

POTENCIAIS EFEITOS DO GUARANÁ (*PAULLINIA CUPANA*) NAS DISFUNÇÕES OCULARES RELACIONADAS À IDADE: UM ESTUDO TRANSLACIONAL

Beatriz da Silva Rosa Bonadiman, Grazielle Castagna Cezimbra Weis, Cláudia Maria Osório
Chaves, Cláudio do Carmo Chaves, Ivana Beatrice Mânica da Cruz

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), beadasilvarosa@gmail.com

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Grazielle.castagna@gmail.com

Universidade Nilton Lins, claudiamachaves@gmail.com

Instituto de Oftalmologia de Manaus (IOM), suporteiom@hotmail.com

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), ibmcruz@hotmail.com

O envelhecimento humano está associado a alterações metabólicas dos órgãos e sistemas que aumentam a chance de aparecimento de disfunções e morbidades crônicas não transmissíveis¹. O dano oxidativo e o processo inflamatório estão associados à patogenia de uma diversidade de doenças crônico-degenerativas e neurodegenerativas. Assim, evidências indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel importante em patologias oculares, incluindo a catarata, a degeneração macular relacionada com a idade (DMRI), o glaucoma e a retinopatia diabética (RD)^{1,2}.

Dentre as doenças oftalmológicas, destaca-se a DMRI. É a causa mais comum de perda visual irreversível na população com idade superior a 55 anos, nos países desenvolvidos, afetando cerca de 27,9% dessa população^{1,3}. Estima-se que 196 milhões de pessoas no mundo serão acometidas pela doença até 2020, chegando a atingir 288 milhões no ano de 2040⁴.

Dessa forma, DMRI pode manifestar-se sob duas formas: a forma seca, “sem neovascularização” (presença de drusas e alterações pigmentares no polo posterior) e a forma exsudativa, “neovascular”, com efeitos deletérios (membrana neovascular sub-retiniana associada à formação de cicatriz fibrovascular e a processo sero-hemorrágico da retina neuro-sensorial no polo posterior)^{1,5}.

Por conseguinte, os sintomas irão decorrer do comprometimento macular. Usualmente os pacientes relatam diminuição da sensibilidade ao contraste - ocorrendo sensação de falta de luz para ler ou escrever - embaçamento ou tonalidade amarelada nas imagens, bem como a diminuição da

acuidade visual, percepção de linhas retas como deformadas ou onduladas e mancha sombreada central⁴.

As consequências da DMRI na qualidade de vida de um indivíduo são consideráveis. Por exemplo, Brown et al.⁶, constataram que a qualidade de vida de um paciente com DMRI precoce é similar a uma pessoa com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) sintomático e, em estágios mais avançados é semelhante ao câncer de próstata metastático com dor pouco controlada. Ainda, com a perda de visão, o indivíduo fica menos ativo e apresenta maior risco de depressão¹.

Com relação à DMRI, alguns estudos sugerem que a suplementação alimentar com substâncias que possuem capacidades antioxidantes (ácido ascórbico, α -tocoferol e carotenoides) poderiam trazer benefícios, diminuindo a progressão da doença para as formas mais avançadas^{7,8}.

Investigações prévias realizadas em idosos ribeirinhos que vivem no interior da selva amazônica sugeriram que o consumo habitual do pó da semente de guaraná, poderia ter impacto benéfico na saúde dos mesmos diminuindo a prevalência de riscos a doenças cardiovasculares, como a síndrome metabólica⁹. Entretanto, estudos sobre o impacto do consumo habitual do guaraná sobre a saúde oftalmológica ainda não foram produzidos.

Assim sendo, o guaraná (*Paullinia cupana*), planta nativa da Amazônia Brasileira, é um fruto que apresenta uma gama de compostos bioativos com propriedades benéficas ao organismo, como: antioxidantes, antiplaquetária, anti-inflamatória, energética, antitumoral, termogênica, antiobesogênica, hipolipemiante e na modulação neuro-cognitiva, antibacteriana e antifúngica^{10,11}. A ação antioxidante do guaraná está relacionada à presença de compostos fenólicos e alcaloides que possuem o potencial de capturar as EROs e RL, prevenindo assim doenças degenerativas¹².

Dessa Forma o objetivo do trabalho foi Investigar do ponto de vista translacional, a associação entre a qualidade da visão auto relatada e a ingestão diária de guaraná em idosos ribeirinhos e os efeitos da guaraná (*Paullinia cupana*) na linhagem celular do epitélio pigmentar da retina (EPR) expostas ao Paraquat.

Metodologia

In vivo: A qualidade visual e o consumo de guaraná pelos idosos ribeirinho foi avaliada através do Autorrelato. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado do Amazonas (Processo nº 807/04).

In vitro: As células do Epitélio Pigmentar da Retina, linhagem comercial ARPE-19 (ATCC® CRL-2302™), foram utilizadas como modelo experimental de DMRI, foram expostas ao guaraná por 48h e ao Paraquat por mais 6 h, e também ao Paraquat 6h mais guaraná 48h. O cultivo celular foi mantido em meio DMEM, estufa de com controle de temperatura e CO₂, para avaliar a viabilidade das células foi utilizada a técnica do MTT de acordo com Fukui e colaboradores¹³.

Análises estatística, para o protocolo *in vivo* foi utilizado o programa SPSS, versão 19.0 (SPSS, Inc., IL). Para as análises *in vitro* foi utilizado o software *Graphpad Prism*, versão 5.0 (Graphpad Prism Software Company, 2014). Os resultados foram comparados pela análise de variância de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Os resultados com $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados e Discussão

No total 630 idosos ribeirinhos foram incluídos no estudos com idade média de $72,3 \pm 8$ anos. Pouco mais da metade dos idosos relataram ter visão ruim (50,8%), 37,1% autorrelataram visão regular, enquanto apenas 12,1% autorrelataram boa visão. Os indivíduos que apresentaram boa visão apresentaram um maior frequência de consumo habitual de guaraná (GI) do que indivíduos que autorrelatou visão regular e ruim, essa características são descritas na tabela 1.

Tabela 1: Características da visão dos idosos participantes do estudo

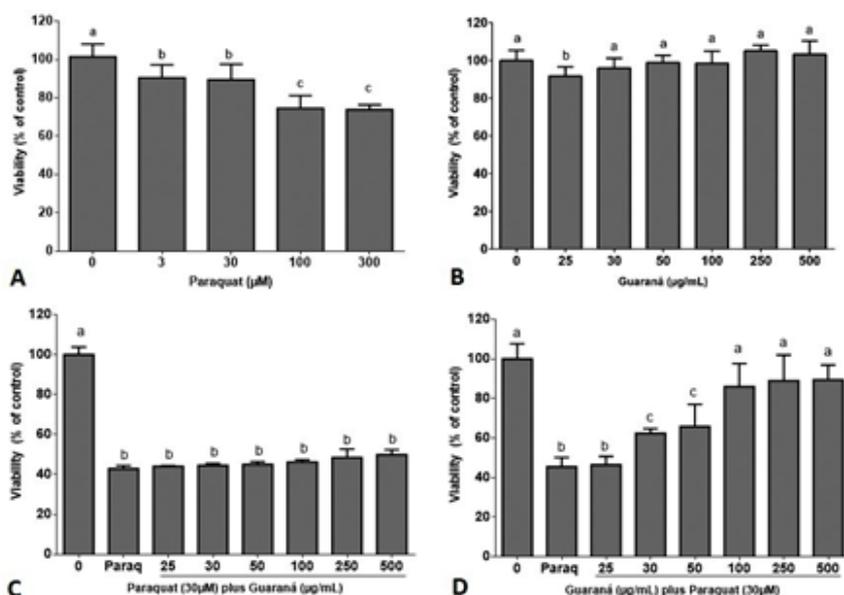
<i>Autorrelato da condição visual</i>					
Variáveis		Ruim n (%)	Regular n (%)	Boa n (%)	<i>p</i>
Gênero	Homens	147 (45.9)	103 (44.0)	41 (53.9)	0.318
	Mulheres	173 (54.1)	131 (46.0)	35 (46.1)	
Anos	>60-70	129 (40.3)	107 (45.7)	38 (50.0)	0.079
	>70	191 (59.7)	127 (54.3)	38 (50.0)	
Consumo de guaraná	GI	97 (30.3)	81 (34.6)	37 (48.7)	0.048
	GS	122 (38.1)	87 (37.2)	23 (30.3)	
	NG	101 (31.6)	66 (28.2)	16 (21.1)	

GI= Ingestão habitual de guaraná, GS Ingestão esporádica, NG nunca consumiu guaraná.

No primeiro momento, foram realizados curvas tanto do Paraquat quanto do guaraná para verificar qual concentração seria utilizada (Figura 1 A e B), também testamos o potencial efeito reversão dos dados causados pelo Paraquat, bem como proteção em células ARPE-19 (Figura C e

D). Os resultados mostraram que a guaraná não apresentou "efeito terapêutico sobre células ARPE" anteriormente danificadas pelo Paraquat. Por outro lado, quando as células foram previamente expostas à guaraná, esse extrato apresentou efeito preventivo, uma vez que os danos causados pela exposição ao paraquat foram minimizados. A Fig. 1 mostra que o paraquat a 30 μ M causou leve citotoxicidade, sugerindo um aumento do estresse oxidativo. Como usamos o paraquat como modelo de envelhecimento químico em células ARPE-19.

Figura 1: Efeitos do guaraná em células ARPE-19 expostas a Paraquat.



Letras sobrescritas diferentes indicar diferença estatística entre os tratamentos ($p \geq 0,05$). Os dados são apresentados como % do grupo de controle não tratado. A média \pm sd foi obtida de três experimentos independentes.

O presente estudo translacional sugere que o guaraná, que é um fruto rico em compostos bioativos como: cafeína e catequina, poderia ter efeitos benéficos na visão de idosos através da prevenção dos danos causados pelo estresse oxidativo. A análise *in vivo* revelou que os idosos ribeirinhos que auto relataram boa qualidade da visão consumiam habitualmente guaraná, quando comparados com os demais indivíduos que não consumiam, essa associação ocorreu independentemente das variáveis como, sexo e idade. Nos testes *in vitro*, o tratamento prévio das células ARPE-19 com guaraná foi capaz de prevenir alguns danos citotóxicos e oxidativos causados pelo paraquat. Porém, quando estas células foram expostas primeiramente ao paraquat, e posteriormente ao guaraná, o mesmo não foi capaz de reverter os danos causados

Como a DMRI, está associada ao estresse oxidativo gerado pela disfunção das mitocôndrias e ao aumento dos níveis de superóxido, e ainda não apresenta um tratamento eficaz, os compostos bioativos presentes na matriz química de guaraná poderiam contribuir para seus efeitos protetores contra o estresse oxidativo causado pela exposição ao paraquat. Esta suposição baseia-se nos resultados descritos em um estudo *in vitro* realizado com extrato de chá verde e suas principais moléculas bioativas. O estudo utilizou células do EPR (H-RPE) expostas a metilglioxal (MGO), que é um importante precursor de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Os autores relataram que todos os compostos bioativos tinham efeitos protetores relacionados às enzimas antioxidantes através da modificação da função do fator fator-eritróide 2-fator 2 (Nrf2) nuclear¹⁴. Esses resultados corroboram a ideia de que os efeitos protetores do guaraná nas células ARPE-19 expostas ao paraquat podem estar associadas não apenas à cafeína, mas também a outros polifenóis presentes na sua matriz nutricional.

Conclusões

Considerando que a ingestão habitual de guaraná foi associada ao autorrelato de boa visão dos indivíduos ribeirinhos e os resultados obtidos a partir dos protocolos *in vitro* utilizando as células ARPE-19, é possível inferir que o guaraná pode apresentar efeitos citoprotetor nas células da retina por suas propriedades antioxidantes, auxiliando na manutenção das funções oculares.

Sendo assim, como à DMRI ainda não possui um tratamento eficaz e a sua etiologia não está elucidada, estudos nesse âmbito são de extrema importância, objetivando proporcionar uma melhora na acuidade visual e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela doença.

Referências Bibliográficas

1. Datta S, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in nonneovascular AMD. *Progress in Retin and Eye Research*. 2017; v. 20 (1).
2. Iloki-Assanga SB, et al. Retino-protective effect of *Bucida buceras* against oxidative stress induced by H₂O₂ in human retinal pigment epithelial cells line. *MC Complem. Altern. Med*. 2015; v. 15 (01): p. 232 – 254.

3. Bahadorani S, Singer M. Recent advances in the management and understanding of macular degeneration. *F1000Research*. 2017; v. 6 (516):1-7, 2017.
4. Bellini LP, Freitas AM. Highlights on age-related macular degeneration diagnosis and treatment. *Revista da AMRIGS*. 2008; v. 3 (01): 204-208.
5. Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J. Clin. Med*. 2015; v. 4 (02): 343-59.
6. Brown GC, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Transactions of American Ophthalmology Society*. 2005; v. 103 (01): 173-184.
7. Sripesma NK, et al. Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin in the Clinical Management. *J Ophthalmol*. 2015; v.2015 (01):1-13.
8. Manikandan R, Thiagarajan R. Zeaxanthin and ocular health, from bench to bedside. *Fitoterapia*. 2016; v.109 (01): 58-66.
9. Krewer CC, et al. Habitual intake of guaraná and metabolic morbidities: na epidemiological study of an alderly population. *Phytotherapy research*. 2011; v.25 (01): 1367-1374.
10. Smith N, Atroch AL. Guaraná's Journey from Region Tonic to Aphrodisiac and Global Energy Drink. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2010; v. 7 (03): 279-282.
11. Schimpl FC, et al. Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *J. Ethnopharmacol*. 2013; v. 150 (01): 14-31.
12. Watanabe T, Watanabe W, Kawahara S. Manufacture of guarana extracts and their use for improvement of liver functions, stimulation of tumor immunity, and for functional foods. Tokyo: Jpn. Kokai; 2002.
13. Fukui M, Yamabe N, Zhu BT. Resveratrol Attenuates the Anticancer Efficacy of Paclitaxel in Human Breast Cancer Cells *In Vitro* and *In Vivo*. *Eur J Cancer*. 2010; v. 46 (10): 1882–1891.
14. Samph C, et al. Bioactive compounds isolated from apple, tea, and ginger protect against dicarbonyl induced stress in cultured human retinal epithelial cells. *Phytomedicine*. 2016