



POTENCIAL REDUTOR DE CAMU-CAMU (*Myrciaria dubia*) PARA USO FARMACOLÓGICO NO ESTRESSE OXIDATIVO: REVISÃO INTEGRATIVA

¹Isabelle Bruna Menezes Ferreira Alencar; ²Laisa Graziely Araújo Magalhães; ³Sofia Lima de Oliveira; ⁴Katarina Maria dos Reis Araújo; ⁵Júlia de Aguiar Costa; ⁶Mary Anne Medeiros Bandeira

^{1,2,3,4,5} Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ⁶ Doutora em Química Orgânica pela Universidade Federal do Ceará - UFC;

Área temática: Temas transversais

Modalidade: Comunicação Oral Presencial

E-mail dos autores: brunaalencar@alu.ufc.br¹; laisagaraujo@gmail.com²; sofialima@alu.ufc.br³; katarinamaria@alu.ufc.br⁴; juliaaguiarrrcosta@alu.ufc.br⁵; mambandeira@yahoo.com.br⁶.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os compostos antioxidantes são capazes de desempenhar um papel central na defesa contra o estresse oxidativo. Nesse contexto, destaca-se o potencial promissor de *Myrciaria dubia* como mediadora da inflamação e do estresse oxidativo, especialmente devido à sua rica concentração de Vitamina C e flavonoides. Esses elementos estão associados à proteção celular e ao combate aos danos causados pelos radicais livres. **OBJETIVO:** Averiguar as evidências da literatura acerca do potencial redutor de camu-camu no aspecto farmacológico. **MÉTODOS:** Foi realizada a busca nas bases: MedLine, Embase, BVS, Cochrane Trials, com os descritores: "*Myrciaria dubia*"; "Oxidative Stress", usando o operador "AND". Foram incluídos artigos em inglês, espanhol e português, de 2019 a 2023, excluindo repetidos; sem visualização completa; tangenciais e revisões de literatura. **RESULTADOS:** Selecionou-se 4 artigos. O fruto ajuda a reduzir a inflamação da pele induzida por hiperglicemia, atuando nas vias NFAT (Fator de Ativação Nuclear de Linfócitos T) e Nrf2 (Fator 2 Relacionado ao Fator Nuclear Eritroide 2). O extrato ativou Nrf2 para evitar a desgranulação dos mastócitos. As sementes apresentaram efeito antioxidante e previnem a aberração cromossômica induzida pela cisplatina. A farinha de camu-camu tem efeito hepatoprotetor contra paracetamol. **CONCLUSÃO:** *Myrciaria dubia* apresenta potencial redutor, necessitando de mais estudos experimentais para aplicação farmacológica.

Palavras-chave: *Myrciaria dubia*; Estresse oxidativo; Fitoterapia.

1 INTRODUÇÃO

Estresse oxidativo refere-se ao desbalanço entre pró-oxidantes e antioxidantes, pois sabe-se que a presença de espécies reativas de oxigênio (EROs) é necessária, em quantidade fisiologicamente aceitável, para o correto funcionamento de células, tecidos e do organismo, em geral. No entanto, o acúmulo desenfreado de EROs está associado a diversos distúrbios (JAGANJAC *et al.*, 2022). A atuação de compostos antioxidantes para inibir o surgimento de





células tumorais, atrasar o envelhecimento e prevenir outros danos celulares resultantes do desbalanço citado, ocasionou o interesse em pesquisas, sendo empregados na produção de fármacos e alimentos (VELLOSA *et al.*, 2021).

As Plantas Alimentícias Não Convencionais (PANCs) possuem partes comestíveis que não estão incluídas nos hábitos alimentares cotidianos, podendo ser de origem espontânea ou cultivadas, nativas ou exóticas. Elas apresentam riqueza em sua composição nutricional, incluindo compostos antioxidantes (BEZERRA; DE BRITO, 2020). *Myrciaria dubia* (Camu-camu), originária da América do Sul, possui alto teor de ácido ascórbico, que está relacionado ao papel prospectivo na mediação da inflamação e do estresse oxidativo, juntamente com seus compostos fenólicos como flavonoides (LANGLEY *et al.*, 2015). Logo, o objetivo deste trabalho é averiguar as evidências da literatura acerca do potencial redutor de camu-camu no aspecto farmacológico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, que seguiu o proposto por Dantas *et al.*, (2022). Com a questão norteadora: "A espécie camu-camu pode ser usada para fins farmacológicos como potencial redutor?", foram definidos descritores, conforme DeCS/MeSH, "*Myrciaria dubia*"; "Oxidative Stress", usando operador booleano "AND", nas bases de dados: MedLine, Embase, BVS, Cochrane Trials. Como critérios de inclusão, considerou-se artigos em inglês, espanhol e português, entre 2019 a 2023 e, como de exclusão, estabeleceu que seriam os repetidos; sem visualização completa gratuita; revisões; e os que não se correlacionaram com a pergunta.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Selecionou-se 4 artigos para síntese: 1 no MedLine, 2 no Embase, 1 no BVS (Quadro 1).

Quadro 1 - Intervenções, evidências e desfechos dos artigos.

Título	Autor/ano	Intervenção	Evidências	Desfecho
Camu-Camu Fruit Extract Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Responses by Regulating NFAT and Nrf2 Signaling Pathways in High Glucose-Induced Human Keratinocytes	Do <i>et al.</i> , 2021	Extrato etanólico a 70% em queratinócitos humanos induzidos por alta glicose.	Aumento do NFATc1 fosforilado para 165,4%; Regulação positiva da via Nrf2 em baixas concentrações.	O fruto da Camu-camu ajuda a reduzir a inflamação da pele induzida pelo alto nível de glicose, atuando na via NFAT e na via Nrf2.
Anti-Allergic Effects of <i>M.</i>	Do <i>et al.</i> ,	Extrato etanólico	Redução da liberação de	O extrato ativou Nrf2 para



<i>dubia</i> (Camu-Camu) Fruit Extract by Inhibiting Histamine H1 and H4 Receptors and Histidine Decarboxylase in RBL-2H3 Cells	2022	a 70% em células RBL-2H3 com alergia induzida por ionóforo de cálcio (A23187).	histamina e β -hexosaminidase; inibição da exocitose celular; impedimento da ativação de H1R e H4R.	evitar desgranulação dos mastócitos, logo, pode ser usado como anti-histamínico.
Hydroalcoholic <i>M. dubia</i> (camu-camu) seed extracts prevent chromosome damage and act as antioxidant and cytotoxic agents	Do Carmo <i>et al.</i> , 2019	Extrato hidroalcoólico das sementes, em diferentes proporções de EtOH.	Redução da geração de EROs das linhagens A549, Caco-2, HepG2, HCT8 e IMR90, tratadas com o extrato da semente.	Apresentaram efeito antioxidante e inibição do crescimento celular, além de prevenir a aberração cromossômica.
Efecto de la harina de camu camu sobre el daño hepático inducido por acetaminofén en ratones	Santa Cruz-Vega; Huamán-Gutiérrez, 2021	Suspensões de farinha de camu-camu com 1,6% amido, via orogástrica.	Houve melhor perfil da relação glutatona/glutationa oxidada e a binucleação de hepatócitos dispersos.	A farinha de camu-camu tem efeito hepatoprotetor contra paracetamol.

Fonte: Autoras (2023).

A hiperglicemia é um dos fatores pró-inflamatórios induzidos pelo estresse em que há aumento da cadeia respiratória mitocondrial, produzindo mais EROs, além de facilitar a auto-oxidação da glicose, dessa forma, esta condição de estímulo mútuo relaciona-se à sinalização pró-inflamatória (GONZÁLEZ *et al.*, 2023).

Em estudo *in vitro* visando o potencial preventivo quanto a inflamações dermatológicas, Do e seus colaboradores (2021), estudaram o efeito do extrato etanólico a 70% de camu-camu em queratinócitos humanos induzidos por glicose. Houve a redução da superprodução de EROs através da regulação de vias de sinalização como o Fator de Ativação Nuclear de Linfócitos T (NFAT) e do Fator 2 Relacionado ao Fator Nuclear Eritroide 2 (Nrf2).

O NFAT inativado está na forma fosforilada no citoplasma, quando está ativado, participa da regulação de fatores inerentes à resposta inflamatória, como COX-2 (Ciclo-oxigenase-2) e a Interleucina-6 (IL-6). Estímulos inflamatórios ativam o NFAT, desfosforilando suas proteínas, assim, ele se dirige ao núcleo (ZHOU, 1998). Nesse tocante, por regulação negativa da via do NFAT, o extrato inibiu a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, além de bloquear a expressão de MDC (Quimiocina do Monócito Derivada), ambos a 10mcg/mL, e aumentar o NFATc1 (Fator de Ativação Nuclear de Linfócitos T tipo c1) fosforilado para 165,4%, quando comparado com o controle positivo Ciclosporina A (DO *et al.*, 2021).

Também, houve regulação de genes envolvidos com sistema de defesa antioxidante pela ativação do fator de transcrição Nrf2, equilibrando a produção de EROs, dado que conseguiu



regular positivamente a via Nrf2 em baixas concentrações, apresentando melhor efeito preventivo do que os controles positivos citados. Ademais, foi possível determinar o aumento de NQO1 (NAD(P)H desidrogenase [quinona] 1), relacionada a proteção dos queratinócitos (DO *et al.*, 2021).

O Nrf2 é um mecanismo sensor baseado em tiol da cisteína reativa, em que, ao escapar da ubiquitinação pela oxidação por resíduos de 4 cisteínas presentes na proteína KEAP1 (Proteína Associada a ECH semelhante a Kelch 1), liga-se ao elemento de resposta antioxidante do DNA, permitindo a transcrição de genes regulatórios (GONZÁLEZ *et al.*, 2023). Diante disso, *M. dubia* apresentou potencial anti-inflamatório considerável devido a sua ação antioxidante (DO *et al.*, 2021), o que está de acordo com Langley *et al.* (2015) que sugere que o potencial para a prevenção de doenças relacionadas ao sistema imunológico de camu-camu é um dos motivos que urge a realização de estudos em humanos.

Do e seus colaboradores (2022), em outro estudo *in vitro* com *M. dubia*, avaliaram o efeito antialérgico inibitório de receptores histaminérgicos, em que houve a ativação de Nrf2 para evitar a desgranulação dos mastócitos devido ao estresse oxidativo induzido. O teste de viabilidade celular indicou que o extrato é seguro para as células e a concentração máxima determinada foi de 50 µg/mL. Os testes de liberação indicaram a capacidade de inibir a desgranulação, posto que inibiu consideravelmente a liberação de β -hexosaminidase e, de forma dose-dependente, a de histamina, o que ocorreu pela regulação da via de sinalização de cálcio/NFAT, resultando na supressão da exocitose dos grânulos dos mastócitos (DO *et al.*, 2022).

Quanto à produção de EROs, *M. dubia* em dose máxima reduziu esta superprodução em 43,2% em relação às células sem o pré-tratamento. Ademais, o extrato na mesma dose reduziu os níveis de RNAm dos receptores histaminérgicos, H1R (82,6%) e H4R (94,6%), assim como inibiu a expressão da enzima histidina descarboxilase (HDC) em 83,2%, logo, ao impedir que a HDC atue na catálise de descarboxilação da L-histidina, evita-se a produção excessiva de histamina. Além disso, isso se relaciona à capacidade de elevar as vias de Nrf2, ativando os genes antioxidantes, HO-1 (Heme Oxigenase-1) e NQO1 (DO *et al.*, 2022).

Do Carmo *et al.* (2019), em estudo *in vitro*, avaliou a composição fenólica, atividade antioxidante e citotóxica, e a capacidade de inibição de aberrações cromossômicas, a partir de cinco extrações diferentes a partir da semente de camu-camu, em diferentes proporções de água e EtOH. Assim, foi observado que o extrato que continha a 50% de EtOH apresentou maior teor de fenóis





totais, bem como maior atividade antioxidante. No ensaio de citotoxicidade, utilizou-se linhagens celulares (Quadro 1) que foram tratadas com os extratos para posterior medição de EROs, em que notou-se a sua diminuição em todas as amostras, além de possuir ação protetora, pois reduz os danos mutagênicos. Um dos possíveis mecanismos que explicam este efeito anti-clastogênico é a partir de alterações no ciclo celular ou morte celular. Além disso, *M. dubia* pode atuar como antioxidante, prevenindo os danos induzidos por EROs (SENDÃO *et al.*, 2006). Ademais, sabe-se que o ácido gálico, presente na composição fenólica da semente, suprime a produção de EROs e a formação de radicais livres (KILIC *et al.*, 2019).

Santa Cruz-Vega e Huamán-Gutiérrez (2021) avaliaram o efeito hepatoprotetor da farinha de camu-camu (HCC), após indução de toxicidade por paracetamol. Os camundongos foram divididos em 5 grupos e, a partir do 6º dia de tratamento, foi administrado paracetamol (300 mg/kg), exceto no grupo I. Os grupos tratados com HCC apresentaram melhor perfil da relação glutathiona/glutathiona oxidada (GSH/GSSG) e diminuição dose-dependente da massa hepática.

A toxicidade induzida pelo paracetamol está relacionada à sua metabolização pelo citocromo P450, em que seu produto é capaz de induzir estresse oxidativo, assim, isso pode ser relacionado com níveis elevados de peroxidação lipídica no grupo que não recebeu o HCC, conforme concluíram os autores deste trabalho. Desta maneira, os efeitos hepatoprotetores da HCC podem ter relação direta com a elevada concentração de ácido ascórbico, dado que o ele consegue controlar autofagias induzidas por EROs, relacionando-se, também, com a concentração de glutathiona (GSH), antioxidante natural que promove reparo e expressão do DNA (SANTA CRUZ-VEGA; HUAMÁN-GUTIÉRREZ, 2021). A presença de binucleação dos hepatócitos nos grupos de HCC, relaciona-se ao GSH, resultado benéfico, porém, como não houve significativa diferença na peroxidação lipídica, é necessário elaborar mudanças na intervenção feita, a fim de ter maior ação hepatoprotetora, conforme já citada em literatura (LANGLEY *et al.*, 2015), posto que ainda foram observados microvacúolos e leve fragmentação da cromatina na maioria das amostras.

4 CONCLUSÃO

Diante dos resultados sugestivos, *M. dubia* apresenta potencial redutor, possibilitando seu uso como anti-inflamatório, antialérgico, antioxidante, além de ter sido observado um potencial





para a prevenção de doenças imunológicas. No entanto, existe a necessidade de mais estudos experimentais para aplicação farmacológica contra EROs.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, J. A; DE BRITO, M. M. Potencial nutricional e antioxidantes das Plantas alimentícias não convencionais (PANCs) e o uso na alimentação: Revisão. **Res, Soc and Dev.** v. 9, n. 9, 2020.

DANTAS, H.L.L. *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Recien.** 2022.

DO CARMO, M. A. V. *et al.* Hydroalcoholic Myrciaria dubia (camu-camu) seed extracts prevent chromosome damage and act as antioxidant and cytotoxic agents. **Food Res Int,** v. 125, 2019.

DO, N. Q. *et al.* Anti-Allergic Effects of Myrciaria dubia (Camu-Camu) Fruit Extract by Inhibiting Histamine H1 and H4 Receptors and Histidine Decarboxylase in RBL-2H3 Cells. **Antioxidants,** v. 11, 2022.

DO, N. Q. *et al.* Camu-Camu Fruit Extract Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Responses by Regulating NFAT and Nrf2 Signaling Pathways in High Glucose-Induced Human Keratinocytes. **Molecules,** v. 26, n. 11, 2021.

GONZÁLEZ, P. *et al.* Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. **Int J Mol Sci** v. 24, n. 11, 2023.

JAGANJAC, M. *et al.* Oxidative stress and regeneration. **Free Radic Biol Med,** v. 181, 2022.

KILIC, K. *et al.* Protective effect of gallic acid against cisplatin-induced ototoxicity in rats. **Braz J Otorhinolaryngol,** v. 85, n. 3, 2019.

LANGLEY, P. C. *et al.* Antioxidant and associated capacities of Camu camu (*Myrciaria dubia*): a systematic review. **J Altern Complement Med.,** v. 21, n. 1, 2015.

SANTA CRUZ-VEGA, K.; HUAMÁN-GUTIÉRREZ, O. Efecto de la harina de camu camu sobre el daño hepático inducido por acetaminofén en ratones. **An Fac Med,** v. 82, n. 2, 2021.

SENDÃO, M. C. *et al.* Comparative effects of acute and subacute lycopene administration on chromosomal aberrations induced by cisplatin in male rats. **Food Chem Toxicol,** v. 44, n. 8, 2006.

VELLOSA, J. C. R. *et al.* Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Braz J Develop,** v. 7, 2021.

ZHOU, P. *et al.* Solution Structure of the Core NFATC1/DNA Complex. **Cell,** v. 92, n. 5, 1998.

