

RESUMO

Croton urucurana é uma árvore conhecida como “sangra d’água”, empregada na medicina popular para tratar úlceras gástricas, dores, processos inflamatórios e cânceres. Estudos prévios comprovaram sua ação antiulcerogênica utilizando o extrato metanólico de sua casca (MECu) em diversos modelos de lesão gástrica em ratos. Devido aos resultados promissores, o presente trabalho teve por objetivo prosseguir com os ensaios para avaliar a atividade antiulcerogênica e anti-inflamatória do extrato das cascas de *C. urucurana* e de seus compostos. A atividade gastroprotetora do MECu e do extrato hidroacetônico da casca de *C. urucurana* (AECu) foi avaliada frente ao modelo de indução por HCl/etanol em camundongos, assim como suas respectivas frações hexânica (HEX), acetato de etila (ACT) e hidrometanólica (HMT) do MECu e frações hexânica (HEXa), acetato de etila (ACTa) e aquosa (AQUa) do AECu. O teor de taninos condensados, hidrolisáveis e fenóis totais foi quantificado, e a fração rica em taninos (ACTa) foi menos gastroprotetora do que a ACT, a qual se manteve gastroprotetora mesmo após a retirada dos taninos por meio de cromatografia em coluna com sílica gel (70 a 230 mesh). O perfil fitoquímico realizado por HPLC-DAD-ESI-Q-TOF-MS/MS evidenciou a presença de dissacarídeos, taninos, flavonoides, alcaloides e diterpenos. Visto a atividade promissora da ACT e da sua fração isenta de taninos, a mesma foi submetida a procedimentos cromatográficos em coluna, que permitiu a obtenção de quatro diterpenos clerodânicos: ácido hardwíckico, 12-*epi*-barbascoato de metila, 3-oxo-12-*epi*-barbascoato de metila e o inédito na literatura 3-hidróxi-barbascoato de metila. Tanto a ACT quanto os diterpenos foram avaliados *in vitro* frente ao principal fator etiológico da úlcera gástrica, o *Helicobacter pylori*. Todas as amostras foram ativas. Em paralelo, a atividade anti-inflamatória do MECu foi avaliada por meio do modelo de edema de pata, migração leucocitária na cavidade peritoneal, assim como a antinociceptiva por meio do ensaio de contorção por ácido acético e teste de formalina. O MECu apresentou atividade anti-inflamatória e antinociceptiva (envolvendo tanto a via central quanto periférica). Com base nestes resultados, os diterpenos majoritários (ácido hardwíckico e 12-*epi*-barbascoato de metila) foram submetidos a avaliação tanto da atividade gastroprotetora quanto anti-inflamatória. No modelo de edema de pata induzido por carragenina, o 12-*epi*-barbascoato de metila teve seu pico de atuação no tempo de 60 minutos, inibindo 58,6% do edema, enquanto o ácido hardwíckico teve seu ápice aos 120 minutos, com 57,1% de inibição. Ambos diterpenos também inibiram a migração de células inflamatórias na cavidade abdominal, sendo a melhor taxa de inibição do ácido hardwíckico na dose de 50 mg/kg (61,5%) e do 12-*epi*-barbascoato de metila na dose de 25 mg/kg (59,9%), enquanto a indometacina (15 mg/kg) inibiu 69,5%. No modelo de lesão gástrica induzido por HCl/etanol o ácido hardwíckico e o 12-*epi*-barbascoato de metila na menor dose, apresentaram taxas de inibição da lesão de 82,3% e 90,3% respectivamente. As dosagens bioquímicas realizadas com o tecido gástrico evidenciaram que tais diterpenos diminuíram a infiltração de células inflamatórias para o local da lesão, por reduzir níveis de mieloperoxidase (MPO), e o ácido hardwíckico foi capaz de reduzir a peroxidação lipídica evidenciada pelos níveis de malondialdeído. Nenhum dos diterpenos aumentaram os níveis de glutathiona reduzida, superóxido dismutase e catalase. Estes dados sugerem que os diterpenos exercem a sua atividade anti-úlceras por estimular os fatores citoprotetores, inibindo a migração de células inflamatórias e no caso do ácido hardwíckico reduzindo a peroxidação lipídica. Tais resultados reforçam o potencial terapêutico da espécie, corroborando com o seu uso popular anti-inflamatório e antiúlceras, indicando que os diterpenos contribuem significativamente para estas ações biológicas.

Palavras-chaves: clerodanos, sangra d’água, plantas medicinais, úlcera gástrica, inflamação e dor