



## **EFEITOS GENOTÓXICOS E GENOPROTETORES DE *Croton cajucara* (SACACA): UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Brenda Reinaldo da Gloria<sup>1</sup>; Karina Motta Melo Lima<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Graduanda em Ciências Biológicas. Universidade Federal Rural da Amazônia.

brendareinaldo91@gmail.

<sup>2</sup> Doutora em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal Rural da Amazônia.

### **RESUMO**

Esta revisão tem como objetivo reunir estudos úteis para o desenvolvimento de novos medicamentos e formulações biotecnológicas e conferir possíveis lacunas que possam ser alvo para novas pesquisas acerca da genotoxicidade e princípios ativos com potencial terapêutico da espécie *Croton cajucara*. A busca dos artigos foi feita em quatro bases de dados: *Scielo*, *PubMED*, *Scopus* e *Web of Science*. Foram utilizados critérios de busca com a utilização de palavras-chaves relevantes para o tema combinados com a utilização de operadores booleanos (*OR/AND*). Para o refinamento dos dados, foram aplicados alguns critérios levando em consideração o idioma (inglês) e a exclusão de artigos duplicados ou que não abordassem a temática. Como resultados, ressaltamos que os estudos realizados com *Croton cajucara* revelam que seu extrato e/ou composto ativo isolado evidenciaram ausência de efeitos genotóxicos e mutagênicos, além de demonstrarem potencial protetor quanto a danos ao DNA. Esses dados sugerem a segurança biológica da espécie nas condições e concentrações já testadas na literatura e sua relevância como fonte natural de compostos bioativos. Por outro lado, apesar dos resultados promissores, alertamos para os efeitos relacionados a toxicidade hepática devido ao uso da planta em concentrações inadequadas e por períodos prolongados. Logo, sugerimos a realização de mais estudos a cerca da temática, sobretudo envolvendo o uso de novas tecnologias na aplicação farmacológica, de modo a usufruir de suas potencialidades terapêuticas e minimizar possíveis efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Genotoxicidade. Danos genéticos. Amazônia.

**Área de Interesse do Simpósio:** Ciências Biológicas.



## 1. INTRODUÇÃO

A espécie *Croton cajucara*, comumente conhecida como sacaca (termo derivado da língua Tupi), é uma planta nativa do norte da Amazônia brasileira que pertence à subfamília Crotonoideae, uma das mais numerosas da família Euphorbiaceae, que se destacam por suas propriedades químicas e farmacológicas (Costa et al., 2007). Entre as atividades e propriedades terapêuticas atribuídas em seu uso popular destacam-se o tratamento de diabetes, dor de estômago, febre, icterícia, hepatite, malária, inflamação do fígado, entre outros (Khan, 2009). Porém, sabemos que qualquer substância utilizada pela população requer avaliação prévia de seus efeitos adversos, visando seu uso seguro.

As análises voltadas para a verificação da segurabilidade de uso permitem não apenas identificar os compostos bioativos presentes nas plantas, mas também avaliar seus efeitos em diferentes níveis, incluindo os que envolvem o DNA. Este tipo de alteração pode causar danos em células somáticas e germinativas, tornando possível auxiliar na compreensão dos riscos para a saúde humana. Ademais, muitos ingredientes ativos em plantas possuem o potencial de proteção contra riscos no DNA, o que faz destas espécies alvo no processo de bioprospecção dos produtos naturais (Silva; Erdtmann, Henriques, 2003; Ribeiro; Salvadori; Marques, 2003).

Nesse contexto, uma revisão sistemática envolvendo plantas da Amazônia pode ter grande relevância em vários aspectos. Ao possibilitar uma análise criteriosa, objetiva e sintetizada de estudos acerca de uma temática, reúne evidências científicas para nortear o desenvolvimento de novas pesquisas (Sampaio; Mancini, 2007). Isso abre portas para o estímulo da produção científica na região, de modo a conhecer melhor sua biodiversidade e possibilitar o desenvolvimento de novos fármacos e formulações biotecnológicas a partir da descoberta de compostos estruturalmente novos. Lima et al. (2025) ressaltam o potencial promissor da espécie *C. cajucara* mediante seu potencial para o desenvolvimento farmacológico envolvendo temáticas atuais e modernas, como uma alternativa ao tratamento da COVID-19 e incorporação na geração de produtos nanotecnológicos.

O presente trabalho tem como objetivo reunir estudos envolvendo genotoxicidade da espécie *Croton cajucara* e de seus princípios ativos com potencial terapêutico, promovendo uma análise comparativa e sucinta dos resultados de cada estudo.



## 2. METODOLOGIA

A metodologia utilizada para realização deste trabalho foi realizada através de uma revisão sistemática de artigos envolvendo a genotoxicidade e antigenotoxicidade da espécie *Croton cajucara*, utilizando quatro bases de dados: *Scielo*, *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*. Foram utilizados critérios de busca com a utilização de palavras-chaves relevantes para o tema combinados com a utilização de operadores *booleanos* (*OR/AND*) para contemplar o maior número de artigos. Os termos utilizados para busca foram: ((*"mutation" OR "DNA damage" OR "genotoxicity" OR "mutagenicity" OR "genoprotection" OR "antigenotoxic" OR "antimutagenic"*) *AND* (*"Croton cajucara" OR "sacaca"*)). Após a busca inicial, foram encontrados 29 artigos.

Para o refinamento dos dados, foram aplicados alguns critérios levando em consideração o idioma (inglês) e a exclusão de artigos duplicados ou que não abordassem a temática da pesquisa. Após isso, encontramos 8 artigos publicados, dos quais foi feito um levantamento com informações como: nome da espécie, metodologia de estudo, seus efeitos biológicos e os possíveis riscos e/ou benefícios relacionados a sua ação em nível de DNA.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O principal composto ativo responsável pelos efeitos biológicos da espécie *C. cajucara* é t-desidrocrotonina (t-DCTN), um diterpeno extraído da casca do caule (Costa et al. 2007). E, apesar de suas diversas atribuições terapêuticas, uma das principais implicações quanto a sua avaliação toxicológica está relacionada ao uso inadequado e prolongado, com relatos históricos de casos de toxicidade hepática após consumo excessivo (Cartágenes et al. 1999; Lima et al. 1999). Por isso, vários estudos têm investigado suas propriedades, incluindo aquelas relacionadas à instabilidade genômica envolvendo modelos experimentais e avaliando danos ao DNA. Um resumo dos artigos abordando a investigação da genotoxicidade e antigenotoxicidade da espécie podem ser visualizados na Tabela 1.



**Tabela 1** – Resumo dos principais estudos sobre genotoxicidade/antigenotoxicidade de *Croton cajucara*.

Espécie	Extrato/ingrediente ativo testado	Ensaio biológico avaliando cito/genotoxicidade	Concentrações /doses testadas	Organismo sentinela/ Linhagem celular/ via de administração	Riscos/benefícios associados ao DNA	Referência
<i>Croton cajucara</i> (sacaca)	t-desidrocrotonina extraído da casca.	Teste do micronúcleo; Teste de aberração cromossômica.	138.75 mg/kg 277.50 mg/kg 416.25 mg/kg	Camundongo albino Swiss (administração via intraperitoneal)	- Ausência de citotocidade e genotoxicidade.	Agnes et al. 1999
	t-desidrocrotonina extraído da casca.	Teste do micronúcleo; Teste de aberração cromossômica.	138.75 mg/kg 277.50 mg/kg 416.25 mg/kg	Camundongo albino Swiss (administração via intraperitoneal e gavagem)	- Antimutagênico.	Agnes et al. 2001
	Extrato metanólico da casca do caule	Ensaio do micronúcleo.	312.5 mg/kg 625 mg/kg 1250 mg/kg	Camundongo albino Swiss ( <i>Mus musculus</i> ) (administração via gavagem)	- Ausência de mutagenicidade e ausência de antimutagenicidade.	Santos et al. 2006
	Trans-desidrocrotonina extraído da casca.	Teste do micronúcleo; Índice de apoptose;	80 µM 160 µM 240 µM 320 µM 400 µM	Células de ovário de hamster chinês CHO-K1.	- Ausências de clastogenicidade. - Ausência de apoptose. - Baixo grau de citotoxicidade. - Efeito protetor variável em relação a diferentes agentes indutores de danos ao DNA.	Poersch et al. 2007
	Extrato metanólico da casca	Teste do micronúcleo.	312,5 mg/kg 625 mg/kg 1250 mg/kg	Camundongo albino Swiss ( <i>Mus musculus</i> ) (administração via gavagem)	- Ausência de mutagenicidade. - Antimutagênico.	Santos et al. 2008

Realização



Apoio





Extrato aquoso da casca	Ensaio do micronúcleo.	Não definido	Ratos Wistar (administração via intragástrica)	- Ausência de efeito genotóxico.	Rodrigues et al. 2010
Extrato metanólico da casca	Ensaio do micronúcleo.	312,5 mg/kg 625 mg/kg 1250 mg/kg	Camundongo albino Swiss ( <i>Mus musculus</i> ) (administração via gavagem)	- Ausência de mutagenicidade. - Antimutagênico.	Caneguim et al. 2011
t-desidrocrotonina extraído da casca do caule e uma nova molécula derivada a partir dela.	Ensaio MTT; Ensaio de apoptose/necrose; Ensaio cometa; Teste do micronúcleo.	50 µM 100 µM 150 µM	Linhagem celular HepG2 (carcinoma hepatocelular)	- t-DCTN é altamente citotóxico e mutagênico. - Novo derivado reduz citotoxicidade, além de causar menos danos em nível de DNA.	Carvalho et al. 2022

Fonte: Autoria própria (2025).

Realização



Apoio





Os trabalhos que avaliaram *in vivo* o efeito tanto do extrato bruto de *C. cajucara* quanto de seu composto ativo isolado (t-DCTN) não evidenciaram genotoxicidade (Agner et al. 1999; Santos et al. 2006, Santos et al., 2008, Rodrigues et al. 2010, Caneguim et al. 2011). Resultados semelhantes foram encontrados por Poersch et al. (2007) ao testar o efeito de t-DCTN em células de ovário de hamster chinês CHO-K1. Porém, os autores indicaram a necessidade de estudos adicionais para melhor analisar o efeito biológico do ingrediente ativo da planta para fins terapêuticos, argumentando que diferentes tipos celulares apresentam diferentes sensibilidades à t-DCTN, como já havia sido demonstrado anteriormente em outros estudos relacionados a citotoxicidade.

Com relação a genotoxicidade, Carvalho et al. (2022), ao avaliar o mesmo composto isolado (t-DCTN) em linhagens celulares HepG2, encontrou alto grau de danos gerados em nível de DNA. Neste contexto, vale lembrar que esta é uma linhagem celular do fígado que mantém as funções relacionadas a metabolização de medicamentos, o que pode explicar as divergências nos resultados encontrados nos dois trabalhos que fizeram avaliação *in vitro* do composto. A partir desses resultados então, Carvalho et al. (2022) investigaram os efeitos de uma modificação química no anel furano de t-DCTN, com o intuito de impedir a formação de intermediários tóxicos. E, de fato, a modificação proporcionou uma diminuição na magnitude dos danos causados ao material genético, indicando que o novo derivado interfere nas propriedades de interação do fármaco com o DNA. Este resultado abre portas para a realização de mais estudos buscando vias alternativas do uso da planta com potencial para utilização em novas formulações e medicamentos, de modo a reduzir efeitos adversos e usufruir dos seus efeitos terapêuticos.

Com relação as avaliações antimutagênicas, Santos et al. (2006) não encontraram evidências de proteção, contrastando com os resultados encontrados por Agnes et al. (2001), que demonstraram um efeito protetor promissor ao DNA. Os autores destacam a importância de estudos comparativos com relação aos efeitos causados por extratos brutos, uma vez que podem gerar respostas diferenciadas advindas da interação entre os diferentes componentes presentes na planta em relação aos efeitos de seus princípios ativos isolados (Santos et al. 2006). Porém, após uma reavaliação nas mesmas condições de exposição, os mesmos autores demonstram efeitos promissores com relação a proteção ao material genético. Neste novo



estudo, um fator apontado pelos autores é com relação a observação de uma maior eficácia da planta e/ou ingrediente ativo em camundongos na forma de administração via gavagem, que representa uma rota similar ao uso popular da planta na forma de chá ou pílula (Santos et al. 2008).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, diante dos resultados advindo das pesquisas feitas com *C. cajucara* e seu potencial de ação sobre o DNA podemos dizer que a espécie mostrou baixa capacidade de causar danos no DNA e possui um possível potencial para genoproteção. Porém, alertamos para os riscos mediante o consumo prolongado e em concentrações elevadas devido sua ação hepatotóxica. Encorajamos também a realização de mais pesquisas buscando vias alternativas do uso da planta com potencial para utilização em novas formulações e medicamentos, de modo a melhor usufruir dos seus efeitos terapêuticos e minimizar possíveis ações adversas.

#### REFERÊNCIAS

- AGNER, A. R.; MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; PAMPLONA, S. G.; CÓLUS, I. M. Investigation of genotoxic activity of trans-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara*. **Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis**, v. 19, n. 6, p. 377–384, 1999.
- AGNER, A. R.; MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; CÓLUS, I. M. Antigenotoxicity of trans-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara*. **Planta Medica**, v. 67, n. 9, p. 815–819, 2001.
- CANEGUIM, B. H.; SERPELONI, J. M.; MACIEL, M. A. M.; COLUS, I. M. S.; MESQUITA, S. F. P. Reduction of DNA-damage by *Croton cajucara* methanolic extract but not the testicular alteration induced by doxorubicin. **Journal of medicinal plants research**, v. 5, n. 14, p. 3277-3285, 2011.
- CARTÁGENES, P. B. R.; MOREIRA, C.C.; TEIXEIRA, A. C.; SILVEIRA, F. A. A.; DIAS-JUNIOR, L. B.; BICHARA, C. D. A.; RODRIGUES, A. L. S.; BENSABATH, G.; SOARES, M. C. P. Hepatite por Sacaca (*Croton cajucara* Benth): epidemiologia clínica em 25 casos. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 18, n. 24, 1999.
- CARVALHO, V. S. de; LIMA, K. M. M.; AZEVEDO, L. F. C. de; NEVES, P. A. P. F. G. das; BORGES, R. dos S.; NAGAMACHI, C. Y.; PIECZARKA, J. C. New derivative of trans-dehydrocrotonin isolated from *Croton cajucara* shows reduced cytotoxic and genotoxic



effects in hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line. **Toxicol**, v. 220, n. 106940, p. 1–9, 2022.

COSTA, M. P. da; MAGALHÃES, N. S. S.; GOMES, F. E. S.; MACIEL, M. A. M. Uma revisão das atividades biológicas da trans-desidrocrotonina, um produto natural obtido de *Croton cajucara*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 275–286, 2007.

KHAN, M. T. H. Potential benefits of the 19-nor-clerodane trans-dehydrocrotonin isolated from *Croton cajucara* Benth on the central nervous system. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 3, p. 210–214, 2009.

LIMA, J. M. C.; FERNANDES, S. G.; ALENCAR, M. L.; MEDEIROS, M. T. G. Hepatite aguda associada ao uso do *Croton cajucara*, Benth (sacaca) - Relato de 3 casos. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 18, n. 38, 1999.

LIMA, L. R.; DA SILVA JÚNIOR, F. L.; ARCANJO, D. D. R.; MACIEL, M. A. M. *Croton cajucara*: Patents and Nanotechnological Advances. **Recent Patents on Nanotechnology**, v. 18, n.4, p. 389-394, 2025.

POERSCH, A.; DOS SANTOS, F. V.; MACIEL, M. A. M.; DA CAMARA, J. K. P.; DANTAS, T. N. C.; COLUS, I. M. S. Protective effect of DCTN (trans-dehydrocrotonin) against induction of micronuclei and apoptosis by different mutagenic agents *in vitro*. **Mutation Research**, v. 629, p. 14–23, 2007.

RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Editora Ulbra, 2003.

RODRIGUES, G.; MARCOLIN, É.; BONA, S.; PORAWSKI, M.; LEHMANN, M.; MARRONI, N. P. Alterações hepáticas e efeitos genotóxicos do *Croton cajucara* Benth (sacaca) em ratos diabéticos. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 3, p. 301–305, 2010.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83–89, 2007.

SANTOS, F. V. dos; MESQUITA, S. F. P.; FARIA, M. J. S. S.; POERSH, A.; MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; MORIMOTO, H. K.; CÓLUS, I. M. S. Absence of mutagenicity in somatic and germ cells of mice submitted to subchronic treatment with an extract of *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). **Genetics and Molecular Biology**, v. 29, n. 1, p. 159–165, 2006.

SANTOS, F. V. dos; SILVA VIEIRA DOS SANTOS, V. J. da; FARIAS, M. J.; MESQUITA, S. de F. P.; MACIEL, M. A.; PINTO, A. da C.; CÓLUS, I. M. de S. Mutagenicity and antimutagenicity of *Croton cajucara*. **Biologia**, v. 63, n. 3, p. 327–331, 2008.

Realização



Apoio





SILVA, J.; ERDTMANN, B.; HENRIQUES, J. A. P. **Genética Toxicológica**. Porto Alegre: Alcance, 2003.

Realização



Apoio

