

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**MACA PERUANA (*LEPIDIUM MEYENII* WALP.): PANORAMA ATUAL.**

**Andressa Caroline Alves**

**Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade  
de São Paulo.**

**Orientadora:**

**Prof.a. Dra. Dominique CH Fischer**

**São Paulo**

**2019**

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS .....                        | 1  |
| RESUMO .....                                       | 2  |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                 | 4  |
| 2 OBJETIVOS .....                                  | 5  |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS .....                        | 5  |
| 3.1 Estratégias de pesquisa .....                  | 5  |
| 3.2 Critérios de inclusão e de exclusão .....      | 6  |
| 3.3 Coleta e análise dos dados .....               | 6  |
| 4 RESULTADOS .....                                 | 6  |
| 4.1 Apresentação da espécie .....                  | 6  |
| 4.2 Composição química.....                        | 7  |
| 4.2.1 Polissacarídeos .....                        | 8  |
| 4.2.2 Glicosinolatos .....                         | 8  |
| 4.2.3 Macamidas .....                              | 9  |
| 4.2.4 Macaenos .....                               | 10 |
| 4.2.5 Alcaloides imidazólicos .....                | 10 |
| 4.2.6 Macapirrolinas .....                         | 11 |
| 4.2.7 Macahidantoínas e Macatiohidantoínas .....   | 11 |
| 4.2.8 Meyeniinas .....                             | 12 |
| 4.2.9 Compostos polifenólicos .....                | 12 |
| 4.2.10 Fitoesteróis .....                          | 12 |
| 4.3 Atividades farmacológicas .....                | 12 |
| 4.3.1 Efeito no sistema reprodutor feminino .....  | 12 |
| 4.3.1.1 Menopausa.....                             | 12 |
| 4.3.1.2 Osteoporose .....                          | 13 |
| 4.3.1.3 Fertilidade .....                          | 13 |
| 4.3.2 Efeito no sistema reprodutor masculino ..... | 14 |
| 4.3.3 Efeitos metabólicos .....                    | 15 |
| 4.3.4 Efeitos no sistema cardiovascular .....      | 16 |
| 4.3.5 Efeito antioxidante e anti-fadiga .....      | 18 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 4.3.6 Efeito imunomodulador ..... | 19 |
| 4.3.7 Citotoxicidade .....        | 19 |
| 4.3.8 Efeitos neurológicos .....  | 20 |
| 4.4 Toxicidade .....              | 22 |
| 5 DISCUSSÃO .....                 | 23 |
| 6 CONCLUSÃO .....                 | 28 |
| 7 BIBLIOGRAFIA .....              | 28 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>ANVISA</b>                  | <b>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</b>                           |
| <b>ATC</b>                     | <b>Ácido Tricarboxílico</b>   |
| <b>CAT</b>                     | <b>Catalase</b>   |
| <b>ECA</b>                     | <b>Enzima conversora da angiotensina I</b>                                |
| <b>ERO</b>                     | <b>Espécies reativas de oxigênio</b>                                      |
| <b>Flu-A</b>                   | <b>Vírus influenza tipo A</b>   |
| <b>Flu-B</b>                   | <b>Vírus influenza tipo B</b>   |
| <b>GPx</b>                     | <b>Glutathione peroxidase</b>   |
| <b>GR</b>                      | <b>Glutathione reductase</b>  |
| <b>AAGH</b>                    | <b>Amida de Ácido Graxo Hidrolase</b>                                     |
| <b>IL-6</b>                    | <b>Interleucina-6</b>   |
| <b>MAD</b>                     | <b>Malonilaldeído</b>   |
| <b>QVRS</b>                    | <b>Qualidade de vida relacionada à saúde</b>                              |
| <b>RAPP<math>\alpha</math></b> | <b>Receptor ativado – Proliferador de peroxissomo <math>\alpha</math></b> |
| <b>SOD</b>                     | <b>Superóxido dismutase</b>   |
| <b>TGO</b>                     | <b>Transaminase glutâmico-oxalacética</b>                                 |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | <b>Fator de necrose tumoral <math>\alpha</math></b>                       |
| <b>UV</b>                      | <b>Ultravioleta</b>   |

## RESUMO

ALVES, A.C. **Maca peruana (*Lepidium meyenii* Walp.): Panorama atual.** 2019. 29. p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

**INTRODUÇÃO:** *Lepidium meyenii* Walp. (Brassicaceae) é espécie nativa dos Andes centrais do Peru, conhecida, popularmente, e comercializada, no Brasil, sob as denominações “Maca” e “Maca peruana”. Seus tubérculos vêm sendo consumidos, como alimento, há séculos pelos peruanos, que lhes atribuem propriedades nutricionais e medicinais, de tal modo que o interesse pela planta ultrapassou as fronteiras do país de origem e vem aumentando no mundo todo, desde a década de 90. **OBJETIVO:** Traçar um panorama geral da espécie, pontuando o conhecimento científico existente, até o momento, sobre o tema e, ao mesmo tempo, realizar análise crítica, que permita avaliar os benefícios e eventuais riscos inerentes ao seu uso, frente às diversas propriedades que lhe são atribuídas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram compilados dados bibliográficos publicados nos últimos 15 anos, encontrados nas bases científicas de dados, como: *PubMed*<sup>®</sup> e *Web of Science*<sup>®</sup>, entre outros, e redigidos em português, inglês e espanhol. Também foram realizadas consultas a sítios oficiais relacionados à Saúde, bem como à Legislação. **RESULTADOS:** Com base nos estudos encontrados, foi visto que a composição química da *L. meyenii* é bastante complexa. Seus tubérculos são ricos em aminoácidos essenciais e minerais, e os polissacarídeos e fitoesteróis presentes mostraram-se responsáveis por diversas atividades biológicas da espécie. Além destes constituintes possui diversas classes de metabólitos secundários, incluindo: glicosinolatos e seus derivados, macamidas e macaenos, alcaloides imidazólicos, macapirrolinas, macahidantoínas e macatohidantoínas, meyeninas e polifenóis. Grande parte deles, de forma isolada ou sinérgica, demonstraram variados efeitos farmacológicos nos ensaios *in vitro*, *in vivo* e clínicos. Em mulheres, observou-se uma melhora nos sintomas da menopausa e na osteoporose, enquanto, nos homens, foi demonstrada melhora na disfunção erétil, diminuição no tamanho da próstata em casos de hiperplasia benigna, assim como, o aumento da motilidade e contagem de espermatozoides. A Maca, também, mostrou ter: efeitos no metabolismo, atividades antioxidante, anti-fadiga, imunomoduladora, antiviral, antitumoral, hepatoprotetora e neuroprotetora. Esta última está associada, também, à ação no sistema endocanabinoide, relacionando-se à ação analgésica das macamidas. Adicionalmente, apresenta efeitos na depressão e na ansiedade. O consumo da Maca foi associado à melhoria das condições de saúde, quando se comparou com indivíduos que não fazem uso da mesma. Em relação à toxicidade, não foram encontrados relatos de eventos adversos atribuídos ao seu consumo, nos ensaios clínicos encontrados na literatura. E os estudos *in vivo* e *in vitro* indicaram a segurança de uso. **CONCLUSÃO:** Os resultados obtidos, até o momento, sustentam o consumo da espécie em razão de seus benefícios e baixa toxicidade. Diversas atividades farmacológicas atribuídas à Maca foram confirmadas, sugerindo sua aplicação promissora, como alimento, medicamento e cosmético. No entanto, os mecanismos de ação devem ser mais bem elucidados, considerando a complexa composição da espécie, além de realizar estudos adicionais para definir a dose efetiva,

o que levaria ao reconhecimento de *Lepidium meyenii* Walp. como constituinte promissor de produtos fitoterápicos.

**Palavras-chave:** *Lepidium meyenii*, maca, maca peruana, ações farmacológicas, benefícios, riscos.

## 1 INTRODUÇÃO

*Lepidium meyenii* Walp. (Brassicaceae) é uma espécie nativa dos Andes Centrais do Peru conhecida, popularmente, e comercializada sob as denominações “Maca” e “Maca peruana”. É encontrada em altitudes entre 2800 e 5000 metros, desenvolvendo-se, em condições extremas (WANG; ZHU, 2019), o que justifica seu perfil adaptógeno conferido por sua complexa composição química (GONZALES et al., 2009, GONZALES, 2012, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

Os tubérculos vêm sendo consumidos, como alimento, há séculos pelos peruanos, que lhes atribuem propriedades nutricionais e medicinais (GONZALES-ARIMBORGO et al., 2016). É interessante notar que, a Junta Internacional para a Proteção de Recursos Genéticos, declarou, em 1982, a espécie como tendo risco de extinção. E, nesta época, ainda, era cultivada somente em pequena escala, para consumo próprio (GONZALES et al., 2009, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018, BEHARRY; HEINRICH, 2018).

No entanto, a partir da década de 1990, o interesse pela espécie ultrapassou as fronteiras do país de origem em decorrência de intensa divulgação mundial, pelas mídias (BEHARRY; HEINRICH, 2018, HUANG et al., 2018). Com crescimento da demanda, passou a ser cultivada, também, em outras partes do mundo. O seu cultivo, em larga escala, foi adaptado, em regiões da China com altitudes de 2800 a 3500 metros e altas temperaturas (SUN et al., 2018), onde tem-se uma produção anual de cerca de 2500 toneladas de Maca (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Desde então, iniciaram-se os estudos científicos acerca de suas propriedades biológicas, com o objetivo de demonstrar sua importância e justificar seu uso como alimento nutracêutico ou funcional (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

Evidências científicas mostraram diversos efeitos referentes ao uso da Maca, e de seus componentes isolados, que incluem: melhora da fertilidade e do comportamento sexual, ação na osteoporose, na menopausa, no metabolismo, atividade antioxidante e anti-fadiga, analgésica, neuroprotetora, hepatoprotetora e antitumoral frente a algumas linhagens celulares (GONZALES et al., 2009, GONZALES, 2012, BEHARRY; HEINRICH, 2018, WANG; ZHU, 2019).

Os produtos, que a contem, são comercializados na forma de cápsulas, pós, extratos, entre outras. Um site desenvolvido para a venda exclusiva de produtos da Maca peruana, sob a denominação de “The Maca Team” (2019), disponibiliza um questionário para o consumidor selecionar as propriedades medicinais desejadas a fim de propor os produtos que melhor lhe atendam.

Uma vez que esse aumento instantâneo da popularidade da Maca resultou em um crescente aumento da procura e consumo da espécie, em todo o mundo e no Brasil, surge a necessidade de ampliar o conhecimento sobre a espécie de forma a melhor avaliar a eficácia e segurança de suas ações.

Com isso, o presente trabalho tem o propósito de avaliar o estado atual das pesquisas relacionadas à espécie, de modo a averiguar o grau de comprovação de suas atividades medicinais/ farmacológicas, assim como, a segurança de uso entre outros aspectos relevantes, aqui tratados.

## **2 OBJETIVOS**

Considerando o crescente consumo da Maca peruana, nas últimas décadas, o objetivo deste trabalho é traçar um panorama geral da espécie, pontuando o conhecimento científico existente, até o momento, sobre o tema, ao mesmo tempo, realizando análise crítica que permita avaliar os benefícios e eventuais riscos inerentes ao seu uso, frente às diversas propriedades que lhe são atribuídas.

Para tanto, são abordados aspectos relacionados à espécie, a sua composição química, às ações farmacológicas comprovadas, aos efeitos indesejáveis e à Legislação pertinente.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 Estratégias de pesquisa**

A revisão bibliográfica foi baseada nos dados científicos obtidos por meio de consultas às bases de dados *PubMed*<sup>®</sup>, *Web of Science*<sup>®</sup>, entre outras. As palavras-chaves utilizadas foram: “*Lepidium meyenii*”; “Maca”; ação farmacológica, efeitos adversos, segurança, entre outras, de forma isolada ou combinada. Adicionalmente,

foram realizadas pesquisas em sítios oficiais relacionados à Saúde, bem como à Legislação vigente.

### **3.2 Critérios de inclusão e de exclusão**

Na compilação dos dados científicos, foram incluídos artigos, relacionados ao tema, que apresentaram os seguintes requisitos: redação em português, inglês e espanhol; publicação, nos últimos quinze anos. Aqueles não enquadrados a estes critérios foram desconsiderados. Além disso, também foram excluídos estudos acerca de outras espécies do mesmo gênero.

### **3.3. Coleta e análise dos dados**

Inicialmente, foi realizada a seleção de artigos científicos nas bases de dados, anteriormente, citadas. Para isto, foram aplicados filtros selecionando o período considerado e o idioma. Posteriormente, os artigos considerados foram escolhidos, por meio da leitura de seus resumos, seguindo-se os critérios, anteriormente, citados.

Adicionalmente, buscaram-se, em sítios regulatórios, informações referentes ao posicionamento da Legislação vigente, frente à regulamentação da Maca, no Brasil.

## **4 RESULTADOS**

Com base nos estudos encontrados na literatura, apresentam-se os resultados da compilação dos dados referentes à composição química, aos efeitos farmacológicos, possíveis efeitos adversos e/ ou prejudiciais decorrentes do uso de *Lepidium meyenii* Walp., conforme segue.

### **4.1 Apresentação da espécie**

Os tubérculos da Maca variam, quanto à coloração, apresentando cores que vão do branco ao preto, conforme se observa, na **Figura 1**. Pesquisas realizadas com órgãos de diferentes cores demonstraram que, embora os fenótipos apresentem o mesmo padrão de metabólitos secundários, a maior diferença entre eles está na proporção destes compostos, levando à variação de suas propriedades biológicas (GONZALES;

ALARCÓN-YAQUETTO, 2018). Apesar disso, foi observado que a forma de cultivo, as condições ambientais, ou até mesmo o processamento, após a colheita, são os principais fatores responsáveis por alterações na composição fitoquímica da espécie, podendo ter impacto, até mesmo, maior do que a diversidade genética (BEHARRY; HEINRICH, 2018, WANG; ZHU, 2019).



**Figura 1- *Lepidium meyenii* Walp. Tubérculos de fenótipos diferentes (KORKMAZ, 2018).**

#### **4.2 Composição química**

Os tubérculos frescos são compostos por mais de 80 % de água, sendo ricos em aminoácidos essenciais, entre os quais, citam-se: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, e valina. Além disto, apresentam diversos minerais, em sua composição, como: ferro, cálcio, potássio, zinco, cobre, entre outros (VALERIO; GONZALES, 2005, GONZALES, 2012, BEHARRY; HEINRICH, 2018, WANG; ZHU, 2019). Destacando-se que, são consumidos, geralmente, após passar por processo de secagem (WANG; ZHU, 2019).

Na revisão bibliográfica de WANG e ZHU (2019), foram compilados constituintes químicos da Maca, tendo sido quantificadas algumas classes de componentes. O resumo dos resultados deste estudo pode ser visto, na **Tabela 1**, em que se apresentam as quantidades aproximadas encontradas nos tubérculos transformados em droga.

**Tabela 1 - Classes de constituintes químicos e composição aproximada presentes na droga constituída de tubérculos secos de Maca (*Lepidium meyenii* Walp.)**

| <b><i>Lepidium meyenii</i> Walp.</b>    |   |
|---|---|
| <b>Droga: Tubérculos</b>                |   |
| <b>Composição química</b>               | <b>Teores<br/>(mínimo - máximo)<br/>(%)</b> |
| <b>Carboidratos</b>                     | <b>46,1 - 74,8</b>                          |
| <b>Proteína</b>                         | <b>9,5 - 21,9</b>                           |
| <b>Lipídios</b>                         | <b>0,6 - 2,2</b>                            |
| <b>Fibras</b>                           | <b>15,6 - 26,0</b>                          |
| <b>Cinzas</b>                           | <b>3,4 - 4,9</b>                            |
| <b>Glicosinolatos totais (nmol/ Kg)</b> | <b>31,4 - 36,2</b>                          |
| <b>Alcaloides totais (mg/ g)</b>        | <b>0,2 - 3,0</b>                            |
| <b>Macamidas totais (mg/ g)</b>         | <b>0,4 - 2,9</b>                            |

**OBS:** Adaptada de WANG e ZHU (2019).

Entre os principais constituintes da Maca encontram-se: polissacarídeos, glicosinolatos, macamidas, macaenos, alcaloides imidazólicos, macapirrolinas, macahidantoníinas, macatiohidantoíinas e meyeníinas, além dos compostos fenólicos e fitoesteróis, sendo tratados, nos itens seguintes.

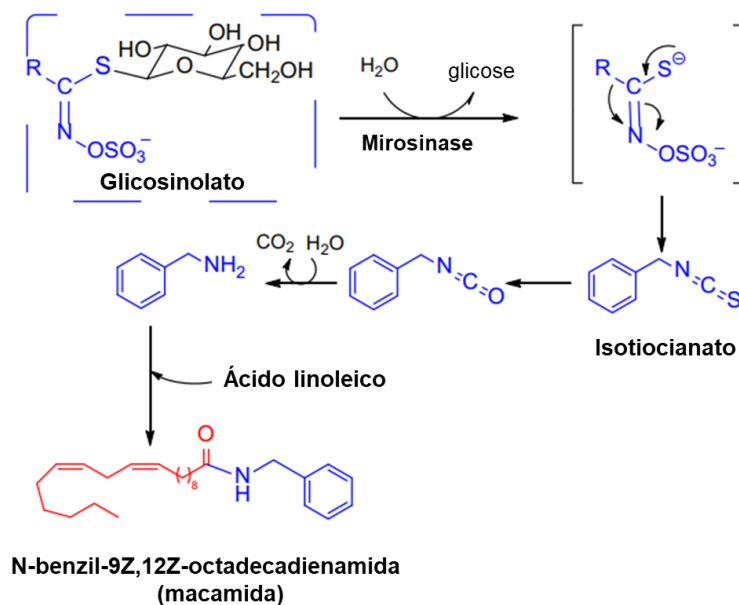
#### **4.2.1 Polissacarídeos**

Os polissacarídeos de Maca, em sua maioria, são heteropolissacarídeos constituídos por monossacarídeos, como: arabinose, glicose, galactose, manose e ramnose, em diferentes proporções (LI et al., 2018, KORKMAZ, 2018).

#### **4.2.2 Glicosinolatos**

Glicosinolatos são metabólitos secundários presentes em grande quantidade nos tubérculos frescos de Maca, sendo, o benzilglicosinolato, o mais abundante. Entretanto, como foi mencionado, anteriormente, no processo pós-colheita, os tubérculos são

submetidos à etapa de secagem, seja em campo aberto, ou em forno (BEHARRY; HEINRICH, 2018, ESPARZA et al., 2018). Tal procedimento leva ao dano tecidual causando a liberação de enzimas, como a mirosinase, resultando na degradação dos glicosilatos em isotiocianatos, tiocianatos e nitrilas (BEHARRY; HEINRICH, 2018, VALERIO; GONZALES, 2005, ESPARZA et al., 2018, HUANG et al., 2018, SIFUENTES-PENAGOS et al., 2015). O isotiocianato gerado pode ser ainda convertido em benzilaminas que, ao unir-se aos ácidos graxos livres, também liberados durante o processo pós-colheita, levam à formação das macamidas, que são apresentadas, a seguir (HUANG et al., 2018, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018). O mecanismo está apresentado na **Figura 2**.

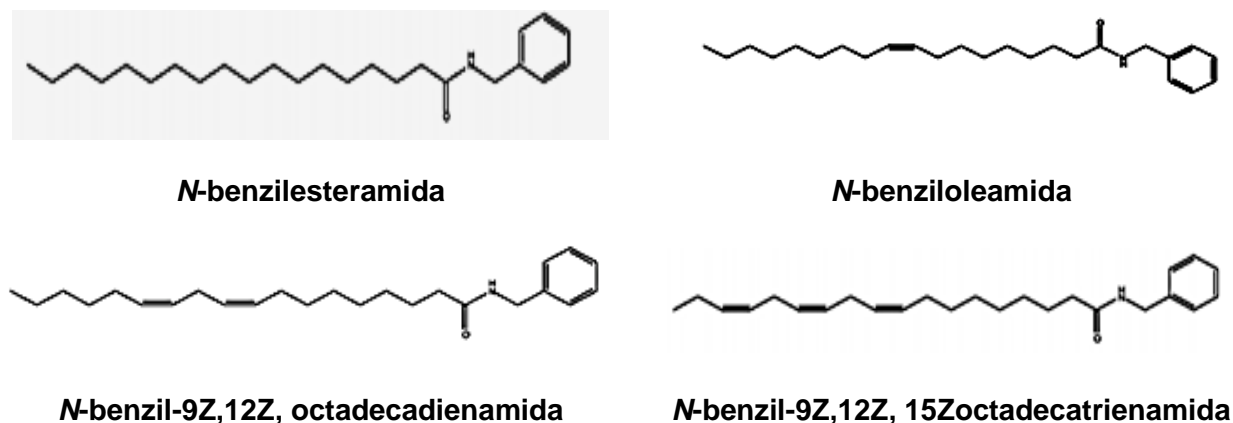


**Figura 2 - Mecanismo proposto para a formação de macamidas. (Adaptação de HUANG et al., 2018).**

#### 4.2.3 Macamidas

As macamidas são encontradas, somente, na espécie *Lepidium meyenii* Walp. e, portanto, podem ser usadas como marcador químico. Conforme o item anterior (4.2.2), sua síntese ocorre, essencialmente, durante o processo pós-colheita e, portanto, estão ausentes nos tubérculos frescos (HUANG et al., 2018, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018) São amidas secundárias formadas a partir de um ácido graxo

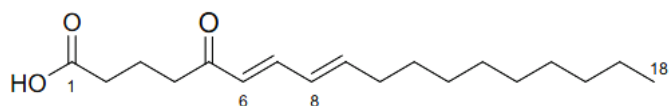
insaturado ligado a uma benzilamina por uma ligação amida (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Na **Figura 3**, apresentam-se quatro macamidas, presentes na espécie.



**Figura 3 - Algumas macamidas identificadas na espécie. (Adaptação de ALASMARI et al., 2019).**

#### 4.2.4 Macaenos

Os macaenos são compostos específicos da Maca. São ácidos graxos insaturados oxidados por lipoxigenases, os quais, assim como as macamidas, também são gerados durante a secagem pós-colheita (VILLANUEVA; DE LA CRUZ, 2019). Na **Figura 4**, dispôs-se a estrutura do ácido 5-oxo-6E,8E-octadecadienoico.



**Figura 4 - Estrutura química do ácido 5-oxo-6E,8E-octadecadienoico.**

#### 4.2.5 Alcaloides imidazólicos

Na Maca, foram identificados quatro alcaloides imidazólicos que, assim como as macamidas e macaenos, também, são exclusivos da espécie. Foram denominadas lepidilina A, lepidilina B, lepidilina C e lepidilina D (BEHARRY; HEINRICH, 2018, WANG; ZHU, 2019). O núcleo fundamental destes constituintes encontra-se representado na **Figura 5**.

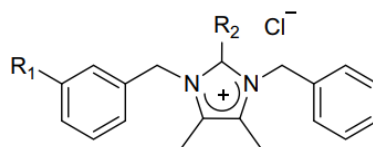


Figura 5 - Núcleo fundamental das lepidilinas.

#### 4.2.6 Macapirrolinas

Foram isolados três alcalóides pirrólicos dos tubérculos da Maca, denominados macapirrolinas A, B e C (BEHARRY; HEINRICH, 2018), cujo núcleo fundamental encontra-se na **Figura 6**.

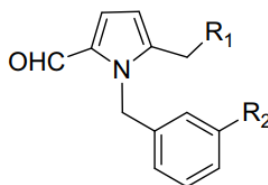
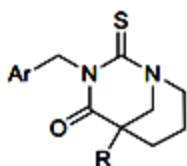


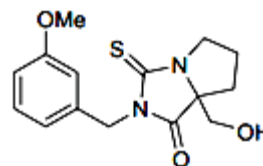
Figura 6 - Núcleo fundamental das macapirrolinas.

#### 4.2.7 Macahidantoínas e macatiohidantoínas

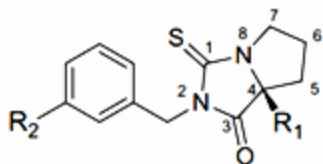
As macahidantoínas e as macatiohidantoínas são constituintes químicos encontrados, somente, na Maca. Foram identificadas as macahidantoínas B, A e C, e as macatiohidantoínas A a G e H a K (HUANG et al., 2018) (**Figura 7**).



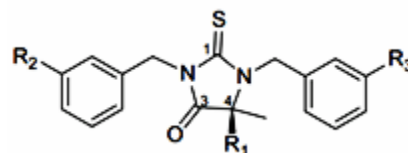
macahidantoínas A e C



macahidantoína B



macatiohidantoínas A a G

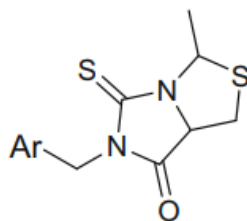


macatiohidantoínas H a K

Figura 7 - Estrutura química das macahidantoínas A e C e B e dos núcleos fundamentais das macatiohidantoínas A a G e H a K.

### 4.2.8 Meyeniinas

As meyeiinas A a C foram isoladas da fração lipídica da Maca (BEHARRY; HEINRICH, 2018) (**Figura 8**).



**Figura 8 - Núcleo fundamental das meyeiinas.**

### 4.2.9 Compostos polifenólicos

Segundo KORKMAZ (2018) e WANG; ZHU (2019), a composição e o teor de compostos polifenólicos, encontrados nos tubérculos da Maca, sofrem influência do fenótipo. Entre as substâncias ativas encontradas nos tubérculos estão aquelas das classes das antocianinas, das flavonolignanas e a quercetina (WANG; ZHU, 2019).

### 4.2.10 Fitoesteróis

Foram encontrados diversos fitoesteróis na Maca, sendo os mais abundantes: beta-sitosterol, campesterol, ergosterol e estigmasterol (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

## 4.3 Atividades farmacológicas

Diversas propriedades medicinais foram atribuídas à Maca, tendo levado os pesquisadores a investigar sua ação nos sistemas reprodutores feminino e masculino, no metabolismo, no sistema cardiovascular, bem como de seus efeitos: antioxidante e anti-fadiga, imunomodulador, citotóxico e neurológicos. Resultados destes estudos são apresentados, a seguir.

### 4.3.1 Efeito no sistema reprodutor feminino

#### 4.3.1.1 Menopausa

A avaliação da melhora dos sintomas da menopausa, durante o tratamento com Maca, foi realizada por meio de questionários. Os pesquisadores evidenciaram a redução

das ondas de calor e da sudorese noturna, assim como nos sintomas de ansiedade, depressão e irritabilidade (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Observaram, também, melhora no orgasmo em mulheres na pós-menopausa (WANG; ZHU, 2019), além de reversão na disfunção sexual após uso da Maca (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

BEHARRY e HEINRICH (2018) sugeriram que a melhora dos sintomas esteja relacionada à ação anti-fadiga da Maca, a qual pode ser consequência da melhora na saúde mental observada no estudo.

#### **4.3.1.2 Osteoporose**

Ensaio *in vitro* demonstraram os efeitos benéficos da Maca, na osteoporose por meio da promoção da proliferação celular e mineralização da matriz extracelular, por ação da macamida N-benzilpalmitamida, possivelmente, com ação sinérgica a outros metabólitos (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Estudos *in vivo* relataram aumento na densidade mineral óssea e no peso absoluto do fêmur, assim como a reversão da perda óssea, em ratos, após ovariectomia. Tais resultados mostraram-se mais acentuados com o uso das Macas preta e vermelha, em relação à amarela (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Um ensaio clínico, também, constatou um aumento na densidade óssea em mulheres na menopausa, em comparação ao grupo controle (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

#### **4.3.1.3 Fertilidade**

A melhora na fertilidade foi avaliada por meio de testes *in vivo*. Os estudos realizados mostraram que a Maca não afeta o número de ovócitos, nem a implantação de embriões, em camundongos e ratos, porém, sua administração resultou em um aumento no tamanho da ninhada (BEHARRY; HEINRICH, 2018, GONZALES et al., 2009, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018). Possivelmente, este efeito esteja relacionado à maior sobrevivência do embrião proporcionada pela Maca (BEHARRY; HEINRICH, 2018, GONZALES et al., 2009, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018, GONZALES, 2012).

### 4.3.2 Efeito no sistema reprodutor masculino

Estudos realizados com diferentes fenótipos da Maca apresentaram diferentes resultados fisiológicos, indicando a diferença da composição dos metabólitos relacionada à genética dos tubérculos. A variedade preta e, em menor proporção, a amarela demonstraram aumento na contagem de esperma epididimal, em ratos, efeito não apresentado pela vermelha. Além disto, também foi relatado aumento na produção diária de esperma após a administração de extrato de Maca preta, assim como a melhora na motilidade dos espermatozoides (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Por outro lado, a Maca vermelha e a amarela, esta última, em menor extensão, levaram à diminuição do tamanho da próstata, em ratos com hiperplasia induzida por enantato de testosterona, o que não foi observado com a administração da variedade preta (BEHARRY; HEINRICH, 2018). A Maca vermelha levou à diminuição dos níveis de zinco na próstata, aumentados em decorrência do uso do enantato de testosterona, sem causar alteração nos níveis de testosterona e estradiol. A redução do tamanho da próstata foi atribuída aos benzilglicosinolatos e aos polifenóis presentes neste fenótipo (GONZALES, 2012).

Nos ensaios clínicos, realizados com número reduzido de participantes, foi constatado aumento, tanto da motilidade, como da contagem de espermatozoides, a qual foi relacionada ao aumento do volume da ejaculação, em comparação ao grupo-controle (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Alguns estudos, também, mostraram efeito protetor da espermatogênese frente a estresses ambientais, tais como a alta altitude ou ao dano causado por acetato de chumbo e malationa, por exemplo. O mecanismo sugerido foi a regulação de células estromais e do nível do zinco atribuída ao glicosinolato e seus derivados, sobretudo o benzilglicosinolato, presentes no extrato de Maca vermelha (WANG; ZHU, 2019).

Adicionalmente, foi reportada uma pequena melhora na disfunção erétil e no desempenho de pacientes com disfunção erétil leve. No entanto, são necessários estudos com maior tempo de acompanhamento e com pacientes, em condições mais graves, para a confirmação da ação da Maca, nestes casos (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Estudos com ratos e camundongos alimentados com amostras de Maca, também, resultaram em melhora na disfunção erétil, somada à diminuição da latência pós-ejaculatória e de monta, dos intervalos intercopulatórios, acompanhados de aumento na libido e no número de intromissões completas (WANG; ZHU, 2019, VALERIO; GONZALES, 2005). Os possíveis componentes bioativos envolvidos, neste caso, incluem os polissacarídeos, os macaenos, as macamidas, entre outros (WANG; ZHU, 2019).

Em relação ao efeito da sobre o desejo sexual, um ensaio clínico com cinquenta e seis homens saudáveis, tratados com 1,5 a 3,0 g de Maca gelatinizada por dia, mostrando melhora significativa do desejo sexual, após oito semanas. Adicionalmente, em estudo com cento e setenta e cinco participantes, por um período de doze semanas, com a administração de 3 g diárias de Maca seca, demonstrou-se discreto aumento do desejo sexual, em relação ao grupo-controle, com a ingestão do fenótipo de cor vermelha (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Vale ressaltar que, a maioria dos estudos, relata não haver alteração dos níveis de testosterona e de estradiol sérico com o uso da Maca (GONZALES et al., 2014).

#### **4.3.3 Efeitos metabólicos**

Estudo recente com *hamsters* dourados foram realizados para avaliar a ação do extrato de Maca preta, no distúrbio metabólico. Estes animais apresentam grande similaridade com os perfis de lipoproteínas humanas em comparação a outros roedores. O distúrbio metabólico foi induzido por meio de dieta rica em frutose e gordura, por período de vinte semanas. Ao grupo alvo, foram administradas diferentes concentrações do extrato de Maca, a saber, 300, 600, e 1.200 mg/ Kg, juntamente, com a dieta constituída de alto teor de frutose e gordura. A atividade mostrou ser dose-dependente, na redução da hiperlipidemia e hiperinsulinemia induzidos pela dieta aplicada, além de ter havido aumento na sensibilidade à insulina (WAN et al., 2018).

Adicionalmente, foi visto que a maior dose do extrato não altera a ingestão de alimentos, mas previne o aumento dos pesos corporal e do fígado bem como da gordura decorrentes da dieta realizada. Os resultados, também, revelaram melhora na secreção e excreção hepáticas, assim como, a redução do acúmulo lipídico no fígado e a proteção

das células hepáticas (WAN et al., 2018). Além disto, verificou-se o efeito protetor dos polissacarídeos da Maca contra o dano hepático, em estudos *in vitro* e *in vivo* (LI et al., 2018).

Quanto aos mecanismos de ação, a Maca promoveu a glicólise e inibiu a gliconeogênese, por regulação gênica. Esta melhora, do distúrbio metabólico da glicose, também pode estar relacionada ao aumento no ciclo do ácido tricarboxílico (ATC) promovido pela espécie, visto que, esta, representa importante via de consumo dos produtos finais da glicólise e da degradação de ácidos graxos (WAN et al., 2018).

No tocante ao efeito hipolipemiante da Maca, supõe-se que pode estar vinculado ao aumento da expressão dos genes envolvidos, sobretudo, na via de sinalização RAPP $\alpha$  (Receptor ativado - Proliferador de peroxissomo  $\alpha$ ), que é importante regulador do metabolismo lipídico, associada à inibição da lipogênese e ao aumento da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos (WAN et al., 2018).

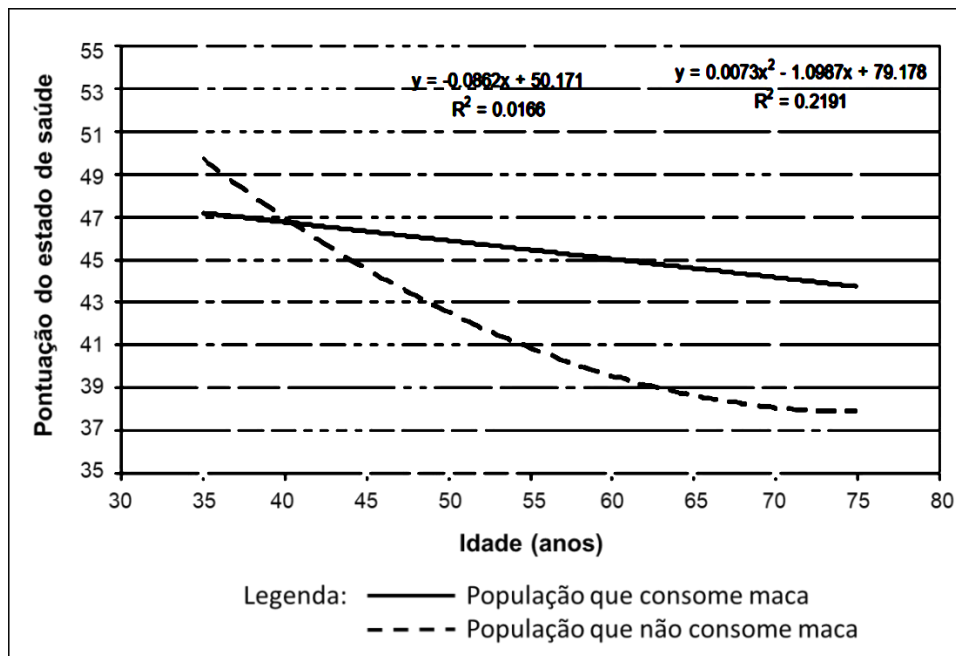
Em estudo do extrato hidroetanólico de Maca preta, administrado a ratos induzidos para diabetes, por meio da administração de estreptozotocina, mostrou-se haver diminuição de 50 % da glicemia. Por outro lado, a Maca amarela levou à diminuição da glicemia e ao aumento da insulina (GONZALES et al., 2014). Além disto, tanto a Maca preta, quanto a vermelha, aumentaram o consumo de glicose em células com resistência à insulina induzida, demonstrando que o efeito da Maca sobre a glicemia ocorre por melhora na resistência insulínica (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

#### **4.3.4. Efeitos no sistema cardiovascular**

No que se refere à ação da Maca na pressão arterial, constatou-se diminuição na pressão sistólica e diastólica, após a administração de Maca, por doze semanas, a homens saudáveis (GONZALES, 2012). Adicionalmente, em ensaio *in vitro*, demonstrou-se a inibição da enzima conversora da angiotensina I (ECA), pela Maca, que, somada aos altos níveis de potássio presentes nos tubérculos, revela sua importância na redução dos riscos da hipertensão (GONZALES, 2012, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018, GONZALES et al., 2014).

Em estudo populacional realizado nos Andes Centrais do Peru, onde o consumo da Maca é comum, desde a infância, sendo mais usados os tubérculos secos de forma

natural, foram analisados e comparados os parâmetros obtidos de parte da população que a consome com os daquela que não a consome. O grupo que ingeriu a Maca apresentou menor pressão arterial sistólica, e melhora na saúde geral, da função física, da dor e da vitalidade (GONZALES, 2010). Além do mais, neste estudo, também verificou-se que Maca foi responsável pela melhora dos sinais e sintomas da doença crônica da montanha caracterizada por um aumento da hemoglobina sérica devido ao excesso da eritrocitose em pessoas que vivem em altitudes elevadas. As funções renal e hepática, assim como o perfil lipídico e o glicêmico, não mostraram alterações, em comparação aos indivíduos, que não consumiam Maca (GONZALES, 2010). Neste estudo, estabeleceu-se, ainda, relação entre a pontuação do estado de saúde do indivíduo, com a idade da população que consome e que não consome a Maca. Desta forma demonstrou-se que o consumo da Maca está associado a melhores índices na saúde, de forma consideravelmente constante, no decorrer dos anos, em contraste ao observado para o grupo que não a consome. Tal pontuação é calculada com base em questionários aplicados aos voluntários, sendo que os valores estão compreendidos entre vinte e sessenta e um. Os resultados, desta avaliação, podem ser encontrados, na **Figura 9** (GONZALES, 2010).



**Figura 9 - Gráfico da associação da pontuação do estado de saúde e a idade de moradores dos Andes Centrais do Peru. (Adaptação de GONZALES, 2010).**

#### 4.3.5 Efeito antioxidante e anti-fadiga

O efeito anti-fadiga da Maca foi avaliado por meio de exercícios de natação forçada com diferentes modelos de camundongos. A administração de 400 mg/ Kg de pó dos tubérculos da maca, por período de trinta dias, resultou no aumento do tempo da natação, do conteúdo de glicogênio, no fígado, e na diminuição do ácido láctico sanguíneo (WANG; ZHU, 2019). Em paralelo, foi avaliado o efeito dos polissacarídeos da espécie, à concentração de 100 mg/ Kg. Observou-se a aceleração da velocidade média de natação, bem como ao aumento do tempo. Os resultados mostraram que houve aumento na atividade dos antioxidantes séricos e redução dos produtos metabólicos sanguíneos, como: ureia, ácido láctico e malonilaldeído (MAD) (WANG; ZHU, 2019).

Possivelmente, a atividade antioxidante seja a principal ação dos polissacarídeos da Maca, o que foi sugerido por experimentos *in vitro* e *in vivo*. Ensaio *in vitro* mostraram sua capacidade de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), assim como de eliminar radicais livres. Nos ensaios *in vivo*, a atividade foi dose-dependente ao aumento das enzimas antioxidantes, como: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione reductase (GR), no músculo, assim como da diminuição do nível de MAD resultante da peroxidação lipídica (LI et al., 2018, KORKMAZ, 2018). A atividade anti-fadiga dos polissacarídeos mostrou estar, intimamente, relacionada com sua atividade antioxidante, visto que resulta do aumento da capacidade antioxidante endógena e da diminuição dos resíduos metabólicos (LI et al., 2018).

Em estudos acerca das macamidas isoladas foi demonstrado seu efeito na redução do estresse oxidativo induzido por exercício, tendo-se constatado aumento da SOD e da GPx, diminuição do ácido láctico, do MAD, do glicogênio hepático, da amônia no sangue e da lactato desidrogenase, especialmente na dosagem de 40 mg/ Kg. Assim, comprovou-se sua influência no metabolismo energético responsável pelas atividades antioxidantes e anti-fadiga (KORKMAZ, 2018).

Os metabólitos da Maca, que possuem ação antioxidante, incluem: macamidas, polifenóis, glicosinolatos e polissacarídeos (WANG; ZHU, 2019).

#### 4.3.6 Efeito imunomodulador

Pesquisas demonstraram que Indivíduos que consomem Maca, regularmente, apresentam menor nível sérico de interleucina-6 (IL-6), em relação às pessoas que não a utilizam. Tal composto é um marcador de inflamação. O seu aumento está associado ao envelhecimento (KORKMAZ, 2018, GONZALES et al., 2014, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018). Em contraste, a redução dos níveis de IL-6 foi relacionada ao melhor desempenho na realização de teste que consistiu em sentar e levantar cinco vezes de uma cadeira sem apoiar os braços (GONZALES et al., 2014, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

Um polissacarídeo da Maca, o MC-1, em cuja composição encontram-se arabinose, manose, glucose e galactose, apresentou atividade imunomoduladora, tendo sido levado ao aumento da atividade pinocítica e fagocítica, assim como dos níveis de óxido nítrico, TNF- $\alpha$  e IL-6 nos macrófagos (LI et al., 2018).

Outro polissacarídeo, o MC-2, está envolvido na mudança de polarização dos macrófagos M1 para M2, inibindo a reação inflamatória causada pela excessiva polarização dos macrófagos M1, favorecendo mecanismos anti-inflamatórios, com reparo dos tecidos e resolução da inflamação (LI et al., 2018).

#### 4.3.7 Citotoxicidade

Estudos *in vitro* constataram a atividade antiproliferativa das macapirrolinas A, B e C frente a diversas linhagens tumorais humanas, assim como da lepidilina B e dos glicosinolatos e seus derivados (WANG; ZHU, 2019). Igualmente, foi verificada moderada citotoxicidade seletiva das meyeninas em linhagens de células humanas de adenocarcinoma de pulmão (A549), de câncer de mama (MCF-7) e de leucemia (HL-60) (BEHARRY; HEINRICH, 2018, VILLANUEVA; DE LA CRUZ, 2019).

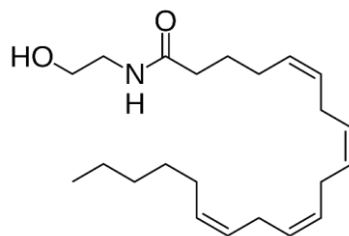
Em linhagem celular de câncer hepático, Hep G2, os polissacarídeos da Maca levaram ao aumento do efeito inibitório de sua atividade, sendo a resposta dose-dependente em comparação ao grupo controle. Destaca-se, mais uma vez, sua ação imunomoduladora, uma vez que a atividade antitumoral dos polissacarídeos pode ser explicada por sua ação estimulante da resposta macrofágica (LI et al., 2018).

Na avaliação da atividade antiviral da Maca, foi realizado estudo *in vitro*, com o extrato em metanol, frente aos vírus *influenza* dos tipos A (Flu-A) e B (Flu-B). O ensaio demonstrou que o extrato possui um potente efeito inibitório sobre o desenvolvimento das linhagens testadas, possivelmente, impedindo a fusão do vírus com a célula e interferindo na sua ligação. O efeito observado foi similar ao encontrado para o antiviral da amantadina (MENDOZA et al., 2014).

#### 4.3.8 Efeitos neurológicos

O efeito neuroprotetor da Maca foi demonstrado *in vitro*, por meio da avaliação de seu extrato em pentano, frente aos neurônios isolados de lagostins, sob estresse oxidativo induzido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Verificou-se a melhora dose-dependente da viabilidade celular. A neuroproteção também foi observada *in vivo*, com a utilização de modelos de ratos, induzidos a condições de acidente vascular cerebral (WANG; ZHU, 2019, GONZALES et al., 2014). Os possíveis metabólitos envolvidos, neste efeito, incluem: macamidas, macaenos, alcaloides, benzilisotiocianatos e polifenóis (WANG; ZHU, 2019).

ALASMARI e colaboradores (2018) realizaram estudos *in vitro* e *in vivo* com quatro macamidas, a fim de comprovar seus efeitos neuroprotetores. A estrutura química das macamidas (**Figura 3**) é similar à estrutura dos canabinoides endógenos, como a anandamida (**Figura 10**).



**Figura 6** - Estrutura química de anandamida.

O objetivo da pesquisa foi demonstrar a ação inibitória das macamidas, na enzima AAGH (Amida-Ácido Graxo Hidrolase), levando à diminuição da metabolização da anandamida e aumentando seu potencial neuroprotetor e analgésico. A atividade foi dose-dependente, sendo que a atividade máxima foi observada com estruturas que

apresentam dupla ligação, correspondendo a 73 % delas. Naquelas com ausência de insaturações, a taxa de inibição mostrou-se, consideravelmente, menor (13 %).

Na pesquisa de TENCI e colaboradores (2017) foi avaliado efeito *in vivo* da Maca na dor persistente. Para tanto, foi administrado o extrato aquoso, na concentração de 10 g/ Kg, em ratos, submetidos às patologias dolorosas crônicas mais frequentes. A presença de macamidas no extrato foi, previamente, confirmada por espectrometria de massas. Os resultados mostraram que, mesmo, em concentrações baixas, o extrato teve efeito sobre o sistema endocanabinoide. Desta maneira, foi comprovada a ação analgésica, em diferentes modelos de dor persistente, tanto de origem inflamatória quanto neuropática.

Adicionalmente, foi demonstrado que o extrato de Maca preta melhorou o aprendizado e a memória, em diferentes modelos *in vivo*, inclusive naqueles com danos à memória, induzidos por ovariectomia, escopolamina e etanol. A melhora foi atribuída, em parte, à atividade antioxidante, relacionada à diminuição do MAD cerebral, usado como marcador de estresse oxidativo, assim como sua ação na diminuição dos níveis de acetilcolinesterase. Não foram observadas alterações nos níveis de monoamina oxidase (GONZALES, 2012, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018, GONZALES et al., 2009).

O efeito antidepressivo da Maca foi avaliado em camundongos, por acompanhamento da ativação dos sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos, além da diminuição do estresse oxidativo do cérebro e dos níveis séricos de corticoides, não se tendo notado alterações no sistema serotoninérgico. Em ratos ovariectomizados, foram testados os efeitos sedativo e antidepressivo da espécie (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018). Adicionalmente, foi observado que, os três fenótipos avaliados da Maca (preta, vermelha e amarela) apresentaram ação antidepressiva (GONZALES et al., 2009, GONZALES, ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

Igualmente, constataram-se os efeitos, em depressão e ansiedade, em mulheres no período de pós-menopausa, com o uso diário de 3,5 g de Maca, por seis semanas, conforme anteriormente, relatado (GONZALES et al., 2014).

#### 4.4 Toxicidade

A Maca é consumida, tradicionalmente, nos Andes Centrais do Peru, há séculos, sendo que não foram reportados efeitos tóxicos decorrentes do uso de seus tubérculos desidratados e fervidos. No entanto, o mesmo não é válido para os tubérculos frescos, que podem causar efeitos deletérios à saúde (BEHARRY; HEINRICH, 2018, GONZALES et al., 2009, VALERIO; GONZALES, 2005, GONZALES, 2012).

Não há relato de eventos adversos relacionados ao consumo da Maca nos ensaios clínicos encontrados na literatura, sendo que estudos *in vivo* e *in vitro* indicaram ser, seu uso, seguro (BEHARRY; HEINRICH, 2018, GONZALES et al., 2009, GONZALES, 2012).

Em estudos *in vitro* com os extratos, aquoso e em metanol da espécie, não foram observados efeitos hepatotóxicos (GONZALES et al., 2009, GONZALES, 2012). Também, com base na avaliação da viabilidade de uma linhagem celular de macrófagos, foi mostrado, que sua administração é inócua (VALERIO; GONZALES, 2005).

A administração de diferentes fenótipos de tubérculos secos da Maca não demonstrou toxicidade aguda, em ratos, após a administração de doses de até 17 g de Maca/ Kg. E os cortes histológicos do fígado, daqueles tratados com 1 g de Maca/ Kg, por oitenta e quatro dias, foram similares àqueles dos ratos controle, não tendo apresentado efeitos adversos (GONZALES et al., 2009, GONZALES, 2012).

Na pesquisa clínica de VALENTOVÁ e colaboradores (2008), foi reportado um leve aumento nos níveis da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), após o consumo de 0,6 g de Maca por dia, por um período de noventa dias. Adicionalmente, foi observado um significativo aumento da pressão diastólica, mais acentuado em mulheres, em comparação aos homens.

Por outro lado, não foram observadas alterações da pressão arterial, após o uso de Maca, por homens saudáveis, em doses variando de 1,5 a 3,0 g diárias, por 90 dias, (GONZALES et al., 2009).

Por fim, em estudo populacional realizado nos Andes Centrais do Peru, anteriormente descrito, verificou-se que o uso da Maca, como alimento, não somente é seguro, com ausência de efeitos adversos, como também é benéfico à saúde (GONZALES, 2010).

## 5 DISCUSSÃO

Considerando as diferentes ações farmacológicas de *Lepidium meyenii* Walp, a Maca, comprovadas pelos estudos científicos compilados, fundamentam os usos populares que lhe foram atribuídos, justificando a crescente busca pelo consumo da espécie. Seus tubérculos apresentam uma diversa e complexa composição, com diferenças decorrentes, não somente, dos seus diferentes fenótipos, mas também, como para grande parte das plantas, das etapas de plantação, colheita e pós-colheita.

A Maca desenvolve-se, em ambientes de altitude alta, caracterizados por condições severas, como: baixa pressão atmosférica, alta radiação UV, frio extremo, baixo nível de oxigênio, baixa umidade e clima inconstante (WANG; ZHU, 2019, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018), o que explica sua complexidade bioquímica e metabólica, cujo propósito é o de garantir a sobrevivência da espécie.

Para isso, a espécie esgota os nutrientes presentes no solo, de forma que se mantém intervalo de tempo adequado, entre os ciclos de cultivo, para permitir a recuperação da terra após a colheita. Tradicionalmente, espera-se cerca de dez anos antes de dar início a novo plantio, porém, com o crescimento da demanda comercial do vegetal, o tempo de repouso do solo vem diminuindo para quatro ou cinco anos (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Tal fator, certamente, influencia na composição química e, em última análise, na qualidade do vegetal.

Além disso, além dos métodos de produção e cultivo, a região em que a espécie é cultivada possui impacto direto em sua composição. A exemplo disso, tem-se as diferenças observadas entre a Maca produzida, no Peru, e aquela da China (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Assim sendo, reforça-se a necessidade e importância do adequado controle de qualidade, a fim de evitar falhas, que repercutam na sua segurança e eficácia.

Levando-se em consideração o perfil de adaptação da Maca ao ambiente, observa-se que sua composição justifica o seu uso nutricional, possuindo a maioria dos aminoácidos essenciais e vários elementos minerais, tendo sido, até mesmo, recomendada pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação com a finalidade de evitar déficits nutricionais na população peruana (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Além disto, tem-se o fato de que a população dos Andes Centrais do Peru que consome a Maca apresenta pontuações mais altas, no questionário de qualidade de vida

relacionada à saúde (QVRS) em comparação àquela, que vive no mesmo local, mas não a consome (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

As macamidas são consideradas um dos principais grupos de compostos responsáveis pelos efeitos farmacológicos da espécie. Conforme as pesquisas analisadas sobre estes compostos isolados, foi comprovada sua ação na diminuição do estresse oxidativo induzido por exercício físico, o que foi constatado com base na redução de marcadores séricos de oxidação e no aumento de enzimas antioxidantes, tendo confirmado suas ações antioxidante e anti-fadiga (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Outra importante ação, destes compostos, decorre da potente inibição da captação celular de anandamida (HUANG et al., 2018), resultando em efeito analgésico, anti-inflamatório e neuroprotetor. Com base nestes resultados, sugeriu-se o uso da Maca, como um possível agente terapêutico, contra a dor osteoarticular e neuropática (TENCI et al., 2017).

Por outro lado, grande parte da atividade farmacológica da espécie deve-se à presença dos polissacarídeos, estando relacionada, diretamente, a suas características estruturais, como a sequência de monossacarídeos e ao peso molecular. Por exemplo, verificou-se que, quanto maior o peso molecular, maior a atividade antitumoral e antioxidante (LI et al., 2018). Sugere-se que as ações anti-fadiga e hepaprotetora dos polissacarídeos são consequência de sua atividade antioxidante, em decorrência da diminuição de danos oxidativos. Efeitos como a melhora da memória e do aprendizado, assim como da depressão, também, podem estar associados aos polissacarídeos da Maca (LI et al., 2018).

No geral, grande parte dos efeitos atribuídos à espécie parecem estar relacionados, ou mesmo, parte deles mostraram-se decorrentes de outros. Por exemplo, os efeitos da melhora dos sintomas da menopausa, da libido e do desempenho sexual, na verdade, podem estar relacionados com o efeito anti-fadiga e de neuroproteção, os quais resultam em melhor disposição física e melhora da saúde mental, como um todo (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Os efeitos anti-fadiga e neuroprotetores, por sua vez, estão intimamente relacionados à propriedade antioxidante de diversos metabólitos da Maca, em decorrência da melhora na capacidade antioxidante e da diminuição dos

resíduos metabólicos no organismo. Destaca-se a importância da ação no sistema endocanabinoide, na neuroproteção.

Em suma, observando-se os efeitos verificados da Maca, constata-se que a maioria de suas ações são, essencialmente, citoprotetoras. A título de exemplo, uma vez que a espécie não mostrou ação mediada por hormônios, tanto em homens como em mulheres, assume-se que seus efeitos, na fertilidade, resultam de sua ação, na reversão aos danos induzidos à espermatogênese, ou mesmo, no aumento da sobrevivência do embrião. Também foi visto que, sua ação na redução do tamanho da próstata foi constatada, somente, na hiperplasia prostática induzida por enantato de testosterona, se administrada ao mesmo tempo (BEHARRY; HEINRICH, 2018, WANG; ZHU, 2019).

Em relação à atividade antidepressiva, verificou-se estar relacionada à ação neuroprotetora proveniente da redução do estresse oxidativo do cérebro. Ainda, pensando no fato de que o efeito antidepressivo foi demonstrado por meio da ativação dos sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos, sem ter havido alteração no sistema serotoninérgico, isso pode ser importante, no caso de pessoas que fazem uso de medicamentos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e venham a consumir a espécie, conjuntamente, observando que seu uso mostrou-se seguro, também, nestas condições (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018).

O fato de que a Maca consegue desenvolver-se, em altitudes de mais que 4000 m, sugere que a espécie possui um mecanismo de defesa contra radiação UV (GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018, GONZALES et al., 2009). E, de fato, extratos dos tubérculos foram capazes de evitar danos à pele, induzidos por UVA, UVB e UVC, em ratos, ação esta, possivelmente, relacionada à presença de polifenóis e benzilglicosinolatos (WANG; ZHU, 2019).

Desta forma, WANG e colaboradores (2018) sugeriram a aplicação do vegetal, também, em produtos cosméticos, visto que, além do efeito de proteção contra a radiação, as ações antioxidante e anti-inflamatória dos tubérculos são de grande valia para esta classe de produtos.

Adicionalmente, foi constatado que, diferentes metabólitos da Maca podem apresentar as mesmas propriedades farmacológicas, indicando haver ação sinérgica entre eles. Tal fato explica, igualmente, a dificuldade de elucidar os diversos mecanismos

de ação dos metabólitos existentes nos tubérculos. BEHARRY e HEINRICH (2018) pontuaram que, a ausência de dados farmacocinéticos na literatura, dificulta, ainda mais, a associação dos benefícios observados com os metabólitos responsáveis.

Isto posto, o isolamento e a síntese dos metabólitos da Maca, assim como a elucidação de seus respectivos mecanismos de ação, serão promissores, na determinação da eficácia, possibilitando seu uso futuro, como fitoterápico.

Os estudos *in vitro*, seja com a Maca ou seus metabólitos isolados, mostraram resultados muito promissores, tendo sido de grande importância para a elucidação de alguns mecanismos, como na ação na osteoporose e na inibição da enzima AAGH, por exemplo, além de se ter demonstrado as ações antivirais, antitumorais e hepatoprotetoras.

Os estudos *in vivo* analisados também apresentaram resultados favoráveis. No entanto, as doses utilizadas, nos modelos animais, não refletem aquelas a serem utilizadas em ensaios clínicos. No estudo de dor persistente em ratos de TENCI e colaboradores (2017), a dose utilizada foi de 10 g/ Kg, o que, em humanos, equivale a uma dosagem de 700 g, considerando uma pessoa com um peso médio de 70 kg.

Em contrapartida, as doses utilizadas, nos ensaios clínicos consultados, são acentuadamente menores, na maioria dos casos, estando compreendidos entre 1 a 3 g. Desta forma, torna-se difícil relacionar os efeitos observados em ensaios *in vivo* com aqueles observados em humanos, inclusive porque grande parte dos estudos indicou que a atividade farmacológica da Maca é dose-dependente.

Outras limitações, referentes ao uso, decorrem do reduzido número de ensaios clínicos realizados, até o presente, do pequeno tamanho da amostra, da subjetividade dos estudos, do fato de alguns ensaios terem apresentado resultados positivos também no grupo controle, a exemplo dos estudos com mulheres em menopausa, em que aquelas do grupo controle também relataram melhora nos sintomas, entre outros (BEHARRY; HEINRICH, 2018).

Ainda, conforme mencionado, anteriormente, são necessários estudos frente a diferentes doenças, em diversos níveis de gravidade, como por exemplo, no caso da disfunção erétil, além da avaliação dos resultados a partir de acompanhamento por maior período de tempo. Além disso, também, seria interessante a comparação dos efeitos

proporcionados pela Maca, com aqueles dos fármacos de uso convencional, nas condições estudadas.

Desta forma, a revisão realizada permitiu constatar não haver suficiente número de estudos, para possibilitar a inclusão da *Lepidium meyenii* Walp., na Lista Brasileira de Fitoterápicos (ANVISA, 2013), sendo que, na atualidade, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reconhece o uso da espécie, como alimento, não havendo, sequer, alegações de suas propriedades funcionais (BRASIL, 2017).

O uso da Maca data de séculos e, conforme revelou a presente investigação, não há relatos de eventos adversos relacionados ao consumo de seus tubérculos, desde que, seja feito após o processo de secagem. Considerando seu consumo, tradicionalmente reconhecido, a espécie poderia ser considerada como medicinal e isenta de registro, tendo em vista a consagração, pelo uso popular.

No momento, o maior desafio consiste na determinação de parâmetros, como a dose efetiva, a frequência de administração e a duração do tratamento, necessários para se alcançar determinada propriedade terapêutica da Maca visto que, ainda, não há dados suficientes para isto (BEHARRY; HEINRICH, 2018, VILLANUEVA; DE LA CRUZ, 2019).

Em contraste com outros estudos realizados, em um único ensaio clínico ocorreu aumento da pressão diastólica e dos níveis de TGO, com seu emprego em baixa dosagem (0,6 g ao dia) (VALENTOVÁ et al., 2008). Entretanto, tais resultados, contrapõem-se aos efeitos atribuídos à Maca, na hipertensão, tendo sido demonstrada sua ação na inibição da ECA e levando em consideração o alto teor de potássio presente em sua composição (GONZALES, 2012, GONZALES; ALARCÓN-YAQUETTO, 2018, GONZALES et al., 2014), bem como os efeitos hepatoprotetores relatados (LI et al., 2018, WAN et al., 2018).

Por fim, considerando-se o fato de que a população andina consome mais de cem gramas de Maca, diariamente (BEHARRY; HEINRICH, 2018), e que a administração de até 17 g/ Kg dos tubérculos não demonstrou toxicidade aguda, em ratos (GONZALES et al., 2009, GONZALES, 2012, LI et al., 2018), pode-se alegar ter uso seguro. Vale destacar que o estudo populacional realizado, nos Andes Centrais do Peru, reportou o seu emprego, até mesmo, por mulheres grávidas e crianças com menos que um ano de idade (GONZALES, 2010).

Em contrapartida, o atual cenário, caracterizado pelo aumento da demanda internacional de Maca, estimula a produção mais rápida e não regulamentada, não podendo ser descartada a possibilidade da oferta de produtos adulterados, podendo resultar no crescente comprometimento da qualidade e segurança de consumo (BEHARRY; HEINRICH, 2018). Sendo assim, torna-se evidente, a necessidade da efetiva regulamentação, abrangendo, não somente o produto comercializado, mas as práticas adequadas ao longo de toda a cadeia produtiva da espécie.

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos científicos, até o momento, sustentam o aumento do consumo de Maca, em razão da comprovação de seus benefícios e da baixa toxicidade. Diversas atividades farmacológicas de *Lepidium meyenii* Walp., foram confirmadas, sugerindo sua potencial aplicação, não somente, como alimento, conforme ocorre na atualidade, mas também, com promissores usos medicinal e cosmético.

No entanto, há necessidade da realização de maior número de ensaios clínicos, sobretudo, com melhor planejamento experimental, a fim de reforçar os efeitos constatados até o momento, além de definir a dose efetiva para a aplicação desejada. Adicionalmente, torna-se necessária a melhor elucidação dos mecanismos de ação de seus diversos metabólitos ativos.

Desta forma, o maior nível de conhecimento acerca de sua atuação no organismo poderá, levar ao reconhecimento da *Lepidium meyenii* Walp., em um primeiro momento, como alimento funcional, e, posteriormente, até mesmo como fitoterápico.

## 7 BIBLIOGRAFIA

ALASMARI, M.; BÖHLKE, M.; KELLEY, C.; MAHER, T.; PINO-FIGUEROA, A. Inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) by macamides. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 3, p. 1770–1781, 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório de análise de contribuições em consulta pública**. Brasília, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2556507/CP%2B14-2013%2B->

[%2BRAC.pdf/1b548824-c5d3-4694-a453-98bf631547d9?version=1.0](#). Acesso em: 31 ago. 2019.

BEHARRY, S.; HEINRICH, M. Is the hype around the reproductive health claims of maca (*Lepidium meyenii* Walp) justified?. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 211, n. 1, p. 126-170, 2018.

BRASIL. Resolução n.1463, de 2 de junho de 2017. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.106, 5 jun. 2017. Seção 1, p.100. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=05/06/2017&jornal=1&pagina=100&totalArquivos=216>. Acesso em: 31 ago. 2019.

ESPARZA, E.; HADZICH, A.; KOFER, W.; MITHÖFER, A.; COSIO, E.G. Bioactive maca (*Lepidium meyenii*) alkaloids are a result of traditional Andean postharvest drying practices. **Phytochemistry**, v.116, n.1, p.138-148, 2015.

GONZALES G.F; ALARCÓN-YAQUETTO, D.E. Maca, a nutraceutical from the andean highlands. In: GRUMEZESCU, A.M.; HOLBAN, A.M. **Therapeutic Foods**. S.I.: Academic Press, 2018. cap.12, p. 373-395, 2018.

GONZALES, G.F. Ethnobiology and ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a plant from the peruvian highlands. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, n. 1, p. 1-10, 2012.

GONZALES, G.F. Maca: del alimento perdido de los incas al milagros de los Andes. Estudio de seguridad alimentaria y nutricional. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v.17, n.1, p.16-36, 2010.

GONZALES, G.F.; GONZALES, C.; GONZALES-CASTAÑEDA, C. *Lepidium meyenii* (maca): a plant from the highlands of Peru - from tradition to science. **Forsch Komplementmed**, v. 16, n. 6, p. 373-380, 2009.

GONZALES, G.F.; VILLAORDUÑA, L.; GASCO M.; RUBIO, J.; GONZALES, C. Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 31, n. 1, p. 100-110, 2014.

HUANG, Y.J.; PENG, X.R.; QIU, M.H. Progress on the chemical constituents derived from glucosinolates in maca (*Lepidium meyenii*). **Natural Products and Bioprospecting**, v. 8, n. 1, p. 405-412, 2018.

KORKMAZ, S. Toxicological in maca (*Lepidium meyenii*) as a supplement in nutrition. In: SHALABY, E. **Antioxidants in foods and its applications**. London: IntechOpen, 2018. cap. 7, p.138-154.

LI, Y.; XU, F.; ZHENG, M.; XI, X.; CUI, X.; HAN, C. Maca polysaccharides: A review of compositions, isolation, therapeutics and prospects. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 111, n. 1, p. 894-902, 2018.

MENDOZA, J.D.V.; PUMAROLA, T.; GONZALES, L.A.; DEL VALLE, L.J. Antiviral activity of maca (*Lepidium meyenii*) against human influenza virus. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 1, p. 415-420, 2014.

SIFUENTES-PENAGOS, G.; LEÓN-VÁSQUEZ, S.; PAUCAR-MENACHO, L.M. Estudio de la maca (*Lepidium meyenii* Walp.), cultivo andino con propiedades terapêuticas. **Scientia Agropecuaria**, v. 6, n. 2, p. 131-140, 2015.

SUN, Y.; DAI, C.; SHI, S.; ZHENG, Y.; WEI, W.; CAI, D. Composition analysis and antioxidant activity of essential oils, lipids and polysaccharides in different phenotypes of *Lepidium meyenii*. **Journal of Chromatography B**, v. 1099, n. 1, p. 25-33, 2018.

TENCI, B.; MANNELLI, L.D.C.; MARESCA, M.; MICHELI, L.; PIERACCINI, G.; MULINACCI, N.; GHELARDINI, C. Effects of a water extract of *Lepidium meyenii* root in

different models of persistent pain in rats. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 72, n. 11-12, p. 449-457, 2017.

THE MACA TEAM. Select Peruvian Maca. Disponível em: <https://www.themacateam.com/>. Acesso em: 08 set. 2019.

VALENTOVÁ, K.; STEJSKAL, D.; BARTEK, J.; DVORÁCKOVÁ, S.; KREN, V.; ULRICHOVÁ, J.; SIMÁNEK, V. Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: In vivo safety assessment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 1006-1013, 2008.

VALERIO JR, L.G.; GONZALES, G.F. Toxicological aspects of the south american herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. **Toxicological Reviews**, v. 24, n. 1, p. 11-35, 2005.

VILLANUEVA, E.Y.; DE LA CRUZ, V.R. La Maca (*Lepidium meyenii* walpers) alimento funcional andino: bioactivos, bioquímica y actividad biológica. **Journal of High Andean Research**, v. 21, n. 2, p. 139-152, 2019.

WAN, W.; LI, H.; XIANG, J.; YI, F.; XU, L.; JIANG, B.; XIAO P. Aqueous extract of black maca prevents metabolism disorder via regulating the glycolysis/ gluconeogenesis-TCA cycle and PPAR $\alpha$  signaling activation in golden hamsters fed a high-fat, high-fructose diet. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. 333, p. 1-14, 2018.

WANG, S.; LI, Y.; XIN, Y.; ZHENG, M.; XU, F.; XI, X.; CAO, H.; CUI, X.; GUO, H.; HAN, C. Maca cosmetics: a review on constituents, therapeutics and advantages. **Journal of Oleo Science**, v. 67, n. 7, p. 789-800, 2018.

WANG, S.; ZHU, F. Chemical composition and health effects of maca (*Lepidium meyenii*). **Food Chemistry**, v. 288, n. 1, p. 422-443, 2019.

São Paulo, 26 de setembro de 2019.

26/09/19 Andrena C. Alves.

Data e assinatura do aluno(a)

26/09/19 Domingos A. Fischer

Data e assinatura do orientador(a)