91-98, 2012.
- FAYAD, W.; FRYKNAS, M.; BRNJIC, S.; OLOFSSON, M. H.; LARSSON, R.; LINDER, S. Identification of a novel topoisomerase inhibitor effective in cells overexpressing drug efflux transporters. **PLoS One**, v.4(10), p.7238, 2009.
- FRANÇA-NETO, A.; TEIXEIRA, A. C.; MEDEIROS T. C.; FARIAS, M. D. O. S. Q.; SAMPAIO, C. M.; SOUZA, A. N. C.; LAHLOU, S.; CARDOSO, J. H. L. Essential oil of *Croton argyrophyloides*: toxicological aspects and vasorelaxant activity in rats. **Natural Product Communications**, v.7(10), p.1397-400, 2012.
- FRANCO, A. P.; PERES, A. R.; SOUZA, M. F. P.; QUEIROZ, M. S.; ASSIS, J. M. F. Ação de extratos vegetais sobre o desenvolvimento de fungos simbiotes das formigas cortadeiras. **Engenharia Ambiental - Espírito Santo do Pinhal**, v.10, n.1, p.103-113, 2013.
- FORERO, L. E.; CHÁVEZ, J.; BERNAL, H. Agrotecnología para el cultivo de sangre grado. Fundamentos de agrotecnología del cultivo de plantas medicinales iberoamericanas. **Convênio Andrés Bello/Ciencia y Tecnología para el Desarrollo**, Bogotá. p.157-190, 2000.
- GOVAERTS, R.; FRODIN, D. G.; SMITH, A. R. World Checklist and

- bibliography of Euphorbiaceae (with Pandaceae). **The Royal Botanic Gardens, Kew**, p.1-4, 2000.
- GUIMARÃES, L. A. C.; SECCO, R. S. As espécies de *Croton* L. sect. *Cyclostigma* Griseb. e *Croton* L. sect. *Luntia* (Raf.) G. L. Webster subsect. *Matourenses* G. L. Webster (Euphorbiaceae s.s.) ocorrentes na Amazônia brasileira. **Acta Amazonica**, v.40(3), p.471 – 488, 2010.
- FRANCO, A. P.; PERES, A. R.; SOUZA, M. F. P.; QUEIROZ, M. S.; ASSIS, J. M. F. Flavonoids from the Stems of *Croton caudatus* Geisel. var. *tomentosus* Hook. **Molecules**, v.15, p.1097-1102, 2010.
- ITOKAWA, H.; ICHIHARA, Y.; MOCHIZUKA, M.; ENOMORI, T.; MORITA, H.; SHIROTA, O.; INAMATSU, M.; TAKEYA, K. A cytotoxic substance from Sangre de Grado. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.39, p.1041-1042, 1991.
- JONES, K. Review of sangre de drago (*Croton lechleri*) - a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections and wounds: traditional uses to clinical research. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, p.877-896, 2003.
- KING, S. R.; MEZA, E.; AYALA, F.; FORERO, L. E.; PENA, M.; ZAK, V.; BASTIEN, H. *Croton lechleri* and the sustainable harvest and management of plants in pharmaceuticals, phytomedicines and cosmetics industries. International Symposium on Herbal Medicine. **International Institute for Human Resources Development/College of Health and Human Services/ San Diego State University, San Diego, CA.** p. 305–333, 1997.
- LEAL, I. R. **Dispersão de sementes por formigas na caatinga.** Ecologia e conservação da caatinga. Recife:

- Editora Universitária da UFPE, p. 593–624, 2003.
- LOPES, D.; BIZZO, H. R.; SÁ-SOBRINHO, A. F.; PEREIRA, M. V. G. Essential oil from leaves of *Croton sacaquinha* Benth. **The Journal of Essential Oil Research**, v.15(1), p.48-49, 2003.
- MACIEL, M. A. M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, p.429-438, 2002.
- MAIA, J. M. A.; CZECHKO, N. G.; RIBAS FILHO, J. M.; DIETZ, U. A.; DUCK, D.; RIBAS, C. A. P. M.; SANTOS, E. A.; BAPTISTELLA, E.; WALLBACH, T. Z.; VALE, J. R.; YAGUSHITA, N. Estudo da cicatrização de suturas na bexiga urinária de ratos com e sem a utilização de extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. intraperitoneal. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.21 (Suplemento 2), 2006.
- MURILLO, R. M.; JAKUPOVIC, J.; RIVERA, J.; CASTRO, V. H. Diterpenes and other constituents from *Croton draco* (Euphorbiaceae). **Revista de Biologia Tropical**, 49(1): p. 259-264, 2001.
- MARINO, S.; GALA, F.; ZOLLO, F.; VITALINI, S.; FICO, G.; VISIOLI, F.; IORIZZI, M. Identification of Minor Secondary Metabolites from the Latex of *Croton lechleri* (Muell-Arg) and Evaluation of Their Antioxidant Activity. **Molecules**, 13, p. 1219-1229, 2008.
- MILANOWSKI, D. J.; WINTER, R. E. K.; ELVIN-LEWIS, M. P. F.; LEWIS, W. H. Geographic distribution of three alkaloid chemotypes of *Croton lechleri*. **The Journal of Natural Products**, v.65, p.814-819, 2002.
- MILLER, M. J. S.; MACNAUGHTON, W. K.; ZHANG, X. J.; THOMPSON, J. H.; CHARBONNET, R. M.; BOBROWSKI, P.; LAO, J.;

- TRENTACOSTI, A. M.; SANDOVAL, M. Treatment of gastric ulcers and diarrhoea with the Amazonian herbal medicine sangre de grado. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, v.279, p.192-200, 2000.
- MONTOPOLI, M.; BERTIN, R.; CHEN, Z.; BOLCATO, J.; CAPARROTTA, L.; FROLDI, G. Croton lechleri sap and isolated alkaloid taspine exhibit inhibition against human melanoma SK23 and colon cancer HT29 cell lines. **Journal of Ethnopharmacology**, v.144, p.747-753, 2012.
- NEIVA, T. J. C.; MORAES, A. C. R.; BUCHELE, C.; PIZZOLATTI, M. G.; D'AMICO, E. A.; FRIES, D. M. ROCHA, T. R. F. Antiplatelet activity of *Croton celditifolius*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacológicas**, v.44, n.1, p.133-141, 2008.
- OLIVEIRA, A. C.; CARDOSO, J. H. L.; SANTOS, C. F.; MORAIS, S. M.; SOUZA, A. N. C. Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton zehntneri* im mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, p.1471-1474, 2001.
- OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.12, n.3, p.282-301, 2010.
- PALAZZINO, G.; FEDERICI, E.; RASOANAIVO, P.; GALEFFI, C.; MONACHE, F. D. 3,4 - seco diterpenes of *Croton geayi*. **Gazzeta Chimica Italiana**, v.127, p.311-314, 1997.
- PERCY, A.; ZEVALLOS, P.; FILHO, M. T. Espécies lenhosas do gênero *Croton* L. (Euphorbiaceae) No Estado do Acre. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, supl.2, p.177-179, 2007.

- PIETERS, L. Isolation of dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (*Croton* sp) as an inhibitor of cell proliferation. **Journal Natural Products**, v.56, n.6, p.889-906, 1993.
- REIS, P. S.; ESTEVAM, I. H. S.; SANTOS, W. P. C.; KORN, M. G. A.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; ARAÚJO, R. G. O.; PIMENTEL, M. F.; FERREIRA, S. L. C. Mineral composition of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown leaves. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.21, n.10, p.1905-1909, 2010.
- ROLLINGER, J. M.; SCHUSTER, D.; BAIER, E.; ELLMERER, E. P.; LANGER, T.; STUPPNER, H. Taspine: bioactivity-guided isolation and molecular ligand-target insight of a potent acetyl-cholinesterase inhibitor from *Magnolia x soulangiana*. **Journal of Natural Products**, v.69, p.1341-1346, 2006.
- ROSSI, D.; GUERRINIA, A.; PAGANETTO, G.; BERNACCHIA, G.; CONFORTI, F.; STATTI, G.; MAIETTI, S.; POPPI, I.; TACCHINI, M.; SACCHETTI, G. *Croton lechleri* Mull. Arg. Euphorbiaceae) stem bark essential oil as possible mutagen-protective food ingredient against heterocyclic amines from cooked food. **Food Chemistry**, v.139, p.439-447, 2013.
- ROSSI, D.; BRUNI, R.; BIANCHI, N.; CHIARABELLI, C.; GAMBARI, R.; MEDICI, A.; LISTA, A.; PAGANETTO, G. Evaluation of the mutagenic, antimutagenic and antiproliferative potential of *Croton lechleri* Muell. Arg. latex. **Phytomedicine**, v.10, p.139-144, 2003.
- ROSSI, D.; GUERRINI, A.; MAIETTI, S., BRUNI, R.; PAGANETTO, G.; POLI, F.; SCALVENZI, L.; RADICE, M.; SARO, K.; SACCHETTI, G. Chemical fingerprinting and bioactivity of Amazonian Ecuador *Croton lechleri*

- Müll. Arg. (Euphorbiaceae) stem bark essential oil: A new functional food ingredient? **Food Chemistry**, v.126, P. 837–848, 2011.
- SANDOVAL, M.; AYALA, S.; ORÉ, R.; LOLI, A.; HUAMÁN, O.; VALDIVIESO, R.; BÉJAR, E. Capacidad antioxidante de la sangre de grado (*Croton palanostigma*) sobre la mucosa gástrica, en animales de experimentación. **Anales de la Facultad de Medicina**, v.67(3), p.199-205, 2006.
- SANVODAL, M.; AYALA, S.; ORÉ, R.; LOLI, R.; HUAMÁN, O. Estimulación de la actividad péptica del jugo gástrico, inducida por látex de *Croton palanostigma* (sangre de grado). **Anales de la Facultad de Medicina**, v.69(3), p.164-167, 2008.
- SALATINO, A.; FARIA SALATINO, M. L.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.18(1), p.11-33, 2007.
- SECCO, R. S. A new species de *Croton* sect. *Geiseleria* (Euphorbiaceae) from Eastern Amazonian, Brazil. **Revista Brasileira de Botânica**, v.32(2), p.249-252, 2009.
- SILVA, L. K.; FILHO, C. V. Plantas do gênero Bauhinia: Composição Química e potencial farmacológico. **Química Nova**, v.25(3), p.449-454, 2002.
- SECCO, R. S.; BERRY, P. E.; ROSA, N. A. *Croton diasii* and *Croton trombetensis* two new Euphorbiaceae from Amazonian, Brazil. **Novon**, v.11(1), p.119-123, 2001.
- SILVA, R. M.; OLIVEIRA, F. A.; CUNHA, K. M.; MAIA, J. L.; MACIEL, M. A.; PINTO, A. C. Cardiovascular effects of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. **Vascular Pharmacology**, v.43(1), p.11-18, 2005.

- SMITH, B.A. A new species of *Croton* (*Euphorbiaceae*) from Ecuador. department of environmental studies, Emory University, 400 Dowman drive, Atlanta Georgia. **Novon. A Journal For Botanical Nomenclature From The Missouri Botanical Garden**, v.16, n.1, p.273-274, 2006.
- UBILLAS, R.; JOLAD, S. D.; BRUENING, R. C.; KERNAN, M. R.; KING, S. R. ; KING SESIN, D. F.; BARRETT, M.; STODDART, C. A.; FLASTER, T.; KUO, J.; AYALS, F.; MEZA, E.; CASTANEL, M.; MCMEEKIN, D.; ROZHON, E.; TEMPESTA, M. S.; BARNARD, D.; HUFFMAN, J.; SMEE, D.; SIDWELL, R.; SOIKE, K.; BRAZIER, A.; SAFRIN, S.; ORLANDO, R.; KENNY, P. T. M.; BEROVA, N.; NAKANISHI, K. SP-303, An antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechleri* (Sangre de Drago). **Phytomedicine**, v.1, p.77-106, 1994.
- VALLE, J. S.; FONSECA, B. K. D.; NAKAMURA, S. S.; LINDE, G. A.; MATTANA, R. S.; MING, L. C.; COLAUTO, N. B. Diversidade genética de populações naturais de pariparoba [Pothomorphe umbellata (L.) Miq.] por RAPD. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.15, n.1, p.47-53, 2013.
- VIEIRA, A. et al. Efeito genotóxico da infusão de capítulos florais de camomila. **Revista Trópica. Ciências Agrárias e Biológicas**, v.3, n.1, 2009.
- WEBSTER, G.L. A provisional synopsis of the section of the genus *Croton* (Euphorbiaceae). **Annals of Missouri Botanical Garden**, v.81(1), p.3-32, 1993.
- ZEVALLOS-POLLITO, P. A. Z.; TOMAZELLO, M. F. Espécies lenhosas do gênero *Croton* L. (Euphorbiaceae) no Estado do Acre. **Revista Brasileira de Biociências**, v.5(2), p.177-179, 2007.
- ZHANG, Y.; HE, L.; ZHOU, Y. Taspine isolated from Radix et Rhizoma

Leonticis inhibits growth of human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) by inducing its apoptosis. **Phytomedicine**, v.15, p.112-119, 2008.

Tabela 1. Espécies de *Croton* e suas respectivas distribuições geográficas como também suas descritas indicações terapêuticas citados em publicações recentes.

Table 1. *Croton* species and their geographic distribution as well as their therapeutic indications described in recent publications cited.

Espécie	Distribuição	Indicação Terapêutica	Referencia
<i>C. argyrophylloides</i>	América	Diabetes e as doenças venéreas	FRANÇA-NETO et al., 2012
<i>C. bonplandianum</i>	Asia/América	Repelente contra os insetos	AHMAD et al., 2008
<i>C. cajucara</i>	Brasil	Analgésico, anti-inflamatório, antiulcerogênico, hipoglicêmico, hipolipidêmico	SILVA et al., 2005
<i>C. caudatus</i>	América/Ásia	Tratamento da malária, febre ardente, convulsões, artrite reumática e dormência.	GUO, et al., 2010
<i>C. celtidifolius</i>	Brasil	Tratamento de doenças inflamatórias	NEIVA et al., 2008
<i>C. lechleri</i>	América	Tosse, gripe, diarreia, úlceras gástricas, cicatrizante, tratar herpes, germicida após extração dental e feridas bucais	MURILLO et al., 2001
<i>C. lechleri</i>	América	Anti-inflamatória, antibiótica, antioxidante e cicatrizante	FÃO et al., 2012
<i>C. lechleri</i>	América	Anti-inflamatória, analgésico bucal, cicatrização de ulcera gástrica, antidiarreico,	ZEVALLS-POLLITO et al., 2007
<i>C. palanostigma</i>	Brasil	Cura de feridas, antimicrobiano, controlador da diarreia, cicatrização de úlcera gástrica, tratar inflamação intestinal e anti-emético.	MILLER et al., 2000
<i>C. zehntneri</i>	América	Sedativo, estimulante de apetite, estomáquico, antiespasmódico, anti-anorexígeno, analgésico, ansiolítico, tratamento de distúrbios gastrintestinais, irritabilidade e ansiedade	OLIVEIRA et al., 2001).