

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

GUILHERME OLIVEIRA LEMOS

**EFEITOS DO EXTRATO DE *Matricaria chamomilla* L. NA LONGEVIDADE,
ESTRESSE OXIDATIVO, ESTRESSE TÉRMICO E BOMBEAMENTO FARÍNGEO
EM UM MODELO EXPERIMENTAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER UTILIZANDO
*Caenorhabditis elegans***

VILA VELHA
JULHO/2025

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**EFEITOS DO EXTRATO DE *Matricaria chamomilla* L. NA LONGEVIDADE,
ESTRESSE OXIDATIVO, ESTRESSE TÉRMICO E BOMBEAMENTO FARÍNGEO
EM UM MODELO EXPERIMENTAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER UTILIZANDO
*Caenorhabditis elegans***

Dissertação apresentada à Universidade
Vila Velha como pré-requisito do
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas, para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

GUILHERME OLIVEIRA LEMOS

VILA VELHA
JULHO/2025

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

L555e

Lemos, Guilherme Oliveira.

Efeitos do extrato de *matricaria chamomilla L.* na Longevidade, estresse oxidativo, estresse térmico e bombeamento faríngeo em um modelo experimental da doença de Alzheimer utilizando *Caenorhabditis elegans* / Guilherme Oliveira Lemos, 2025.

68f. : il.

Orientador: Tadeu Uggere de Andrade.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Alzheimer - Doença. 3. Estresse Oxidativo. I. Andrade, Tadeu Uggere de. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

GUILHERME OLIVEIRA LEMOS

**EFEITOS DO EXTRATO DE *Matricaria chamomilla* L. NA LONGEVIDADE,
ESTRESSE OXIDATIVO, ESTRESSE TÉRMICO E BOMBEAMENTO FARÍNGEO
EM UM MODELO EXPERIMENTAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER UTILIZANDO
*Caenorhabditis elegans***

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 30 de julho de 2025.

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **KARLA OLIVEIRA DOS SANTOS CASSARO**
Data: 04/09/2025 13:06:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dra. Karla Oliveira dos Santos Cassaro - MULTIVIX

Documento assinado digitalmente
 **GIRLANDIA ALEXANDRE BRASIL AMORIM**
Data: 04/09/2025 14:19:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dra. Girlândia Alexandre Brasil Amorim – UVV

Documento assinado digitalmente
 **TADEU UGGERE DE ANDRADE**
Data: 04/09/2025 12:43:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Tadeu Uggere de Andrade – UVV

Orientador

Dedico esta dissertação a minha esposa Verônica, minha companheira incansável, cujo amor, fé e apoio, sustentaram cada passo dessa caminhada. Aos meus filhos Francisco e Joana, fonte diária de inspiração, alegria e propósito. Que este trabalho seja para vocês um exemplo de perseverança, fé e coragem.

Agradecimentos

A Deus, fonte de toda vida e sabedoria, pela força que me sustentou em cada passo desta caminhada.

À Virgem Maria, minha Mãe do Céu, e a São José, guardião fiel das famílias e do trabalho, por intercederem silenciosamente nas horas de cansaço e incerteza.

À minha esposa Verônica, meu alicerce, pela paciência, compreensão e amor incondicional que iluminaram meus dias de estudo e pesquisa.

Aos meus filhos, Francisco e Joana, que mesmo pequenos me ensinaram sobre perseverança, amor puro e sentido verdadeiro da vida.

A todos os meus familiares, pelo apoio discreto, pelas orações, palavras de incentivo e pela confiança depositada em mim desde o início.

Às colegas Flávia e Maressa, pela parceria generosa, pelo suporte técnico preciso e pela dedicação nos momentos mais intensos da pesquisa experimental. Sua presença fez toda a diferença na realização desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Tadeu Uggere de Andrade, pela paciência, dedicação e por acreditar na relevância deste trabalho, mesmo nos momentos de dificuldade. Sua orientação foi decisiva para que esta pesquisa se concretizasse.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta dissertação com conselhos, apoio técnico, críticas construtivas ou palavras de ânimo, o meu mais sincero muito obrigado.

À Universidade Vila Velha (UVV), pelo acolhimento acadêmico, pela excelência na formação científica e pelas oportunidades oferecidas ao longo do mestrado.

LISTA DE SIGLAS

EROs: Espécies Reativas de Oxigênio

AMPK: Proteína Quinase Ativada por AMP

NRF2: Fator Nuclear Eritroide 2 Relacionado ao Fator 2

KEAP1: Proteína 1 associada ao domínio ECH do tipo Kelch

FOXO: Fator de transcrição da família Forkhead Box O

DAF-16: Abnormal Dauer Formation-16

SKN-1: Skinhead-1

IGF-1: Fator de Crescimento Similar à Insulina Tipo 1

IIS: Via de sinalização insulina/IGF-1

TOR: Via alvo da rapamicina

SOD: Superóxido Dismutase

CAT: Catalase

GPx: Glutathione Peroxidase

GSTs: Glutathione S-Transferases

HO-1: Heme Oxigenase-1

ATP: Adenosina Trifosfato

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

RNA: Ácido Ribonucleico

C. elegans – *Caenorhabditis elegans*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas químicas das principais subclasses de flavonoides -----	25
Figura 2 – Propriedades farmacológicas da <i>Matricaria chamomilla</i> L. -----	28
Figura 3 – Estruturas químicas de flavonoides presentes em <i>Matricaria chamomilla</i> L. -----	30
Figura 4 – Estrutura química da apigenina. -----	32
Figura 5 - Principais fases do ciclo de vida de <i>C. elegans</i> -----	36
Figura 6. Curvas de sobrevivência de <i>Caenorhabditis elegans</i> -----	56
Figura 7. Níveis de fluorescência de espécies reativas de oxigênio (EROs) em <i>Caenorhabditis elegans</i> -----	57
Figura 8. Curva de sobrevivência de <i>Caenorhabditis elegans</i> -----	58
Figura 9. Bombeamento faríngeo em <i>Caenorhabditis elegans</i> após tratamento com extrato seco de <i>Matricaria chamomilla</i> L. -----	59

RESUMO

LEMONS, GUILHERME OLIVEIRA, Mestrando, Universidade Vila Velha – ES, Julho de 2025. **Efeitos do Extrato de *Matricaria chamomilla* L. na Longevidade, Estresse Oxidativo, Estresse Térmico e Bombeamento Faríngeo em um modelo experimental da doença de Alzheimer utilizando *Caenorhabditis elegans*.** Orientador: Dr. Tadeu Uggere de Andrade.

O envelhecimento celular está intimamente relacionado ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), disfunção mitocondrial, inflamação crônica e alterações no comportamento alimentar, fatores que comprometem a saúde celular e aceleram o processo de envelhecimento. Entre as abordagens para atenuar esses danos, compostos naturais com propriedades antioxidantes, como os flavonoides, têm sido amplamente estudados. *Matricaria chamomilla* L., popularmente conhecida como camomila, é uma planta que contém substâncias bioativas, incluindo a apigenina, que possuem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. A apigenina tem mostrado potencial na modulação de vias antioxidantes e de defesa celular, o que pode contribuir para a prevenção do envelhecimento celular e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer. Este estudo tem como objetivo investigar os efeitos do extrato de *Matricaria chamomilla* L. (100mg/ml) (padronizado em 1,2% de apigenina) sobre a longevidade, o estresse oxidativo, a resistência térmica e a atividade alimentar em *Caenorhabditis elegans*, modelo experimental utilizado para estudar os mecanismos do envelhecimento e neurodegeneração. A cepa *C. elegans* CL2355 foi escolhida por sua capacidade de expressar a proteína humana β -amiloide (A β 1-42), permitindo simular ambientes neurotóxicos semelhantes aos encontrados em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, e ampliando a relevância translacional do estudo. Os resultados demonstraram que o tratamento com o extrato de *Matricaria chamomilla* L. resultou em um aumento significativo na longevidade dos nematoides em comparação ao grupo controle. No teste de estresse oxidativo, a análise de fluorescência indicou uma redução significativa nos níveis de EROs nos vermes tratados, sugerindo a ação antioxidante do extrato. No teste de estresse térmico, os vermes tratados com o extrato mostraram uma maior taxa de sobrevivência em comparação ao grupo

controle, indicando que a camomila conferiu uma proteção adicional contra o estresse induzido por altas temperaturas. Além disso, a taxa de bombeamento faríngeo aumentou significativamente no grupo tratado, sugerindo que o extrato de camomila pode ter modulado positivamente o comportamento alimentar e o metabolismo energético dos nematoides. Este estudo demonstrou que o extrato de *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL), padronizado em 1,2% de apigenina, exerce efeitos benéficos sobre a longevidade, o estresse oxidativo, a resistência ao estresse térmico e a atividade alimentar em *Caenorhabditis elegans*. Observou-se um aumento significativo na longevidade dos nematoides tratados, com o tempo máximo de vida alcançando 36 dias, em comparação aos 24 dias observados no grupo controle. Os resultados sugerem que os compostos bioativos presentes na camomila, como a apigenina, podem atuar na modulação de vias antioxidantes, como as vias de sinalização Nrf2/SKN-1 e FOXO/DAF-16, promovendo a proteção celular e contribuindo para a saúde geral do organismo. Esses achados indicam que a camomila pode ter um potencial terapêutico como agente antioxidante e neuroprotetor, com implicações para a promoção da longevidade e prevenção de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer. Contudo, mais estudos são necessários para investigar as vias moleculares envolvidas e confirmar a aplicabilidade desses efeitos em modelos mais complexos, como os mamíferos.

PALAVRAS-CHAVE: *Matricaria chamomilla*; *Caenorhabditis elegans*; Apigenina; Neuroproteção; Alzheimer; Envelhecimento.

ABSTRACT

LEMOs, GUILHERME OLIVEIRA, Master's student, Universidade Vila Velha – ES, July 2025. **Effects of *Matricaria chamomilla* L. Extract on Longevity, Oxidative Stress, Thermal Stress, and Pharyngeal Pumping in an Alzheimer's Disease Experimental Model Using *Caenorhabditis elegans*.** Advisor: Dr. Tadeu Uggere de Andrade.

Cellular aging is closely related to the accumulation of reactive oxygen species (ROS), mitochondrial dysfunction, chronic inflammation, and changes in feeding behavior, factors that compromise cellular health and accelerate the aging process. Among the approaches to mitigate these damages, natural compounds with antioxidant properties, such as flavonoids, have been widely studied. *Matricaria chamomilla* L., commonly known as chamomile, is a plant that contains bioactive substances, including apigenin, which have antioxidant and anti-inflammatory effects. Apigenin has shown potential in modulating antioxidant and cellular defense pathways, which may contribute to the prevention of cellular aging and the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. This study aims to investigate the effects of *Matricaria chamomilla* L. (100mg/ml), extract (standardized at 1.2% apigenin) on longevity, oxidative stress, thermal resistance, and feeding activity in *Caenorhabditis elegans*, an experimental model used to study aging and neurodegeneration mechanisms. The *C. elegans* CL2355 strain was chosen for its ability to express the human protein β -amyloid (A β 1-42), allowing for the simulation of neurotoxic environments similar to those found in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, thereby enhancing the translational relevance of the study. The results showed that treatment with *Matricaria chamomilla* L. extract significantly increased the longevity of the nematodes compared to the control group. In the oxidative stress test, fluorescence analysis indicated a significant reduction in ROS levels in the treated worms, suggesting the antioxidant action of the extract. In the thermal stress test, the worms treated with the extract showed a higher survival rate compared to the control group, indicating that chamomile provided additional protection against heat-induced stress. Additionally, the pharyngeal pumping rate significantly increased in the

treated group, suggesting that the chamomile extract may have positively modulated feeding behavior and energy metabolism in the nematodes. This study demonstrated that the extract of *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL), standardized in apigenin, exerts beneficial effects on lifespan, oxidative stress, thermal stress resistance, and feeding activity in *Caenorhabditis elegans*. A significant increase in the lifespan of treated nematodes was observed, with a maximum lifespan reaching 36 days compared to 24 days in the control group. The results suggest that the bioactive compounds present in chamomile, such as apigenin, may act on the modulation of antioxidant pathways, such as the Nrf2/SKN-1 and FOXO/DAF-16 signaling pathways, promoting cellular protection and contributing to the overall health of the organism. These findings indicate that chamomile may have therapeutic potential as an antioxidant and neuroprotective agent, with implications for promoting longevity and preventing neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease. However, further studies are needed to investigate the molecular pathways involved and confirm the applicability of these effects in more complex models, such as mammals.

KEYWORDS: *Matricaria chamomilla*; *Caenorhabditis elegans*; Apigenin; Neuroprotection; Alzheimer's; Aging.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 Capítulo I - Fundamentação teórica.....	14
1.1 Estresse Oxidativo e Seus Impactos no Envelhecimento.....	15
1.2 O Papel do Estresse Oxidativo e da β -amiloide na Doença de Alzheimer.....	17
1.3 Antioxidantes e mecanismos de defesa na Longevidade	20
1.4 Regulação genética da resposta antioxidante.....	22
1.5 Flavonoides como Potenciais Compostos Antienvelhecimento	25
1.6 <i>Matricaria Chamomila L.</i> (Camomila) e Seus Benefícios	27
1.7 Apigenina: Propriedades e potencial antienvelhecimento	32
1.8 <i>Caenorhabditis elegans</i> como Modelo no Estudo da Longevidade:	
Vantagens e Aplicações	35
1.9 <i>C. elegans</i> CL2355: Modelo Transgênico para Estudos de Longevidade e	
Doença de Alzheimer	36
1.10 Comparação entre <i>C. elegans</i> e modelos mamíferos	39
1.11 Referências	42
2 Objetivos	49
2.1 Objetivo geral.....	49
2.2 Objetivos específicos	49
3 Capítulo II - Manuscrito.....	50
4 Considerações finais	67

Capítulo I

1. Fundamentação teórica

Com o aumento da expectativa de vida, a longevidade virou um tema central de estudo. O envelhecimento está diretamente relacionado a modificações nas células que comprometem o bom funcionamento dos órgãos, aumentando a vulnerabilidade a doenças crônicas como Alzheimer, diabetes, Parkinson (Persson et al., 2024). Estudos mostram que viver por mais tempo, e com saúde, dependem de uma combinação vários fatores como: Ambiente, metabolismo e genética (Kumar & Kawade, 2023). Também são observadas estratégias como a restrição calórica, e elas tem mostrado um bom resultado no retardo do envelhecimento (Mikheev et al., 2023).

Quando falamos de envelhecimento, existem várias teorias que tentam explicar o processo, sendo as principais: Teoria da senescência celular, encurtamento dos telômeros, disfunção mitocondrial, inflamação crônica e dano oxidativo. Esses mecanismos podem se complementar e oferecer um direcionamento para estratégias que podem ser usadas para aumentar a qualidade de vida (Alpay, 2024., Di Micco et al., 2021., Baechle et al., 2023., Somasundaram et al., 2024).

A senescência celular é uma adaptação ao dano no DNA e ao estresse oxidativo. O encurtamento dos telômeros, estruturas que protegem as extremidades dos cromossomos, é um fator chave nesse processo. Quando os telômeros atingem um comprimento crítico, a célula entra em senescência, contribuindo para o envelhecimento. A telomerase, enzima responsável por adicionar sequências repetitivas de DNA aos telômeros e manter sua estabilidade, pode atrasar esse processo. Entretanto, seu uso terapêutico é limitado, uma vez que a ativação descontrolada da telomerase está associada à imortalização celular e ao risco aumentado de câncer (Di Micco et al., 2021).

A inflamação crônica de baixo grau acelera o envelhecimento ao contribuir para o declínio funcional dos tecidos e aumentar a incidência de doenças associadas à idade. Com o envelhecimento, o sistema imunológico se enfraquece, ativando continuamente mecanismos inflamatórios, o que eleva o risco de doenças autoimunes e neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (Baechle et al., 2023). Estratégias

terapêuticas e abordagens não farmacológicas, como alimentação anti-inflamatória e exercícios, podem ajudar a mitigar esses efeitos (Kirkland & Tchkonja, 2020).

A disfunção mitocondrial é uma característica central do envelhecimento e está diretamente associada à redução da produção de ATP, afetando tecidos de alta demanda energética como o cérebro. O acúmulo de mutações no DNA mitocondrial e o aumento das EROs contribuem para o estresse oxidativo, acelerando o envelhecimento e aumentando a vulnerabilidade a doenças como sarcopenia e neurodegenerativas (Bondy, 2024; San-Millán, 2023). A disfunção mitocondrial prejudica a memória e a cognição, particularmente no sistema nervoso central, e está associada ao declínio cognitivo em doenças como Alzheimer (Somasundaram et al., 2024).

1.1 Estresse Oxidativo e Seus Impactos no Envelhecimento

Entre as diversas teorias que buscam explicar o envelhecimento, a do estresse oxidativo tem se destacado por sua forte ligação com danos celulares e perda progressiva de funções. Esse tipo de estresse ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade do organismo de neutralizá-las. Com o tempo, esse descompasso favorece o acúmulo de lesões oxidativas, contribuindo para o surgimento de doenças associadas ao avanço da idade (Mandal, 2022).

Os Radicais livres são átomos ou moléculas instáveis, caracterizados pela presença de elétrons desemparelhados, o que os torna altamente reativos. As espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (RNS) podem surgir tanto por mecanismos internos quanto por fatores externos (Mandal, 2022). No organismo, esses compostos são produzidos naturalmente como subprodutos do metabolismo, especialmente durante o transporte de elétrons nas mitocôndrias, em reações enzimáticas e na resposta imune. No ambiente, sua formação é estimulada por agentes como radiação ultravioleta, poluição atmosférica, fumaça do cigarro e produtos químicos industriais (Chandimali, 2025).

As EROs são radicais livres que contêm oxigênio e participam de diversos processos fisiológicos e patológicos. Entre as principais EROs estão o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o radical peroxila ($RO_2^{\bullet}$), cada um com diferentes níveis

de reatividade e impacto biológico. O radical superóxido, gerado principalmente nas mitocôndrias, é considerado a principal molécula precursora dessas espécies. Embora sua reatividade seja relativamente baixa, ele pode ser transformado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) por meio da dismutação — uma reação que pode ocorrer espontaneamente ou ser catalisada pela enzima superóxido dismutase (SOD) (Juan, 2021).

O peróxido de hidrogênio, apesar de não ser um radical livre, desempenha papel central no equilíbrio redox celular por servir como intermediário na formação de espécies altamente reativas, como o radical hidroxila. Embora as EROs sejam importantes em funções como sinalização celular e regulação metabólica, seu acúmulo excessivo pode causar estresse oxidativo, danificando estruturas celulares e favorecendo o desenvolvimento de diversas doenças (Averill-Bates, 2023).

O radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) é a ERO mais reativa e agressiva, capaz de causar danos severos às células ao reagir indiscriminadamente com lipídios, proteínas e DNA. Por não contar com um sistema eficaz de eliminação, torna-se um dos principais agentes do estresse oxidativo e de suas consequências patológicas (Juan, 2021). Já as espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$), embora tenham funções fisiológicas importantes, podem gerar peroxinitrito (ONOO^-) ao reagir com o radical superóxido. Essa espécie altamente oxidante altera proteínas e a sinalização celular, contribuindo para a perda da homeostase e o desenvolvimento de doenças (Mukherjee, 2024).

Os radicais livres contribuem significativamente para o estresse oxidativo ao desencadear processos como a peroxidação lipídica e a oxidação de proteínas. Na peroxidação, atacam os ácidos graxos das membranas celulares, iniciando uma reação em cadeia que compromete sua estrutura e função, afetando a sinalização e levando à morte celular (Barrera, 2018). Já a oxidação de proteínas altera aminoácidos, forma ligações cruzadas e fragmenta cadeias peptídicas, prejudicando a função proteica e agravando a disfunção metabólica. Esses mecanismos, em conjunto, intensificam os danos celulares e estão ligados ao desenvolvimento de doenças degenerativas (Manoharan, 2023).

O estresse oxidativo também desempenha um papel fundamental na

neurodegeneração. O excesso de EROs contribui para o declínio neuronal progressivo, característico de doenças como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e doença de Huntington. Esse desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a defesa antioxidante do organismo compromete a função mitocondrial e altera o metabolismo energético, afetando diretamente a viabilidade das células nervosas (Singh, 2024). O ambiente oxidativo resultante favorece a neurotoxicidade, induz a morte celular e acelera a senescência neuronal, prejudicando funções cognitivas e motoras ao longo do tempo. Dessa forma, a deterioração neuronal associada ao estresse oxidativo é um dos mecanismos centrais na patogênese das doenças (Singh, 2024).

1.2 O Papel do Estresse Oxidativo e da β -amiloide na Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) representa a forma mais comum de demência em pessoas idosas e constitui um desafio crescente para os sistemas de saúde em todo o mundo. Trata-se de uma condição progressiva que compromete áreas específicas do cérebro, afetando principalmente a memória, a orientação e o comportamento. As alterações observadas nos pacientes refletem a degeneração de regiões como o hipocampo e o córtex cerebral, essenciais para o armazenamento e processamento de informações. Esses prejuízos resultam em dificuldades na comunicação, confusão espacial e mudanças na personalidade, interferindo de forma significativa na autonomia e na qualidade de vida dos indivíduos afetados (Nikolenko et al., 2022).

Os sintomas clínicos da DA geralmente começam de forma insidiosa, manifestando-se inicialmente por lapsos de memória recente. Com a progressão da doença, surgem dificuldades de linguagem, desorientação temporal e espacial, prejuízos no julgamento, alterações de comportamento, apatia e, em estágios mais avançados, incapacidade de realizar atividades básicas da vida diária. Esses sintomas impactam não apenas o paciente, mas também sua rede de apoio, especialmente familiares e cuidadores, que enfrentam elevada sobrecarga emocional e social (Nikolenko et al., 2022).

Uma das características patológicas da DA é o acúmulo de proteínas anormais, como a β -amiloide, formando placas extracelulares, e a proteína tau, que se organiza em emaranhados intracelulares. Esses depósitos prejudicam a comunicação entre os neurônios, ativam processos inflamatórios e, com o tempo, resultam na morte neuronal. A disfunção mitocondrial e a perturbação da homeostase celular também desempenham papéis cruciais na progressão da doença (Karapetyan et al., 2022).

No contexto da DA, o estresse oxidativo é um dos principais mecanismos que contribuem para a neurodegeneração. Neurônios são particularmente vulneráveis ao estresse oxidativo devido à alta demanda de oxigênio e à presença de ácidos graxos poli-insaturados nas membranas celulares, que são facilmente oxidadas. O acúmulo de EROs danifica as mitocôndrias, essenciais para a produção de energia celular, e prejudica a função normal das células. Isso resulta em disfunção neuronal, exacerba inflamações e agrava os danos causados pela deposição de β -amiloide, acelerando a progressão da DA (Nikolenko et al., 2022).

Além disso, o estresse oxidativo desencadeia a ativação de vias inflamatórias no cérebro, intensificando a toxicidade neuronal e favorecendo a perda de neurônios. O acúmulo prolongado de danos oxidativos nas células nervosas acelera a morte celular e compromete a plasticidade sináptica, um processo crucial para as funções cognitivas. Esse ciclo de dano celular e neuroinflamação é central no desenvolvimento e na progressão da Doença de Alzheimer (Cheignon et al., 2018).

A proteína β -amiloide está intimamente associada a esse processo, sendo um dos principais agentes patológicos na DA. A proteína β -amiloide é um peptídeo que se forma a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP), que fica presente na membrana dos neurônios. Essa clivagem pode acontecer de duas formas: pela via não amiloidogênica, que gera fragmentos solúveis e sem risco de agregação, ou pela via amiloidogênica, onde a ação da β - e da γ -secretase produz os peptídeos $A\beta$, principalmente $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$. Entre eles, o $A\beta_{42}$ é o mais propenso a se agregar, formando inicialmente pequenos oligômeros solúveis e, depois, as placas extracelulares típicas da doença de Alzheimer. Esses oligômeros se agrupam e formam placas de β -

amiloide, que se depositam em regiões do cérebro responsáveis pela memória, como o hipocampo e o córtex cerebral (Cheignon et al., 2018).

O acúmulo de β -amiloide interfere na comunicação neuronal e prejudica as sinapses, afetando a transmissão de sinais elétricos entre os neurônios. Esse processo de formação de placas ocorre ao longo de muitos anos, muito antes do surgimento dos sintomas clínicos da doença, tornando o diagnóstico precoce um grande desafio. O acúmulo de β -amiloide, portanto, é um dos principais fatores que contribuem para a neurodegeneração observada na DA (Tamagno et al., 2021).

Além de prejudicar as sinapses, as placas de β -amiloide provocam disfunção mitocondrial, afetando a produção de energia celular. Essa disfunção compromete a viabilidade neuronal, já que as células ficam sem a energia necessária para funções vitais. O acúmulo de β -amiloide também gera estresse oxidativo, promovendo a formação excessiva de EROs, que danificam as membranas celulares, proteínas e DNA, exacerbando a inflamação neuronal. As células gliais, que normalmente ajudam a limpar as proteínas danificadas, acabam sobrecarregadas com o acúmulo de β -amiloide, resultando em inflamação crônica e morte celular (Chen & Zhong, 2014).

Além disso, a β -amiloide interfere diretamente na plasticidade sináptica, que é essencial para a aprendizagem e a memória. As sinapses danificadas pelas placas de β -amiloide têm dificuldades em se comunicar, levando aos déficits cognitivos típicos da Doença de Alzheimer, como perda de memória e dificuldades de raciocínio. Portanto, a β -amiloide não é apenas um marcador característico da doença, mas um dos principais responsáveis pela neurodegeneração progressiva observada nos pacientes com Alzheimer (Tamagno et al., 2021).

Atualmente, os tratamentos convencionais para a DA não promovem a cura da doença, mas visam atenuar sintomas e retardar sua progressão. Entre as terapias disponíveis estão os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina e galantamina), que aumentam a disponibilidade de acetilcolina e melhoram a função cognitiva, e o antagonista do receptor NMDA, memantina, indicado para estágios moderados a graves. Além disso, recentemente surgiram terapias que visam reduzir o acúmulo de β -amiloide, como anticorpos monoclonais, embora seu uso ainda seja

limitado e alvo de debates quanto à eficácia e custo. Apesar dessas estratégias, a abordagem terapêutica continua sendo majoritariamente sintomática, reforçando a importância de pesquisas voltadas para novos alvos e alternativas complementares (Tamagno et al., 2021).

Diante dos danos causados pelos radicais livres, especialmente em doenças como Alzheimer, câncer e enfermidades cardiovasculares, manter o equilíbrio entre espécies reativas e mecanismos antioxidantes é essencial para preservar a saúde celular. O organismo conta com defesas internas, como enzimas antioxidantes, e também se beneficia de compostos obtidos pela alimentação. Esses antioxidantes ajudam a reduzir o estresse oxidativo, contribuindo para retardar processos degenerativos e preservar a função celular ao longo do envelhecimento. (Jomová *et al.*, 2023).

1.3 Antioxidantes e mecanismos de defesa na Longevidade

Os antioxidantes são substâncias capazes de neutralizar radicais livres, reduzindo o impacto do estresse oxidativo no organismo. Eles atuam protegendo biomoléculas essenciais, como DNA, proteínas e lipídios, prevenindo danos celulares e retardando processos degenerativos. Sua ação está diretamente associada à longevidade, uma vez que auxiliam na manutenção da integridade celular e na regulação de vias metabólicas envolvidas no envelhecimento (Hussaim *et al.*, 2024)

O sistema antioxidante celular pode ser dividido em dois grandes grupos: defesas enzimáticas e não enzimáticas. As enzimas antioxidantes desempenham um papel crucial na eliminação de radicais livres e seus intermediários, enquanto os sistemas não enzimáticos atuam como moléculas redutoras, regenerando antioxidantes e inibindo reações em cadeia (Jomová *et al.*, 2024)

As enzimas antioxidantes são essenciais na defesa celular contra o estresse oxidativo, neutralizando radicais livres e prevenindo danos às biomoléculas vitais. Entre as principais enzimas, destacam-se a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GPx), que atuam de forma coordenada para reduzir o impacto das EROs. A SOD converte o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio molecular, desempenhando um papel crucial na proteção celular, especialmente

no citoplasma e nas mitocôndrias (Zheng et al., 2023). A CAT, por sua vez, decompõe o H_2O_2 em água e oxigênio, prevenindo a formação de radicais hidroxila, que são altamente agressivos para as células (Anwar et al., 2024). Já a GPx utiliza a glutathione para reduzir hidroperóxidos, protegendo lipídios e ácidos nucleicos de danos (Averill-Bates, 2023).

Além dessas enzimas, outros sistemas antioxidantes como a glutathione redutase (GR), peroxirredoxinas (Prx), tioredoxina (Trx) e heme oxigenase-1 (HO-1) atuam na regeneração de antioxidantes e na manutenção do equilíbrio redox celular, colaborando para a proteção contra danos oxidativos. Esses sistemas enzimáticos são fundamentais não apenas para a defesa celular, mas também para o controle de processos fisiológicos e patológicos, como em doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios neurodegenerativos (Yan et al., 2018; Andreadou et al., 2021). A modulação desses mecanismos, seja por terapias farmacológicas ou suplementação, tem se mostrado promissora no tratamento de várias condições relacionadas ao estresse oxidativo (Lillo-Moya et al., 2022).

Os antioxidantes não enzimáticos, como a glutathione (GSH), a coenzima Q10 (CoQ10), as vitaminas C e E, além de polifenóis e carotenoides, exercem um papel fundamental na defesa contra o estresse oxidativo. Esses compostos neutralizam diretamente radicais livres e auxiliam na manutenção da homeostase redox celular, protegendo estruturas vitais como membranas, proteínas e DNA. Além de eliminarem espécies reativas de oxigênio (EROs), eles participam ativamente na regeneração de enzimas antioxidantes e na modulação de vias de sinalização que regulam inflamação, metabolismo energético e apoptose. Dessa forma, contribuem não apenas para a prevenção de danos celulares imediatos, mas também para o atraso no desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como câncer, enfermidades cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos. Por atuarem em diferentes frentes de proteção, os antioxidantes não enzimáticos representam um elo essencial entre os mecanismos de defesa celular e a manutenção da saúde e da longevidade (Lillo-Moya et al., 2022).

Além disso, a eficácia dos sistemas antioxidantes depende da regulação da expressão gênica desses mecanismos, controlada por fatores de transcrição como NRF2 e FOXO, que modulam a produção de enzimas antioxidantes, influenciando a resistência ao estresse, a inflamação, o metabolismo e a longevidade (Shakya et al., 2023).

1.4 Regulação genética da resposta antioxidante

Os antioxidantes, tanto os produzidos pelo organismo quanto os obtidos pela alimentação, têm papel essencial na proteção celular contra o estresse oxidativo. No entanto, essa defesa vai além da simples neutralização de radicais livres, envolvendo também mecanismos genéticos que regulam a expressão de genes antioxidantes. Fatores de transcrição e modificações epigenéticas atuam nesse processo, permitindo que a célula responda de forma adaptativa aos desequilíbrios redox (Shakya et al., 2023).

Entre os principais reguladores dessa resposta estão o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (NRF2), que é um fator de transcrição fundamental para a regulação da resposta antioxidante e homeostase redox celular. Em condições normais, o NRF2 encontra-se inativo no citoplasma, associado à proteína KEAP1 (Proteína 1 associada ao domínio ECH do tipo Kelch), que promove sua degradação via proteassoma, impedindo sua ativação excessiva (Shakya et al., 2023).

No entanto, quando a célula é exposta a estresse oxidativo ou compostos ativadores da via NRF2, a estrutura de KEAP1 sofre modificações conformacionais que impedem sua interação com o NRF2, permitindo que este se acumule e se transloque para o núcleo. No núcleo, NRF2 se liga a elementos de resposta antioxidante (AREs) no DNA, desencadeando a transcrição de genes envolvidos na defesa contra o estresse oxidativo e no metabolismo celular. Esse mecanismo permite que a célula regule sua capacidade antioxidante de acordo com o ambiente, promovendo proteção contra danos celulares e inflamação (McCord et al., 2023).

Entre esses genes, destacam-se GCLC e GCLM, envolvidos na síntese da glutathiona (GSH), um dos principais antioxidantes celulares. Outro gene relevante é o NQO1 (NAD(P)H quinona oxidoreductase 1), que desempenha um papel crucial na

detoxificação de quinonas tóxicas e na manutenção do equilíbrio redox celular (Liu et al., 2022).

Enzimas antioxidantes clássicas, como GPx, SOD e CAT, também são reguladas por NRF2, atuando na neutralização de radicais livres e peróxidos celulares. A ativação desses genes fortalece a capacidade antioxidante das células, protegendo-as contra agentes oxidantes externos e processos inflamatórios, sendo um dos mecanismos mais eficazes para garantir a sobrevivência celular sob condições de estresse oxidativo (Anwar et al., 2024).

A ativação da via NRF2 tem sido amplamente estudada no contexto de prevenção e tratamento de doenças crônicas, dada sua capacidade de regular genes envolvidos na resposta antioxidante, inflamação e metabolismo energético. No sistema nervoso, NRF2 desempenha um papel essencial na proteção contra doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, reduzindo o acúmulo de proteínas tóxicas e atenuando a inflamação neuronal (Karunatileke et al., 2021).

Além do NRF2, outro importante regulador da homeostase redox celular e da resposta ao estresse oxidativo é a família de fatores de transcrição FOXO. Esses fatores desempenham um papel crucial na regulação da expressão de genes antioxidantes, no controle da apoptose e na modulação do metabolismo energético. A família FOXO é composta por quatro isoformas principais em mamíferos: FOXO1, FOXO3, FOXO4 e FOXO6, cada uma com funções específicas, mas todas compartilhando a capacidade de responder a sinais de estresse celular e restrição de nutrientes. Quando ativados, os fatores FOXO promovem a expressão de enzimas antioxidantes como SOD, CAT e GPx, reduzindo os níveis de EROs e conferindo proteção contra o envelhecimento celular e doenças degenerativas. Assim como o NRF2, a ativação de FOXO é fundamental para garantir adaptação celular ao estresse oxidativo, prevenindo danos estruturais e promovendo a longevidade celular (Kim et al., 2022).

O funcionamento da via FOXO é regulado por diferentes estímulos ambientais e moleculares, sendo fortemente influenciado pela via da insulina/IGF-1. Em condições normais, a ativação da via de sinalização da insulina leva à fosforilação de FOXO pela proteína quinase Akt (PKB), resultando em sua exportação do núcleo para o citoplasma,

onde permanece inativo. No entanto, sob condições de estresse oxidativo, baixa disponibilidade de nutrientes ou restrição calórica, a fosforilação de FOXO é reduzida, permitindo sua translocação para o núcleo e ativação de genes antioxidantes e de reparo celular (Kim et al., 2022).

Além disso, FOXO3, uma das isoformas mais estudadas, tem sido associada à longevidade e proteção contra doenças relacionadas ao envelhecimento, pois regula a expressão de proteínas envolvidas na desintoxicação celular, metabolismo energético e resistência ao estresse. Dessa forma, a via FOXO desempenha um papel essencial na adaptação celular e na prevenção de doenças metabólicas, neurodegenerativas e cardiovasculares (Krafczyk & Klotz, 2022)

Além dos mecanismos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, compostos bioativos provenientes da dieta têm despertado crescente interesse por sua capacidade de atuar como moduladores funcionais da resposta celular ao estresse oxidativo.

Os polifenóis são compostos bioativos amplamente encontrados em alimentos vegetais, como frutas, vegetais, chás e vinho tinto, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Sua estrutura química, composta por anéis fenólicos, permite a neutralização de radicais livres, a ativação de enzimas antioxidantes e a modulação de vias de sinalização celular, como a via NRF2, que fortalece a resposta antioxidante e protege contra doenças cardiovasculares, câncer e neurodegeneração (Janigashvili et al., 2024). Além disso, os polifenóis regulam a inflamação ao inibir o NF- κ B e reduzir a expressão de citocinas inflamatórias, protegendo o sistema nervoso de doenças como Alzheimer e Parkinson (Jalouli et al., 2025).

Os flavonoides, um dos grupos mais importantes de polifenóis, compartilham muitas dessas propriedades e são conhecidos por sua potente ação antioxidante e anti-inflamatória. Como os polifenóis, eles desempenham um papel crucial na proteção contra o estresse oxidativo e na prevenção de doenças relacionadas à idade, mostrando um papel importante na modulação das respostas celulares ao estresse e inflamação (Khan et al., 2021).

1.5 Flavonoides como Potenciais Compostos Antienvelhecimento

Dentre os diversos grupos de polifenóis, os flavonoides se destacam por sua grande distribuição no reino vegetal e por seus efeitos protetores contra o rápido envelhecimento. Esses compostos tem uma estrutura química comum baseada em anéis fenólicos, mas apresentam diferentes subclassificações, como flavonas, flavonóis, isoflavonas, antocianinas, chalconas e flavanonas, cada uma com propriedades bioativas específicas como descrito na figura 1. Assim como outros polifenóis, os flavonoides atuam neutralizando radicais livres, modulando vias inflamatórias e regulando a expressão de genes antioxidantes, contribuindo para a manutenção da homeostase celular e prevenção de doenças associadas ao envelhecimento. No entanto, esses compostos apresentam mecanismos moleculares únicos, influenciando diretamente a sinalização celular, o metabolismo energético e a função mitocondrial, tornando-se alvos promissores na busca por estratégias nutricionais e terapêuticas que promovam longevidade e resistência ao estresse (Khan et al., 2021).

Estruturalmente, são caracterizados por um esqueleto de 15 carbonos, composto por dois anéis aromáticos (A e B) conectados por um anel pirânico heterocíclico (C), formando um núcleo de flavana. Essa estrutura fundamental permite que os flavonoides existam em diferentes formas, podendo estar na forma livre ou conjugada a açúcares, formando glicosídeos, o que afeta sua biodisponibilidade e metabolismo no organismo (Abhinav et al., 2023). Além disso, variações na quantidade e posição dos grupos hidroxila, metoxi e outros substituintes influenciam diretamente suas propriedades físico-químicas, afetando sua solubilidade, estabilidade e interação com biomoléculas, o que impacta suas atividades biológicas e aplicações terapêuticas (Tang et al., 2025).

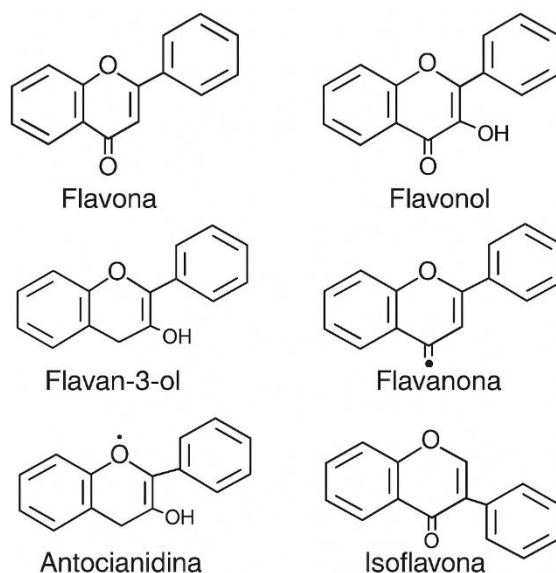


Figura 1 – Estruturas químicas das principais subclasses de flavonoides: flavonas, flavonóis, flavan-3-óis, flavanonas, isoflavonas e antocianidinas. As variações estruturais entre essas subclasses influenciam diretamente suas propriedades antioxidantes e bioativas.

Fonte: Adaptado de Narendra et al. (2024).

Flavonóis, como quercetina e kaempferol, são conhecidos por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e cardioprotetoras, presentes em frutas como maçãs e uvas, e vegetais como cebolas e brócolis (Khan et al., 2024). Flavanóis (ou flavan-3-óis), encontrados no chá verde, cacau e uvas, melhoram a função cardiovascular, reduzem a pressão arterial e protegem contra doenças neurodegenerativas (Arora et al., 2023). Flavonas, como luteolina e apigenina, possuem atividades anticancerígenas, antimicrobianas e neuroprotetoras, sendo presentes em ervas como camomila e aipo, e desempenham um papel importante na modulação da resposta inflamatória (Anees et al., 2024).

As flavanonas, como naringenina e hesperetina, presentes em frutas cítricas, têm propriedades antioxidantes e cardioprotetoras, além de contribuírem para a função gastrointestinal e a redução dos níveis de colesterol (Singh & Verma, 2025). Isoflavonas, como genisteína e daidzeína, derivadas da soja, são conhecidas por suas propriedades fitoestrogênicas e têm sido estudadas no contexto da menopausa, proteção cardiovascular e prevenção da osteoporose (Anees et al., 2024). Antocianinas, responsáveis pelas cores vibrantes de frutas e flores, possuem fortes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, protegendo contra doenças cardiovasculares e

neurodegenerativas, com destaque para as frutas vermelhas e uvas (Singh & Verma, 2025).

Os flavonoides atuam no organismo por meio de diferentes mecanismos moleculares, influenciando diretamente vias de sinalização celular, metabolismo energético e processos inflamatórios. De forma interessante, eles não apenas neutralizam radicais livres e evitam danos oxidativos, mas também exercem efeitos indiretos, como a regulação de genes envolvidos na manutenção da homeostase celular. Além disso, esses compostos modulam a atividade de enzimas antioxidantes e inflamatórias, favorecendo um ambiente celular mais estável e adaptado para enfrentar situações de estresse (Cao & Huang, 2024).

Os flavonoides desempenham um papel essencial na regulação celular ao modular vias de sinalização, metabolismo energético e resposta inflamatória. Essas moléculas interagem com AMPK/SIRT1, MAPK, PI3K/AKT e NF- κ B, promovendo biogênese mitocondrial, homeostase energética e proteção celular contra o estresse oxidativo (Nascimento et al., 2023). Além disso, ativam a via NRF2/HO-1, estimulando a produção de enzimas antioxidantes e reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para um ambiente celular mais equilibrado e resistente a danos metabólicos e inflamatórios (Yin et al., 2021; Liu et al., 2024).

No metabolismo mitocondrial, os flavonoides melhoram a produção de ATP, modulam a fusão e fissão mitocondrial e preservam o potencial da membrana mitocondrial, prevenindo a apoptose celular. Além disso, sua ação antioxidante neutraliza as EROs reduzindo o impacto do estresse oxidativo na disfunção mitocondrial e no envelhecimento celular (Kicinska & Jarmuszkiewicz, 2020). A capacidade dos flavonoides de modular a inflamação e o metabolismo energético os torna compostos promissores na prevenção de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e metabólicas (Zhong et al., 2022).

1.6 *Matricaria Chamomila* L. (Camomila) e Seus Benefícios

Diante dos efeitos protetores dos flavonoides na longevidade e na resistência ao estresse oxidativo, torna-se relevante investigar fontes naturais ricas nesses compostos,

especialmente aquelas amplamente utilizadas tanto na medicina tradicional quanto na pesquisa científica. Nesse contexto, a *Matricaria Chamomila L.*, popularmente conhecida como camomila, destaca-se como uma planta medicinal de interesse, devido à sua abundância em flavonoides bioativos, como a apigenina, e outras substâncias com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras da resposta celular (Franco et al., 2020).

A camomila tem sido tradicionalmente utilizada para uma variedade de condições, e estudos recentes apontam seu potencial na promoção da longevidade e proteção celular contra o estresse oxidativo. Diante disso, é essencial compreender suas origens, composição química, aplicações e possíveis mecanismos envolvidos em sua ação antienvelhecimento, para melhor avaliar seu impacto na longevidade e seu potencial como agente terapêutico natural (Petrulova et al., 2020).

Matricaria chamomilla L., também conhecida como camomila-alemã, é uma planta herbácea anual da família Asteraceae amplamente reconhecida por suas propriedades medicinais, especialmente efeitos calmantes e anti-inflamatórios. Seu uso remonta às antigas civilizações do Mediterrâneo e do Oriente Próximo, como egípcios, gregos e romanos, que já a utilizavam em práticas terapêuticas tradicionais (Albrecht & Otto, 2019).

Na literatura científica, essa espécie é referida por dois nomes botânicos amplamente aceitos: *Matricaria chamomilla* L. e *Matricaria recutita* L. Apesar de serem nomes diferentes, eles se referem à mesma espécie, com as mesmas características e propriedades. A escolha entre um nome ou outro costuma variar de acordo com a região ou a publicação. Em geral, *Matricaria chamomilla* L. é mais usado em farmacopéias europeias, enquanto *Matricaria recutita* L. aparece mais em estudos botânicos e farmacológicos. Neste trabalho, será utilizado o nome *Matricaria chamomilla* L. para manter a padronização. (Singh et al., 2011).

Do ponto de vista botânico, trata-se de uma planta de ciclo anual, com raiz fina e fusiforme, caule ereto e ramificado, que pode atingir de 10 a 80 cm de altura. Suas folhas são finas, alongadas e apresentam divisão bipinada ou tripinada. As inflorescências, do tipo capítulo, são pedunculadas, isoladas e heterogêneas, medindo de 10 a 30 mm de

diâmetro. As flores centrais, amarelas e tubulosas, possuem de 1,5 a 2,5 mm de comprimento, com cinco dentes terminais, enquanto as flores periféricas, brancas, medem entre 6 e 11 mm e se dispõem de forma concêntrica ao redor do receptáculo, que é inicialmente plano, tornando-se cônico. O fruto é uma cipsela de coloração castanho-amarelada com três a cinco estrias pouco perceptíveis (El Mihyaoui et al., 2022).

Em termos ecológicos, a *M. chamomilla* demonstra boa adaptabilidade a diferentes tipos de solo, embora solos muito argilosos, encharcados ou pesados sejam desfavoráveis ao seu cultivo. A planta se desenvolve bem em temperaturas que variam entre 7 °C e 26 °C e prefere locais com boa exposição solar, especialmente em regiões com verões longos e quentes, que favorecem a produção de óleos essenciais (Akbar, 2019).

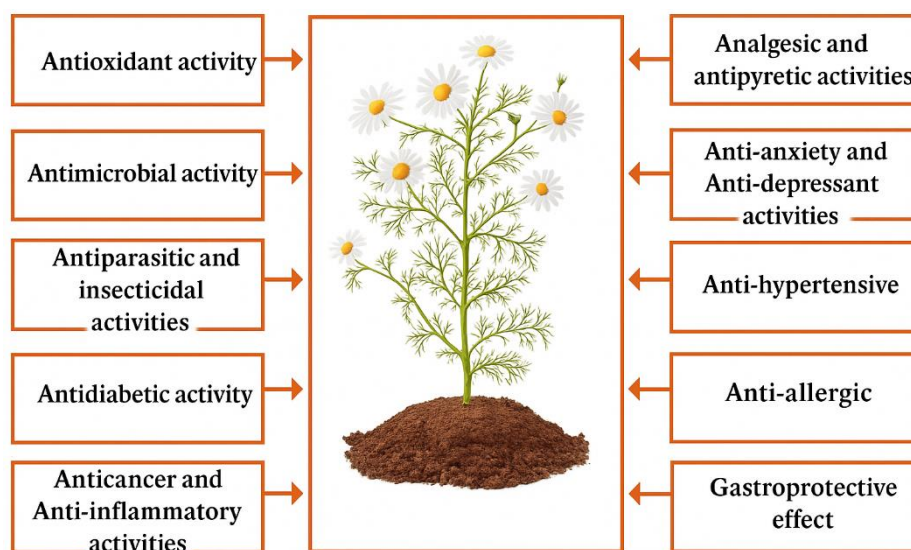


Figura 2 – Propriedades farmacológicas da *Matricaria chamomilla* L.

A imagem apresenta os principais efeitos biológicos e farmacológicos atribuídos à camomila (*Matricaria chamomilla* L.), incluindo atividades antioxidante, antimicrobiana, antiparasitária, antidiabética, anticancerígena e anti-inflamatória. Também são destacados seus efeitos analgésico, antipirético, ansiolítico, antidepressivo, anti-hipertensivo, anti-alérgico e gastroprotetor, os quais fundamentam seu uso tradicional e terapêutico na fitoterapia e na medicina integrativa.

Fonte: El Mihyaoui et al. (2022).

A ação terapêutica da *Matricaria chamomilla* L. está ligada à variedade de compostos presentes em sua composição, que atuam em conjunto em diferentes

processos do organismo. Essa planta medicinal é rica em substâncias com potencial farmacológico, como óleos essenciais, flavonoides, ácidos fenólicos, cumarinas, terpenoides e sesquiterpenos. A combinação desses compostos faz com que a camomila tenha propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, protetoras do sistema digestivo e da saúde celular (Rawat et al., 2022).

Entre os flavonoides mais representativos da *M. chamomilla*, destacam-se a apigenina, luteolina, quercetina e catequina, além de suas formas glicosiladas, como luteolina-7-O-glucosídeo e apigenina-7-O-glucosídeo. Esses compostos exercem potente ação antioxidante ao neutralizar EROs, além de modular vias inflamatórias por meio da inibição de enzimas como COX e LOX e da regulação de citocinas pró-inflamatórias. A apigenina, por exemplo, apresenta efeito neuroprotetor e ansiolítico. A luteolina, por sua vez, tem se destacado pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, reduzir o estresse oxidativo em tecidos neurais e atenuar processos neuroinflamatórios, sendo considerada promissora em estudos relacionados a doenças neurodegenerativas. Já a quercetina, amplamente descrita na literatura, apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias robustas, além de modular vias de sinalização associadas à apoptose e à sobrevivência celular, o que contribui para efeitos protetores em condições de estresse oxidativo crônico e no envelhecimento (El Mihaoui et al., 2022).

A presença de ácidos fenólicos, como os derivados do ácido cafeico e ácido ferúlico, complementa o perfil antioxidante da planta, atuando na proteção das membranas celulares contra a peroxidação lipídica. Além disso, cumarinas como a umbeliferona e escopoletina, bem como sesquiterpenos e poliacetilenos, estão envolvidos em efeitos vasodilatadores, cicatrizantes, imunomoduladores e hepatoprotetores, ampliando ainda mais o espectro terapêutico da camomila (Melnyk et al., 2024).

Estudos demonstraram que os extratos da planta possuem atividade antioxidante significativa, essencial para combater o estresse oxidativo envolvido no envelhecimento e no desenvolvimento de doenças crônicas (Sarma et al., 2023). Também foram relatadas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias atribuídas aos óleos essenciais e

flavonoides, assim como efeitos antimicrobianos contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos, o que evidencia seu potencial como agente fitoterápico e conservante natural (Mihyaoui et al., 2022).

Contudo, é importante considerar que a composição fitoquímica da camomila pode variar significativamente de acordo com fatores como origem geográfica, condições de cultivo, método de extração e estágio de colheita, o que influencia diretamente sua atividade biológica. Em concentrações elevadas, alguns extratos da planta podem apresentar efeitos citotóxicos, evidenciando a necessidade de padronização e controle de qualidade nos preparos terapêuticos (Catani et al., 2021).

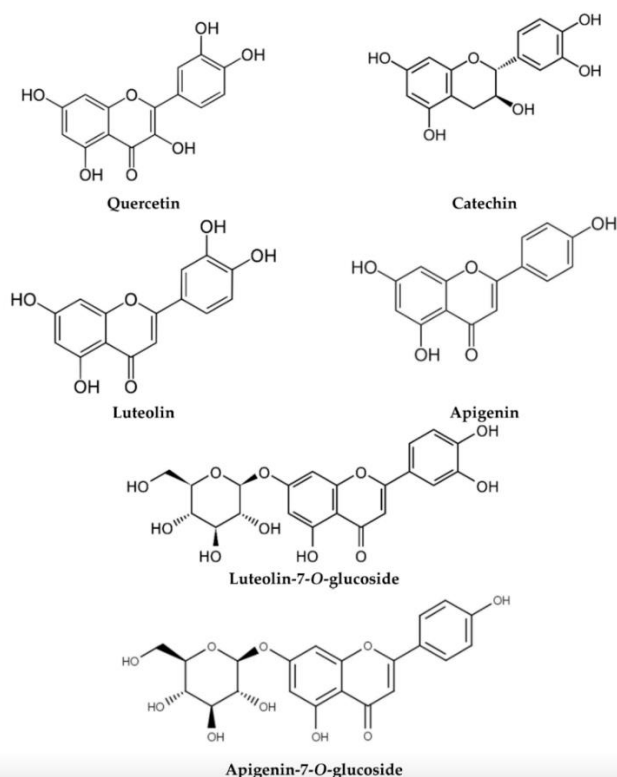


Figura 3 – Estruturas químicas de flavonoides majoritários presentes em *Matricaria chamomilla* L.

A imagem apresenta compostos do tipo aglicona, como quercetina, catequina, luteolina e apigenina, além de seus derivados glicosilados, como luteolin-7-O-glucosídeo e apigenin-7-O-glucosídeo. Esses flavonoides são associados às atividades antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora da planta, sendo amplamente estudados pelo seu potencial terapêutico.

Fonte: Adaptado de El Mihyaoui et al. (2022).

Estudos comprovam que o extrato de camomila possui significativa capacidade antioxidante, neutralizando radicais livres como o DPPH e reduzindo a peroxidação lipídica, ajudando a preservar a integridade celular. Compostos como apigenina e luteolina são os principais responsáveis por essa atividade (Sah et al., 2022; Mihyaoui et al., 2022).

Além de sua ação antioxidante, a camomila também traz benefícios para a pele, que é um dos órgãos mais afetados pelo envelhecimento causado por fatores externos. O uso de extratos da planta em cosméticos ajuda a melhorar a hidratação da pele e a reduzir a perda de água pela camada mais externa, fortalecendo sua função de barreira (Nóbrega et al., 2013). Compostos como o α -bisabolol e a apigenina têm efeito anti-inflamatório e calmante, ajudando a controlar inflamações e a diminuir sinais de irritação, comuns no envelhecimento da pele (Sah et al., 2022).

Além disso, a camomila é amplamente utilizada em cosméticos para proteger a pele dos danos causados pela radiação UV e atenuar os sinais de envelhecimento. Estratégias como o encapsulamento de extratos aumentam sua estabilidade e eficácia, melhorando a absorção e prolongando seus efeitos benéficos (Mihyaoui et al., 2022).

Dentre os diversos constituintes bioativos presentes na *Matricaria chamomilla*, a apigenina tem ganhado destaque na literatura científica como um dos principais responsáveis pelos efeitos antienvelhecimento atribuídos à planta. A seguir, será abordado o papel específico desse flavonoide nas vias moleculares associadas à longevidade e proteção celular.

1.7 Apigenina: Propriedades e potencial antienvelhecimento

A apigenina é um flavonoide natural da subclasse das flavonas, amplamente presente em diversas plantas alimentícias e medicinais, como camomila, salsa, aipo e laranja, geralmente encontrada na forma de glicosídeos. Seu nome químico é 4',5,7-trihidroxiflavona, e sua fórmula molecular é $C_{15}H_{10}O_5$, apresentando uma estrutura típica do núcleo flavonoide C6-C3-C6, com três grupos hidroxila que contribuem para sua atividade biológica como mostrado na figura 4. Reconhecida por sua versatilidade

terapêutica, a apigenina tem despertado crescente interesse científico devido aos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anticarcinogênicos, que se destacam em modelos experimentais e pré-clínicos. Sua distribuição ampla e presença em alimentos comuns facilitam sua incorporação na dieta, sugerindo também um papel potencial como composto nutracêutico na prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo e envelhecimento celular (Salehi et al., 2019).

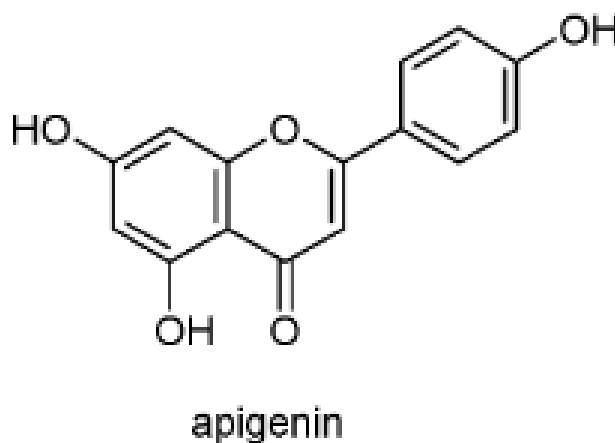


Figura 4 – Estrutura química da apigenina.

Representação da apigenina (4',5,7-trihidroxi-flavona), um flavonoide pertencente à classe das flavonas, caracterizado pela presença de três grupos hidroxila nos anéis fenólicos. Essa configuração estrutural está relacionada às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, amplamente investigadas em estudos farmacológicos.

Fonte: Adaptado de Salehi et al. (2019).

Esse flavonoide que vem ganhando destaque na literatura científica por sua atuação em vários processos do organismo. Ela tem sido associada à redução de inflamações, ao combate ao estresse oxidativo, à proteção das células contra o envelhecimento e à prevenção de doenças crônicas, como o câncer. Esses efeitos estão ligados à sua capacidade de influenciar vias de sinalização dentro das células e de regular genes que controlam tanto a proteção celular quanto a morte programada das células (Adhikari & Saha, 2024).

Do ponto de vista antioxidante, a apigenina apresenta uma estrutura química com múltiplos grupos hidroxila, os quais favorecem a doação de elétrons e a estabilização de EROs. Essa característica permite que o composto atue como sequestrante direto de

radicais livres, prevenindo a oxidação de biomoléculas essenciais, como DNA, lipídios e proteínas — eventos intimamente ligados ao envelhecimento celular e à progressão de doenças degenerativas (Adhikari & Saha, 2024).

Além da neutralização direta de radicais, a apigenina também ativa mecanismos endógenos de defesa antioxidante. Evidências mostram que o composto estimula a expressão de enzimas como SOD, CAT, GPx e enzimas de fase II, como a NQO1 e a glutathione-S-transferase. Essa indução ocorre principalmente pela ativação da via de sinalização do fator de transcrição Nrf2, que, ao ser liberado do complexo com Keap1 em situações de estresse, transloca-se para o núcleo e induz a expressão de genes antioxidantes via AREs. Tal propriedade posiciona a apigenina como um agente nutracêutico promissor na prevenção e controle de doenças associadas ao estresse oxidativo, incluindo enfermidades cardiovasculares, neurodegenerativas e metabólicas, além de seu potencial na promoção da longevidade (Adhikari & Saha, 2024).

Além disso, a apigenina apresenta ação anti-inflamatória significativa, inibindo enzimas pró-inflamatórias como a ciclooxigenase (COX-2) e a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), além de suprimir a expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Esse efeito é amplamente associado à inibição da via de sinalização do fator de transcrição NF- κ B, responsável por controlar a resposta inflamatória em diversos tecidos (Mushtaq et al., 2023).

A apigenina tem se mostrado um composto promissor na proteção do sistema nervoso contra os danos induzidos pelo estresse oxidativo e processos inflamatórios, especialmente em doenças neurodegenerativas como Alzheimer (DA) e Parkinson (DP). Seu efeito antioxidante está relacionado tanto à eliminação direta de EROs quanto à regulação positiva de mecanismos celulares de defesa, como o aumento da glutathione e das enzimas SOD e GPx. Além disso, a apigenina é capaz de modular vias de sinalização envolvidas na inflamação, como NF- κ B e TLR4, reduzindo a produção de TNF- α e IL-6. Estudos in vivo também demonstram sua capacidade de preservar a morfologia neuronal, reduzir a apoptose mediada por mitocôndrias e regular positivamente vias neurotróficas, como ERK/CREB/BDNF, contribuindo para a proteção e regeneração neuronal (Zhao et al., 2019).

Além de seus efeitos antioxidantes, a apigenina também atua regulando a ativação da microglia, que são células do sistema nervoso envolvidas nas respostas inflamatórias. Em testes, ela conseguiu reduzir a presença de proteínas inflamatórias como o CD68 e diminuir a multiplicação dessas células quando estimuladas por substâncias inflamatórias como IL-1 e LPS (Dourado et al., 2020). Essa ação ajudou a aumentar a produção do BDNF, uma proteína essencial para a proteção, crescimento e comunicação entre os neurônios. Em estudos com células, a apigenina também reduziu a morte celular causada por toxinas (como o MPP+), melhorou a energia das mitocôndrias e diminuiu a liberação de enzimas ligadas ao dano celular. Já em modelos animais com Parkinson induzido por substâncias como rotenona e MPTP, a apigenina melhorou a movimentação dos animais, reduziu inflamações no cérebro e a formação de proteínas tóxicas, além de estimular proteínas ligadas à função da dopamina, como a tirosina hidroxilase (TH) e os receptores D2 (Patil et al., 2014).

1.8 *Caenorhabditis elegans* como Modelo no Estudo da Longevidade: Vantagens e Aplicações

Diante da crescente valorização dos compostos naturais com propriedades antioxidantes e antienvelhecimento, como a apigenina presente na *Matricaria chamomilla* L., torna-se fundamental validar seus efeitos por meio de modelos experimentais adequados. Entre os organismos mais utilizados nesse tipo de investigação, *C. elegans* destaca-se como uma ferramenta poderosa no estudo da longevidade e dos mecanismos moleculares associados ao envelhecimento. Por sua simplicidade, ciclo de vida curto, bem como elevada conservação genética com mamíferos, esse nematoide tem sido amplamente adotado em pesquisas biomédicas. A seguir, serão abordadas suas principais características biológicas, vantagens e limitações como modelo experimental, além das vias celulares que regulam a longevidade e sua resposta ao estresse oxidativo (Baugh & Hu, 2020).

O *Caenorhabditis elegans* é um nematoide de vida livre, não parasita, que habita ambientes úmidos no solo e se alimenta principalmente de microrganismos como bactérias. Seu uso como organismo modelo foi estabelecido por Sydney Brenner em 1965, devido a características que o tornam ideal para estudos em genética,

desenvolvimento, comportamento e envelhecimento (Brenner, 1974). Trata-se de um animal de pequeno porte, com cerca de 1 mm de comprimento na fase adulta, corpo transparente, ciclo de vida curto e facilidade de cultivo em laboratório com baixo custo, utilizando meios simples como ágar suplementado com *Escherichia coli* (OP50) como fonte de alimento (Caldero-Escudero & Romero-Sanz, 2024).

O ciclo de vida de *C. elegans* inicia-se com o estágio embrionário, que dura aproximadamente 16 horas a 20 °C. Após a eclosão, o organismo atravessa quatro estágios larvais sequenciais (L1 a L4), cada um separado por uma muda. Em condições ideais, como temperatura adequada e abundância de alimento, o ciclo completo do ovo ao adulto leva cerca de três dias (Porta-de-la-Riva et al., 2012). A maturação sexual ocorre logo após a fase L4, e o indivíduo entra na fase adulta, durante a qual os hermafroditas produzem descendentes por auto-fecundação por aproximadamente 2 a 4 dias. Um único hermafrodita pode gerar entre 300 e 350 descendentes, embora possa produzir mais se cruzado com um macho (Brenner, 1974). Após o período reprodutivo, o animal pode viver por mais 10 a 15 dias, totalizando uma expectativa de vida de aproximadamente 20 a 25 dias.

Um aspecto adaptativo importante é o estágio alternativo denominado *dauer*, que ocorre em resposta a condições ambientais adversas, como escassez de alimento, superpopulação ou alta temperatura. Nesse estado de diapausa, o desenvolvimento é interrompido, permitindo que o animal sobreviva por longos períodos até que o ambiente se torne novamente favorável (Baugh & Hu, 2020). Esse mecanismo de adaptação é relevante para estudos sobre estresse celular e longevidade.

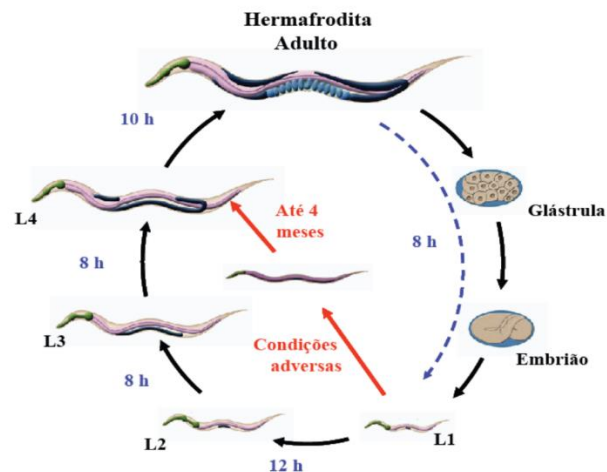


Figura 5 - A imagem ilustra as principais fases do ciclo de vida de *C. elegans*, incluindo os estágios embrionário, larval (L1–L4) e adultos. O modelo apresenta um desenvolvimento rápido, com ciclo completo em aproximadamente 3 dias a 20 °C, sendo amplamente utilizado em pesquisas sobre envelhecimento, genética e biologia do desenvolvimento.

Fonte: Worm Atlas.

O *C. elegans* é um modelo experimental valioso para o estudo do envelhecimento devido às suas características biológicas e genéticas, como um genoma sequenciado com homologia significativa aos genes humanos, especialmente os relacionados à longevidade e doenças crônicas. Seu ciclo de vida curto, corpo transparente e desenvolvimento celular previsível permitem a visualização em tempo real dos processos celulares, facilitando experimentos em larga escala (Torres et al., 2022).

Além disso, sua facilidade de cultivo e manipulação genética, aliada à sensibilidade a compostos químicos, torna-o ideal para investigações em áreas como metabolismo, neurociência e envelhecimento celular. O *C. elegans* também permite intervenções genéticas precisas, identificando alvos moleculares relevantes para humanos, e apresenta biomarcadores fisiológicos associados ao envelhecimento, como redução da motilidade e alterações na resposta imunológica, proporcionando um monitoramento eficaz do envelhecimento in vivo (Son et al., 2019).

1.9 *C. elegans* CL2355: Modelo Transgênico para Estudos de Longevidade e Doença de Alzheimer

Além das características gerais que fazem de *C. elegans* um modelo robusto para estudos sobre envelhecimento, algumas cepas transgênicas oferecem vantagens

específicas para investigar mecanismos moleculares associados à longevidade. Dentre as diversas cepas disponíveis de *C. elegans*, a CL2355 tem se mostrado particularmente útil em estudos voltados para envelhecimento e processos neurodegenerativos (Rani et al., 2023).

A escolha de *C. elegans* como organismo modelo para estes estudos não é apenas pela sua simplicidade e facilidade de manipulação genética, mas também pela estreita homologia de seus processos biológicos com os humanos. A cepa CL2355, que expressa a proteína β -amiloide (A β 1-42) em neurônios, é escolhida especificamente para estudar os efeitos dessa proteína no envelhecimento e nos processos neurodegenerativos, aspectos centrais desta pesquisa (Navarro-Hortal et al., 2022).

A β 1-42 é uma das proteínas-chave envolvidas na Doença de Alzheimer e, ao acumular-se em placas extracelulares, desencadeia uma série de respostas patológicas que incluem o aumento do estresse oxidativo e inflamação neuronal. O uso da cepa CL2355 permite uma investigação mais aprofundada desses processos, pois a expressão de A β 1-42 é induzida por temperatura, permitindo o controle experimental do acúmulo da proteína. Com isso, é possível estudar como o estresse oxidativo e o acúmulo de β -amiloide contribuem para a degeneração celular e para a perda de funções cognitivas, características da Doença de Alzheimer (Navarro-Hortal et al., 2022).

Além disso, a relação entre o estresse térmico, o estresse oxidativo e a longevidade é um dos principais focos deste estudo. O estresse térmico induz uma série de respostas celulares, incluindo a produção de proteínas de choque térmico e a ativação de vias de sinalização relacionadas à sobrevivência celular, que também estão interligadas com o estresse oxidativo. O modelo de *C. elegans* permite, de maneira única, estudar essas interações em tempo real, devido à sua transparência e à facilidade de manipulação genética. O bombeamento faríngeo, que é um reflexo motor em *C. elegans*, é utilizado como um indicador sensível da saúde do organismo, refletindo o impacto de estressores externos, como o estresse térmico e o estresse oxidativo, na função neuronal e na longevidade (Van Assche et al., 2015).

Portanto, o estudo de *C. elegans* CL2355 permite uma compreensão abrangente de como os estressores ambientais, como o estresse térmico e o estresse oxidativo, interagem com as vias moleculares que regulam a longevidade. Além disso, *C. elegans* oferece uma plataforma eficaz para testar compostos bioativos, como a apigenina, presentes em plantas como a *Matricaria chamomilla* L., que têm potencial para modular esses processos (Van Assche et al., 2015).

1.10 Comparação entre *C. elegans* e modelos mamíferos (homologia genética e funcional)

Apesar de sua simplicidade anatômica, *C. elegans* compartilha uma notável homologia genética e funcional com organismos mais complexos, como os mamíferos. Estima-se que cerca de dois terços dos genes humanos possuem equivalentes no genoma do nematoide, incluindo aqueles envolvidos em processos essenciais como envelhecimento, metabolismo energético, apoptose e sinalização celular. Um dos exemplos mais estudados é a via de sinalização da insulina/IGF-1, altamente conservada entre as espécies e diretamente relacionada à regulação da longevidade e da homeostase metabólica. (Egan et al., 2022).

Além da homologia genética, a funcionalidade de muitos processos biológicos em *C. elegans* também reflete a de mamíferos. Por exemplo, seu sistema neuromuscular permite a avaliação da função motora com paralelos claros às análises de desempenho físico humano, sendo útil para investigar declínios musculares associados ao envelhecimento (Hughes & Szewczyk, 2023). As vias metabólicas do nematoide, particularmente as relacionadas ao armazenamento lipídico e à homeostase energética, também são reguladas por mecanismos semelhantes aos observados em humanos, o que justifica seu uso em pesquisas sobre obesidade e metabolismo (Hughes & Szewczyk, 2023).

O estudo da longevidade em *Caenorhabditis elegans* tem revelado uma rede complexa de vias de sinalização que regulam o metabolismo, o crescimento celular, a resposta ao estresse e a manutenção da homeostase celular, sendo fundamental para

entender os mecanismos moleculares subjacentes ao envelhecimento. Essas vias, como as de sinalização da insulina/IGF-1 (IIS), AMPK e TOR, são amplamente conservadas e compartilham importantes similaridades com as vias de regulação de longevidade observadas em organismos mais complexos, incluindo os seres humanos. Além disso, essas vias exercem influência direta sobre o envelhecimento, promovendo processos celulares essenciais, como autofagia e resposta antioxidante, que preservam a integridade celular ao longo do tempo (Deng et al., 2022).

A via IIS (Insulin/IGF-1 Signaling) é uma das mais conhecidas em *C. elegans* e tem papel central na regulação da longevidade. Ela começa quando peptídeos semelhantes à insulina ativam o receptor DAF-2, desencadeando uma cascata de sinalização que envolve proteínas como AGE-1 (PI3K), AKT-1, AKT-2 e SGK-1. Essa cascata mantém o fator de transcrição DAF-16 (da família FOXO) inativo no citoplasma. Em situações de estresse ou falta de nutrientes, a atividade da via diminui, permitindo que DAF-16 vá para o núcleo e ative genes ligados à defesa contra o estresse, reparo celular e aumento da longevidade. Estudos mostram que mutações em *daf-2*, que reduzem essa sinalização, podem prolongar significativamente a vida do nematoide (Kaushik et al., 2021).

Além da IIS, a via AMPK também tem grande importância na regulação da longevidade. Ela é ativada quando há queda nos níveis de ATP, funcionando como um sensor energético da célula. Quando ativa, a AMPK economiza energia ao reduzir processos que a consomem e, ao mesmo tempo, estimula mecanismos que produzem energia, como a autofagia e a oxidação de ácidos graxos. Essa ação favorece a manutenção celular e aumenta a resistência ao estresse, já que a AMPK se comunica com reguladores como DAF-16 e SKN-1 para ativar respostas antioxidantes (Chen et al., 2022).

Outra via relevante é a TOR (Target of Rapamycin), que integra sinais de nutrientes e crescimento. O complexo TORC1 promove o crescimento celular, mas ao mesmo tempo inibe a autofagia, processo essencial para a reciclagem de componentes celulares. Por isso, a superativação dessa via pode acelerar o envelhecimento, enquanto sua inibição tem sido associada ao aumento da longevidade em *C. elegans*, justamente por

favorecer a autofagia e manter o equilíbrio metabólico (Emans et al., 2022; Tsai et al., 2023).

A interligação entre os mecanismos de longevidade e a resposta ao estresse oxidativo em *C. elegans* é crucial para o entendimento da regulação do envelhecimento celular. Os fatores de transcrição DAF-16 e SKN-1 desempenham papéis essenciais nesse processo. O DAF-16, quando ativado, regula uma ampla gama de genes associados à longevidade e à defesa celular contra danos, incluindo os gerados pelo estresse oxidativo. De maneira similar, o SKN-1, homólogo ao Nrf2 em mamíferos, é um regulador central da resposta antioxidante e da detoxificação celular. Sob condições de estresse, como o estresse oxidativo, o SKN-1 é ativado e translocado para o núcleo, onde regula a expressão de genes de fase II, responsáveis pela neutralização EROs e pela proteção das células contra danos (Hu et al., 2017).

Além de sua função antioxidante, o SKN-1 também está envolvido na regulação da homeostase redox, no metabolismo lipídico e na proteostase, processos essenciais para a sobrevivência celular e a manutenção da saúde ao longo do envelhecimento. A ativação de SKN-1 tem sido associada à extensão da longevidade em *C. elegans*, sugerindo que ele desempenha um papel fundamental na promoção da resistência ao estresse e na redução do acúmulo de danos moleculares, mesmo na ausência de insultos oxidativos severos (Tullet et al., 2017).

A interação entre SKN-1/Nrf2 e DAF-16/FOXO reflete uma conservação evolutiva dos mecanismos de defesa celular e regulação da longevidade entre nematoides e mamíferos. Juntas, essas vias não apenas reforçam as defesas antioxidantes, mas também modula processos fundamentais como o metabolismo energético, a autofagia, a imunidade e o reparo celular — aspectos cruciais para a preservação da homeostase celular ao longo do envelhecimento (Li et al., 2024).

Considerando os mecanismos celulares que regulam a longevidade e a resposta ao estresse oxidativo em *Caenorhabditis elegans*, este trabalho propõe investigar os efeitos do extrato de *Matricaria chamomilla* L., com foco na apigenina, um flavonoide com propriedades antioxidantes já estudadas em diversos modelos biológicos. A apigenina é

capaz de ativar vias de sinalização chave, como DAF-16/FOXO e Nrf2/SKN-1, associadas à promoção da longevidade e à manutenção da homeostase redox.

A cepa transgênica *C. elegans* CL2355, que expressa a proteína β -amiloide (A β 1–42), é um modelo relevante para estudar os efeitos do estresse oxidativo e inflamação associados à Doença de Alzheimer. Este modelo permite avaliar como a apigenina pode modular a longevidade e a resistência ao estresse oxidativo, além de sua interação com a patologia neurodegenerativa.

A investigação proposta preencherá a lacuna existente na literatura sobre a ação da apigenina em *C. elegans*, oferecendo uma abordagem integrada para explorar seus efeitos antioxidantes e neuroprotetores, com potencial aplicação em estratégias para retardar o envelhecimento e prevenir doenças neurodegenerativas.

1.11 Referências

1. Abhinav, S., Pentu, N., & Rao, T. R. (2024). An updated review on flavonoids. *Pharma Innovation*. <https://doi.org/10.22271/tpi.2024.v13.i2a.25347>
1. Adhikari, T. B., & Saha, P. (2024). Mechanistic Insights of a Natural Bioactive Compound: Apigenin. *Pharmacognosy Research*, 16(3), 435–448.
2. Akbar, S. (2020). *Matricaria chamomilla* L. (Asteraceae/Compositae). In *Handbook of 200 Medicinal Plants* (pp. 1147-1159). Springer.
3. Alpay, M. (2024). Senescence Model Theories from In Vitro through In Vivo. *Duzce Medical Journal*, 26(S1), 95–99.
4. Albrecht, S., & Otto, L.-G. (2020). *Matricaria recutita* L.: True Chamomile (pp. 313–331). Springer.
5. Anees, N., Ghafoor, N., Sattar, Q., Siddiq, A., Khatoon, A., Ali, A., Hayat, M. F., & Eman, R. (2024). Unveiling the Defensive Role of Flavonoids: A Toxicant Countermeasure, 124–131. <https://doi.org/10.61748/zool.2024/16>
6. Andreadou, I., Efentakis, P., Frenis, K., Daiber, A., & Schulz, R. (2021). Thiol-based redox-active proteins as cardioprotective therapeutic agents in cardiovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*, 116(1), 1–32. <https://doi.org/10.1007/S00395-021-00885->

7. Anwar, S., Alrumaihi, F., Sarwar, T., Babiker, A. Y., Khan, A. A., Prabhu, S. V., & Rahmani, A. H. (2024). Exploring Therapeutic Potential of Catalase. *Biomolecules*, 14(6), 697. <https://doi.org/10.3390/biom14060697>
8. Arora, V., Sharma, N., Tarique, M., & Vyas, G. K. (2023). An Overview of Flavonoids. *Current Traditional Medicine*, 9(3). <https://doi.org/10.2174/2215083808666220321150234>
9. Averill-Bates, D. A. (2023). The antioxidant glutathione (Vol. 121, pp. 109–141). <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.09.002>
10. Baechle, J. J., Chen, N., Makhijani, P., Winer, S., Furman, D., & Winer, D. A. (2023). Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Molecular Metabolism*, 74, 101755.
11. Barrera, G., et al. (2018). Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants*, 7(8), 102.
12. Baugh, L. R., & Hu, P. J. (2020). Starvation Responses Throughout the *Caenorhabditis elegans* Life Cycle. *Genetics*, 216(4), 837–878.
13. Bondy, S. C. (2024). Mitochondrial Dysfunction as the Major Basis of Brain Aging. *Biomolecules*, 14. <https://doi.org/10.3390/biom14040402>
14. Brenner, S. (1974). The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 77(1), 71–94.
15. Cao, Y., & Huang, D. (2024). Anti-inflammation Mechanisms of Flavones: Acacetin vs Biochanin A. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c05060>
16. Caldero-Escudero, E., & Romero-Sanz, S. (2024). *Caenorhabditis elegans* como modelo animal de investigación científica. *Clínica*, 29, 67–69.
17. Catani, M. V., Rinaldi, F., Tullio, V., Gasperi, V., & Savini, I. (2021). Comparative Analysis of Phenolic Composition of Chamomile Extracts. *Int. J. Mol. Sci*, 22(19), 10601.
18. Chandimali, N., et al. (2025). Free radicals and their impact on health. *Cell Death Discovery*, 11(1), 19.
19. Cheignon, C., et al. (2018). Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*, 14, 450–464.
20. Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(2), 271–281.

21. Chen, C.-H., et al. (2022). The metabolite α -ketobutyrate increases health and life spans by activating AMPK. *bioRxiv*.
22. Christopher, D. L., Taft, A., Kapulkin, V., Duke, K., Kim, S., Fei, Q., Wood, D. E., & Sahagan, B. G. (2003). Gene expression analysis in a transgenic *C. elegans* Alzheimer's model. *Genome Research*, 13(4), 802–812.
23. Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., & d'Adda di Fagagna, F. (2021). Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(2), 75–95.
24. Deng, Y., Liu, H., Huang, Q., Tu, L.-W., Hu, L., Zheng, B., Sun, H.-Y., Lu, D., Guo, C., & Zhou, L. (2022). Mechanism of Longevity Extension of *C. elegans*. *Frontiers in Nutrition*, 9.
25. Dourado, N. S., et al. (2020). Neuroprotective Effects of Apigenin in Alzheimer's Disease Models. *Front. Aging Neurosci*, 12, 12.
26. Egan, B. M., Scharf, A., Pohl, F., & Kornfeld, K. (2022). Control of aging by the renin–angiotensin system. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
27. El Mihaoui, A., Esteves da Silva, J. C. G., Charfi, S., Candela Castillo, M. E., Lamarti, A., & Arnao, M. B. (2022). Chamomile (*M. chamomilla*): Phytochemistry and pharmacological uses. *Reproductive and Developmental Biology*, 12(4), 479.
28. Emans, S., Yerevanian, A., Ahsan, F. M., Zhou, Y., Cedillo, L., & Soukas, A. A. (2022). TORC2 modulates development via Hedgehog/Patched in *C. elegans*. *bioRxiv*.
29. Franco, E. P. D. de, et al. (2020). Enzyme-assisted modification of flavonoids from chamomile. *J. Enzyme Inhibition & Med. Chem*, 35(1), 42–49.
30. Galli, F. (2024). Vitamin E and oxidative stress. *Nutrients*, 16(5), 1182.
31. Hu, Q., D'Amora, D. R., MacNeil, L. T., Walhout, A. J. M., & Kubiseski, T. J. (2017). The Oxidative Stress Response in *C. elegans* Requires ELT-3 and SKN-1/Nrf2. *Genetics*, 206(4), 1909–1922.
32. Hughes, S., & Szewczyk, N. J. (2023). Using *C. elegans* to Explore Neuromuscular Function. Humana Press.
33. Jalouli, M., Rahman, Md. A., Biswas, P., et al. (2025). Natural antioxidant polyphenols and neurodegeneration. *Front. Pharmacol*, 16.

34. Janigashvili, G., et al. (2024). Effects and medical application of polyphenols. *Bioactive Compounds in Health and Disease*, 7(8), 375–385.
35. Jomová, K., et al. (2023). Reactive oxygen species and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol*, 97, 2499–2574.
36. Jomová, K., et al. (2024). Antioxidant defenses: enzymes and low-molecular-weight antioxidants. *Arch. Toxicol*.
37. Juan, C. A., et al. (2021). Chemistry of ROS revisited. *Int J Mol Sci*, 22(9), 4642.
38. Kaushik, N., et al. (2021). Transcriptome analysis of insulin signaling in *C. elegans*. *Int J Mol Sci*, 22(22), 12462.
39. Karapetyan, G., et al. (2022). Synergy of β -amyloid 1-42 and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Dental Science Reports*, 12(1).
40. Karunatileke, N. C., et al. (2021). Nrf2 is Partially Disordered. *Int J Mol Sci*, 22(14), 7434.
41. Khan, H., et al. (2021). Targeting epigenetics in cancer: flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61(10), 1616–1639.
42. Khan, M. S., et al. (2024). Flavonoids in combating oxidative stress. <https://doi.org/10.1002/9781394238071.ch3>
43. Kicinska, A., & Jarmuszkiewicz, W. (2020). Flavonoids and mitochondria. *Molecules*, 25(13), 3060.
44. Kim, M. E., Kim, D. H., & Lee, J. S. (2022). FoxO as therapeutic targets. *Int J Mol Sci*, 23(19), 11877.
45. Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2020). Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*, 288(5), 518–536.
46. Krafczyk, N., & Klotz, L. O. (2022). FOXO transcription factors in antioxidant defense. *IUBMB Life*, 74(1), 53–61.
47. Kumar, S., & Kawade, R. (2023). Healthy aging. *MGM Journal of Medical Sciences*, 10(2), 171–177.
48. Li, R., et al. (2024). Paeonol promotes longevity via DAF-16/FOXO and SKN-1/Nrf2. 173, 116368.
49. Lillo-Moya, J., et al. (2023). Modulation of antioxidant defenses. Elsevier BV.

50. Link, C. D., et al. (2003). Gene expression analysis in a transgenic Alzheimer model of *C. elegans*. *Genome Research*, 13(4), 802–812.
51. Liu, S., Pi, J., & Zhang, Q. (2022). KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway. *Redox Biology*, 54, 102389.
52. Liu, Y., et al. (2024). Flavonoids: Potential therapeutic agents for cardiovascular disease. *Heliyon*, 10(12), e32563.
53. Manoharan, R. R., et al. (2023). Free radicals induced protein adducts. *Biochim Biophys Acta*, 1867(5), 130324.
54. Mandal, M., et al. (2022). ROS and RNS in plants. *Advances in Redox Research*, 5, 100039.
55. McCord, J. M., Gao, B., & Hybertson, B. M. (2023). Nrf2 regulation. *Antioxidants*, 12(2), 366.
56. Melnyk, N., et al. (2024). Chamomile flowers in inflammatory skin disorders. *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego WUM*, 22(4), 59–73.
57. Mikheev, R. K., et al. (2023). Molecular and cellular mechanisms of ageing. *Problemy Endokrinologii*, 69(5), 45-54.
58. Mukherjee, D., et al. (2024). Reactive nitrogen species in plasma-activated water. *bioRxiv*.
59. Muscolo, A., et al. (2024). Oxidative stress: phytochemicals in diseases. *Int J Mol Sci*, 25(6), 3264.
60. Mushtaq, Z., et al. (2023). Therapeutical properties of apigenin. *Int J Food Properties*.
61. Narendra, P., et al. (2024). Flavonoids: nutraceuticals as medicinal agents. *Asian J Pharm Clin Res*, 17(6), 9–17.
62. Nascimento, O., et al. (2023). Flavonoids and mitochondrial biogenesis. *Concilium*, 23(11), 130–140.
63. Navarro-Hortal, M. D., et al. (2022). Natural Bioactive Products and Alzheimer's in *C. elegans*. *Diseases*, 10(2), 28.
64. Nikolenko, V. N., et al. (2022). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Nevrologiâ, Nejropsihiatriâ, Psihosomatika*, 14(4), 68–74.

65. Nóbrega, A. T., et al. (2013). Antioxidant activity of chamomile extract. *Rev Bras Farmacogn*, 10(2), 249–261.
66. Patil, S. P., et al. (2014). RETRACTED: Neuroprotective effects of apigenin and luteolin. *Neuropharmacology*, 86, 192–202.
67. Persson, P. B., Hillmeister, P., Buschmann, I., & Bondke Persson, A. B. (2024). Aging. *Acta Physiologica*, 240(9), e14192.
68. Petrulova, V., et al. (2020). Ethylene induction of antioxidants in chamomile. *Molecules*, 25(23), 5720.
69. Porta-de-la-Riva, M., et al. (2012). Basic *C. elegans* methods. *J Vis Exp*, 64.
70. Rani, N., et al. (2023). *C. elegans*: A transgenic model for neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 91, 102036.
71. Rawat, A., et al. (2022). Chemical composition of chamomile cultivars. *J Biologically Active Products from Nature*, 12(6), 488–506.
72. Rizzardi, R., et al. (2021). Coenzyme Q10 in oxidative stress. *Nutrients*, 13(5), 1455.
73. Rudehko, I., et al. (2023). Carotenoids in chronic diseases. *Nutrients*, 15(4), 888.
74. Sah, A., et al. (2022). Therapeutic applications of chamomile. *Pharmaceuticals*, 15(10), 1284.
75. Salehi, B., et al. (2019). Therapeutic potential of apigenin. *Int J Mol Sci*, 20(6), 1305.
76. San-Millán, I. (2023). Role of mitochondrial function in health. *Antioxidants*, 12(4), 782.
77. Sarma, N., et al. (2023). Chemical profile of cultivated chamomile. *J Essent Oil Bearing Plants*, 26(3), 745–760.
78. Shakya, A., et al. (2023). Anti-Ferroptotic Effects of Nrf2. *Molecules and Cells*, 46(3), 165–175.
79. Singh, O. P., et al. (2011). Chamomile overview. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 82–95.
80. Singh, S., & Verma, R. (2025). Therapeutic potential of flavonoids in cancer. *Curr Pharm Biotechnol*.
81. Son, H. G., et al. (2019). Age-dependent changes in *C. elegans*. *Aging Cell*, 18(2).

82. Somasundaram, I., et al. (2024). Mitochondrial dysfunction in age disorders. *Front Physiol*, 15.
83. Subhan, S., et al. (2024). Fundamentals of polyphenols. <https://doi.org/10.1002/9781394203932.ch1>
84. Superti, F., & Russo, R. (2024). Alpha-Lipoic Acid. *Antioxidants*, 13(10), 1228.
85. Tamagno, E., et al. (2021). Oxidative stress and β -amyloid in Alzheimer's. *Antioxidants*, 10(9), 1479.
86. Tang, S., et al. (2025). Structural insights and biological activities of flavonoids. *Food Frontiers*, 6(1), 218–247.
87. Torres, T., et al. (2022). Low-Cost Methods to Measure Lifespan in *C. elegans*. *J Vis Exp*, 183.
88. Tsai, Y.-T., et al. (2023). Rege-1 promotes survival via IIS and TOR pathways. *PLOS Genetics*, 19.
89. Tullet, J. M. A., et al. (2017). SKN-1/Nrf2 transcription factor in *C. elegans*. *Aging Cell*, 16(5), 1191–1194.
90. Van Assche, R., et al. (2015). Metabolic profiling in a transgenic Alzheimer model of *C. elegans*. *Metabolomics*, 11(2), 477–486.
91. Varma, V., et al. (2014). Vitamin C and oxidative stress in diabetes. *Natl J Med Res*, 4(2), 151–155.

II) Objetivos

II.I) Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do extrato seco de *Matricaria chamomilla* L., padronizado em apigenina, sobre a longevidade, os parâmetros de estresse oxidativo, a resistência ao estresse térmico e a atividade alimentar em *Caenorhabditis elegans* (cepa CL2355), com foco na modulação de vias moleculares associadas à saúde celular, envelhecimento e neurodegeneração.

II.II) Objetivos Específicos

- ✓ Determinar o impacto do extrato de *Matricaria chamomilla* L., padronizado em apigenina, na longevidade de *Caenorhabditis elegans* (cepa CL2355).
- ✓ Avaliar o efeito antioxidante do extrato de *Matricaria chamomilla* L. no controle do estresse oxidativo em *Caenorhabditis elegans*;
- ✓ Investigar a resistência dos nematoides ao estresse térmico após tratamento com o extrato, monitorando a sobrevivência em diferentes intervalos de tempo a 37°C.
- ✓ Analisar o efeito do extrato de *Matricaria chamomilla* L. sobre o comportamento alimentar de *Caenorhabditis elegans* por meio da taxa de bombeamento faríngeo, como indicativo da atividade alimentar e do metabolismo energético do nematoide.

3. Capítulo II

Manuscrito: Efeitos do Extrato de *Matricaria chamomilla* L. na Longevidade, Estresse Oxidativo, Estresse Térmico e Bombeamento Faríngeo em um modelo experimental da doença de Alzheimer utilizando *Caenorhabditis elegans*.

1. Introdução

Com o passar dos anos as pesquisas sobre longevidade tem se intensificado cada vez mais e o objetivo tem sido viver por mais tempo e com mais qualidade. Sabe-se que o processo de envelhecimento está diretamente ligado com a perda de funções em nosso organismo, que podem resultar de inflamações crônicas e estresse oxidativo, e isso favorece o aparecimento de doenças. Dentre todas as doenças crônicas que acometem a população idosa, uma que podemos destacar é a doença de Alzheimer (DA) (Nikolenko et al., 2022).

A DA está ligada ao acúmulo anormal do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), que se acumula em regiões ligadas à memória, prejudicando a comunicação entre neurônios, afetando mitocôndrias e promovendo a produção de EROs, o que aumenta os danos neuronais e acelera o avanço da doença (Cheignon et al., 2018).

Nesse contexto, substâncias naturais estão sendo estudadas por sua capacidade de ajudar a prevenir o envelhecimento das células. *Matricaria chamomilla* L., conhecida como camomila-alemã, é uma planta que as pessoas usam há muito tempo por suas propriedades calmantes, anti-inflamatórias e gastroprotetoras (Adhikari & Saha, 2024). Recentemente, também foi pesquisada por seus efeitos que combatem a oxidação, protegem o cérebro e ajudam a retardar o envelhecimento (El Mihyaoui et al., 2022). Sua eficácia está relacionada à presença de flavonoides, como a apigenina. Esses flavonoides ajudam a controlar enzimas que combatem danos às células, como SOD, CAT e GPx e atua em vias como Nrf2/ARE e NF- κ B, além de atravessar a barreira hematoencefálica, proteger neurônios e reduzir a morte mitocondrial (Dourado et al., 2020)

Diante disso, *Caenorhabditis elegans* se destaca como modelo experimental para estudos de longevidade e estresse oxidativo, por sua simplicidade, rápida geração e conservação de vias moleculares como DAF-16, SKN-1/Nrf2, AMPK e TOR. A cepa

transgênica CL2355 expressa A β 1-42 humana sob controle térmico, permitindo simular toxicidade neuronal semelhante à observada na DA (Berk, 2024).

As EROs reduzem a expectativa de vida de *C. elegans*, enquanto compostos naturais antioxidantes aumentam sua sobrevivência por meio da ativação de mecanismos de defesa celular, como observado com fitoquímicos do mirtilo e da laranja (Whang et al., 2018).

Com base nessas características, o *Caenorhabditis elegans* é um sistema muito bom e eficiente para estudar substâncias naturais que podem proteger o sistema nervoso. A aplicação de diferentes abordagens experimentais nesse modelo permite uma avaliação abrangente dos efeitos biológicos do extrato testado (Whang et al., 2018).

O teste de longevidade é utilizado por ser uma das formas mais confiáveis de avaliar até que ponto um organismo consegue lidar com os danos que se acumulam ao longo do tempo, manter o equilíbrio das funções celulares e viver por mais tempo (Makovec, 2022). Já a quantificação de EROs fornece uma medida direta da atividade antioxidante do extrato — especialmente relevante na cepa CL2355, na qual a expressão da proteína β -amiloide humana induz um ambiente de intenso estresse oxidativo (Rani et al; 2023).

O teste de resistência ao estresse térmico é importante para verificar como os nematoides reagem a situações ambientais extremas, como o calor. Ele ajuda a entender se o organismo consegue ativar mecanismos de defesa celular e manter seu metabolismo funcionando diante desses desafios. Por fim, a análise do bombeamento faríngeo se destaca por ser um indicador importante da saúde neuromuscular e da capacidade alimentar dos nematoides, já que costuma estar alterado em modelos com toxicidade causada pela β -amiloide. Juntos, esses testes nos mostram uma ideia mais completa sobre como o extrato de *Matricaria chamomilla* L. afeta a saúde e o envelhecimento de *C. elegans* (Shanmugam & Kapahi, 2024).

Assim, esta pesquisa sugere a avaliação dos efeitos do extrato seco de *Matricaria chamomilla* L., padronizado em 1,2% de apigenina, em relação a parâmetros fisiológicos de *C. elegans*, como longevidade, estresse oxidativo, resistência térmica e bombeamento

faríngeo. Acredita-se que o extrato contribua para a modulação das vias de defesa celular, proporcionando benefícios funcionais e neuroprotetores contra a toxicidade causada pela β -amiloide. Isso ajuda a entender o potencial antioxidante da camomila em modelos experimentais de doenças neurodegenerativas.

2) Materiais e Métodos

2.1) Modelo Experimental e Cepa Utilizada

A cepa CL2355 - [pCL45 (snb-1/A β 1-42/long 3'-UTR) + mtl- 2::GFP] utilizada nesse estudo foi cedida pelo professor Dr Félix Alexandre Antunes Soares do departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Foram mantidas a 16 °C em meio de crescimento de nematóide sólido NGM (NaCl 3 g/L; peptona 2,5 g/L; ágar bacteriológico 17 g/L; colesterol 1 mg; CaCl₂ 1 M; MgSO₄ 1 M e tampão KPO₄ 25 M). Para a manutenção da cultura, os nematódeos foram replicados uma vez por semana (Porta-de-la-Riva et al; 2012).

2.2) Sincronização, Tratamento e concentração do extrato

A sincronização das culturas de *Caenorhabditis elegans* foi realizada utilizando hermafroditas gravídicos, que foram expostos a uma solução de lise alcalina composta por NaClO (2%) e NaOH (0,25 M). Esse processo foi mantido por 12 a 14 horas, promovendo a liberação dos ovos. Após esse período, os ovos foram incubados por 16 horas a 20°C, resultando na eclosão das larvas. A partir desse processo, obteve-se uma população de vermes sincronizados na fase larval L1, prontos para os ensaios experimentais (Porta-de-la-Riva et al; 2012).

O tratamento consistiu na exposição dos nematoides ao extrato seco de *Matricaria chamomilla* L, padronizado em 1,2% de apigenina. O extrato utilizado neste estudo foi adquirido do Laboratório Florien Fitoativo (Varginha – MG), proveniente do lote interno 22H18-B020-095681, e apresentou-se como um pó fino de cor marrom-amarelada. O

método de extração envolveu o uso de etanol e água, tendo como parte utilizada as flores da planta. A concentração utilizada foi de 100 mg/ml preparada por diluição do extrato em água deionizada, seguida de homogeneização para garantir distribuição uniforme. O extrato foi aplicado diretamente nas placas NGM contendo os nematoides na fase L4 (Li et al; 2008).

Para o grupo controle, os nematoides foram expostos a tampão M9 (solução de NaCl 2,6 g/L, KH₂PO₄ 6 g/L, Na₂HPO₄ 1,5 g/L e MgSO₄ 1 g/L) sob as mesmas condições experimentais dos grupos tratados, sem a adição do extrato (Li et al; 2008).

2.3) Ensaio de Longevidade

Para a avaliação da longevidade, os nematoides sincronizados na fase L4 foram alocados em placas de ágar NGM contendo 5-fluoro-2'-desoxiuridina (FUDR) para evitar a reprodução, e tratados com o extrato de *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL). A cepa de *Escherichia coli* OP50 foi utilizada como fonte alimentar. O ensaio foi realizado em triplicata, com 30 vermes por grupo.

A contagem de sobrevivência foi realizada em dias alternados, até que todos os indivíduos fossem considerados mortos. Os nematoides que não respondiam a estímulo mecânico com o picker foram classificados como mortos, enquanto os que apresentavam qualquer movimento foram considerados vivos. Os dados foram utilizados para construção de curvas de sobrevivência e análise estatística (Gubert, 2022).

2.4) Quantificação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

A quantificação de EROs foi realizada utilizando a sonda fluorescente 2',7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H₂DCFDA), conforme protocolo adaptado de bonomo et al; (2014). Os vermes em L1 foram tratados com solução controle (solução tampão M9) ou com extrato de *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL) por 48 horas. Nematódeos na fase L4, foram submetidos à elevação da temperatura como agente estressor para indução da expressão do peptídeo β A. Tratados ou não, foram incubados com 0,5 mL de PBS contendo 50 μ M de H₂DCFDA pelo período de 4

horas. Após lavagem, aproximadamente 100 vermes foram transferidos para cada poço de uma placa de 96 poços. A intensidade da fluorescência foi posteriormente medida usando leitor de microplacas (Multi-Mode Microplate Reader, Filter Max F5 Molecular Devices, USA). O ensaio foi realizado em triplicata.

2.5) Teste de Estresse Térmico

Cerca de 60 vermes de cada grupo (tratados e controle) foram transferidos para duas novas placas contendo 30 vermes em cada e mantidos a 37°C em estufa. A sobrevivência foi verificada nos intervalos de 30 minutos, 2h, 4h e 6h usando microscópio, contabilizando vermes vivos e mortos. Os nematoides que não respondiam a capacidade de movimentação mediante a estímulo foram classificados como mortos, enquanto os que apresentavam qualquer movimento foram considerados vivos. O ensaio foi realizado em triplicata (bonomo et al; 2014)

2.6) Ensaio Comportamental Alimentar (Bombeamento Faríngeo)

A atividade alimentar dos nematoides foi avaliada por meio da contagem dos batimentos faríngeos, que refletem a taxa de bombeamento durante a alimentação. O ensaio foi conduzido em três tempos distintos, utilizando vermes da fase L4 previamente tratados com o extrato de *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL) ou Tampão M9 (grupo controle).

Foi realizado a contagem visual do número de batimentos faríngeos em intervalo de 10 segundos em vermes na fase L4 de cada grupo (tratados e controle). O ensaio foi realizado em três tempos independentes, contendo 30 vermes por tratamento e os resultados foram expressos como batimento/minuto, em triplicata. Esse protocolo foi realizado a temperatura à $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Gubert, 2022).

2.7) Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software GraphPad Prism (versão 8.0). A comparação entre dois grupos independentes foi feita por meio do teste t de

Student não pareado, com correção de Welch aplicada quando houve indício de variância desigual entre os grupos. A análise de sobrevida foi conduzida utilizando o teste de Log-rank (Mantel-Cox), com representação gráfica das curvas de Kaplan-Meier para comparação da longevidade entre grupos tratados e controle. Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (D.P.), e o nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

3) RESULTADOS

3.1) Ensaio de Longevidade

A curva de sobrevivência evidenciou que o tratamento com o extrato de *Matricaria chamomilla* L. promoveu um aumento significativo na longevidade dos nematoides em comparação ao grupo controle. Os animais tratados apresentaram uma sobrevida máxima de 36 dias, enquanto os do grupo controle sobreviveram por até 24 dias, conforme evidenciado na figura 6. A mediana de sobrevida foi de 28 dias no grupo tratado (Camomila) e 21 dias no grupo controle. (CL2355). A análise estatística pelo teste de Log-rank (Mantel-Cox) revelou uma diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0002$).

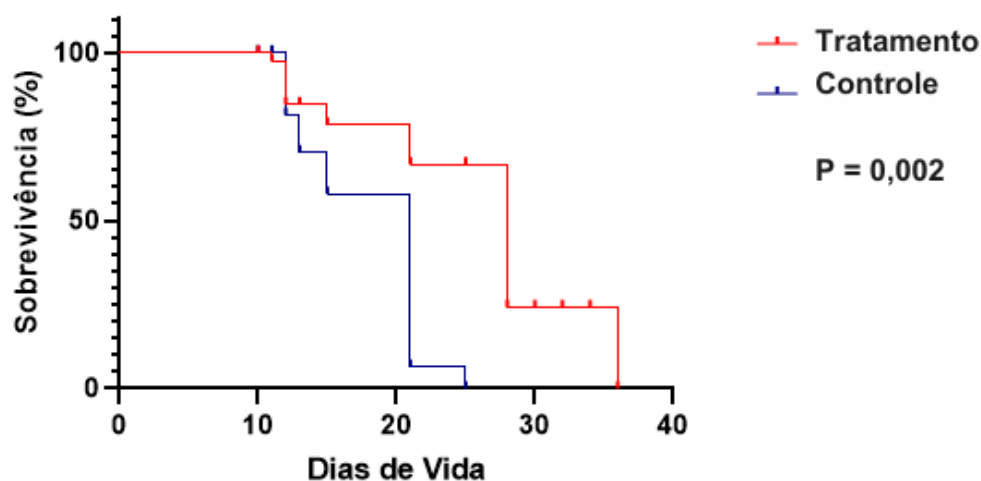


Figura 6. Curva de sobrevivência de *Caenorhabditis elegans* (CL2355) tratados extrato de *Matricaria chamomilla* L. ou controle (tratados com solução de controle de tampão M9). Os eventos de morte foram contabilizados em dias alternados ao longo do experimento. A análise estatística foi realizada pelo teste de Log-rank (Mantel-Cox)

3.2) Avaliação do Estresse Oxidativo Intracelular

A análise da fluorescência de espécies reativas de oxigênio (EROs) indicou que o tratamento com o extrato seco de *Matricaria chamomilla* L. reduziu significativamente os níveis de estresse oxidativo em *Caenorhabditis elegans*. Os nematoides tratados apresentaram uma média de fluorescência de 1.110.000 U.A., enquanto o grupo controle (CL2355) apresentou média de 1.200.000 U.A., refletindo uma redução absoluta de 90.000 unidades de fluorescência. (Figura 7).

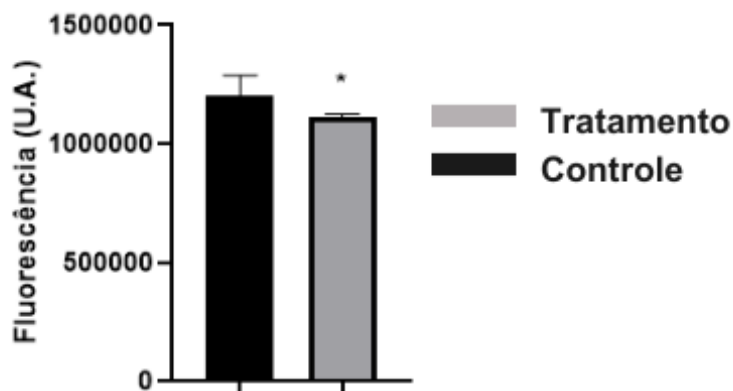


Figura 7 Níveis de fluorescência de EROs em *Caenorhabditis elegans* (CL2355), tratados com extrato de *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL). Os valores estão expressos em unidades arbitrárias de fluorescência (U.A.). O grupo tratado apresentou redução significativa na fluorescência em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$; teste t de Student). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão.

3.3) Teste de Estresse Térmico

Os resultados apresentados na Figura 8 mostram que os nematoides tratados com o extrato de *Matricaria chamomilla* L. exibiram uma taxa de sobrevivência significativamente maior durante a exposição ao estresse térmico em comparação ao grupo controle. A análise estatística pelo teste de Log-rank (Mantel-Cox) revelou uma diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0150$).

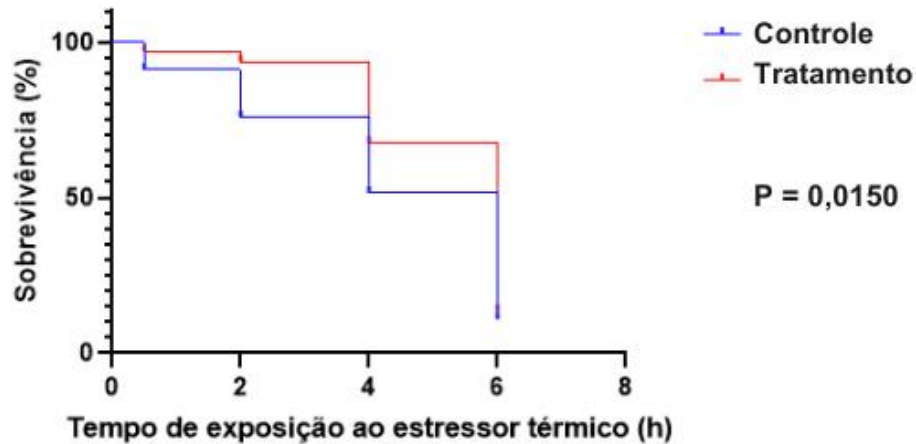


Figura 8. Curva de sobrevivência de *Caenorhabditis elegans* (CL2355) expostos ao estressor térmico (37 °C), comparando o grupo controle e o grupo tratado com extrato de *Matricaria chamomilla* L (100mg/ml). O tratamento promoveu aumento significativo na sobrevivência dos nematoides ao longo do período de 0, 2, 4 e 6 horas. $P = 0,0150$

3.4) Bombeamento Faríngeo

Os resultados do tratamento com o extrato de *Matricaria chamomilla* L. demonstraram um aumento na taxa de bombeamento faríngeo por minuto em comparação ao grupo controle, indicando um efeito positivo do extrato sobre a atividade alimentar de *C. Elegans*. Os vermes do grupo controle apresentaram uma média de 26,20 bombeamentos/min, enquanto os vermes tratados com camomila apresentaram uma média de 29,70 bombeamentos/min. A análise estatística pelo teste t não pareado revelou diferença significativa ($p = 0,0106$)

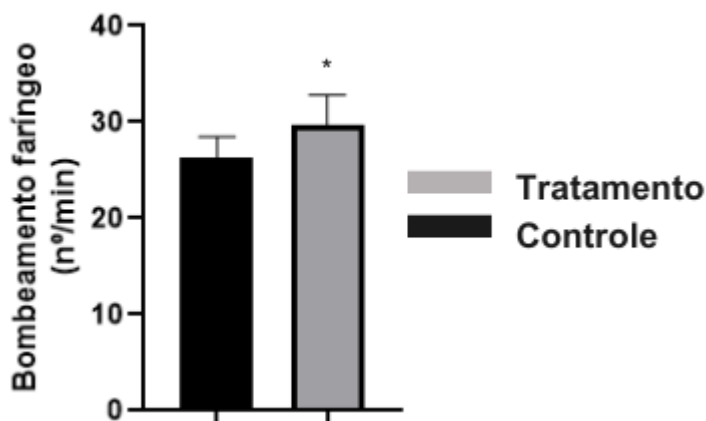


Figura 9. Bombeamento faríngeo em *Caenorhabditis elegans* (CL2355) após tratamento com extrato seco de *Matricaria chamomilla* L. (100 mg/mL). O grupo tratado apresentou aumento significativo no número de contrações faríngeas por minuto em comparação ao controle ($p = 0,0106$). Os vermes do grupo controle apresentaram uma média de 26,20 bombeamentos/min, enquanto os vermes tratados com camomila apresentaram uma média de 29,70 bombeamentos/min. Análise pelo teste t de Student não pareado com correção de Welch.

4) Discussão

Os achados desse estudo revelam que o extrato seco de *Matricaria chamomilla* L. (100mg/ml), padronizado em 1,2% de apigenina, exerceu efeitos fisiológicos positivos em *Caenorhabditis elegans* CL2355. De forma geral, os resultados mostraram que os nematódeos tratados viveram mais, apresentaram menor estresse oxidativo dentro das células, suportaram melhor o calor excessivo e ainda tiveram uma melhora clara na alimentação, com aumento na frequência de bombeamento faríngeo.

Pesquisas anteriores mostram que compostos fenólicos extraídos de plantas podem atuar de forma positiva em processos relacionados ao aumento da vida útil e ao estresse celular. Um exemplo é o estudo de Jiang et al. (2021), que mostrou que extratos de *Rhodiola* ajudaram os nematoides a viverem por mais tempo e a lidarem melhor com diferentes tipos de estresse do ambiente.

De forma semelhante, Wang, et al. (2018) observaram que o extrato de mirtilo ajudou os nematoides a se moverem melhor e viverem por mais tempo, além de estimular a atividade de genes ligados à proteção celular, como *daf-16*, *sod-3* e *cat-1*. Já Elkhedir et al. (2022) demonstraram que os glicosídeos de apigenina extraídos do *Capsicum*

frutescens também prolongaram a vida dos vermes e diminuíram os níveis de estresse oxidativo, ativando genes cruciais para a defesa contra o envelhecimento e o estresse.

Dentro desse cenário, os achados deste estudo reforçam o que já vem sendo apontado pela literatura e indicam que os compostos da camomila atuaram por diferentes caminhos para promover os efeitos positivos observados nos nematoides. O aumento na longevidade dos nematoides tratados, com tempo máximo de vida atingindo 36 dias em comparação aos 24 dias do grupo controle, indica que o extrato foi capaz de diminuir os danos moleculares associados ao envelhecimento. Essa ação é relevante considerando que a cepa CL2355 expressa a proteína humana β -amiloide, associada à patogênese da doença de Alzheimer, o que aumenta a importância translacional dos dados ao indicar possíveis efeitos neuroprotetores do extrato.

A avaliação dos níveis intracelulares de EROs mostrou uma diminuição considerável no grupo tratado ($p = 0,0355$), sugerindo uma redução na carga oxidativa. A fluorescência reduzida observada após a coloração com DCFH-DA indica que o extrato pode ter agido como um modulador da resposta redox celular, neutralizando radicais livres ou estimulando as vias de desintoxicação endógena.

Esses efeitos também foram registrados com diferentes antioxidantes naturais. Wang et al. (2018) relataram que o extrato de mirtilo diminuiu a concentração de EROs e aumentou a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). Xu et al. (2023) demonstraram que a curcumina reduziu o estresse oxidativo, mesmo em condições adversas, como altas temperaturas, além de promover a replicação do DNA mitocondrial.

Esses resultados complementam a ideia de que os compostos da camomila, em particular a apigenina, podem ativar mecanismos de defesa celular semelhantes aos desencadeados por outros antioxidantes naturais. Levando em conta o modelo empregado nesta pesquisa, que representa a proteína β -amiloide humana relacionada à doença de Alzheimer, a diminuição do estresse oxidativo pode estar relacionada a um efeito neuroprotetor indireto, contribuindo para a proteção contra danos neuronais causados por espécies reativas de oxigênio. Isso indica que o extrato de *Matricaria chamomilla* L. não só melhora a homeostase redox, como também pode ajudar a preservar a função em casos de neurodegeneração (Elkheldir et al;2022)

A análise de resistência ao estresse térmico mostrou que o extrato de *Matricaria chamomilla* L. teve um efeito protetor importante em *Caenorhabditis elegans* CL2355 exposto a temperaturas elevadas. Os nematoides tratados resistiram melhor ao calor durante as seis horas de teste, com uma diferença significativa nas curvas de sobrevivência em relação ao grupo controle (log-rank, $p = 0,0150$), sugerindo um efeito protetor relevante frente ao estresse térmico.

Achados semelhantes são descritos na literatura. Ayuda-Durán et al. (2019) observaram que a epicatequina aumentou a tolerância ao calor em *C. elegans*, por meio da modulação de genes da via IIS, como *daf-16*, *gst-4*, *hsp-16.2* e *hsp-70*. Da mesma forma, Feng et al. (2019) relataram que flavonoides extraídos de *Penthorum chinense* melhoraram a sobrevivência dos nematoides sob calor intenso em cerca de 17%, associando esse efeito ao aumento das enzimas antioxidantes SOD e catalase. Esses estudos sustentam a hipótese de que o extrato de camomila possa atuar de forma parecida, promovendo adaptações celulares e efeitos protetores diante de condições desfavoráveis.

Outro ponto importante é que o estresse térmico pode intensificar os danos causados pela proteína β -amiloide — expressa na cepa CL2355 (Feng et al 2019). Assim, os resultados sugerem que o extrato de *M. chamomilla* não apenas aumenta a tolerância ao calor, mas também pode ajudar a reduzir os efeitos neurotóxicos relacionados a esse modelo. Isso reforça o potencial da camomila como uma aliada tanto na proteção contra o envelhecimento quanto em estratégias naturais com ação neuroprotetora.

A análise do bombeamento faríngeo mostrou um aumento expressivo na taxa de contrações por minuto nos nematoides tratados com o extrato de *Matricaria chamomilla* L., quando comparados ao grupo controle ($p = 0,0106$). Esse tipo de resposta está alinhado com o que já se sabe sobre a regulação desse processo em *C. elegans*. O bombeamento faríngeo depende da integridade do sistema nervoso e da atuação coordenada de neurotransmissores, além do bom funcionamento dos neurônios motores e sensoriais envolvidos no reflexo alimentar. Quando há alterações nesses circuitos, como ocorre em condições neurodegenerativas, esse ritmo de contração tende a diminuir (Trojanowski et al., 2016).

De fato, Selvarathinam et al. (2023) observaram que mutações associadas a doenças como a paraplegia espástica hereditária e o Alzheimer afetam diretamente a taxa de bombeamento, tornando esse parâmetro um marcador sensível de disfunção neuromotora. Por isso, o aumento observado neste estudo pode indicar que o extrato de camomila atuou de forma protetora, preservando a função alimentar mesmo diante da toxicidade provocada pela expressão da proteína β -amiloide — característica da cepa CL2355 utilizada.

Esse teste é muito utilizado para investigar a ação de substâncias sobre o sistema nervoso dos intestinais dos vermes. Ele é visto como uma forma confiável e eficaz para detectar alterações comportamentais causadas por compostos bioativos (Shanmugam & Kapahi, 2023).

Com isso, os resultados reforçam a ideia de que a camomila pode ter um efeito protetor sobre o sistema nervoso. Os compostos presentes parecem atuar em vias de sinalização que ajudam a manter o bom funcionamento da alimentação e dos neurônios. Isso é importante porque, em modelos de doenças neurodegenerativas, uma das primeiras de declínio é justamente a atividade faríngea. (Shanmugam & Kapahi, 2023).

Diante dos resultados obtidos, é interessante observar os compostos da camomila que podem estar por trás desses efeitos positivos. Um dos principais é a apigenina, um flavonoide de maior concentração no extrato de *Matricaria chamomilla* L., que tem sido associado a ações antioxidantes, de proteção neuronal e aumento da longevidade (Adhikari & Saha 2024).

A apigenina é considerada o principal composto ativo presente no extrato de camomila. De acordo com Adhikari & Saha (2024), esse flavonoide atua de várias formas para proteger as células, tanto neutralizando diretamente os radicais livres quanto ativando genes relacionados à defesa antioxidante, principalmente por meio da via Nrf2/Keap1/ARE. Em estudos com *C. elegans*, observou-se que a apigenina estimula genes como *gst-4*, *gcs-1*, *sod-3* e *hsp-16.2*, além de influenciar o equilíbrio energético e a regulação da gordura corporal. Com base nisso, os resultados encontrados neste trabalho reforçam a ideia de que a apigenina tem um papel central nos efeitos positivos observados com o uso do extrato (Aranaz et al., 2020).

Em termos moleculares, os resultados observados — como maior tempo de vida, menor estresse oxidativo e melhora no padrão alimentar — indicam que pode ter havido ativação das vias de sinalização DAF-16/FOXO e SKN-1/Nrf2. Essas vias são bem conhecidas por participarem do controle do envelhecimento e das respostas ao estresse em *C. elegans* (Kaushik et al., 2021)

A via DAF-16, homóloga de FOXO em mamíferos, é ativada sob condições de estresse ou redução da via da insulina (IIS), promovendo a transcrição de genes de manutenção celular, como *ctl-1*, *sod-3* e *mtl-1* *elegans* (Kaushik et al., 2021)

Já a via SKN-1, que funciona de forma parecida ao fator Nrf2 nos mamíferos, é responsável por ativar genes ligados à desintoxicação e ao equilíbrio do estresse oxidativo, como *gst-4*, *nqo-1* e *gcs-1*. Pesquisas com apigenina mostraram que esse flavonoide consegue ativar essa via, ajudando o organismo a viver mais e a resistir melhor aos danos celulares (Elkhedir et al., 2022)

Dessa forma, é provável que o extrato de *Matricaria chamomilla* L., principalmente pela presença da apigenina, tenha ativado em conjunto essas vias de sinalização, gerando uma resposta eficaz contra os efeitos do envelhecimento e da toxicidade causada pela proteína β -amiloide. Como essas vias são semelhantes em diferentes espécies, os resultados reforçam a ideia de que a camomila pode ser uma alternativa natural promissora para prevenir doenças neurodegenerativas e outros problemas ligados ao avanço da idade (Adhikari & Saha, 2024).

Apesar dos resultados obtidos serem consistentes, é importante destacar que este estudo não analisou diretamente a expressão dos genes relacionados nem a localização celular dos fatores DAF-16 ou SKN-1. Para confirmar as hipóteses levantadas, futuras pesquisas poderão utilizar linhagens repórteres ou testes moleculares mais específicos, permitindo um entendimento mais aprofundado dos mecanismos de ação envolvidos.

Em conjunto, esses resultados indicam que o extrato de *Matricaria chamomilla* L., com sua composição rica em apigenina, não só aumentou a longevidade de *C. elegans*, mas também promoveu a saúde celular e a resistência ao estresse, possivelmente atenuando os efeitos da β -amiloide e melhorando a capacidade do organismo de

responder ao estresse térmico. Esses achados reforçam o potencial da camomila como um agente nutracêutico anti-envelhecimento e neuroprotetor, com implicações para estratégias de prevenção de doenças neurodegenerativas e promoção da longevidade.

Referências do manuscrito

1. Adhikari, T. B.; Saha, P. (2024). Mechanistic Insights of a Natural Bioactive Compound: Apigenin. *Pharmacognosy Research*, 16(3), 435–448.
2. Ayuda-Durán, B. et al. (2019). Epicatechin Modulates Stress-Resistance in *C. elegans* via Insulin/IGF-1 Signaling Pathway. *PLoS One*, 14(1), e0199483.
3. Berk, Ş. (2024). Insulin and IGF-1 Extend the Lifespan of *Caenorhabditis elegans* by Inhibiting Insulin/Insulin-Like Signaling and mTOR Signaling Pathways: *C. elegans*-Focused Cancer Research. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 729, 150347.
4. Bonomo, L. F. et al. (2014). Açai Modulates Oxidative Stress Resistance in *C. elegans*. *PLoS One*, 9(3).
5. Cheignon, C. et al. (2018). Oxidative Stress and the Amyloid Beta Peptide in Alzheimer's Disease. *Redox Biology*, 14, 450–464. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2017.10.014>.
6. Dourado, N. S., Souza, C. D. S., De Almeida, M. M. A., Bispo da Silva, A., Dos Santos, B. L., Silva, V. D. A., ... & Costa, S. L. (2020). Neuroimmunomodulatory and neuroprotective effects of the flavonoid apigenin in in vitro models of neuroinflammation associated with Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 119.
7. El Mihaoui, A. et al. (2022). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Phytochemistry, Pharmacology, and Clinical Applications. *Plants*, 11(9), 1203. <https://doi.org/10.3390/plants11091203>.
8. Elkhedir, A. E. et al. (2022). Green Pepper Apigenin Glycosides Increase Longevity and Stress Resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Nutrition Research*, 102, 23–34.

9. Feng, S. et al. (2015). Thermal Stress Resistance of *Panax notoginseng* Polysaccharides in *C. elegans*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 81, 188–194.
10. Feng, S. et al. (2019). Heat Stress Resistance Effect of Flavonoids from *Penthorum chinense* Pursh on *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacognosy Magazine*, 15(63), 514. https://doi.org/10.4103/PM.PM_500_18.
11. Gubert, Priscila (Org.). (2022). Guia para pesquisadores iniciantes em *Caenorhabditis elegans* [livro eletrônico]. Rio de Janeiro: Editora e-Publicar.
12. Jiang, Y. et al. (2021). *Rhodiola* Extracts Improve Stress Resistance and Extend Lifespan via Modulation of Aging-Related Pathways in *Caenorhabditis elegans*. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 1171–1179. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1954323>.
13. Kaushik, N. et al. (2021). Transcriptome Analysis of Insulin Signaling-Associated Transcription Factors in *C. elegans* Reveal Their Genome-Wide Target Genes Specificity and Complexity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22).
14. Li, J. et al. (2008). *C. elegans* HCF-1 Functions as a DAF-16 Regulator. *PLoS Biology*, 6(9), e233.
15. Makovec, A. (2022). Caloric restriction stress causes epigenetic effects evidenced by longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Bios*, 92(4), 159-163.
16. Nikolenko, V. N. et al. (2022). The Role of Oxidative Stress in the Development of Alzheimer's Disease. *Nevrologiâ, Nejropsihiatriâ, Psihosomatika*, 14(4), 68–74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-68-74>.
17. Porta-de-la-Riva, M. et al. (2012). Basic *Caenorhabditis elegans* Methods: Synchronization and Observation. *Journal of Visualized Experiments*, 64.
18. Rani, N. et al. (2023). *Caenorhabditis elegans*: A Transgenic Model for Studying Age-Associated Neurodegenerative Diseases. *Ageing Research Reviews*, 91, 102036. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102036>.
19. Selvarathinam, H. et al. (2024). Neurodegeneration-Related Genes Influence *C. elegans* Pharyngeal Activity. *MicroPublication Biology*. <https://doi.org/10.17912/micropub.biology.000897>.

20. Shanmugam, M. M.; Kapahi, P. (2024). Pharyngeal Pumping Assay for Quantifying Feeding Behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Bio-Protocol*, 14(1353). <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.5073>.
21. Wang, H. et al. (2018). Blueberry Extract Promotes Longevity and Stress Tolerance in *C. elegans*. *Food & Function*, 9(10), 5273–5282.
22. Xu, J., Du, P., Liu, X., Xu, X., Ge, Y., & Zhang, C. (2023). Curcumin supplementation increases longevity and antioxidant capacity in *Caenorhabditis elegans*. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1195490>.

4. Considerações finais

Em um cenário onde cresce o consumo de produtos industrializados e caros para melhorar a saúde, muitos dos quais inacessíveis para parte da população ou com efeitos colaterais, estudar alternativas naturais seguras e eficazes se torna cada vez mais necessário. A camomila (*Matricaria chamomilla* L.), planta muito conhecida popularmente, se destaca por seu uso tradicional e por conter compostos bioativos como a apigenina, que foi justamente o foco do presente estudo.

Aqui, foi possível observar que o extrato seco padronizado em apigenina teve efeitos positivos sobre a longevidade de *C. elegans*, além de reduzir o estresse oxidativo, aumentar a resistência ao calor e atuar de forma protetora frente aos danos da β -amiloide. Esses dados reforçam o potencial dessa planta como aliada na prevenção de processos relacionados ao envelhecimento e à neurodegeneração, especialmente por atuar em vias celulares de defesa antioxidante.

Embora a camomila seja mais conhecida pelo uso em forma de chá, neste trabalho foi utilizado um extrato seco padronizado, o que permite maior controle sobre a concentração dos compostos bioativos e, conseqüentemente, sobre os efeitos observados. Os resultados obtidos reforçam que plantas medicinais, quando avaliadas por meio de metodologias padronizadas e rigor científico, podem contribuir significativamente para a compreensão de seus potenciais benefícios à saúde. Este estudo contribui para entender melhor como a camomila age no organismo e serve de base para pesquisas futuras que queiram aprofundar esse tema. Em um tempo em que

muitas pessoas buscam opções mais naturais para cuidar da saúde, a camomila mostra que pode ir além do uso popular e se tornar uma aliada com base científica.

É importante destacar que os resultados deste estudo foram obtidos em um modelo experimental e não significam que a camomila possa substituir os tratamentos convencionais da Doença de Alzheimer. No entanto, os achados reforçam o potencial da camomila, especialmente de seu extrato seco padronizado em apigenina, como uma possível estratégia complementar de prevenção ou suporte. Perspectivas futuras incluem sua investigação na forma de nutracêuticos ou suplementos padronizados, que poderiam ser utilizados em conjunto com terapias convencionais, além de estudos sobre seu uso no formato popular de chá, considerando a ampla aceitação e segurança já reconhecida. Assim, a camomila não deve ser vista como substituta dos medicamentos atuais, mas como uma alternativa promissora a ser explorada cientificamente como coadjuvante no cuidado à saúde cerebral e na prevenção de doenças neurodegenerativas.