Pesquisa Multidisciplinar EM SAÚDE
EDIÇÃO XXIII
EDITORA PASTEUR



Capítulo 7

PROTIUM HEPTAPHYLLUM E HOMEOSTASE REDOX: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E LACUNAS MECANÍSTICAS

ALEX SANTOS OLIVEIRA[1]
ALÉRCIO DA SILVA SOUTILHA2
PEDRO HENRIQUE PATRICIO BARBOSA2
ISABELLA GIUNCO ESTIGARRIBIA3
ÍGOR VÍCTOR DA SILVA3
MARIA VICTÓRIA BENITES RODRIGUES3
MATHEUS HENRIQUE FRANCO ALVES3
VITOR SIMON ARAÚJO3
DEBORA DA SILVA BALDIVIA[1]
HELDER FREITAS DOS SANTOS[1]
PAOLA DOS SANTOS DA ROCHA[1]
JAQUELINE FERREIRA CAMPOS[1]
EDSON LUCAS DOS SANTOS[1]
KELY DE PICOLI SOUZA[1]

[1]Docente – Universidade Federal da Grande Dourados; Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.
[2]Discente – Universidade Federal da Grande Dourados; Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.
[3]Discente – Universidade Federal da Grande Dourados; Faculdade de Ciências da Saúde.

Palavras-chave: *Protium Heptaphyllum; Estresse Oxidativo; Glutationa.*

DOI: 10.59290/9261306612

INTRODUÇÃO

A homeostase redox depende da regulação da produção, distribuição e remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs), cujos efeitos biológicos incluem a participação na sinalização intracelular e a oxidação de biomoléculas. Em condições fisiológicas, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) participa da regulação de proteínas sensíveis ao estado redox, enquanto alterações na produção ou no metabolismo de espécies oxidantes podem favorecer danos celulares. A ocorrência de respostas fisiológicas ou deletérias depende, portanto, da reatividade, concentração e localização dessas espécies, bem como da capacidade dos sistemas antioxidantes e de reparo (SIES; MAILLOUX; JAKOB, 2024).

A investigação de metabólitos vegetais com propriedades antioxidantes exige distinguir a reatividade química de seus constituintes dos efeitos observados em sistemas biológicos. Ensaios de neutralização de radicais fornecem informações sobre propriedades químicas específicas, mas não demonstram proteção celular ou modulação de vias intracelulares. Da mesma forma, alterações em biomarcadores de oxidação e na atividade de enzimas antioxidantes não permitem, isoladamente, identificar os mecanismos responsáveis pelas respostas observadas. A interpretação desses resultados requer considerar a especificidade dos métodos analíticos, a disponibilidade dos compostos nos sistemas experimentais e os mecanismos endógenos de regulação redox (FORMAN; ZHANG, 2021; MURPHY *et al*., 2022).

Protium heptaphyllum (Aubl.) Marchand, pertencente à família Burseraceae, apresenta uma composição fitoquímica variável entre diferentes materiais vegetais e preparações. Na resina, destacam-se triterpenos pentacíclicos, incluindo α-amirina e β-amirina, além de outros derivados terpênicos (ASTEGGIANO *et al*., 2021). Em extratos foliares, Patias *et al*. (2021) identificaram flavonoides, incluindo quercetina e miricetina. Freire *et al*. (2026) ampliaram a caracterização de materiais provenientes de folhas, frutos e cascas, relatando compostos fenólicos, como taxifolina, kaempferol e derivados de ácido quínico.

As evidências experimentais sobre as respostas antioxidantes de *P. heptaphyllum* incluem modelos de lesão induzida por agentes químicos. Oliveira *et al*. (2005) observaram que o pré-tratamento com uma mistura de α/β-amirina da resina atenuou alterações hepáticas provocadas pelo paracetamol em camundongos, incluindo a depleção de glutationa. Em outro estudo, preparações foliares administradas após a exposição ao paracetamol reduziram indicadores de peroxidação lipídica e oxidação proteica, acompanhados de alterações nas defesas antioxidantes hepáticas e renais (PATIAS *et al*., 2021). Formulações lipossomais contendo extrato foliar também modificaram parâmetros redox em camundongos expostos à ciclofosfamida, embora as respostas variassem entre os tecidos analisados (PATIAS *et al*., 2024b). As diferenças entre preparações, protocolos de tratamento e modelos experimentais limitam a comparação direta desses resultados.

Os estudos examinados documentam alterações em indicadores de oxidação e defesa antioxidante, mas não estabelecem quais vias intracelulares são necessárias para essas respostas. Embora investigações com α/β-amirina tenham identificado associações com componentes da sinalização metabólica, esses resultados não demonstram sua participação causal nos efeitos antioxidantes (MELO *et al*., 2019; LIMA *et al*., 2021). Diante disso, este capítulo tem como objetivo analisar criticamente as evidências sobre as propriedades antioxidantes de *Protium heptaphyllum*, relacionando sua com-

posição fitoquímica às respostas bioquímicas e aos mecanismos intracelulares associados à homeostase redox, com ênfase nas limitações experimentais e nas lacunas de conhecimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica, desenvolvida a partir da análise de publicações sobre a composição fitoquímica de *Protium heptaphyllum* (Aubl.) Marchand e seus efeitos relacionados à homeostase redox. O levantamento bibliográfico, atualizado em outubro de 2026, envolveu consultas à base PubMed, aos portais de periódicos científicos e às referências de publicações pertinentes ao tema. As buscas contemplaram o nome científico da espécie e termos relacionados à atividade antioxidante e à mistura α/β-amirina. Para fundamentar a interpretação dos resultados, também foram examinadas revisões sobre sinalização redox, sistemas antioxidantes intracelulares e recomendações metodológicas para avaliação de espécies reativas e danos oxidativos. Não foi adotado um recorte temporal uniforme, considerando a relevância de estudos experimentais clássicos e publicações recentes.

A seleção das publicações considerou sua pertinência para a caracterização fitoquímica da espécie e para a análise de respostas bioquímicas, farmacológicas e moleculares associadas à homeostase redox. Foram examinados estudos originais envolvendo resinas, óleos essenciais, extratos foliares, frações vegetais, formulações lipossomais e constituintes obtidos da espécie. A avaliação contemplou o material vegetal utilizado, os procedimentos de obtenção ou formulação das preparações, os constituintes identificados, os modelos experimentais, os protocolos de tratamento, os grupos de comparação e os parâmetros investigados. Publicações sobre mecanismos celulares gerais foram utilizadas exclusivamente como fundamentação teórica, sem que seus resultados fossem atribuídos diretamente a *P. heptaphyllum*.

As evidências foram organizadas por preparação e modelo experimental, considerando a direção das respostas observadas, as comparações entre grupos, a especificidade tecidual e as limitações dos métodos empregados. A interpretação distinguiu alterações em indicadores bioquímicos, associações com componentes de vias regulatórias e evidências de dependência funcional dos mecanismos propostos. Sempre que disponível, a análise considerou o texto integral das publicações; nos casos de acesso restrito, as afirmações foram limitadas às informações verificáveis nos resumos e registros editoriais. Também foram consideradas correções publicadas pelos periódicos e eventuais divergências internas nos estudos. Diante da heterogeneidade das preparações e dos modelos experimentais, os resultados foram apresentados por síntese narrativa, sem combinação quantitativa dos dados, com apoio de duas tabelas comparativas e uma figura de integração dos mecanismos celulares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversidade fitoquímica de *Protium heptaphyllum* e sua relação com a investigação antioxidante

A composição fitoquímica de *Protium heptaphyllum* (Aubl.) Marchand varia conforme a estrutura vegetal, as condições de conservação e o método de obtenção das preparações. A resina apresenta frações ricas em terpenoides, enquanto extratos de outras estruturas vegetais contêm compostos fenólicos de diferentes classes. Essa heterogeneidade deve ser considerada na interpretação das atividades biológicas, uma vez que extratos, frações e substâncias isoladas não possuem necessariamente composição equivalente (ASTEGGIANO *et al*., 2021; PATIAS *et al*., 2021; FREIRE *et al*., 2026). Os

principais constituintes identificados nas diferentes preparações de *P. heptaphyllum*, bem como os métodos analíticos utilizados em sua caracterização, estão apresentados na **Tabela 7.1**.

Tabela 7.1 Caracterização fitoquímica de diferentes preparações de *Protium heptaphyllum* descritas na literatura

Referência	Material vegetal e preparação	Constituintes ou características identificadas	Métodos analíticos
Albino *et al*. (2017)	Óleos essenciais de oleorresinas frescas e envelhecidas	Terpinoleno nas amostras frescas; *p*-cimeno e *p*-cimen-8-ol nas envelhecidas	Hidrodestilação; GC-FID; GC-MS
Asteggiano *et al*. (2021)	Resina e frações enriquecidas em triterpenos neutros e ácidos	α-amirina, β-amirina, triterpenos ácidos e terpenos voláteis	GC-MS; GC-FID; HPLC-APCI-HRMS²
Patias *et al*. (2021)	Extrato etanólico e fração de acetato de etila das folhas	Quercetina, miricetina e quercetina-3-β-D-glicosídeo	HPLC-UV; LC-MS/MS
Freire *et al*. (2026)	Extratos de cascas, folhas e frutos imaturos	Taninos condensados; ácido quínico e derivados, taxifolina e kaempferol, sem atribuição individual a cada matriz	Método de Stiasny; UPLC-MS/MS em matrizes selecionadas

Nota: GC-FID, cromatografia gasosa com detecção por ionização em chama; GC-MS, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas; HPLC, cromatografia líquida de alta eficiência; LC-MS/MS, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; APCI, ionização química à pressão atmosférica; HRMS, espectrometria de massas de alta resolução; UPLC-MS/MS, cromatografia líquida de ultraeficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem. No estudo de Asteggiano *et al*. (2021), as técnicas foram aplicadas a classes específicas de constituintes: GC-MS/GC-FID aos terpenos voláteis, GC-MS validada à quantificação de α/β-amirina e HPLC-APCI-HRMS² aos triterpenos ácidos. Em Freire *et al*. (2026), o método de Stiasny foi empregado na avaliação dos taninos, enquanto a distribuição individual dos compostos identificados por UPLC-MS/MS não é especificada nesta síntese em razão da divergência entre as matrizes descritas no resumo do estudo. ***Fonte:*** elaborada a partir de ALBINO *et al*. (2017), ASTEGGIANO *et al*. (2021), PATIAS *et al*. (2021) e FREIRE *et al*. (2026).

Na resina, α-amirina e β-amirina destacam-se entre os triterpenos pentacíclicos identificados, acompanhados de triterpenos ácidos e outros constituintes terpênicos. Asteggiano *et al*. (2021) demonstraram, por métodos cromatográficos e espectrométricos, que o enriquecimento de frações em triterpenos ácidos ou neutros modifica substancialmente suas proporções em relação à resina original. A composição da fração volátil também depende das condições de conservação do material. Albino *et al*. (2017) identificaram maior participação de terpinoleno em oleorresinas frescas, enquanto amostras envelhecidas apresentaram proporções superiores de *p*-cimeno e *p*-cimen-8-ol. Os autores propuseram que essas diferenças resultam principalmente de transformações oxidativas de monoterpenos durante o envelhecimento da oleorresina, possivelmente favorecidas por fatores abióticos, sem excluir a participação de processos enzimáticos. Assim, o fracionamento e o estado de conservação representam fontes distintas de variabilidade química.

Em preparações foliares, Patias *et al*. (2021) identificaram quercetina, miricetina e quercetina-3-β-D-glicosídeo por HPLC-UV e LC-MS/MS. Freire *et al*. (2026), ao investigarem materiais provenientes de folhas, frutos e cascas, também relataram compostos fenólicos, incluindo derivados de ácido quínico, taxifolina e kaempferol, além de diferenças no conteúdo de taninos condensados entre as estruturas analisa-

das. A documentação consultada, entretanto, não permite atribuir individualmente todos esses compostos às matrizes vegetais avaliadas.

A identificação fitoquímica fornece uma base para investigar os efeitos antioxidantes atribuídos a *P. heptaphyllum*, mas não estabelece quais constituintes determinam as respostas observadas em modelos biológicos. Essa relação depende da composição efetiva da preparação administrada, da exposição aos seus constituintes e da demonstração dos processos celulares envolvidos.

Homeostase redox e sistemas antioxidantes intracelulares

A regulação redox celular envolve mecanismos que controlam a formação e o metabolismo de espécies reativas, mantendo sua participação na sinalização fisiológica sem comprometer a integridade das biomoléculas. O ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$) é produzido, entre outras fontes, por reações associadas ao transporte mitocondrial de elétrons e à atividade de determinadas NADPH oxidases. Sua dismutação, catalisada pelas superóxido dismutases (SODs), gera peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio molecular (O_2). A disponibilidade de H_2O_2 também depende de outras fontes enzimáticas e dos sistemas responsáveis por sua remoção. A localização e a cinética dessas reações condicionam a exposição dos compartimentos celulares aos oxidantes e suas funções biológicas (SIES; MAILLOUX; JAKOB, 2024; FORMAN; ZHANG, 2021).

A metabolização do H_2O_2 envolve enzimas com propriedades catalíticas e distribuição subcelular distintas. A catalase (CAT), localizada predominantemente nos peroxissomos, promove sua decomposição em água e oxigênio. Glutationa peroxidases (GPxs) e peroxirredoxinas (PRDXs) participam da redução de peróxidos, incluindo hidroperóxidos lipídicos, conforme a especificidade de cada isoforma. Determinadas GPxs utilizam glutationa reduzida (GSH) como doadora de elétrons, enquanto a regeneração de PRDX1–5 depende principalmente do sistema da tiorredoxina. A PRDX6 constitui uma exceção relevante, pois utiliza GSH em um mecanismo associado à glutationa S-transferase π. Esses sistemas apresentam especificidades de substrato, propriedades cinéticas e distribuição celular distintas (FORMAN; ZHANG, 2021; SIES; MAILLOUX; JAKOB, 2024).

A glutationa participa da redução de peróxidos e da conjugação de compostos eletrofílicos. Nas reações catalisadas por GPxs dependentes de GSH, a oxidação de glutationa reduzida produz glutationa oxidada (GSSG), posteriormente regenerada pela glutationa redutase (GR) mediante utilização de NADPH. As glutationa S-transferases (GSTs) catalisam a conjugação de GSH a diferentes substratos eletrofílicos, incluindo produtos derivados da peroxidação lipídica e do metabolismo de xenobióticos. A atividade de GPx ou GST e a concentração de GSH representam, portanto, parâmetros bioquímicos distintos. Além disso, a quantificação isolada de GSH não caracteriza integralmente o estado redox do sistema da glutationa (FORMAN; ZHANG, 2021).

A expressão de proteínas envolvidas nessas respostas também é regulada por mecanismos transcricionais. O eixo KEAP1–NRF2 participa da resposta celular a estímulos oxidativos e eletrofílicos, regulando genes relacionados à síntese e ao metabolismo da glutationa, à detoxificação de compostos eletrofílicos e à manutenção da homeostase redox. Sua atuação depende da regulação da estabilidade e da atividade transcricional de NRF2, em interação com outros mecanismos celulares (FORMAN; ZHANG, 2021; SIES; MAILLOUX; JAKOB, 2024).

A interpretação experimental dessas respostas depende da especificidade dos indicadores

utilizados. Atividades enzimáticas e concentrações teciduais de glutationa informam aspectos distintos da defesa celular, enquanto o ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) não quantifica especificamente malondialdeído nem identifica, isoladamente, a extensão do dano lipídico oxidativo. Por isso, esses parâmetros devem ser interpretados de acordo com o método analítico e as condições experimentais, sem serem considerados medidas intercambiáveis da homeostase redox (MURPHY *et al*., 2022).

Evidências experimentais dos efeitos antioxidantes de *Protium heptaphyllum*

As evidências sobre os efeitos antioxidantes de *Protium heptaphyllum* concentram-se em modelos pré-clínicos de lesão química e alterações metabólicas. As investigações utilizaram misturas triterpênicas, óleo essencial, extratos foliares e formulações lipossomais, com respostas variáveis conforme o material administrado, o modelo experimental e o tecido analisado.

Em camundongos submetidos à hepatotoxicidade por paracetamol, o pré-tratamento com α/β-amirina isolada da resina atenuou a elevação das aminotransferases séricas, preservou o conteúdo hepático de glutationa e reduziu as alterações histopatológicas e a mortalidade associadas à intoxicação (OLIVEIRA *et al*., 2005). O prolongamento do sono induzido por pentobarbital levou os autores a propor uma possível interferência da mistura triterpênica no metabolismo hepático de xenobióticos. Entretanto, não foi demonstrada a inibição de isoenzimas específicas do citocromo P450. A preservação de glutationa, portanto, não permite distinguir uma ação antioxidante direta de uma eventual redução na formação de metabólitos tóxicos do paracetamol.

Respostas relacionadas à defesa antioxidante também foram examinadas por Araujo *et al*. (2011), utilizando óleo essencial de *P. heptaphyllum* obtido de folhas e caule. Em ratos, a preparação reduziu lesões gástricas induzidas por etanol, indometacina e ácido acético. No modelo de exposição ao etanol, foram observados aumento da atividade de glutationa redutase e do conteúdo de grupos sulfidrila descrito como glutationa pelos autores, além de atividades de SOD e GPx próximas às do grupo submetido à cirurgia simulada. O estudo também relatou redução da atividade de mieloperoxidase e dos níveis de malondialdeído, embora apresente informações divergentes sobre o modelo experimental utilizado nessas determinações. Foram ainda identificadas alterações na expressão de COX-2 e EGF. Esses resultados indicam respostas antioxidantes e gastroprotetoras concomitantes, sem estabelecer a contribuição causal de cada processo. Adicionalmente, a determinação de grupos sulfidrila não apresenta especificidade exclusiva para glutationa reduzida.

Em estudo com preparações foliares, Patias *et al*. (2021) administraram extrato etanólico e fração de acetato de etila a camundongos previamente expostos ao paracetamol. Ambos os tratamentos reduziram indicadores de peroxidação lipídica e carbonilação proteica no fígado, enquanto a fração de acetato de etila reverteu alterações na atividade de catalase e no conteúdo de glutationa. No tecido renal, essa fração recuperou a atividade de glutationa S-transferase, e ambas as preparações restauraram os níveis de glutationa. A atividade hepática de SOD não apresentou alterações significativas. Apesar da identificação de flavonoides nas preparações investigadas, sua contribuição individual para os resultados não foi estabelecida.

A avaliação de formulações lipossomais ampliou a investigação para modelos de exposição à ciclofosfamida. Em camundongos previamente tratados com lipossomas contendo ex-

trato foliar, a atividade renal de GPx aumentou em relação ao grupo submetido apenas ao agente genotóxico. Em contrapartida, o conteúdo hepático de glutationa permaneceu reduzido em relação ao controle, enquanto a associação entre lipossomas e ciclofosfamida resultou em menor glutationa cerebral em comparação à exposição isolada ao fármaco. Também houve redução da frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados no grupo previamente tratado (PATIAS *et al*., 2024b). Essas respostas bioquímicas e antigenotóxicas concomitantes não demonstram que a redução dos danos genéticos dependa da modulação dos sistemas antioxidantes.

Nos modelos de obesidade induzida por dieta, as respostas diferiram conforme o tecido e a duração do tratamento. Após 14 dias de administração de lipossomas contendo extrato foliar, observou-se menor atividade de SOD no tecido adiposo dos ratos obesos tratados em comparação aos obesos não tratados, sem redução significativa de TBARS entre esses grupos (PATIAS *et al*., 2024a). Após 28 dias de tratamento, houve redução significativa de TBARS hepático no grupo obeso tratado em relação ao obeso não tratado, enquanto os níveis no tecido adiposo permaneceram superiores aos do controle não obeso. Nesse tecido, a atividade de SOD diminuiu e a de GST aumentou em relação ao controle, sem redução significativa de TBARS entre os grupos obesos (PATIAS *et al*., 2024c). Assim, as alterações enzimáticas não caracterizam uma resposta antioxidante uniforme.

Em conjunto, esses estudos demonstram que determinadas preparações de *P. Heptaphyllum* modificam indicadores de oxidação e componentes dos sistemas antioxidantes em condições experimentais específicas. Entretanto, diferenças na exposição aos agentes lesivos, na resposta inflamatória e nos processos metabólicos podem contribuir para as alterações observadas. A **Tabela 7.2** sintetiza os principais resultados, os modelos utilizados e as limitações de sua interpretação.

Tabela 7.2 Evidências experimentais dos efeitos antioxidantes de preparações de *Protium heptaphyllum* e limitações mecanísticas

Referência	Preparação e modelo	Resultados principais	Limitações
Oliveira *et al*. (2005)	α/β-amirina da resina; hepatotoxicidade por paracetamol em camundongos	Preservação de GSH hepática; redução de ALT, AST e lesões histológicas	Possível interferência no metabolismo do paracetamol, sem mecanismo causal definido
Araujo *et al*. (2011)	Óleo essencial de folhas e caule; lesão gástrica experimental em ratos	Alterações em grupos sulfidrila e nas atividades de GR, SOD e GPx no modelo com etanol; redução de MPO e MDA, com identificação divergente do modelo experimental	Ensaio de grupos sulfidrila sem especificidade exclusiva para GSH; divergência na identificação do modelo experimental das análises de MPO e MDA
Patias *et al*. (2021)	Extrato etanólico e fração de acetato de etila das folhas; hepatotoxicidade por paracetamol em camundongos	Redução de TBARS e carbonilação proteica hepática; alterações de CAT, GST e GSH dependentes do tecido e da preparação	Contribuição individual dos flavonoides não estabelecida
Patias *et al*. (2024a)	Lipossomas com extrato foliar; obesidade induzida por dieta em ratos, 14 dias	Redução da atividade de SOD adiposa em relação aos obesos não tratados; TBARS adiposo elevado em relação ao controle não obeso, sem redução significativa entre os grupos obesos	Resposta enzimática sem redução correspondente de TBARS

Patias *et al*. (2024b)	Lipossomas com extrato foliar; ciclofosfamida em camundongos	Aumento da atividade de GPx renal em relação ao grupo ciclofosfamida; GSH hepática reduzida em relação ao controle; menor frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados em relação ao grupo ciclofosfamida.	Relação causal entre respostas antioxidantes e efeito antigenotóxico não demonstrada
Patias *et al*. (2024c)	Lipossomas com extrato foliar; obesidade induzida por dieta em ratos, 28 dias	Redução de TBARS hepático em relação aos obesos não tratados; TBARS adiposo elevado em relação ao controle não obeso; redução da atividade de SOD adiposa em relação aos grupos controle e obeso e aumento de GST adiposa em relação ao controle.	Respostas teciduais divergentes, sem validação das vias regulatórias

Nota: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CAT, catalase; GPx, glutationa peroxidase; GR, glutationa redutase; GSH, glutationa reduzida; GST, glutationa S-transferase; MDA, malondialdeído; MPO, mieloperoxidase; SOD, superóxido dismutase; TBARS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. A interpretação de Patias *et al*. (2024a) considera a errata publicada por Patias *et al*. (2024d), que corrigiu informações das tabelas do artigo original, incluindo a unidade de atividade de GPx. Os sufixos a, b, c e d identificam publicações do mesmo primeiro autor no mesmo ano. **Fonte*:*** elaborada a partir de OLIVEIRA *et al*. (2005), ARAUJO *et al*. (2011), PATIAS *et al*. (2021) e PATIAS *et al*. (2024a, 2024b, 2024c).

Sinalização intracelular e limites das evidências mecanísticas

Entre os constituintes de *Protium heptaphyllum*, a mistura de α/β-amirina apresenta evidências de modulação de proteínas associadas ao metabolismo energético e lipídico. Em adipócitos murinos 3T3-L1, Melo *et al*. (2019) observaram redução do acúmulo lipídico e da expressão de PPARγ e C/EBPα, acompanhada de aumento da fosforilação de AMPK e da abundância de GLUT4 na membrana celular. Essas alterações foram associadas à menor diferenciação adipocitária, mas o estudo não demonstrou que a ativação de AMPK fosse necessária para esse efeito. Além disso, os parâmetros investigados não permitem estabelecer participação direta dos sistemas antioxidantes.

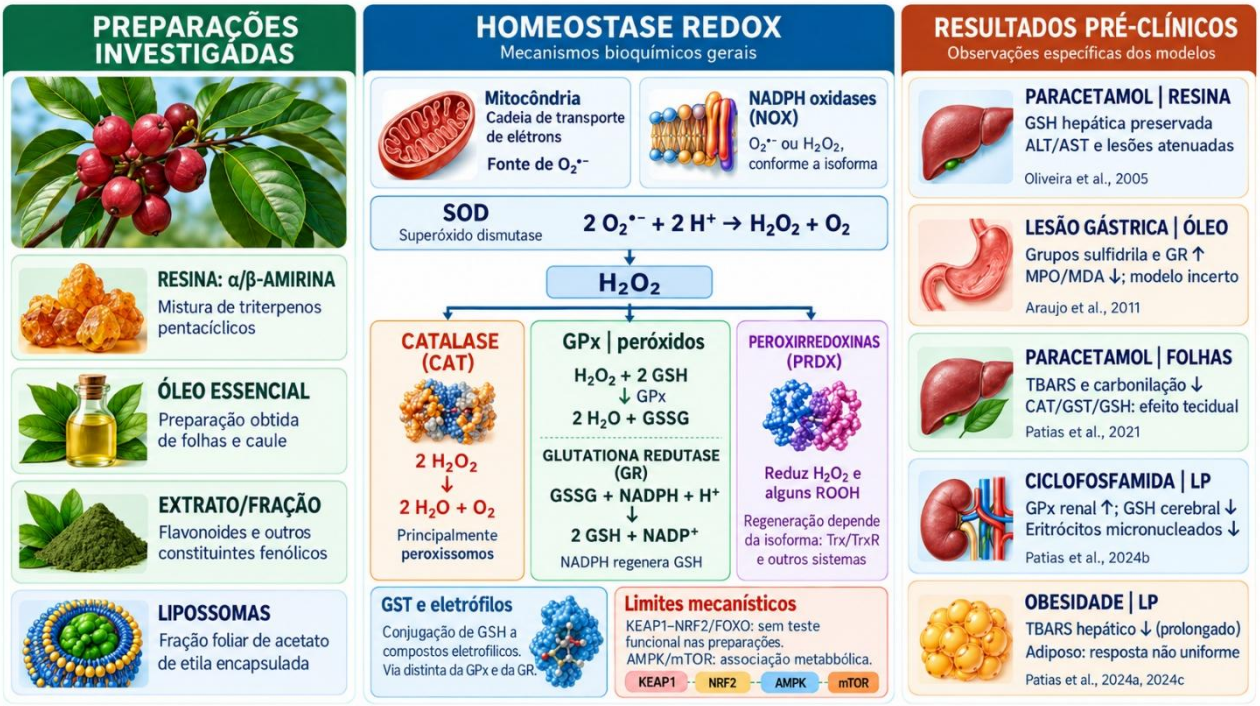
Em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica, o tratamento com α/β-amirina reduziu a esteatose hepática e melhorou indicadores de resistência à insulina. Essas respostas foram acompanhadas de maior abundância hepática de AMPK e PPARα, redução de SREBP1 e alterações em proteínas associadas à sinalização de mTOR. Também houve diminuição da expressão dos transcritos *ACC1*, *FAS* e *CD36*, relacionados à síntese e à captação de ácidos graxos (LIMA *et al*., 2021). Embora os resultados sustentem uma associação entre a mistura triterpênica e a regulação do metabolismo lipídico, as medidas apresentadas não estabelecem a dependência funcional de mTORC1 nem demonstram que essas vias sejam responsáveis por efeitos antioxidantes.

Em modelos de inflamação aguda, foram identificadas alterações concomitantes em indicadores oxidativos e inflamatórios. Na pancreatite induzida por ceruleína em camundongos, a α/β-amirina reduziu os níveis pancreáticos de TBARS e a atividade de mieloperoxidase, acompanhados de menores concentrações de TNF-α e IL-6 e redução da expressão de iNOS (MELO *et al*., 2011). Esses resultados indicam atenuação de processos associados à inflamação e à oxidação de biomoléculas, mas não esclarecem se a redução dos indicadores oxidativos decorreu da menor infiltração inflamatória, de alterações na produção de oxidantes ou da modulação de sistemas antioxidantes celulares.

Nos estudos examinados com extratos foliares e formulações lipossomais, as investiga-

ções concentraram-se em atividades enzimáticas, conteúdo de glutationa e indicadores de oxidação, sem demonstração da participação funcional de KEAP1–NRF2 ou FOXO (PATIAS *et al*., 2021; PATIAS *et al*., 2024a, 2024b, 2024c). Assim, as evidências moleculares obtidas com constituintes da espécie sustentam associações com a regulação metabólica, mas não identificam uma via intracelular responsável pelas diferentes respostas antioxidantes observadas. A **Figura 7.1** integra os sistemas bioquímicos de regulação redox e os resultados experimentais atribuídos a *P. heptaphyllum*, distinguindo mecanismos celulares estabelecidos de associações cuja participação causal permanece não demonstrada (**Figura 7.1**).

Figura 7.1 Representação integrativa dos sistemas de homeostase redox e de resultados experimentais selecionados relacionados a *Protium heptaphyllum*



O painel esquerdo apresenta diferentes preparações investigadas da espécie; o painel central sintetiza mecanismos bioquímicos gerais de metabolismo de espécies reativas e manutenção da homeostase redox; e o painel direito apresenta respostas observadas em modelos pré-clínicos específicos. Os mecanismos celulares estabelecidos não representam vias cuja participação funcional tenha sido demonstrada nos efeitos das preparações vegetais. As alterações metabólicas associadas à α/β-amirina não estabelecem causalidade nos efeitos antioxidantes, e a participação funcional de KEAP1–NRF2 e FOXO não foi demonstrada nos estudos examinados. ***Fonte:*** elaboração própria, com base em OLIVEIRA *et al*. (2005), ARAUJO *et al*. (2011), MELO *et al*. (2019), LIMA *et al*. (2021), PATIAS *et al*. (2021, 2024a, 2024b, 2024c), FORMAN; ZHANG (2021) e SIES; MAILLOUX; JAKOB (2024).

Limitações experimentais e perspectivas de investigação

A comparação dos efeitos antioxidantes atribuídos a *Protium heptaphyllum* é limitada pela diversidade de preparações e protocolos experimentais utilizados. Estudos com misturas triterpênicas, óleos essenciais, extratos foliares e formulações lipossomais investigaram materiais de composição distinta, submetidos a condições de exposição não equivalentes (OLIVEIRA *et al*., 2005; ARAUJO *et al*., 2011; PATIAS *et al*., 2021; PATIAS *et al*., 2024a, 2024b, 2024c). Embora a caracterização fito-química permita identificar constituintes relevantes, sua presença não determina a contribuição individual de cada composto para os efeitos obser-

vados. A comparação entre estudos requer preparações quimicamente padronizadas, quantificação de marcadores analíticos e caracterização das relações entre composição, dose administrada e resposta biológica.

A resolução mecanística também é limitada pela especificidade dos indicadores utilizados. A predominância de ensaios de atividade enzimática, quantificação de glutationa e determinação de TBARS restringe a identificação das espécies oxidantes envolvidas e dos processos responsáveis pelas alterações observadas. Investigações futuras deverão incorporar medidas complementares de produtos específicos de oxidação, avaliação dos sistemas redutores e métodos adequados à localização celular das respostas, conforme a questão experimental. A utilização de técnicas analíticas independentes e controles de especificidade é especialmente importante para distinguir mudanças na formação de oxidantes de alterações na remoção ou no metabolismo de produtos oxidados (MURPHY *et al*., 2022).

Outra lacuna está na identificação da participação funcional das vias intracelulares. Os estudos com α/β-amirina apresentaram alterações em componentes da sinalização metabólica, mas não estabeleceram sua necessidade para os efeitos observados nem sua relação causal com as respostas antioxidantes (MELO *et al*., 2019; LIMA *et al*., 2021). Da mesma forma, a participação das vias KEAP1–NRF2 e FOXO permanece não demonstrada nos estudos examinados. A investigação dessas hipóteses exige medidas específicas de sinalização e intervenções funcionais, incluindo inibição ou perda de função de alvos selecionados, acompanhadas de controles capazes de distinguir efeitos diretos de respostas secundárias.

Os estudos com formulações lipossomais também evidenciam a necessidade de controlar os efeitos associados ao sistema de liberação. A utilização de lipossomas contendo extrato, sem grupos correspondentes tratados exclusivamente com lipossomas vazios, limita a atribuição dos resultados aos constituintes vegetais. Comparações com o extrato não encapsulado, associadas à avaliação da estabilidade das preparações, da exposição tecidual e da biodistribuição, poderiam esclarecer a influência da formulação nas respostas observadas. Essas abordagens são particularmente relevantes diante das diferenças entre indicadores hepáticos, adiposos, renais e cerebrais descritas nos modelos experimentais (PATIAS *et al*., 2024a, 2024b, 2024c).

Por fim, a predominância de evidências pré-clínicas impede inferir eficácia terapêutica em humanos. A definição de preparações reprodutíveis, a investigação de relações dose-resposta, a caracterização farmacocinética e a avaliação de segurança em diferentes condições de exposição constituem etapas necessárias antes de se considerar estudos clínicos. A integração dessas abordagens com experimentos de validação molecular poderá esclarecer a consistência dos efeitos observados e estabelecer relações mais precisas entre composição fitoquímica, exposição biológica e mecanismo celular.

CONCLUSÃO

As evidências examinadas demonstram que diferentes preparações de *Protium heptaphyllum* modificam parâmetros associados à homeostase redox em modelos pré-clínicos de lesão química e alterações metabólicas. Os resultados incluem mudanças em indicadores de oxidação de biomoléculas, no conteúdo de glutationa e na atividade de enzimas antioxidantes, com respostas dependentes da preparação, do tecido e das condições experimentais. Embora estudos com α/β-amirina também tenham identificado alterações em componentes da sinalização metabólica, sua participação nos efeitos antioxi-

dantes não foi estabelecida por testes funcionais. Assim, os resultados não permitem identificar um mecanismo antioxidante comum nem inferir eficácia terapêutica em humanos. A padronização fitoquímica, a caracterização da exposição e a validação funcional de alvos moleculares são necessárias para esclarecer a consistência e os mecanismos das respostas observadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBINO, R. C. *et al*. Oxidation of monoterpenes in Protium heptaphyllum oleoresins. Phytochemistry, v. 136, p. 141–146, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.01.013.

ARAUJO, D. A. O. V. *et al*. Gastroprotective effects of essential oil from Protium heptaphyllum on experimental gastric ulcer models in rats. Revista Brasileira de Farmacognosia, Curitiba, v. 21, n. 4, p. 721–729, 2011. DOI: https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000117.

ASTEGGIANO, A. *et al*. Quali-Quantitative Characterization of Volatile and Non-Volatile Compounds in Protium heptaphyllum (Aubl.) Marchand Resin by GC-MS Validated Method, GC-FID and HPLC-HRMS². Molecules, v. 26, n. 5, art. 1447, p. 1-18, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26051447.

DE LIMA, R. P. *et al*. α,β-Amyrin prevents steatosis and insulin resistance in a high-fat diet-induced mouse model of NAFLD via the AMPK-mTORC1-SREBP1 signaling mechanism. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Ribeirão Preto, v. 54, n. 10, art. e11391, p. 1-12, 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11391.

DE MELO, K. M. *et al*. α, β-Amyrin, a pentacyclic triterpenoid from Protium heptaphyllum suppresses adipocyte differentiation accompanied by down regulation of PPARγ and C/EBPα in 3T3-L1 cells. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 109, p. 1860–1866, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.027.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nature Reviews Drug Discovery, v. 20, n. 9, p. 689–709, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1.

FREIRE, A. S. M. *et al*. Phytochemical study of leaves and fruits and determination of condensed tannins of Protium heptaphyllum (Aubl.) march. Results in Chemistry, v. 27, art. 103464, p. 1-10, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2026.103464.

MELO, C. M. *et al*. Anti-inflammatory effect of α,β-amyrin, a triterpene from Protium heptaphyllum, on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. Inflammation Research, v. 60, n. 7, p. 673–681, 2011. DOI: https://doi.org/10.1007/s00011-011-0321-x.

MURPHY, M. P. *et al*. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. Nature Metabolism, v. 4, n. 6, p. 651–662, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s42255-022-00591-z.

OLIVEIRA, F. A. *et al*. Protective effect of α- and β-amyrin, a triterpene mixture from Protium heptaphyllum (Aubl.) March. trunk wood resin, against acetaminophen-induced liver injury in mice. Journal of Ethnopharmacology, v. 98, n. 1–2, p. 103–108, 2005. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.036.

PATIAS, N. S. *et al*. Correction: Patias *et al*. Effect of Liposomal Protium heptaphyllum (Alb.) March Extract in the Treatment of Obesity Induced by High-Calorie Diet. Biology 2024, 13, 535. Biology, v. 13, n. 10, art. 833, p. 1-2, 2024d. DOI: https://doi.org/10.3390/biology13100833.

PATIAS, N. S. *et al*. Effect of Liposomal Protium heptaphyllum (Alb.) March Extract in the Treatment of Obesity Induced by High-Calorie Diet. Biology, v. 13, n. 7, art. 535, p. 1-15, 2024a. DOI: https://doi.org/10.3390/biology13070535.

PATIAS, N. S. *et al*. Effects of Extended Treatment with Protium heptaphyllum Liposomes on Metabolic Parameters of Obese Rats. Biology, v. 13, n. 10, art. 771, p. 1-16, 2024c. DOI: https://doi.org/10.3390/biology13100771.

PATIAS, N. S. *et al*. Identification of Flavonoids by LC-MS/MS in Leaves Extract From Protium heptaphyllum (Aubl.) March and Antioxidant Activity in Mice. The Natural Products Journal, v. 11, n. 5, p. 715–727, 2021. DOI: https://doi.org/10.2174/2210315510999200817165311.

PATIAS, N. S. *et al*. Study of Liposomes Containing Extract from the Leaves of Protium heptaphyllum (Aubl.) March in Animals Submitted to a Mutagenic Model Induced by Cyclophosphamide. Biology, v. 13, n. 9, art. 706, p. 1-14, 2024b. DOI: https://doi.org/10.3390/biology13090706.

SIES, H.; MAILLOUX, R. J.; JAKOB, U. Fundamentals of redox regulation in biology. Nature Reviews Molecular Cell Biology, v. 25, n. 9, p. 701–719, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2.