



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
AGÊNCIA DE INOVAÇÃO, EMPREENDEDORISMO,
PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E
INTERNACIONALIZAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO
ADULTO MESTRADO ACADÊMICO



ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DO ÓLEO
E DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DA SEMENTE DE
***Euterpe oleracea* Mart. EM LINHAGEM CELULAR DE**
CÂNCER GÁSTRICO

PABLO DE MATOS MONTEIRO

SÃO LUÍS
2025

PABLO DE MATOS MONTEIRO

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DO ÓLEO
E DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DA SEMENTE DE
Euterpe oleracea Mart. EM LINHAGEM CELULAR DE
CÂNCER GÁSTRICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: HPV e Câncer

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Geusa
Felipa de Barros Bezerra.

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Flavia
Castello Branco Vidal

Coorientador: Prof. Dr. Marcos
Antônio Custódio Neto da Silva

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza
de Andrade

**SÃO LUÍS
2025**

PABLO DE MATOS MONTEIRO

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DO ÓLEO E DO
EXTRATO HIDROALCÓOLICO DA SEMENTE DE *Euterpe oleracea*
Mart. EM LINHAGEM CELULAR DE CÂNCER GÁSTRICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto

A Banca examinadora da defesa da dissertação de mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: __/__/__.

Prof.^a Dr.^a Geusa Felipa de Barros Bezerra (Orientadora)
Doutora em Biotecnologia
Universidade Federal do Maranhão / PPGSAD

Prof.^a Dr.^a Flavia Castello Branco Vidal (Coorientadora)
Doutora em Biologia Humana e Experimental
Universidade Federal do Maranhão / DEMOR -CCBS

Prof. Dr. Marcos Antônio Custódio Neto da Silva (Coorientador)
Doutor em Clínica Médica
Universidade Federal do Maranhão / CCMI – IMPERATRIZ

Prof.^a Dr.^a Sally Cristina Moutinho Monteiro (Examinadora)
Doutora em Biociências e Biotecnologia Aplicada a Farmácia
Universidade Federal do Maranhão / DEFAR -CCBS

Prof. Dr. Michael Jackson Ferreira da Silva (Examinador)
Doutor em Biotecnologia
Faculdade Supremo Redentor / FACSUR - CCF

Prof. Dr. Francisco Stefânio Barreto (Examinador)
Doutor em Farmacologia
Universidade Federal do Maranhão / PPGSAD

Prof.^a Dr.^a Fernanda Ferreira Lopes (Suplente)
Doutora em Patologia Oral
Universidade Federal do Maranhão / ODN - CCBS

Monteiro, Pablo de Matos.

ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DO ÓLEO E DO
EXTRATO HIDROALCÓOLICO DA SEMENTE DE Euterpe oleracea
Mart. EM LINHAGEM CELULAR DE CÂNCER GÁSTRICO / Pablo de
Matos Monteiro. - 2025.

59 p.

Coorientador(a) 1: Dr.^a Flavia Castello Branco Vidal.

Coorientador(a) 2: Dr. Marcos Antônio Custódio Neto da
Silva.

Orientador(a): Dr.^a Geusa Felipa de Barros Bezerra.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Euterpe Oleracea Mart. 2. Fitoquímicos. 3. Câncer
Gástrico. 4. Antiproliferativo. 5. Citotoxicidade. I.

DEDICATÓRIA

A meus pais e irmãos, minha avó Firmina de quem sempre recebi incentivos para estudar dia após dia e que tenham orgulho por mais essa etapa concluída.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por tudo que sou e por todas as bênçãos que recebi ao longo desta jornada.

À minha mãe, Iran, mulher de oração e fé inabalável, pelo amor incansável e pela confiança depositada em mim. Ao meu pai, Antônio Monteiro, meu eterno herói, que sempre acreditou nos meus sonhos e me incentivou a buscar o conhecimento. Às minhas irmãs, Leila Dayanna e Ana Paula, que nunca pouparam esforços para me ensinar, apoiar e acreditar no meu potencial, estando presentes nos momentos em que mais precisei.

Aos meus sobrinhos-irmãos, Antônio Augusto e Augusto Vinícius, que, ao acompanharem meus esforços diários e madrugadas de estudo, tornaram-se parte da minha motivação e inspiração contínua.

Aos amigos que a vida me presenteou como irmãos João Marcelo, Pedro Gerônimo, Mateus e Thalyson, agradeço pela amizade sincera, pelos sorrisos partilhados e pelos exemplos de perseverança ao longo da caminhada.

Às minhas orientadoras, professora Geusa Felipa, pela confiança, aceitação, apoio e orientação, e professora Flávia Vidal, a quem agradeço especialmente pela oportunidade, dedicação, paciência e por me desafiar e incentivar a me tornar um autêntico pesquisador. Sua contribuição ultrapassa os ensinamentos científicos e técnicos, deixando marcas que levarei para toda a vida.

Às professoras Maria do Desterro e Sally Monteiro, meu reconhecimento pela constante motivação e apoio nas atividades de pesquisa científica.

Ao Dr. José Morgado, agradeço pela oportunidade de aprimoramento e desenvolvimento da pesquisa em cultura de células in vitro, no Laboratório de Biologia Estrutural do INCA, sob sua coordenação, onde dei os primeiros passos nesta área.

À Dra. Cláudia Rocha, pela colaboração nas etapas de fracionamento do extrato e pelo apoio científico prestado no Laboratório de Química de Produtos Naturais da UFMA (LQPN/UFMA).

À Dra. Ana Paula de Azevedo, pela parceria científica e disponibilização dos equipamentos do Laboratório de Imunologia do Câncer (LIAC/UFMA).

À Dra. Mayara Ingrid, coordenadora do Laboratório de Genética, pela continuidade e suporte imprescindível à minha pesquisa, assim como pelo acesso aos equipamentos e pelo acolhimento no seu grupo de pesquisa. Estendo meu agradecimento especial às técnicas de laboratório Santana e Gisele, pela paciência, carinho e disponibilidade durante a realização dos

experimentos.

Aos colegas do Banco de Tumores do Maranhão (BTMA) Ana Paula Cunha, Zumira e Ilka, aos amigos do Laboratório de Biologia Estrutural, Josiane Tessmann, Annie e Erika, e atualmente aos colegas do Laboratório de Cultura de Células (LCC) Lila, Monique, Rafa e Ethe Portilho, agradeço pela troca de conhecimentos, apoio mútuo e pela convivência que tornou o dia a dia mais leve e produtivo ao longo destes dois anos de pesquisa.

Aos colegas do Pavilhão do CCBS, NIBA (Núcleo de imunologia Básica e Aplicada), pela ajuda e auxílio no suporte de matérias para realização dessa a pesquisa agradecer pelos acolhimento desse grupo núcleo de pesquisa, em especial Prof Walbert e Rita.

A todos que de alguma forma contribuíram para realização dessa pesquisa e execução deste trabalho, em especial ao professor Marcelo Andrade, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, pelas orientações e desafios lançados durante as disciplinas que tanto contribuíram para o aprimoramento da minha pesquisa; e ao professor Marcos Custódio, pela constante disponibilidade em partilhar conhecimento, esclarecer dúvidas e apoiar as etapas de planejamento e execução do projeto.

Não poderia deixar de agradecer também aos colaboradores da recepção, serviços gerais e setor administrativo da Pós-Graduação Dona Dica, Josuel e seu José, que sempre me atenderam com presteza e cordialidade.

Por fim, registro minha gratidão ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e à Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pela oportunidade de formação, e à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo apoio financeiro essencial para a execução desta pesquisa.

“Deixe nas mãos do Senhor tudo o que vai fazer. Confie nele de todo o coração e Ele fará o que for necessário

(Salmo 37: 5-6)

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico é uma das principais causas de mortalidade por neoplasias no mundo, sendo urgente a busca por terapias alternativas mais seguras e eficazes. *Euterpe oleracea* Mart., conhecida popularmente como açaí, apresenta diversos compostos bioativos com potencial farmacológico, entre eles efeitos antiproliferativos sobre células tumorais.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo investigar a atividade antiproliferativa do extrato hidroalcoólico e do óleo da semente de açaí sobre células AGS (adenocarcinoma gástrico humano), bem como caracterizar as alterações morfológicas induzidas. **Metodologia:** O extrato hidroalcoólico foi obtido por percolação utilizando etanol a 70%, seguido de concentração e liofilização. O óleo da semente foi extraído por método Soxhlet utilizando *n*-hexano. As frações hexânicas e acetato de etila também foram obtidas por partição líquido-líquido. As células AGS foram tratadas com concentrações de 3,125 a 250 µg/mL dos extratos e óleos por 24, 48 e 72 horas, sendo a viabilidade celular avaliada pelo ensaio de MTT. A análise morfológica foi realizada por microscopia de luz, com captura de imagens nos tempos de tratamento.

Resultados: Os resultados demonstraram que o extrato hidroalcoólico apresentou maior atividade citotóxica em comparação ao óleo. Após 48 horas de exposição, o extrato atingiu um IC₅₀ de 40,46 µg/mL, enquanto o óleo obteve IC₅₀ de 54,91 µg/mL. Em 72 horas, o extrato manteve sua eficácia (IC₅₀ de 29,89 µg/mL), ao passo que o óleo demonstrou menor atividade (IC₅₀ de 138,50 µg/ml). A análise morfológica revelou que o tratamento com o extrato promoveu alterações na morfologia celular, como arredondamento, retração citoplasmática e formação de vacúolos, efeitos semelhantes aos observados com o controle positivo Docetaxel (10µg/mL). As frações do extrato indicaram que a fração hexânica apresentou redução de 50% na viabilidade já a partir de 25 µg/mL em 24 horas, enquanto a fração acetato de etila mostrou efeito mais tardio, apenas entre 150 e 200 µg/mL. **Conclusão:** Conclui-se que o extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart. exerce efeito antiproliferativo relevante sobre células AGS, promovendo alterações morfológicas compatíveis com citotoxicidade progressiva. Esses achados reforçam o potencial terapêutico do açaí como fonte de compostos naturais com ação antitumoral, especialmente em modelos de câncer gástrico, abrindo novas perspectivas para pesquisas futuras em terapias complementares e produtos bioativos.

Palavras-chaves: *Euterpe oleracea* Mart., Fitoquímicos, Câncer Gástrico, Antiproliferativo, Citotoxicidade.

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is one of the main causes of mortality due to neoplasia in the world, and the search for safer and more effective alternative therapies is urgent. *Euterpe oleracea* Mart., popularly known as açai, has several bioactive compounds with pharmacological potential, including antiproliferative effects on tumor cells. **Objective:** This study aimed to investigate the antiproliferative activity of the hydroalcoholic extract and the seed oil of açai on AGS (human gastric adenocarcinoma) cells, as well as to characterize the morphological changes caused. **Methodology:** The hydroalcoholic extract was obtained by percolation using 70% ethanol, followed by concentration and lyophilization. The seed oil was extracted by the Soxhlet method using n-hexane. The hexane and ethyl acetate fractions were also found by liquid-liquid partition. AGS cells were treated with concentrations of 3,125 to 250 µg/mL of the extracts and oils for 24, 48, and 72 hours, and cell predictions were made by the MTT assay. Morphological analysis was performed by light microscopy, with image capture at the treatment times. **Results:** The results found that the hydroalcoholic extract presented greater cytotoxic activity compared to the oil. After 48 hours of exposure, the extract reached an IC₅₀ of 40.46 µg/mL, while the oil obtained an IC₅₀ of 54.91 µg/mL. At 72 hours, the extract maintained its efficacy (IC₅₀ of 29.89 µg/mL), while the oil demonstrated lower activity (IC₅₀ of 138.50 µg/mL). Morphological analysis revealed that treatment with the extract promoted changes in cell morphology, such as rounding, cytoplasmic retraction and vacuole formation, effects similar to those observed with the positive control Docetaxel (10µg/mL). The extract fractions indicated that the hexane fraction showed a 50% reduction in the predicted concentration from 25 µg/mL in 24 hours, while the ethyl acetate fraction showed a later effect, only between 150 and 200 µg/mL. **Conclusion:** It is concluded that the hydroalcoholic extract of the seed of *Euterpe oleracea* Mart. exerts a relevant antiproliferative effect on AGS cells, promoting morphological changes compatible with progressive cytotoxicity. These findings reinforce the therapeutic potential of açai as a source of natural compounds with antitumor action, especially in gastric cancer models, opening new perspectives for future research in complementary therapies and bioactive products.

Keywords: *Euterpe oleracea* Mart., Phytochemicals, Gastric Cancer, Antiproliferative, Cytotoxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipo de câncer mais incidentes no Nordeste estimados para 2023 por sexo, exceto pelo não melanoma*. Fonte: INCA, 2022.....	20
Figura 2: Resumo dos fatores de risco do câncer gástrico. H. pylori: Helicobacter pylori. Fonte: YANG et al. 2023.....	21
Imagem 1: Fotografias de <i>E. oleracea</i> . (a) planta inteira; (b) caule; (c) folha; (d) panículas de frutos; (e) frutos isolados; e (f) sementes isoladas. Fonte: LAURINDO et al. 2023.	24
Figura 3: Fluxograma experimental, autor 2025.	28
Imagem 2: Parque da Juçara. Fonte: imagem via satélite adaptado pelo autor, 2025.	28
Imagem 3: A Área de Proteção Ambiental (APA) da Região do Maracanã. Fonte:SEMA, 2017.	29
Imagem 2: Parque da Juçara. Fonte: imagem via satélite adaptado pelo autor, 2025.	28
Imagem 4: Exsicata da <i>Euterpe oleracea</i> Mart., demonstrando a base, meio e ápice da palma da juçareira. Parque Ecológico do Maracanã. São Luís /Maranhão / Brasil. Visão panorâmica das partes da juçara utilizada para os laudos da exsicata e Etiqueta da exsicata demonstrando o laudo da <i>Euterpe oleracea</i> Mart. Herbário Rosa Mochel/Núcleo de Estudos Biológicos/Universidade Estadual do Maranhão. Fonte: Silva <i>et al.</i> , 2014.....	30
Imagem 5: Aspecto final do extrato hidroalcoólico de <i>E. oleracea</i> após liofilização. Fonte: Pinto, 2023.	32
Imagem 6: Matéria-prima para obtenção do óleo da semente de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (A) Fruto total. (B) Semente (C) Semente triturada. (D) Óleo obtido das sementes. Fonte: Borges et al., 2024.	33
Imagem 7: (A) Frações hexânica (B) Fração de acetato de etila. Autor, 2024.	33
Figura 4 : Células AGS vista por microscopia de luz invertida. (a) na objetiva 4x; (b) na objetiva 10x; (c) na objetiva 20x (d) na objetiva 40x. Autor, 2024.	34
Figura 5: A redução de MTT no cristal de Formazan. (Fonte: BERRIDGE., PATRIES e TAN, 2005).....	35
Figura 1: Esquema experimental do ensaio de viabilidade celular MTT. Desenho feito no Biorender, Autor 2025.....	36
Figura 2: Ensaio análise morfológica. Biorender, Autor 2025.....	38
Imagem 1: Análise morfológica da linhagem AGS após 48 e 72 horas de tratamento com a IC ₅₀ do extrato hidroalcoólico da semente de <i>Euterpe oleracea</i> Mart.	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação dos valores de IC ₅₀ (µg/ml) do extrato e do óleo de Euterpe oleracea em células AGS nos diferentes tempos de tratamento.	42
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1: taxa padronizada em ordem decrescente por idade de incidência específica da região por sexo para câncer de estômago em 2022. Fonte: BRAY et al. 2024. 19
- Gráfico 2: Teste de viabilidade celular MTT em linhagem AGS após o tratamento com extrato hidroalcolóico e óleo de semente de *Euterpe oleracea* Mart. (a) Extrato hidroalcolóico da semente de *Euterpe oleracea* Mart.; (b) Óleo de *Euterpe Oleracea* Mart. A análise estatística utilizada foi o teste one way (ANOVA) seguida de múltiplas comparações de teste de Dunnett. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; **** p<0,0001..... 42
- Gráfico 3: Curvas de concentração-resposta do extrato e óleo de Açaí em células AGS após 48 e 72 horas de exposição. (a, b) Extrato hidroalcolóico da semente de *Euterpe oleracea* Mart.; (c, d) Óleo de *Euterpe Oleracea* Mart. Avaliadas por ensaio de viabilidade celular (MTT). As curvas foram ajustadas por regressão não linear sigmoidal (modelo log[inibição] vs. resposta) no software GraphPad Prism. Os valores de IC₅₀ foram expressos em µg/mL e representam três experimentos independentes em triplicata.....41
- Gráfico 4: Teste de viabilidade celular da linhagem AGS após 24, 48 e 72 horas de tratamento com o quimioterápico Docetaxel nas concentrações de 5 a 30 µg/mL, avaliada por ensaio de MTT. A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via (one-way), seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett, com o grupo controle como referência. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001. 42
- Gráfico 5: Teste de viabilidade celular da linhagem AGS após 24, 48 e 72 horas de tratamento com extrato hidroalcolóico da semente de *Euterpe oleracea* Mart. (50–250 µg/mL), avaliado por ensaio de MTT. A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via (one-way), seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett, utilizando o grupo controle negativo como referência. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.....43
- Gráfico 6: Teste de viabilidade celular com as frações (a) acetato de etila e (b) hexânica, derivadas do extrato hidroalcolóico da semente de *Euterpe oleracea*, após 24, 48 e 72 horas de tratamento em células AGS. A análise estatística foi realizada por ANOVA one-way, seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett, com comparação ao controle negativo. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.....45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGS	Linhagem celular de adenocarcinoma gástrico humano
APA	Área de Proteção Ambiental
ASIR	Taxa de incidência padronizada por idade
ATCC	American Type Culture Collection
BTMA	Banco de Tumores do Maranhão
CG	Câncer Gástrico
CO ₂	Dióxido de Carbono
CCR	Câncer Colorretal
DNTs	Doenças não transmissíveis
DMSO	Dimetilsulfóxido
EO	Euterpe oleracea
EtOAc	Acetato de Etila
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão
FAE	Fração de Acetato de Etila
FBS	Fetal Bovine Serum (Soro Fetal Bovino)
5-FLU	5-fluorouracil
FH	Fração Hexânica
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HAM F-12K	Meio de cultura F-12
IC ₅₀	Concentração inibitória média
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LIAC	Laboratório de Imunologia do Câncer
LQPN	Laboratório de Química de Produtos Naturais
LCC	Laboratório de Cultura de Células
MeOH	Metanol
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
<i>n</i> -Hexano	Solvente Hexano
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Phosphate Buffer Saline (Tampão Fosfato Salino)
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Câncer no mundo.....	18
2.2	Câncer Gástrico: Tendências Globais e Distribuição Geográfica	19
2.3	Câncer Gástrico no Brasil.....	20
2.4	Classificação e fatores de risco do CG	20
2.5	Tratamento do câncer gástrico.....	21
2.6	Potencial dos Produtos Naturais no Tratamento do Câncer	22
2.7	<i>Euterpe oleracea</i> Mart.....	23
2.8	Atividade Citotóxica de Extratos Naturais em Linhagens Celulares Tumorais	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo geral	27
3.2	Objetivos específicos	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	Fluxograma experimental	28
4.2	Área da pesquisa.....	28
4.3	Coleta e caracterização da exsicata	29
4.4	Procedimento para Obtenção do Extrato Hidroalcoólico de <i>Euterpe oleracea</i>	30
4.5	Aspectos éticos	32
4.6	Obtenção e Caracterização do Óleo de Semente de <i>Euterpe oleracea</i> Mart.....	32
4.7	Obtenção das frações do extrato hidroalcoólico.....	33
4.8	Cultivo celular das células AGS (Adenocarcinoma Gástrico).....	33
4.9	Ensaio de Viabilidade Celular – MTT	34
4.10	Procedimento experimental, do tratamento ao ensaio de MTT.....	35
4.11	Obtenção da Curva de Concentração-Resposta Inibitória e Cálculo do IC ₅₀	36
4.12	Análise morfológica por microscopia de luz	37
4.13	Análise estatística	38
5	RESULTADOS	39
5.1	Análise do efeitos dos extratos e óleo na viabilidade celular na linhagem AGS	39
5.2	Análise da Curva de concentração Resposta Inibitória e Determinação dos Valores de IC ₅₀ do Extrato e Óleo de Açaí em Células AGS	41
5.3	Análise do ensaio de viabilidade celular usando o quimioterápico Docetaxel nas células AGS	42

5.4	Análise do efeito citotóxico em altas concentrações (50 µg/mL a 250µg/mL) do extrato de açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.) em células AGS.....	43
5.4	Avaliação da viabilidade celular frente às frações acetato de etila e hexânica do extrato de <i>Euterpe oleracea</i> Mart.....	45
5.5	Análise da morfologia celular após tratamento com a dose correspondente ao IC ₅₀ do extrato bruto.....	46
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico, também denominado câncer de estômago, configura-se como a quinta neoplasia mais incidente e a quarta principal causa de mortalidade por câncer em escala global." (Sung *et al.*, 2021; Siegel *et al.*, 2022; Guan, He e Xu, 2023). A incidência do câncer gástrico apresenta expressiva variação global, refletindo diferenças regionais marcantes. É mais prevalente em homens e constitui uma das principais causas de mortalidade por câncer em países da Ásia Centro-Sul, como Afeganistão, Irã, Quirguistão e Tajiquistão sendo, neste último, a principal causa de morte por câncer também entre as mulheres (Sung *et al.*, 2021; Siegel *et al.*, 2022; Guan, He e Xu, 2023).

As maiores taxas de incidência mundial são observadas no Leste Asiático, com destaque para a Mongólia, que lidera as estatísticas em ambos os sexos. Em contrapartida, os menores índices de incidência são registrados no continente africano, enquanto a Europa Oriental apresenta taxas intermediárias, mas ainda elevadas em comparação com outras regiões (Sung *et al.*, 2021; Siegel *et al.*, 2022; Guan, He e Xu, 2023; Bray *et al.*, 2024).

No Brasil, a incidência estimada de câncer gástrico para o triênio 2023-2025 é de 704 mil novos casos, ocupando a 5ª posição entre os tipos de neoplasias mais frequentes. Para ambos os sexos, as taxas de incidência são mais altas na Região Sul. Em homens, ocupa 2ª posição da Região Norte e a 3ª na Região Nordeste, nas regiões Sul e Centro-Oeste ocupa 4ª posição e a 5ª posição na Região Sudeste. Nas mulheres, ocupa a 5ª posição na Região Sul e Norte. Nas Regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupa a 6ª posição, respectivamente. Por fim, na Região Sudeste ocupa a 8ª posição (INCA, 2023).

O tipo mais comum de CG é o adenocarcinoma, representando aproximadamente 90% dos casos diagnosticados. De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer gástrico é dividido de acordo com os seguintes subtipos: adenocarcinoma, carcinoma de células em anel de sinete e carcinoma indiferenciado (Grand *et al.*, 2023; Yang, *et al.*, 2023).

No entanto, o câncer gástrico é uma doença multifatorial, com fatores de risco que incluem tanto características inalteráveis, como idade, sexo, raça e genética, quanto fatores controláveis, como infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), desequilíbrios na microbiota intestinal, obesidade, alimentação inadequada, estilo de vida pouco saudável, uso de tabaco, álcool e exposição a substâncias químicas (Rawla e Barsouk, 2019; Yang, *et al.*, 2023).

Nesse sentido, compostos derivados de plantas vêm sendo extensivamente aplicados em terapias contra o câncer devido às suas notáveis propriedades anticancerígenas. Essas propriedades estão ligadas à concentração de fitoquímicos, compostos com potencial ação

antioxidante e antiproliferativa (Brown *et al.*, 2012; Neto, 2024).

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.), é uma espécie pertencente à família Arecaceae, nativo de diversos países da região amazônica da América Central e da América do Sul, como Brasil, Equador e Venezuela. A produção do açaí no Brasil gera anualmente receitas superiores a 9 bilhões de dólares. Seu crescente consumo despertou interesse na comunidade científica, resultando em um maior número de pesquisas voltadas para a investigação de sua história, botânica, composição nutricional diferenciada e suas propriedades bioativas (Oliveira *et al.*, 2019; Matta *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2022; Figueiredo *et al.*, 2022; Laurindo *et al.*, 2023).

O açaí possui diversas propriedades biológicas, como antioxidante, antiapoptótico, anticancerígeno, anti-inflamatório. Seus extratos induzem efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e pró-apoptóticos em diferentes linhagens tumorais (Silva *et al.*, 2021). A semente é uma fonte valiosa de antioxidantes naturais, contendo proantocianidinas e catequinas. Sua composição fenólica é dominada por formas oligoméricas, além de catequinas, epicatequinas e proantocianidinas (Sousa, 2023).

Sabe-se que os produtos naturais possuem grandes propriedades bioativas contra células cancerígenas. Recentemente, descobriu-se que o flavonoide escutelarina, presente na *Scutellaria barbata*, foi identificado como agente responsável por induzir apoptose em células de câncer de cólon humano (linhagem celular HCT116). Estudos demonstraram evidências de apoptose, além de atividades anti-invasão e antiangiogênica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A escutelarina, através da ativação da caspase-6, conseguiu limitar a proliferação de células de câncer colorretal (CRC). Esse efeito foi potencializado quando combinado com resveratrol e 5-fluorouracil (5-FU) (Islam *et al.* 2023).

No entanto, ainda são necessários mais estudos que avaliem a sensibilidade do câncer gástrico aos compostos bioativos presentes no açaí. Diante disso, a presente pesquisa tem como objetivo investigar a ação dos extratos hidroalcoólico e do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. na linhagem celular AGS, derivada de adenocarcinoma gástrico humano, com enfoque na avaliação da atividade antiproliferativa, análise morfológica por microscopia de luz e determinação da concentração inibitória média (IC₅₀) para os diferentes compostos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer no mundo

O câncer é, de fato, um imenso desafio tanto para a saúde pública quanto para a economia global no século XXI. Ele é responsável por quase uma em cada seis mortes e uma em cada quatro mortes por doenças não transmissíveis (DNTs), a doença representa uma ameaça significativa à saúde global. Além disso, essa neoplasia é responsável por 3 em cada 10 mortes prematuras por DNTs em pessoas na faixa etária entre 30 e 69 anos, posicionando-se entre as três principais causas de morte nesse intervalo etário em 177 países (Bray *et al.*, 2021; Bray *et al.*, 2024). Esse cenário evidencia o impacto devastador desta condição e a urgência de se encontrar terapias eficazes.

Inicialmente, Bray e colaboradores (2024) exploraram a carga do câncer em todo o mundo em 2022 com base nas últimas estimativas do GLOBOCAN. Para ambos os sexos, houve uma estimativa de 20 milhões de novos casos em todo o mundo. Os 10 principais tipos de câncer em ambos os sexos são responsáveis por mais de 60% dos casos de câncer recém-diagnosticados e mortes por câncer. O câncer de pulmão é o mais comumente diagnosticado no mundo todo (12,4% do total de casos), seguido por câncer de mama feminina (11,6%), colorretal (9,6%), próstata (7,3%) e estômago (4,9%). Em que 18% do total de mortes por câncer, tem como causa o câncer de pulmão, seguido pelo colorretal (9%), fígado (7,8%), mama feminina (6,9%) e estômago (6,8%) (Bray *et al.*, 2024).

Essa patologia não só limita o aumento da expectativa de vida, mas também impõe elevados custos sociais e macroeconômicos, que variam conforme o tipo de câncer, localização geográfica e gênero. Uma das características mais desafiadoras do câncer é sua heterogeneidade e alta letalidade, dificultando o tratamento (Chen, *et al.*, 2023; Bray *et al.*, 2024).

Considera-se que, encontrar terapias que possam atrasar a progressão das células cancerígenas é crucial. Uma vez que, a natureza heterogênea e a plasticidade dos cânceres avançados permitem a rápida seleção de variantes resistentes a medicamento (Pagliarini; Shao; Sellers, 2015; Dias *et al.*, 2024). Essas variantes adaptam a sinalização celular de forma que a terapia se torna ineficaz, sublinhando a necessidade de abordagens mais sofisticadas e personalizadas para o tratamento do câncer (Groenendijk; Bernards, 2014; Dias *et al.*, 2024).

2.2 Câncer Gástrico: Tendências Globais e Distribuição Geográfica

Quando se trata do câncer gástrico, há uma diferença significativa na incidência e na distribuição por sexo. Onde a taxa de incidência padronizada por idade (ASIR) é de 15,8/100.000 em homens e 7/100.000 em mulheres, indicando que a ocorrência do GC é aproximadamente 2 vezes maior em homens do que em mulheres (Sung *et al.*, 2021; Yang, *et al.*, 2023).

A incidência varia geograficamente em todo o mundo, é o câncer mais frequente em homens e a principal causa de morte em alguns países do centro-sul da Ásia, incluindo Afeganistão, Irã, Quirguistão e Tadjiquistão. No Tadjiquistão é a principal causa de morte por câncer em mulheres. As taxas de incidência são mais altas no Leste Asiático (com a Mongólia tendo as maiores taxas de incidência em ambos os sexos) ao lado da Europa Oriental, com taxas mais baixas em todo o continente africano, como pode ser observado no Gráfico 1 (Sung *et al.*, 2021; Siegel *et al.*, 2022; Guan, He e Xu, 2023; Bray *et al.*, 2024).

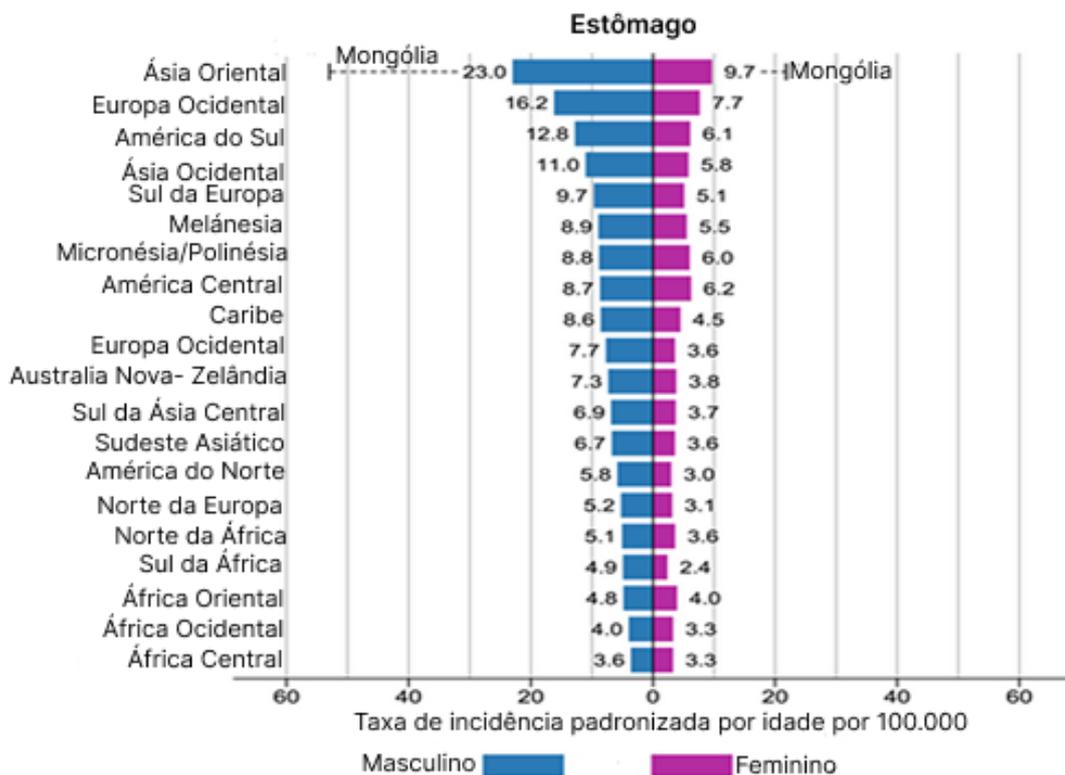


Gráfico 1: taxa padronizada em ordem decrescente por idade de incidência específica da região por sexo para câncer de estômago em 2022. Fonte: BRAY *et al.*, 2024.

2.3 Câncer Gástrico no Brasil

No Brasil, a incidência estimada para o triênio 2023-2025 é de 704 mil novos casos de câncer, e ocupa a 5ª posição entre os tipos de cânceres mais frequentes. Para ambos os sexos, as taxas de incidência são mais altas na Região Sul. Em homens, ocupa 2ª posição da Região Norte e a 3ª na Região Nordeste, nas Regiões Sul e Centro-Oeste ocupa 4ª posição e a 5ª posição na Região Sudeste. Nas mulheres, ocupa a 5ª posição nas Regiões Norte e Sul. Nas Regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupa a 6ª posição. Por fim, na Região Sudeste ocupa a 8ª posição (INCA, 2023).

Nota-se que, as regiões com o menor Índice Desenvolvimento Humano (IDH), Norte e Nordeste, o câncer gástrico é o segundo ou o terceiro mais incidente (Figura 3). No Maranhão, esse tipo de câncer ocupa a terceira posição na taxa de incidência. A capital São Luís, apresenta a segunda posição nas taxas brutas de incidências. No ano de 2023, foram diagnosticados 480 casos de câncer gástrico no Maranhão. Deste total, 130 casos em São Luís (INCA, 2023).

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	20.650	38,1%	Mama feminina	15.690	28,1%
Traqueia, brônquios e pulmões	3.450	6,4%	Colo do útero	5.280	9,5%
Estômago	3.450	6,4%	Glândula tireoide	4.060	7,3%
Cólon e reto	3.100	5,7%	Cólon e reto	3.930	7,0%
Cavidade oral	2.350	4,3%	Traqueia, brônquio e pulmão	3.120	5,6%
Leucemias	1.770	3,3%	Estômago	2.230	4,0%
Esôfago	1.630	3,0%	Ovário	1.960	3,5%
Fígado	1.600	2,9%	Corpo do útero	1.550	2,8%
Laringe	1.450	2,7%	Leucemias	1.530	2,7%
Sistema nervoso central	1.410	2,6%	Sistema nervoso central	1.360	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 3: Distribuição dos dez tipo de cânceres mais incidentes na Região Nordeste em 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*. Fonte: INCA, 2022.

2.4 Classificação e fatores de risco do CG

O subtipo mais comum do câncer gástrico é o adenocarcinoma, representando aproximadamente 90% dos casos diagnosticados (Grand *et al.*, 20023; Ruas *et al.*, 2024).

A classificação histoclínica de Lauren é a mais amplamente adotada na literatura quando se trata do GC, que inclui o tipo intestinal, difuso e misto. O adenocarcinoma gástrico é dividido em dois principais tipos: intestinal e difuso. O tipo intestinal, é denominado assim devido à sua etiopatogenia semelhante a outros adenocarcinomas do trato digestivo. Esse tipo de adenocarcinoma tende a formar estruturas glandulares, o que facilita seu diagnóstico

(Grand *et al.*, 2023).

O tipo difuso, por outro lado, caracteriza-se pela perda de aderências intracelulares, resultando na diminuição de estruturas glandulares bem definidas. Esse subtipo de adenocarcinoma tende a acometer com maior frequência pacientes em faixas etárias mais jovens, e está associado a um pior prognóstico quando comparado ao tipo intestinal (Grand *et al.*, 2023).

O câncer gástrico é uma doença multifatorial, com fatores de risco que incluem tanto características inalteráveis, como idade, sexo, raça e genética, quanto fatores controláveis, como infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, desequilíbrios na microbiota intestinal, obesidade, alimentação inadequada, estilo de vida pouco saudável, uso de tabaco, álcool e exposição a substâncias químicas (Rawla; Barsouk, 2019; Yang, *et al.*, 2023; Ruas *et al.*, 2024) (Figura 4). Além disso, condições como refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas e cirurgias prévias também podem contribuir para o desenvolvimento do CG (Joshi; Badgwell, 2021; Yang, *et al.*, 2023).

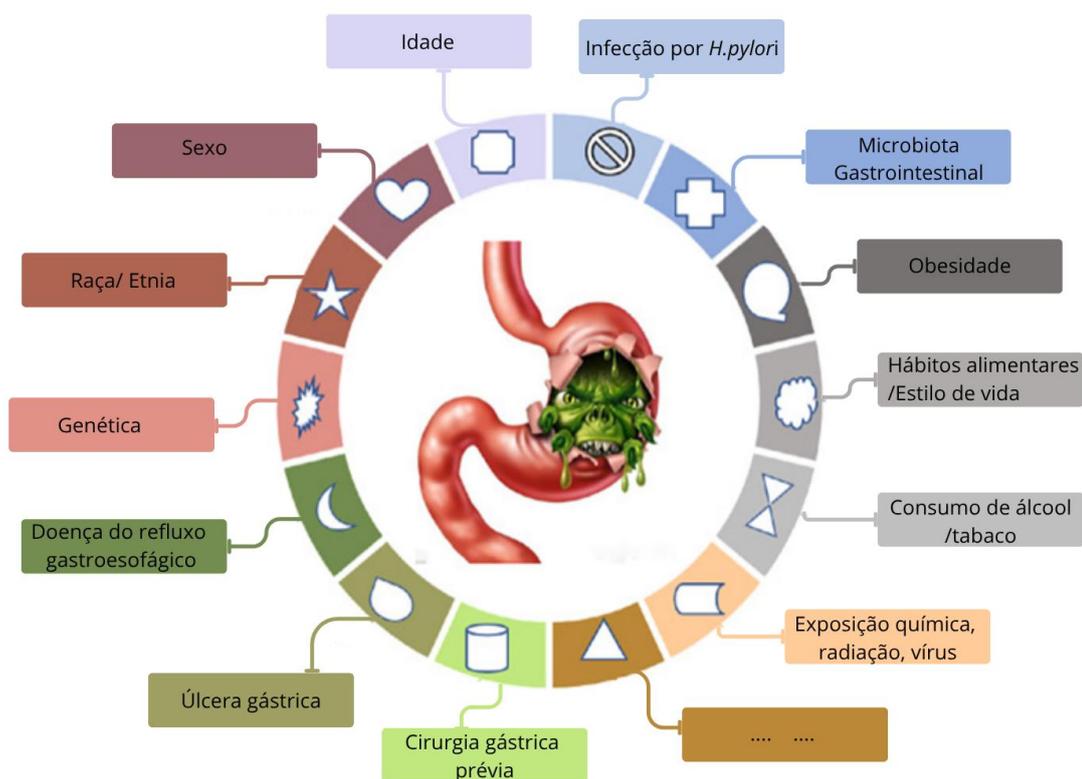


Figura 4: Fatores de risco do câncer gástrico. Fonte: Yang *et al.*, 2023.

2.5 Tratamento do câncer gástrico

A cirurgia é o tratamento primário e representa o único procedimento que erradica completamente as lesões do CG (Sexton *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2023).

Na maioria dos casos, o diagnóstico do câncer gástrico ocorre em estágios avançados, limitando a eficácia da cirurgia como único recurso terapêutico. Contudo, diversas abordagens terapêuticas foram desenvolvidas com o objetivo de reduzir o risco de recorrência e melhorar a sobrevida a longo prazo, incluindo a quimioterapia perioperatória, a quimioterapia adjuvante e a quimiorradioterapia adjuvante (Wang *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2023; Guan, He e Xu, 2023).

Especificamente, existem várias opções combinadas para estratégias de quimioterapia, incluindo quimioterapia tripla neoadjuvante, como docetaxel, oxaliplatina e S-1 (DOS) ou epirrubicina, cisplatina e 5-fluorouracil (ECF), e quimioterapia dupla, como capecitabina e oxaliplatina (XELOX), tegafur e cisplatina (SP) ou 5-fluorouracil e oxaliplatina (FOLFOX) (Satake *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2023).

Contudo, a maioria dos quimioterápicos causam efeitos colaterais severos no paciente. Além disso, um grande desafio durante o tratamento, é a aquisição de resistência a determinados quimioterápicos e a recorrência da doença pós-quimioterapia. Desta forma, a pesquisa com o objetivo de descobrir e desenvolver novos compostos antitumorais é contínuo e muito importante (Dehelean *et al.*, 2021).

A natureza é a principal fornecedora de moléculas bioativas, e muitos isolados foram responsáveis pelo desenvolvimento de vários medicamentos utilizados na medicina como taxol, doxorrubicina, vinblastina, vincristina e paclitaxel (Dehelean *et al.*, 2021).

2.6 Potencial dos Produtos Naturais no Tratamento do Câncer

A biodiversidade brasileira, especialmente na Amazônia, abriga uma vasta gama de compostos bioativos provenientes de plantas, fungos e outros organismos. Essa diversidade inclui espécies com propriedades medicinais, sendo a Floresta Amazônica um dos principais ecossistemas, com milhares de plantas produtoras de compostos bioativos com propriedades medicinais (Feitoza *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2024).

A descoberta de produtos naturais bioativos de plantas é essencial para o desenvolvimento de novos fármacos, pois esses compostos apresentam uma ampla diversidade de propriedades estruturais e mecanismos de ação biológica. Para transformar um produto natural em medicamento, é crucial preservar suas características químicas e farmacológicas, garantindo sua eficácia biológica, segurança no uso e valorização de seu potencial terapêutico (Simonetti *et al.*, 2019; Ekiert *et al.*, 2020; Sousa, 2023).

Nesse sentido, compostos derivados de plantas vêm sendo extensivamente aplicados

em terapias contra o câncer devido as suas notáveis propriedades anticancerígenas. Essas propriedades estão ligadas à concentração de fitoquímicos, compostos com potencial ação antioxidante e antiproliferativa (Klauning, Kamendulis, 2004; Brown *et al.*, 2012; Neto, 2024).

Esses fitoquímicos têm a capacidade de suprimir a progressão e a promoção da carcinogênese, interferindo em várias vias de sinalização que envolvem estresse oxidativo, inflamação e proliferação celular. Além disso, eles podem induzir a parada do ciclo celular e a apoptose, tornando-se aliados valiosos no combate ao câncer (Kinghorn *et al.*, 2009; Fridlender *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2024.).

O metabolismo secundário das plantas é responsável por parte da produção dos fitoquímicos (fenólicos, terpenóides, esteroides vegetais, alcaloides, entre outros). Eles acumulam-se em seus tecidos ao longo da evolução e desempenham um papel fundamental na promoção da saúde humana e na prevenção de doenças. Reconhecidos por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, os fitoquímicos têm sido amplamente estudados por suas capacidades quimiopreventivas, que podem auxiliar na prevenção do desenvolvimento de câncer e outras doenças crônicas (Wink, 2010; Picaço *et al.*, 2023).

Reconhecendo esse potencial terapêutico, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares incorporou a fitoterapia ao Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo o uso de plantas medicinais em diferentes formas farmacêuticas como recurso terapêutico (De Almeida, 2019; Rocha, 2022; Sousa, 2023).

2.7 Euterpe oleracea Mart.

A *Euterpe oleracea* Mart., é espécie da família Arecaceae nativa de diversos países da Região Amazônica da América Central e da América do Sul, como Brasil, Equador e Venezuela. No Brasil, a produção de açaí gera anualmente receitas superiores a 9 bilhões de dólares americanos. Seu crescente consumo impulsionou o interesse científico, resultando em um maior número de pesquisas voltadas para a investigação de sua história botânica, composição nutricional diferenciada e suas propriedades bioativas (Oliveira *et al.*, 2019; Matta *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2022; Figueiredo *et al.*, 2022; Laurindo *et al.*, 2023).

O Pará é considerado o maior produtor de açaí no Brasil. Contudo, o aumento do consumo global fez com que os nativos desse estado deixassem de ser os principais consumidores da fruta. A demanda por açaí tem crescido de forma significativa em outras regiões, como o Sudeste e o Centro-Oeste do Brasil (Yamaguchi *et al.*, 2015; Laurindo *et al.*,

2023).

No Maranhão, essa planta é popularmente conhecida como juçara. No entanto, é importante salientar que, a juçara e o açaí são espécies distintas. Enquanto o açaí se refere à palmeira *Euterpe oleracea* Mart., a juçara corresponde à palmeira *Euterpe edulis* (Borges, 2024). Na Imagem 2 temos a planta do açaí e suas várias estruturas.



Imagem 2: Fotografias de várias partes de *E. oleracea*. (a) açazeiro; (b) caule; (c) folha; (d) panículas de frutos; (e) frutos isolados; e (f) sementes isoladas. Fonte: Laurindo *et al.*, 2023.

Quando o açaí está plenamente desenvolvido, suas bagas individuais possuem de 1,5 a 2,0 cm de diâmetro, com coloração preta e roxa. A semente do fruto representa entre 80% e 95% de sua composição total. A polpa do açaí é rica em proteínas, minerais como cálcio, magnésio, manganês, potássio, cobre, boro, cromo e níquel, além das vitaminas B1 e B6 (Oliveira *et al.*, 2018; Sousa, 2023; Rodrigues, 2023).

Além disso, a polpa do açaí é rica em compostos antioxidantes, o que lhe confere a característica de alimento com alegação de propriedade funcional. A capacidade antioxidante dos extratos do açaí é atribuída principalmente ao elevado teor de antocianinas, que são pigmentos hidrossolúveis que dão ao fruto sua intensa coloração púrpura (Aranha *et al.*, 2020; Barbosa *et al.*, 2021; Sousa, 2023).

Esses pigmentos não só conferem a cor vibrante ao fruto, mas também estão ligados a diversas propriedades farmacológicas e medicinais. Estudos indicam que a antocianina presente no açaí possui efeitos anticancerígenos, e oferece proteção contra doenças cardiovasculares e neurológicas (Gao *et al.*, 2012; Pratheeshkumar *et al.*, 2014; Fratantonio *et al.*, 2015; Carvalho *et al.*, 2023)

Os extratos e óleos de açaí são altamente valorizados na cosmética, sendo considerados

raros e preciosos na flora Amazônica. O óleo extraído do açaí é rico em bioativos antioxidantes, que combatem os radicais livres e previnem o envelhecimento precoce da pele. Além disso, contém ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, flavonoides e antocianinas. E o óleo extraído das sementes do açaí também possui alta capacidade antioxidante, devido às procianidinas oligoméricas presentes em sua composição (Lira *et al.*, 2021; Castro *et al.*, 2021; Martins *et al.*, 2022; Rodrigues, 2023).

O caroço do açaí representa 85% do peso total do fruto, resultando em uma grande quantidade de resíduos após o despulpamento. Embora esse resíduo ainda seja frequentemente descartado de maneira inadequada, já existem iniciativas que utilizam os caroços e fibras em aplicações industriais. Eles são empregados na produção de ração animal, carvão vegetal e outros produtos. Essas práticas oferecem alternativas sustentáveis para o aproveitamento dos caroços (Barbosa *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021; Rodrigues, 2023).

A semente do açaí é uma fonte valiosa de antioxidantes naturais, contendo proantocianidinas e catequinas. Sua composição fenólica é dominada por formas oligoméricas, além de catequinas, epicatequinas e proantocianidinas (Sousa, 2023).

2.8 Atividade Citotóxica de Extratos Naturais em Linhagens Celulares Tumorais

Sabe-se que os produtos naturais possuem grande propriedades bioativas contra células cancerígenas. Recentemente, foi descoberto que o flavonoide escutelarina, presente na *Scutellaria barbata*, foi identificado como o agente responsável por induzir apoptose em células de câncer de cólon humano (linhagem celular HCT116) (Islam *et al.*, 2023).

Estudos demonstraram evidências de apoptose, além de atividades anti-invasão e antiangiogênica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A escutelarina, através da ativação da caspase-6, conseguiu limitar a proliferação de células de câncer colorretal (CRC). Esse efeito foi potencializado quando combinado com resveratrol e 5-fluorouracil (5-FU) (Islam *et al.*, 2023).

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) apresenta uma rica composição fitoquímica associada a efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antitumorais. Silva *et al.* (2021) demonstraram que o extrato da semente de açaí induziu a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e promoveu morte celular na linhagem MCF-7, derivada de adenocarcinoma mamário humano.

Em outro estudo, Silva *et al.* (2014) avaliaram os efeitos citotóxicos do extrato de *E. oleracea* em diferentes linhagens tumorais humanas, incluindo Caco-2 e HT-29 (ambas derivadas de adenocarcinoma colorretal), além de MCF-7 e MDA-MB-468 (mama), observando inibição da proliferação celular e alterações morfológicas compatíveis com morte

celular. Esses dados reforçam o potencial terapêutico do açaí em diferentes modelos de neoplasias epiteliais humanas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

✓ Avaliar a atividade antiproliferativa do óleo e extrato hidroalcolico da semente de *Euterpe oleracea* Mart., na linhagem celular AGS de câncer gástrico humano.

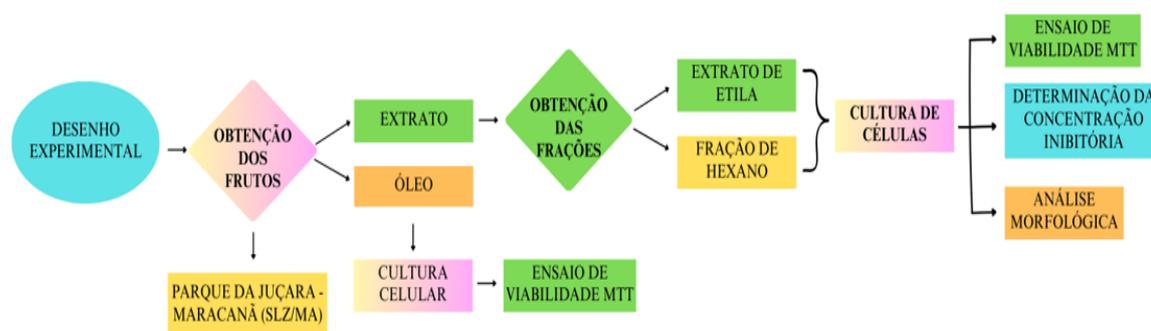
3.2 Objetivos específicos

- ✓ Obter o óleo e extrato hidroalcolico da semente de *Euterpe oleracea* Mart.;
- ✓ Fracionamento do extrato hidroalcolico;
- ✓ Avaliar a atividade antiproliferativa dos compostos em linhagem de câncer gástrico;
- ✓ Determinar as concentrações inibitórias médias do extrato e óleo ;
- ✓ Verificar a morfologia por microscopia de luz.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Fluxograma experimental

O delineamento experimental foi estruturado conforme ilustrado no fluxograma apresentado na Figura 3.



Erro! Fonte de referência não encontrada. Figura 5 : Delineado experimental.

4.2 Área da pesquisa

Os frutos de *Euterpe oleracea* Mart. utilizados nesta pesquisa foram coletados no Parque da Juçara, no Bairro do Maracanã, localizado na cidade de São Luís - Maranhão, Brasil, (latitude: 2° 31' 51" S, longitude: 44° 18' 24" W), como mostra a Imagem 3 (IBGE, 2010). Essa região está inserida na mesorregião Norte Maranhense e na microrregião da Aglomeração Urbana de São Luís, apresentando características ecológicas propícias para o crescimento da palmeira açáí.

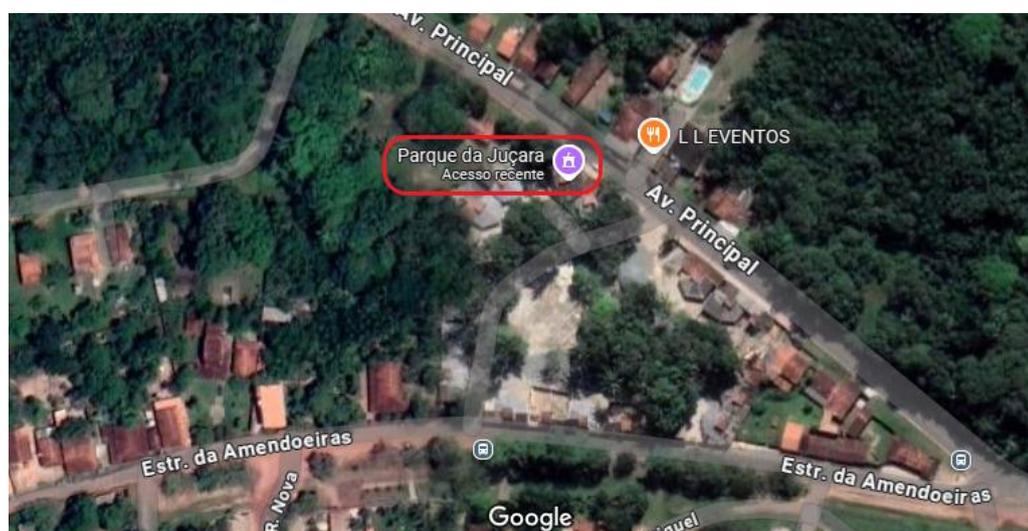


Imagem 3: Parque da Juçara. Fonte: imagem via satélite adaptado pelo autor, 2025.

Inicialmente, a Área de Proteção Ambiental (APA) da Região do Maracanã, como mostra a Imagem 4. Apresenta duas peculiaridades principais como: inserida na região da Amazônia Legal, possuindo fauna e flora bem diversificadas e a vegetação conhecida localmente como “juçara”, possui uma importância tão grande na localidade que há mais de 35 anos, no mês de outubro acontece a tradicional Festa da Juçara, no Parque da Juçara, localizada no bairro do Maracanã (SEMA, 2017).

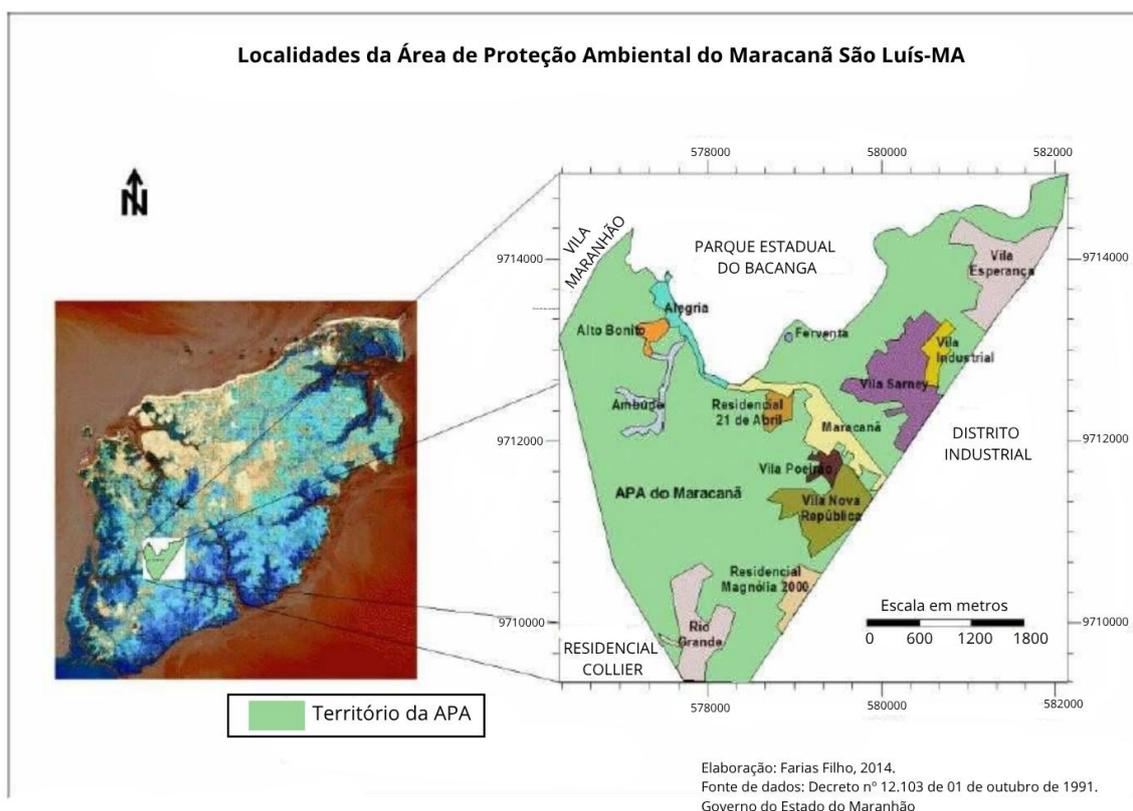


Imagem 4: A Área de Proteção Ambiental (APA) da Região do Maracanã. Fonte: SEMA, 2017.

A coleta foi realizada no período de estiagem entre final de setembro a outubro de 2019 e 2020. Após a coleta, os frutos foram armazenados em refrigeração a -20°C até o uso para preparo dos extratos (Silva *et al.*, 2014; Pinto, 2023).

4.3 Coleta e caracterização da exsicata

A coleta dos frutos foi realizada considerando os critérios de maturação e integridade das amostras, de modo a evitar frutos danificados ou deteriorados. Além dos frutos, foram coletadas folhas e flores da palmeira, com o objetivo de confeccionar exsicatas para identificação botânica. O processo de exsiccatação seguiu protocolos padronizados, sendo o material devidamente prensado, seco e armazenado no Herbário Rosa Mochel, como

observado na Imagem 5a.

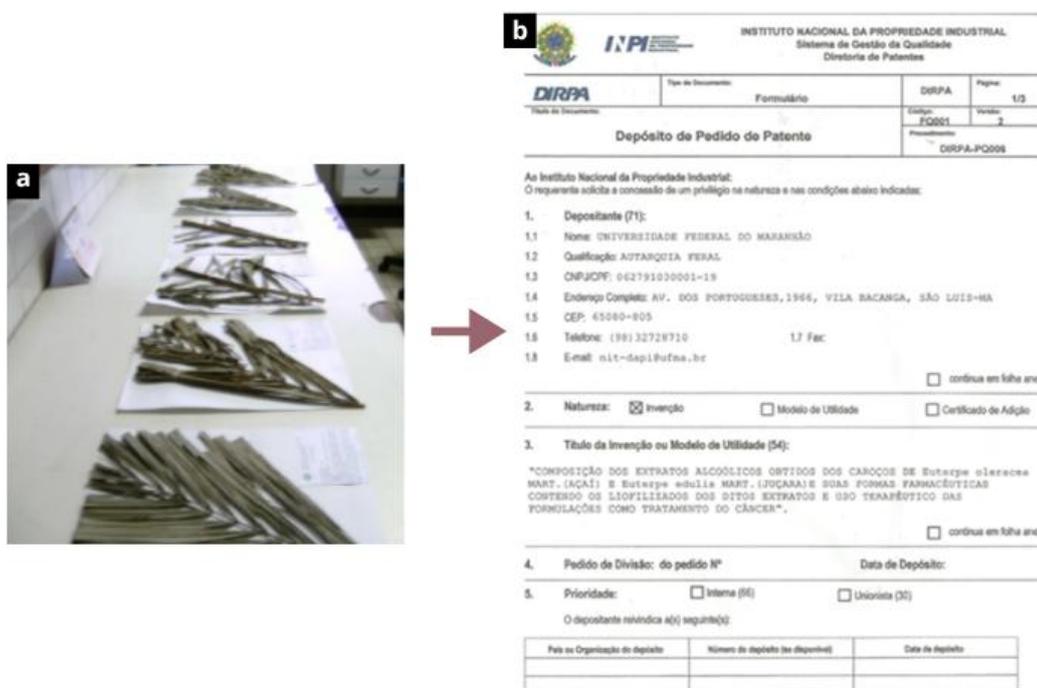


Imagem 5: (a) Visão panorâmica das partes do açaí utilizada para os laudos da excisata; (b) Etiqueta da excisata demonstrando o laudo da *Euterpe oleracea* Mart. Herbário Rosa Mochel/Núcleo de Estudos Biológicos/Universidade Estadual do Maranhão. Fonte: Silva et al., 2014.

A palmeira do açaí utilizada para a obtenção da excisata apresentava aproximadamente 15 metros de altura, com caule de diâmetro variando entre 38 e 45 cm ao longo de sua estrutura. O material botânico foi segmentado e acondicionado conforme padrões taxonômicos, garantindo sua correta identificação (Silva et al., 2014).

Para garantir a autenticidade do material botânico utilizado, um exemplar da espécie foi identificado e depositado no Herbário Rosa Mochel do Núcleo de Estudos Biológicos da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), sob o laudo de número 30. Além disso, o material foi registrado Instituto Nacional de Propriedade Industrial sob o número PI0418614-1, assegurando sua catalogação e reconhecimento oficial (Silva et al., 2014).

4.4 Procedimento para Obtenção do Extrato Hidroalcoólico de *Euterpe oleracea*

O extrato *Euterpe oleracea* foi obtido conforme metodologia adaptada de Pinto (2023), seguindo as etapas abaixo.

1. Preparo Inicial dos Frutos

Os frutos foram descongelados à temperatura ambiente (~37°C) e higienizados com solução de hipoclorito de sódio (1%) e água destilada para remoção de impurezas.

2. Despolpamento e Secagem

Após pesagem (1500g por amostra), os frutos foram despolpados em amassadeira elétrica e lavados com água destilada. As sementes resultantes foram secas em estufa a 40°C por 48 horas e, posteriormente, mantidas a 30°C para estabilização, simulando condições ambientais sem exposição a variações de umidade ou temperatura.

3. Processamento das Sementes

As fibras das sementes foram removidas manualmente, e o material foi triturado em moedor manual até obtenção de pó homogêneo. O rendimento foi de aproximadamente 33% da massa inicial. O pó foi acondicionado em frascos âmbar e armazenado em ambiente protegido de luz e umidade e encaminhadas ao Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN)/UFMA, para realização do extrato hidroalcoólico.

4. Extração por Percolação Hidroalcoólica

O pó foi macerado com etanol 70% (volume suficiente para cobrir o material) e homogeneizado. A mistura foi mantida em repouso por 1 hora, protegida da luz com papel alumínio. Em seguida, a suspensão foi transferida para um percolador forrado com filtro de papel Whatman nº 1 (poros de 0,8 mm). O extrato foi coletado em frascos âmbar ou béquer coberto com papel alumínio para evitar fotodegradação. O processo de percolação foi conduzido por 21 dias, até esgotamento do material (evidenciado pela clarificação do extrato). Os filtrados foram armazenados sob refrigeração (5°C) até a etapa seguinte.

5. Concentração por Rotaevaporação

O solvente (etanol) foi removido em evaporador rotativo a temperatura controlada ($\leq 40^{\circ}\text{C}$), resultando em um extrato aquoso viscoso e escuro. Este foi armazenado a -20°C para conservação.

6. Secagem Final por Liofilização

A água residual foi eliminada por liofilização, obtendo-se 67g de extrato seco em pó (Imagem 5), acondicionada em frasco de vidro vedado, envolto em dupla camada de papel alumínio e três camadas de plástico filme, e armazenada em ultra freezer (-80°C).

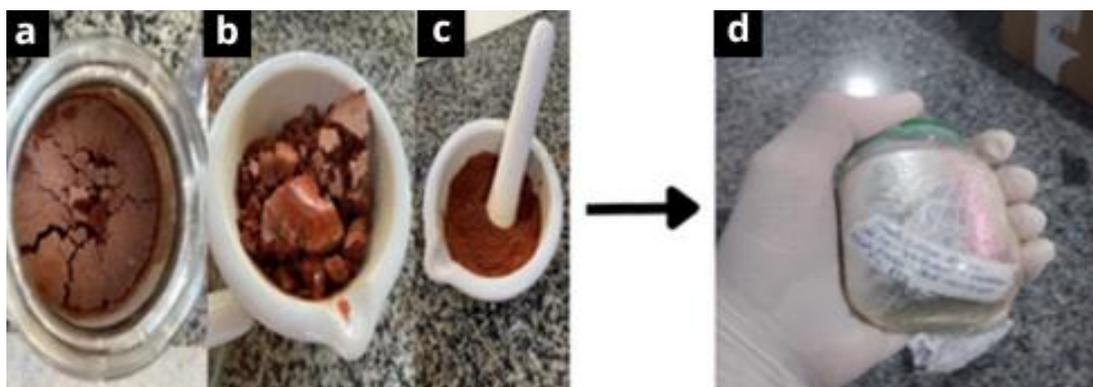


Imagem 6: (a) Aspecto final do extrato hidroalcoólico após liofilização; (b) O extrato é quebrado em várias partes para facilitar sua maceração; (c) Após maceração; (d) O extrato macerado é devidamente embalado e identificado. Fonte: Pinto, 2023.

4.5 Aspectos éticos

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo coleta e análise de representantes da flora brasileira, este estudo foi submetido e aprovado pelo Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SisGen), com código de cadastro AF1ABAE.

4.6 Obtenção e Caracterização do Óleo de Semente de *Euterpe oleracea* Mart.

1. Preparação das Sementes e Extração do Óleo

O óleo foi obtido conforme metodologia descrita por Borges, 2024 com adaptações. As sementes foram descongeladas, despulpadas e secas sob exposição solar (8 horas/dia por 7 dias). Após a remoção manual das fibras, as sementes foram trituradas em moinho elétrico, resultando em 360 g de material particulado. A extração foi realizada em extrator Soxhlet, utilizando *n*-hexano como solvente (6 horas por extração), conforme protocolo validado por (Brum, Arruda e Regitano-d'Arce, 2009).

2. Esterificação do Óleo para Análises

O óleo bruto foi convertido em ésteres metílicos de ácidos graxos (FAMES), através da reação de esterificação seguindo o método de Hartman e Lago (1973), adaptado por Lima (2007), conforme detalhado em Borges *et al.*, (2024) na Imagem 7.

1. **Reação:** Pesou-se 100 mg de óleo para análise, em seguida, foram misturados a 4 ml de NaOH em metanol (0,5 mol/l), aquecidos para dissolução das micelas e resfriados em água corrente.

2. **Neutralização:** Adicionou-se 5 ml de solução de cloreto de amônio dissolvido em 30

ml em metanol e 1,5 ml H₂SO₄ concentrado), seguida de agitação.

3. **Extração:** Incluiu-se solução saturada de NaCl e 5 ml de *n*-hexano, com agitação em *Vortex* (30 segundos) e repouso para separação de fases e análises cromatográfica.



Imagem 7: Matéria-prima para obtenção do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. (a) Fruto total; (b) Semente; (c) Semente triturada; (d) Óleo obtido das sementes. Fonte: Borges *et al.*, 2024.

4.7 Obtenção das frações do extrato hidroalcoólico

Inicialmente, foram utilizado 10 g do extrato bruto para obtenção das Frações Hexânicas (FH) (HE, 98%, Êxodo Científica, Sumaré, Brasil) e Acetato de Etila (EtOAc, 98%, Êxodo Científica, Sumaré, Brasil) através da partição líquido/líquido do extrato em fase hidrometanólica constituída por água/metanol (7:3) (CH₃OH, 98%, Êxodo Científica, Sumaré, Brasil) e fase orgânica composta por, respectivamente, hexano e acetato de etila, apresentados na Imagem 8. As frações foram obtidas à evaporação dos solventes orgânicos em uma rotoevaporação a 40°C. Ao final do processo, foi possível obter duas frações com polaridades diferentes: FH-HE: 0,07 g, FAE-EtOAc: 33,18g (Rosário *et al.* 2024).

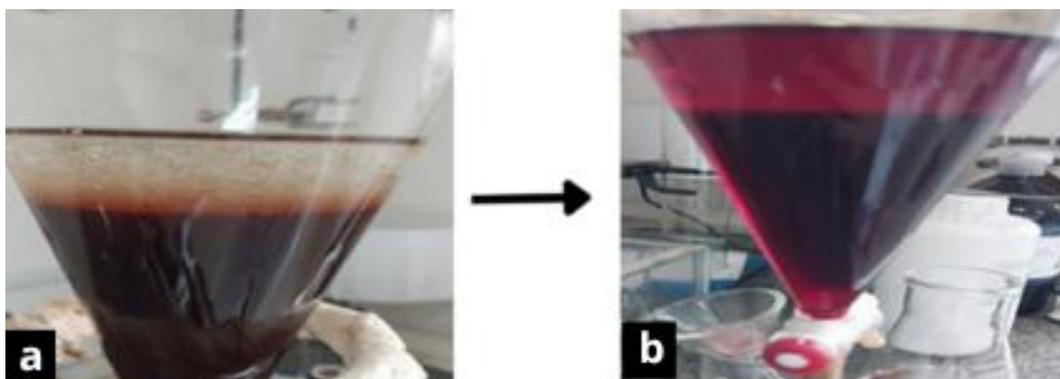


Imagem 8: (a) Frações hexânica; (b) Fração de acetato de etila. Autor, 2024.

4.8 Cultivo celular das células AGS (Adenocarcinoma Gástrico)

O cultivo da linhagem tumoral AGS (ATCC CRL-17390TM) derivada de células de adenocarcinoma gástrico humano (*Homo sapiens sapiens*), vide morfologia na, (Figura 4), foi realizado em condições estéreis utilizando garrafas de cultura apropriados. As células foram inicialmente cultivadas em meio HAM F-12 suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de penicilina-estreptomicina, e glutamina, mantidas em uma incubadora a 37°C com 5 % de CO₂ e 95 % de umidade.

Para expandir a linhagem, as células foram repicadas regularmente, removendo-se o meio antigo, em caso de muita proliferação celular, morte celular e acidificação do meio, lavou – se 1 vez com PBS e adicionando-se um novo meio de cultura, permitindo assim a proliferação contínua.

Quando atingiu a confluência, as células foram tratadas com uma solução de tripsina-EDTA para serem destacadas da garrafa e então redistribuídas em novas garrafas para crescimento adicional.

Para o congelamento, as células foram suspensas em uma solução crioprotetora contendo 5% de DMSO e 95% de SFB, aliqüotadas em criotubos, e armazenadas no freezer a –80°C, garantindo a preservação e uso em futuros experimentos.

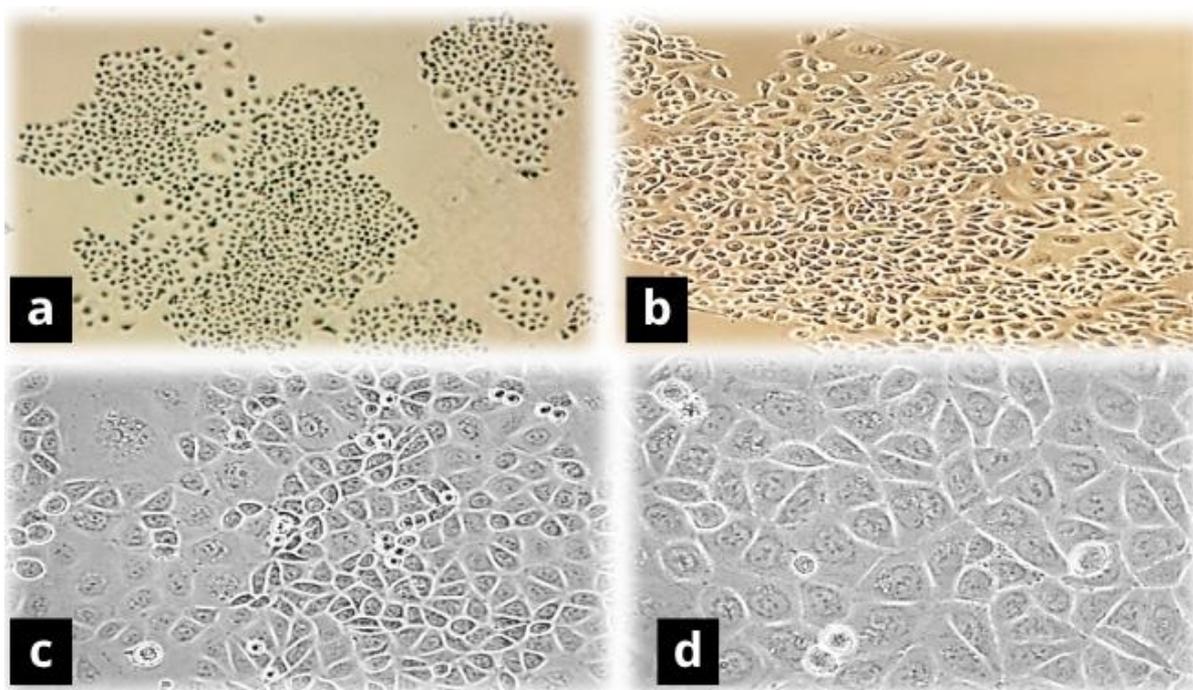


Figura 6: Células AGS vista por microscopia de luz invertida. (a) na objetiva 4x; (b) na objetiva 10x; (c) na objetiva 20x (d) na objetiva 40x. Autor, 2024.

4.9 Ensaio de Viabilidade Celular – MTT

O ensaio citotoxicidade MTT é um ensaio quantitativo e baseia-se na dosagem da

atividade metabólica de células viáveis. O MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). É reduzido através de uma reação enzimática que envolve a oxidação do NADH/NADPH catalisada pelo complexo succinato-tetrazolium redutase presente somente em células viáveis. Quando reduzidos os sais tetrazolium formam os cristais de formazan, que é hidrofóbico e com coloração roxa (solubilizado pela adição de DMSO), podendo ser quantificado por espectrofotometria, como apresentado na Figura 7.

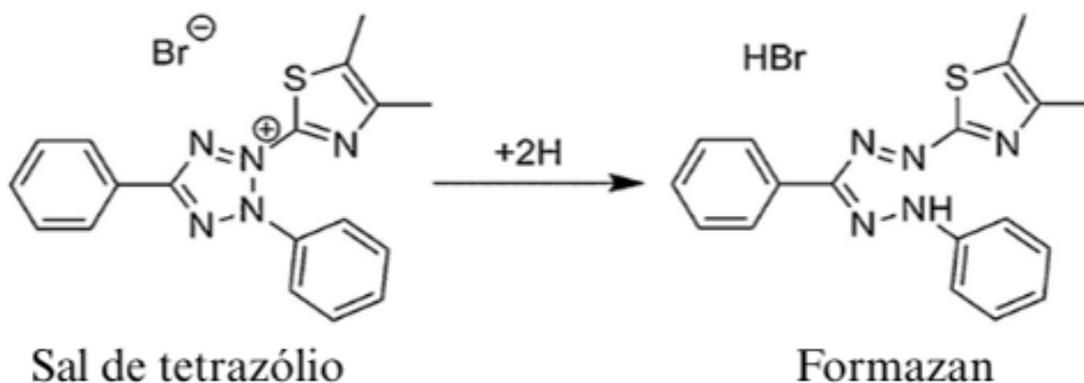


Figura 7: A redução de MTT no cristal de Formazan. (Fonte: Berriedge., Patries e Tan, 2005).

A redução do tetrazolium ocorre principalmente na mitocôndria, através da ação da succinato desidrogenase fornecendo então uma medida da atividade mitocondrial (Berridge, Michael V., Patries M. Herst, and An S. Tan., 2005).

4.10 Procedimento experimental, do tratamento ao ensaio de MTT

Os extratos foram diluídos em DMSO (Merck®) na concentração de 0,1g/ml (solução estoque). Foi utilizada placa de 96 poços, contendo 1×10^4 células/poço. Após 24 horas, as células foram tratadas com os extratos bruto e as frações FH e FAE, nas concentrações de 3,125 a 250 μ g/ml⁻¹, nos tempos de 24, 48 e 72 horas.

O experimento ainda contou com um controle positivo composto pelas células tratadas com 10 μ g/ml de docetaxel, células tratadas com 0,1% e 0,25% de DMSO como veículo do experimento, e o controle negativo compostos por células cultivadas somente em meio de cultura sem tratamento.

Após às 24 horas, o sobrenadante foi removido e em seguida, os poços lavados uma vez com PBS, e adicionado 90 μ l de meio HAM F-12 sem SFB e 10 μ l de MTT (5mg L⁻¹), numa concentração final de 0,5mg ml⁻¹ de MTT. As amostras foram incubadas por um período de 2 horas em estufa e protegidas da luz.

Após período de incubação, realizou-se o descarte do sobrenadante. Em seguida, foi

adicionado 100µl de DMSO por poço para eluição dos cristais de formazan. A leitura da absorbância foi realizada utilizando um leitor de microplacas Biochrom Ez Read 400 ELISA (Galapagos para software EZ Read) com comprimento de onda de 570 nm. Todo esquema experimental pode ser visto na Figura 8.

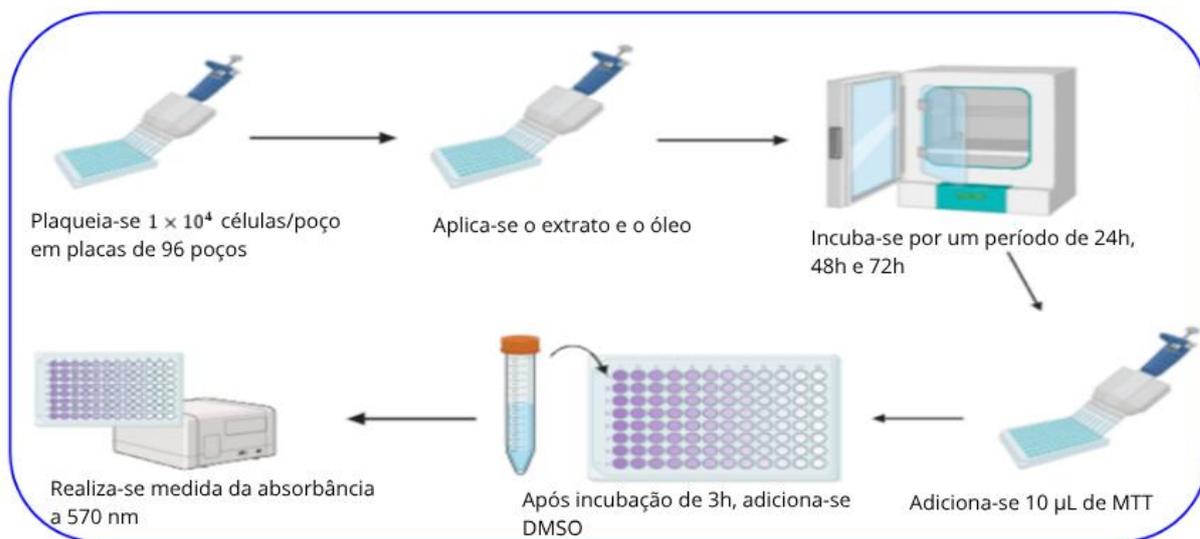


Figura 8: Esquema experimental do ensaio de viabilidade celular MTT. Desenho feito no Biorender, Autor 2025.

Os testes foram realizados em triplicata e em seguida normalizados conforme a equação abaixo,

$$\% \text{ Viabilidade celular} = \frac{\text{Absorbância das células contendo os compostos}}{\text{Absorbância das células controle} \times 100}$$

4.11 Obtenção da Curva de Concentração-Resposta Inibitória e Cálculo do IC₅₀

A atividade citotóxica do extrato hidroalcoólico e do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. foi avaliada em células AGS (adenocarcinoma gástrico humano) utilizando o ensaio de viabilidade celular por MTT. As células foram semeadas em placas de 96 poços e, após aderência, foram tratadas com diferentes concentrações das amostras por 24, 48 e 72 horas.

As concentrações testadas variaram de 3,125 a 250 µg/mL, obtidas por diluições seriadas em meio de cultura. O extrato e o óleo foram diluídos inicialmente em DMSO 100%, sendo a concentração final de DMSO nos tratamentos inferiores a 0,5%, de modo a evitar toxicidade pelo veículo. O controle negativo consistiu em células tratadas apenas com o meio

de cultura contendo DMSO na mesma proporção dos grupos tratados (controle de veículo), enquanto o controle positivo foi realizado com docetaxel (concentração de referência: XX $\mu\text{g/mL}$).

Ao final de cada tempo experimental, o meio foi substituído por meio contendo MTT (0,5 mg/mL), seguido de incubação por 3 a 4 horas a 37 °C. Em seguida, o formazan formado foi dissolvido com DMSO, e a absorbância foi lida a 570 nm em leitor de microplacas.

Os dados de viabilidade celular foram expressos em porcentagem em relação ao controle negativo. As curvas concentração-resposta foram geradas e ajustadas por regressão não linear sigmoideal com quatro parâmetros (modelo $\log[\text{inibição}]$ vs. resposta), utilizando o software GraphPad Prism (versão 8, San Diego, CA, USA).

A partir dessas curvas, foram determinados os valores de concentração inibitória média (IC_{50}), definidos como a concentração capaz de reduzir em 50% a viabilidade celular. Os resultados representam a média de três experimentos independentes realizados em triplicata técnica e foram expressos em $\mu\text{g/mL}$.

4.12 Análise morfológica por microscopia de luz

Para a análise morfológica, as células AGS foram semeadas em placas de 24 poços, na densidade de 2×10^4 células/poço, utilizando meio HAM F-12K suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) e 1% de antibiótico. As placas foram incubadas a 37 °C em estufa com atmosfera controlada de 5% de CO_2 e 95% de umidade.

Após 24 horas de aderência celular, os tratamentos foram realizados com as concentrações correspondentes ao valor de IC_{50} previamente determinado para cada tempo de exposição: 46,18 $\mu\text{g/ml}$ para 48 horas e 42,8 $\mu\text{g/ml}$ para 72 horas. Para o tempo de 24 horas, embora tenha sido utilizada a concentração de 52,07 $\mu\text{g/ml}$, o valor de IC_{50} não pôde ser estabelecido, uma vez que a redução da viabilidade celular não atingiu 50% dentro do intervalo de confiança.

O grupo controle negativo consistiu em células mantidas apenas com meio de cultivo, enquanto o controle positivo foi tratado com docetaxel na concentração de 10 $\mu\text{g/ml}$. Ao final de cada período de incubação (24, 48 e 72 horas), foram capturadas três imagens representativas de cada grupo experimental e controles. O delineamento experimental está ilustrado na Figura 7.

Após este período, foram observadas no microscópio invertido (ZEISS) equipado com

uma câmera AxioCam HRc Ver.3 com objetivas de 40x. A análise das imagens foi feita através do software de microscopia ZEN BLUE (Carl Zeiss Inc., Alemanha).

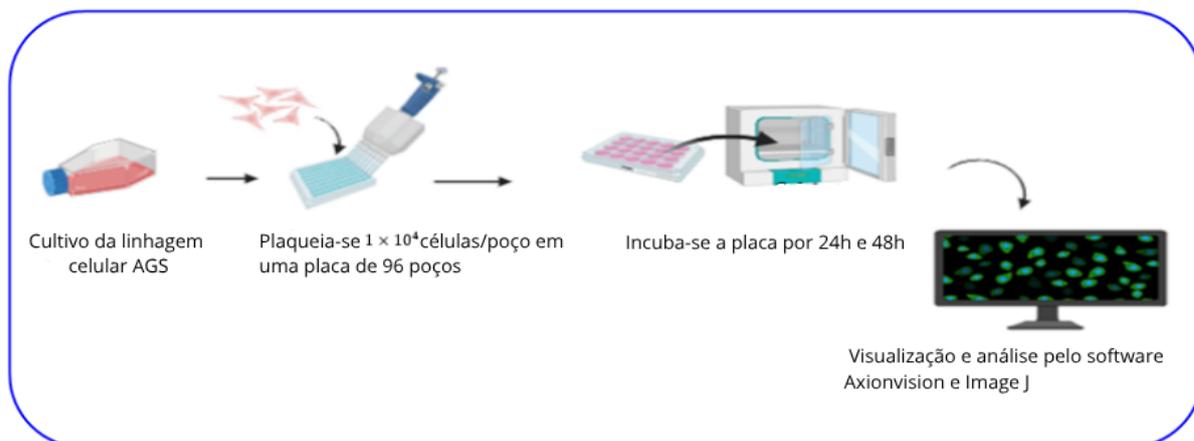


Figura 9: Ensaio análise morfológica. Biorender, Autor 2025.

4.13 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do teste de variância one-way (ANOVA), seguido do teste de comparações múltiplas de Dunnett, com o objetivo de comparar os grupos tratados em relação ao controle. As análises foram conduzidas utilizando o software GraphPad Prism 8 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos com os seguintes níveis de significância: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

5 RESULTADOS

5.1 Análise do efeitos dos extratos e óleo na viabilidade celular na linhagem AGS

A atividade citotóxica do extrato hidroalcoólico e do óleo obtidos das sementes de *Euterpe oleracea* Mart. foi avaliada por meio do ensaio de viabilidade celular utilizando o teste de MTT. Os experimentos foram realizados na linhagem celular AGS (adenocarcinoma gástrico), utilizando seis concentrações (3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 e 100 µg/ml), com o objetivo de verificar o efeito citotóxico sobre essas células, conforme representado no Gráfico 1.

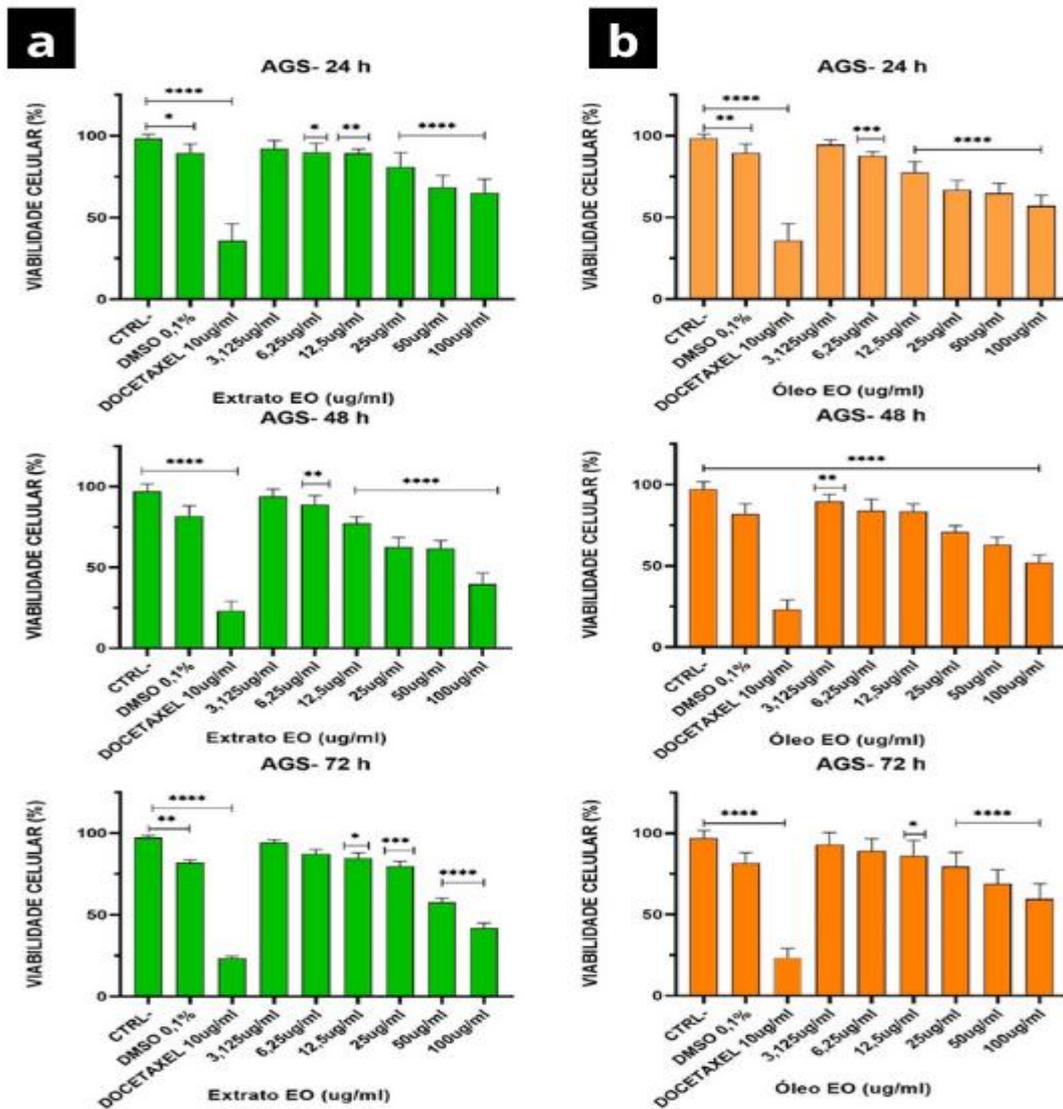


Gráfico 2: Teste de viabilidade celular MTT em linhagem AGS após o tratamento com extrato hidroalcoólico e óleo de semente de *Euterpe oleracea* Mart. (a) Extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart.; (b) Óleo de *Euterpe Oleracea* Mart. A análise estatística utilizada foi o teste one way (ANOVA) seguida de múltiplas comparações de teste de Dunnett. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Após 24 horas de exposição, o extrato de *Euterpe oleracea* Mart. promoveu reduções estatisticamente significativas na viabilidade celular, variando de 19,10% (25 µg/mL) a 34,32% (100 µg/mL) em relação ao controle ($p < 0,0001$, teste de Dunnett). O óleo também apresentou efeito estatisticamente significativo, com diminuições entre 22,59% (12,5 µg/mL) e 43,98% (100 µg/mL) ($p < 0,0001$).

No entanto, apesar da significância estatística, os percentuais de redução observados em ambos os tratamentos não atingiram o limiar de 50% necessário para caracterizar uma atividade citotóxica efetiva. Em especial, o extrato não alcançou esse patamar nas primeiras 24 horas, indicando que as células AGS permaneceram relativamente resistentes ao composto, sendo necessário um tempo maior de exposição para induzir um efeito citotóxico mais pronunciado.

Após 48 horas de tratamento, observou-se que tanto o extrato quanto o óleo das sementes de *Euterpe oleracea* Mart. promoveram reduções significativas na viabilidade das células AGS apenas na concentração mais elevada (100 µg/mL).

O extrato apresentou um perfil citotóxico mais acentuado, com reduções variando de 22,73% (12,5 µg/mL) a 60,30% (100 µg/mL) ($p < 0,0001$), ultrapassando o limiar de 50% de inibição apenas na maior concentração. Em comparação, o óleo, embora também estatisticamente significativo ($p < 0,0001$), demonstrou efeito menos expressivo, com reduções de 16,50% (12,5 µg/mL) a 47,84% (100 µg/mL), não atingindo o critério de citotoxicidade efetiva.

Após 72 horas de tratamento, o extrato de *Euterpe oleracea* Mart. manteve sua eficácia citotóxica, com reduções significativas na viabilidade celular de 42,33% (50 µg/mL) e 58,07% (100 µg/mL) ($p < 0,001$), evidenciando um efeito cumulativo sustentado ao longo do tempo. Em contraste, o óleo apresentou resposta mais limitada, com reduções de 31,00% (50 µg/mL) e 40,45% (100 µg/mL) ($p < 0,001$).

Destaca-se que, na concentração de 100 µg/mL, o extrato alcançou uma redução próxima de 60% na viabilidade celular, enquanto o óleo atingiu apenas cerca de 40%, demonstrando menor eficácia citotóxica frente à linhagem AGS mesmo após exposição prolongada. Esse resultado pode indicar que os compostos lipofílicos do óleo não foram eficientemente absorvidos pelas células AGS, limitando sua atuação em alvos intracelulares críticos para a indução de morte celular.

5.2 Análise da Curva de concentração Resposta Inibitória e Determinação dos Valores de IC₅₀ do Extrato e Óleo de Açaí em Células AGS

Com o objetivo de avaliar o potencial citotóxico do extrato e do óleo de *Euterpe oleracea* Mart., sobre células AGS, foram determinadas as concentrações inibitórias médias (IC₅₀) após 48 e 72 horas de exposição. Os valores foram obtidos a partir das curvas de viabilidade celular, de acordo com o Gráfico .

Inicialmente, não foi possível determinar o IC₅₀ do extrato de açaí nas primeiras 24 horas de tratamento, uma vez que a redução da viabilidade celular não atingiu 50% dentro do intervalo de confiança. No entanto, após 48 e 72 horas, observou-se atividade citotóxica significativa, com valores de IC₅₀ de 40,46 µg/ml e 29,89 µg/ml para o extrato, e 54,9 µg/ml e 138,5µg/ml para o óleo. Esses resultados estão sintetizados no Gráfico e Tabela 1.

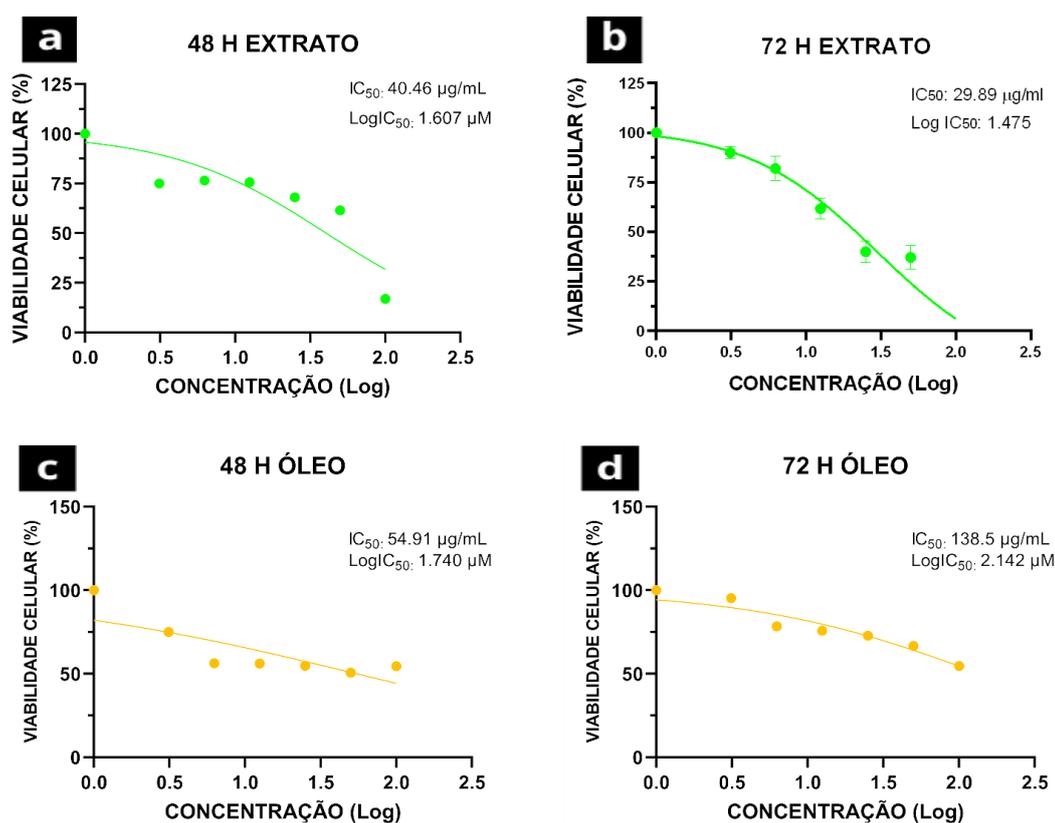


Gráfico 3: Curvas de concentração-resposta do extrato e óleo de Açaí em células AGS após 48 e 72 horas de exposição. (a, b) Extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart.; (c, d) Óleo de *Euterpe Oleracea* Mart. Avaliadas por ensaio de viabilidade celular (MTT). As curvas foram ajustadas por regressão não linear sigmoidal (modelo log[inibição] vs. resposta) no software GraphPad Prism. Os valores de IC₅₀ foram expressos em µg/mL e representam três experimentos independentes em triplicata.

Tabela 1: Comparação dos valores de IC₅₀ (µg/ml) do extrato e do óleo de Euterpe oleracea em células AGS nos tempos de 48 e 72 h de tratamento.

Tempo de Tratamento (h)	Extrato de Açaí (IC ₅₀ , µg/ml)	Óleo de Açaí (IC ₅₀ , µg/ml)
48	40,46	54,91
72	29,89	138,50

*Valores em negrito indicam maior efetividade citotóxica (menor IC₅₀) em cada tempo de análise.

5.3 Análise do ensaio de viabilidade celular usando o quimioterápico Docetaxel nas células AGS

Neste estudo, o quimioterápico Docetaxel foi utilizado como controle positivo para avaliar sua eficácia sobre células AGS, com o objetivo de investigar o efeito citotóxico de forma dependente da concentração, em diferentes tempos de exposição (24, 48 e 72 horas), utilizando concentrações entre 5 µg/mL e 30µg/mL. A viabilidade celular foi avaliada por meio do ensaio de MTT, com base em três experimentos independentes, cujos resultados apresentaram significância estatística ($p < 0,001$), como mostra o Gráfico .

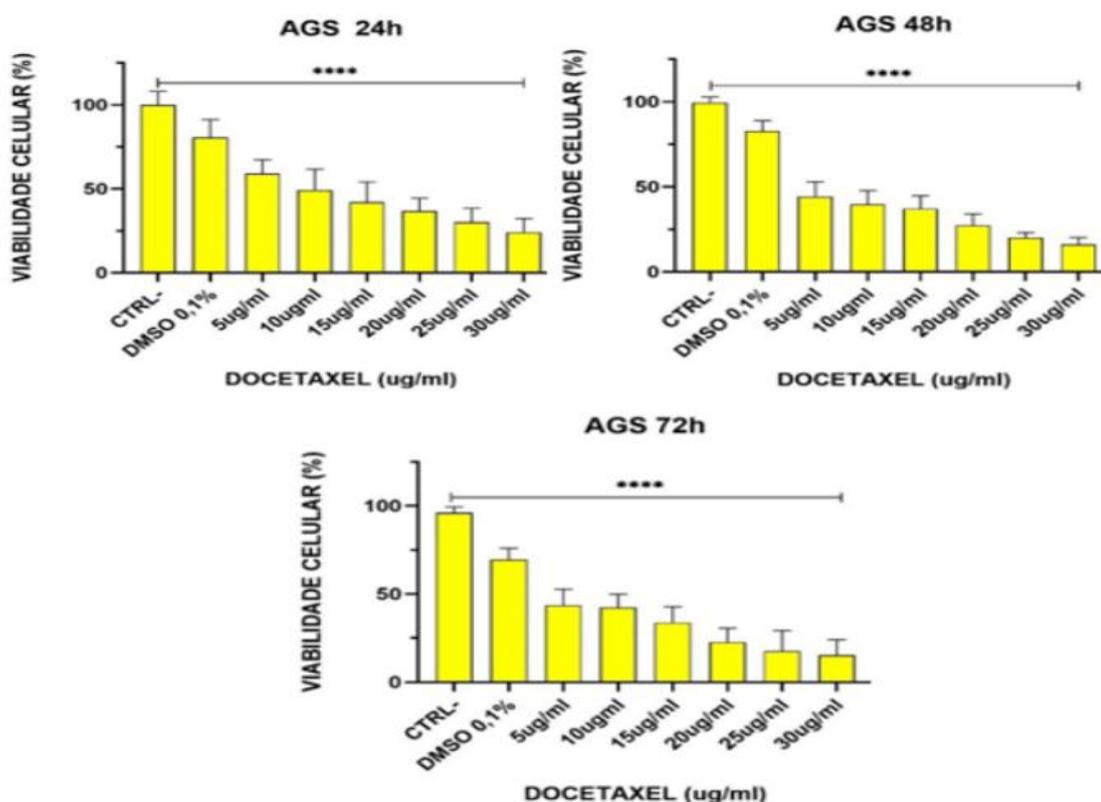


Gráfico 4: Teste de viabilidade celular da linhagem AGS após 24, 48 e 72 horas de tratamento com o quimioterápico Docetaxel nas concentrações de 5 a 30 µg/mL, avaliada por ensaio de MTT. A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via (one-way), seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett, com o grupo controle como referência. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Observou-se que, após 24 horas de tratamento com Docetaxel na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$, a viabilidade celular foi reduzida para 50,65%, mantendo-se significativamente reduzida em concentrações de 20 $\mu\text{g/ml}$ (63,18%), 25 $\mu\text{g/mL}$ (69,6%) e 30 $\mu\text{g/mL}$ (75,8%). Após 48 horas, a viabilidade variou de 60,26% (10 $\mu\text{g/ml}$) a 83,78% (30 $\mu\text{g/ml}$), enquanto às 72 horas, os valores oscilaram entre 57,59% e 84,54% nas mesmas concentrações. Com base nesses dados, a dose de 10 $\mu\text{g/mL}$ foi selecionada como controle positivo para comparação com os tratamentos com óleo e extrato, uma vez que foi capaz de reduzir a viabilidade celular em mais de 50% nas células AGS.

5.4 Análise do efeito citotóxico em altas concentrações (50 $\mu\text{g/mL}$ a 250 $\mu\text{g/mL}$) do extrato de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) em células AGS

Com o intuito de aprofundar a avaliação do potencial citotóxico do extrato de açaí sobre a linhagem AGS, foi conduzida uma segunda etapa experimental com concentrações elevadas, variando de 50 $\mu\text{g/mL}$ a 250 $\mu\text{g/mL}$, como mostra no gráfico 4.

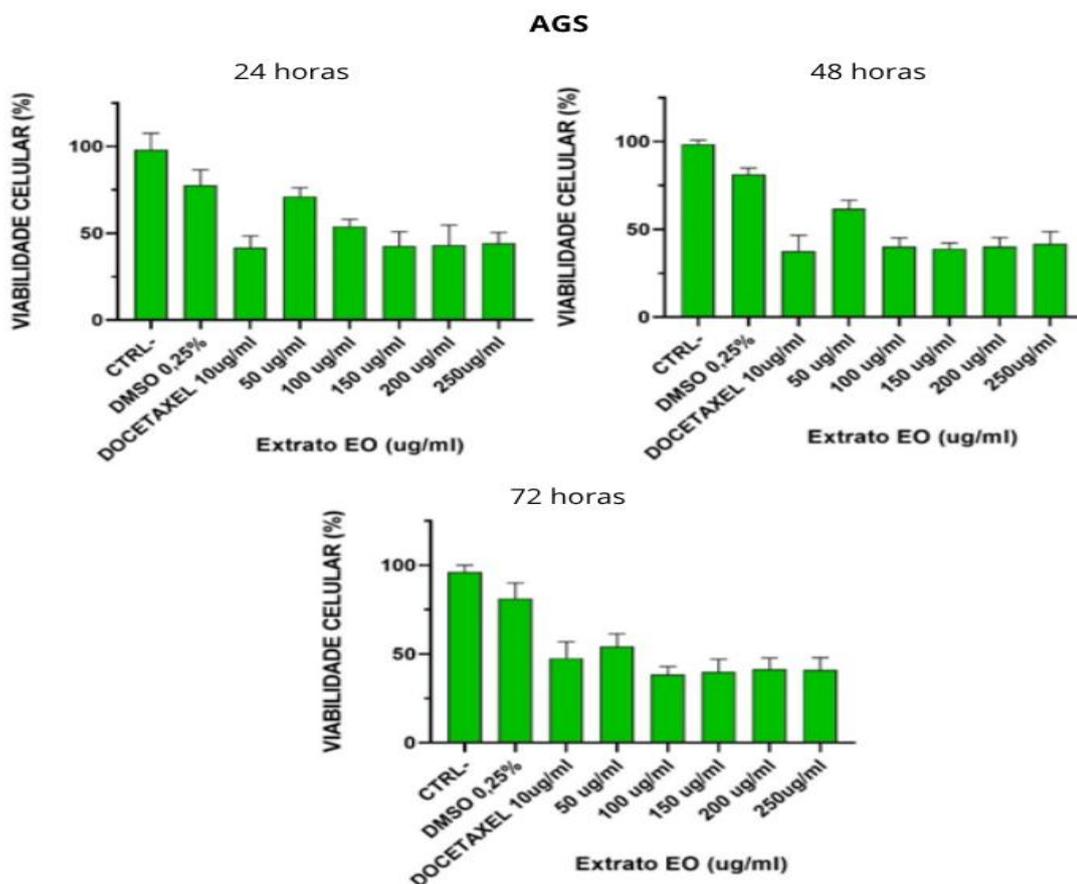


Gráfico 5: Teste de viabilidade celular da linhagem AGS após 24, 48 e 72 horas de tratamento com extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart. (50–250 $\mu\text{g/mL}$), avaliado por ensaio de MTT. A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via (one-way), seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett, utilizando o grupo controle negativo como referência. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

A decisão por essa abordagem foi motivada pelos resultados obtidos na etapa anterior, que demonstraram uma redução superior a 50% na viabilidade celular nas concentrações entre 50 e 100 µg/mL. Com base nesses achados, foi realizado um novo teste de viabilidade celular, por meio do ensaio de MTT, com o objetivo de refinar a curva concentração-resposta e permitir uma estimativa mais precisa do valor de IC₅₀.

O extrato de *Euterpe oleracea* Mart., demonstrou efeito citotóxico significativo sobre as células AGS após 24 horas de tratamento, com redução acentuada da viabilidade celular em 46,05% na concentração de 10 µg/mL. Em seguida, a concentração 150µg/mL, observou-se uma diminuição moderada para 57,35%, enquanto nas concentrações de 200µg/mL e 250 µg/mL, a viabilidade celular permaneceu reduzida, atingindo 56,81% e 55,65%, respectivamente.

Apesar de uma discreta elevação nos valores de viabilidade nas concentrações mais altas (200µg/mL e 250µg/mL), as células tratadas com o extrato mantiveram níveis significativamente reduzidos de viabilidade celular em comparação ao controle, indicando a persistência do efeito citotóxico em todas as doses testadas ($p < 0,0001$; teste de Dunnett).

Após 48 horas de exposição ao extrato de *Euterpe oleracea* Mart., observou-se uma intensificação do perfil citotóxico sobre as células AGS, com redução significativa da viabilidade celular. A concentração de 100µg/ml resultou em uma diminuição de 59,79%, enquanto a dose de 150µg/mL apresentou um valor semelhante, de 60,95%.

Nas concentrações mais elevadas, de 200 µg/mL e 250µg/mL, observou-se um discreto declínio na viabilidade, com reduções de 59,90% e 58,20%, respectivamente. Apesar das variações sutis, todas as concentrações mantiveram valores de viabilidade próximos a 60%, indicando consistência no efeito citotóxico. As diferenças em relação ao controle foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$; teste de Dunnett).

A resposta citotóxica do extrato de *Euterpe oleracea* Mart., manteve-se após 72 horas de tratamento, com redução da viabilidade celular em 61,48% na concentração de 100µg/mL. A partir de 150µg/mL, observou-se um discreto aumento da viabilidade celular (59,94%), seguido por variações sutis nas concentrações mais elevadas: 58,35% (200µg/mL) e 58,95% (250µg/mL), refletindo uma leve atenuação da citotoxicidade. Apesar dessas flutuações, a viabilidade celular permaneceu consistentemente reduzida em torno de 60% em todas as concentrações testadas, corroborando os achados observados após 48 horas de exposição ($p < 0,001$). Tais resultados sugerem um efeito citotóxico contínuo e sustentado ao longo do tempo.

A consistência entre os dados de 48 horas e 72 horas reforça a eficácia do extrato e fundamenta a construção da curva de IC₅₀. A seguir, serão apresentados os gráficos referentes

às concentrações testadas do extrato.

5.4 Avaliação da viabilidade celular frente às frações acetato de etila e hexânica do extrato de *Euterpe oleracea* Mart.

Como o extrato hidroalcoólico mostrou-se mais eficaz do que o óleo, o extrato foi submetido a um fracionamento que originou as frações acetato de etila e fração hexânica, como podemos observar no Gráfico .

Observa-se em 24 horas que a fração acetato de etila já mostra redução de 50% na viabilidade celular na concentração entre 150µg/mL e 200µg/mL. Em 48 horas, manteve-se a mesma concentração, e em 72 horas, a fração pareceu perder seu efeito citotóxico.

A fração hexânica mostrou-se mais eficaz em 24h com redução de 50% do crescimento celular a partir da concentração de 25µg/mL. Após 48 e 72 horas, porém, a fração hexânica perde efeito.

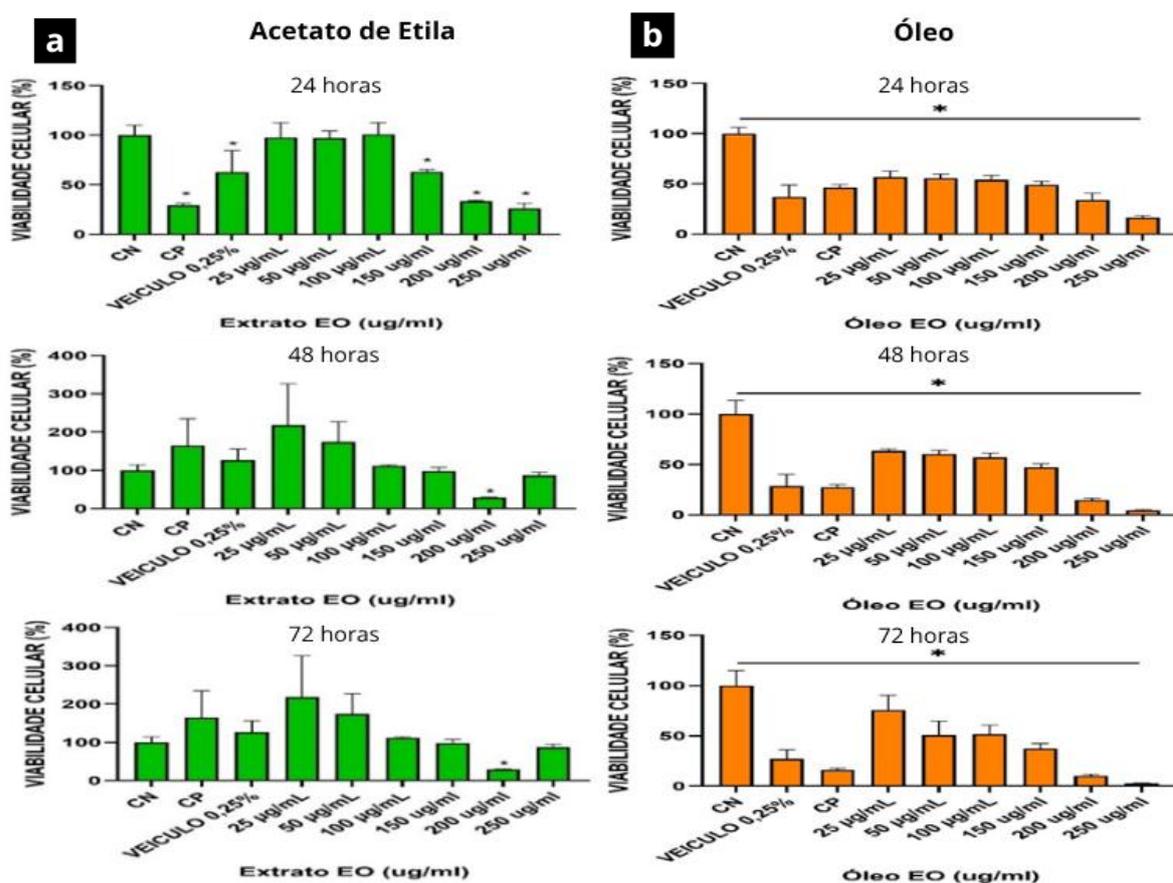


Gráfico 6: Teste de viabilidade celular com as frações (a) acetato de etila e (b) hexânica, derivadas do extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea*, após 24, 48 e 72 horas de tratamento em células AGS. A análise estatística foi realizada por ANOVA one-way, seguida do teste de comparações múltiplas de Dunnett, com comparação ao controle negativo. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

5.5 Análise da morfologia celular após tratamento com a dose correspondente ao IC₅₀ do extrato bruto

A morfologia da linhagem AGS foi avaliada após 48 e 72 horas de exposição à concentração correspondente ao IC₅₀ do extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart., conforme mostrado na Imagem 8. O grupo controle negativo, composto por células não tratadas, apresentou morfologia preservada, com crescimento em ilhas e projeções citoplasmáticas características, conferindo às células um formato estrelado.

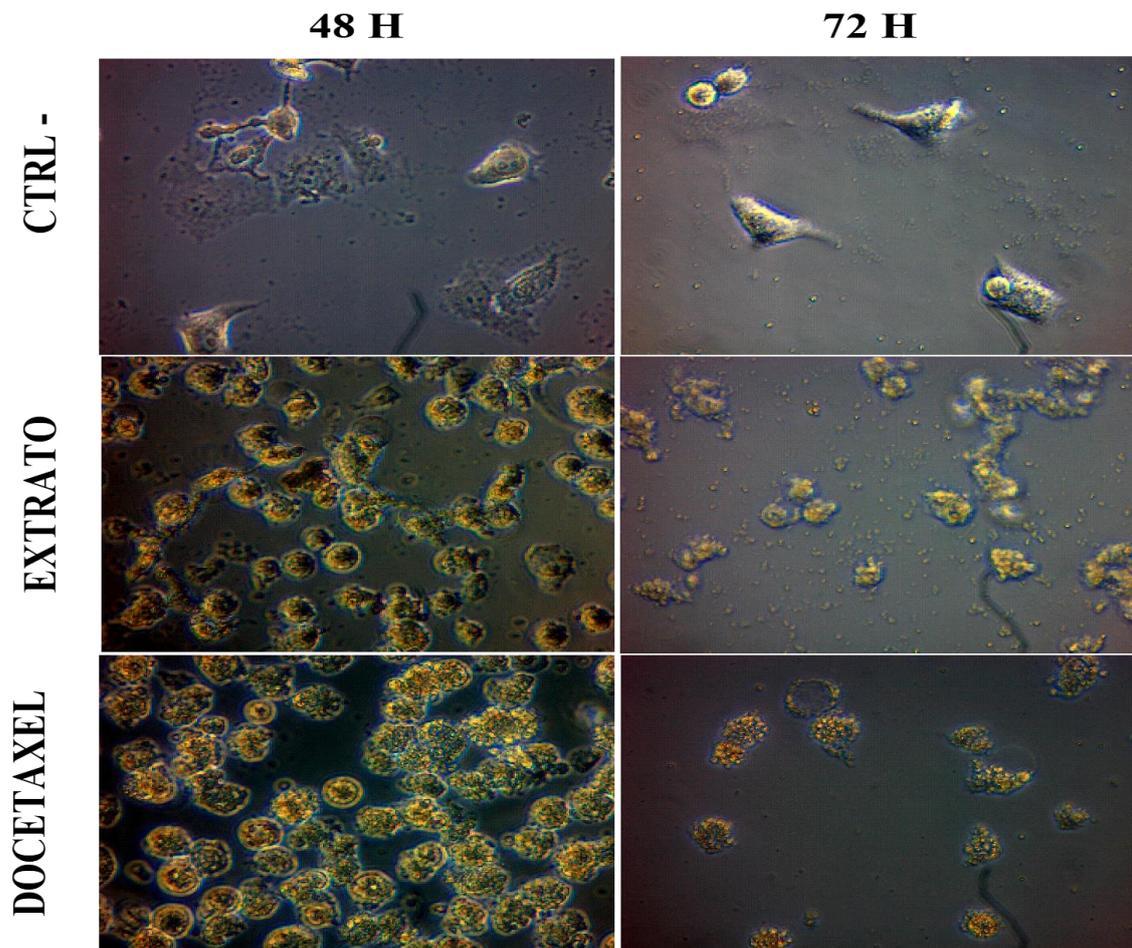


Imagem 9: Análise morfológica da linhagem AGS após 48 e 72 horas de tratamento com a IC₅₀ do extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart.

Após 48 horas de tratamento com o extrato, observaram-se alterações morfológicas evidentes, como arredondamento celular, retração do citoplasma e início de desprendimento da monocamada. Esses efeitos foram ainda mais pronunciados após 72 horas, com redução expressiva do número de células aderentes, acentuado arredondamento e intensa perda de integridade morfológica, indicando efeito citotóxico progressivo.

Em comparação, o tratamento com Docetaxel resultou na presença de vacúolos citoplasmáticos e alterações compatíveis com morte celular, porém com menor grau de desintegração morfológica em relação ao extrato, especialmente no tempo de 72 horas. Esses achados sugerem que o extrato hidroalcoólico apresenta um efeito citotóxico mais acentuado sobre a linhagem AGS quando comparado ao quimioterápico padrão.

6 DISCUSSÃO

Apesar dos grandes esforços na pesquisa e do avanço dos tratamentos na área da oncologia, o câncer ainda é uma das principais causas de morte em todo o mundo, estando atrás apenas das doenças cardiovasculares (PAHO, 2024). Baseado nas estimativas do Global Cancer Observatory (Globocan) 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo em 2020, sendo os mais incidente o câncer de mama feminina com 2,3 milhões de casos novos, seguido pelo câncer de pulmão, com 2,2 milhões; cólon e reto, com 1,9 milhão; próstata, com 1,4 milhão e pele não melanoma, com 1,2 milhão (6,2%) de casos novos (Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022).

Para o Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, sendo estimado como o mais incidente, câncer de mama, com 74 mil (10,5%); próstata, com 72 mil (10,2%); cólon e reto, com 46 mil (6,5%); pulmão, com 32 mil (4,6%); e estômago, com 21 mil (3,1%) casos novos. O câncer de estômago, em regiões no Brasil de menor IDH como o Maranhão, o câncer de estômago é o segundo ou o terceiro mais frequente (Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022).

O tratamento do câncer pode ser feito através de cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea. No caso da quimioterapia, o avanço da medicina e o desenvolvimento de novos quimioterápicos tem aumentado a sobrevida dos pacientes oncológicos, porém, as toxicidades das drogas são um desafio frequente (Neto, Antônio José Guimarães e Vidal, 2023)

Não menos importante do que as pesquisas e os novos tratamentos para o câncer está a quimioprevenção. Compostos bioativos naturais em produtos vegetais alimentares, incluindo frutas, vegetais, grãos, legumes, chá e vinho são indicados para ajudar a prevenir diversas enfermidades como o câncer, doenças degenerativas, inflamação crônica e aguda (Rathee, Patil e Jain, 2024).

Em estudos anteriores do nosso grupo, o extrato hidroalcoólico de diferentes regiões (fruto total, casca e semente) de *Euterpe oleracea* Mart., foi testado em linhagens de câncer de mama e colorretal (Silva et al., 2014). Este trabalho demonstrou que o extrato não teve efeito em linhagens de câncer colorretal e nem na linhagem de câncer de mama triplo negativo MDA-MB-468. Porém, mostrou-se eficaz contra a linhagem MCF-7, uma linhagem de adenocarcinoma mamário receptor hormonal positivo.

No presente estudo, analisamos o mesmo extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart. Porém, na linhagem celular AGS, derivada de um adenocarcinoma gástrico.

Observamos que o extrato hidroalcoólico mostrou redução na viabilidade celular a partir de 48h na concentração de 40,46 µg/mL, o dobro dos 20 µg/ml observado na linhagem MCF-7 por Silva e colaboradores (2014).

O extrato hidroalcoólico de *Euterpe oleracea* Mart é rico em polifenóis. Os polifenóis formam um grupo de compostos bioativos abundantes em nossa alimentação, muito presentes em vegetais e frutas. A bioatividade dos polifenóis está na sua capacidade de desencadear atividades farmacológicas importantes como antioxidantes, antivirais e cicatrizantes de mucosas (Rathee, Patil e Jain, 2024)

Fortalecendo esses achados, análises químicas realizadas em nosso grupo de pesquisa também confirmaram a elevada concentração de polifenóis no extrato de açaí. Esses resultados corroboram dados anteriores da literatura, que identificaram alta presença de polifenóis e ácidos fenólicos, associados a propriedades antioxidantes e benefícios à saúde (Filho et al., 2023; Silva et al., 2021). Além disso, estudos recentes demonstraram o efeito antitumoral do extrato de semente de açaí em células LNCaP e no modelo de carcinoma sólido de Ehrlich, evidenciando o potencial terapêutico desse extrato (Filho et al. 2023).

Além do extrato hidroalcoólico, o óleo de *Euterpe oleracea* Mart., também foi testado na linhagem AGS, tendo menor eficácia com uma IC₅₀ de 54,91µg/mL. Estudos revelam que o óleo possui atividade antibacteriana (Filho e Pereira, 2012; Magalhães et al., 2020), anti-inflamatória e antinociceptiva (Favacho et al. 2011), e antilipêmica (Souza et al., 2017). Marques e colaboradores (2017) não observaram atividade citotóxica do óleo de *Euterpe oleracea* Mart., na linhagem celular de hepatocarcinoma HepG2 (Marques et al. 2017).

Nosso grupo analisou os efeitos do óleo de *Euterpe oleracea* Mart nas linhagens celulares CACO-2, HCT-116, e HT-29, todas derivadas de adenocarcinoma colorretal. A IC₅₀ após 24 h de tratamento foi em HCT-116 de 11,8 µg/mL, em CACO-2 de 28,34 µg/ml, e HT-29 de 51,2 µg/mL (Da Silva et al. 2023). Portanto, mais eficaz do que a observada neste trabalho com a linhagem AGS que em 24 horas não mostrou uma IC₅₀.

A análise química do óleo foi avaliada por Silva e colaboradores (2023) através da cromatografia gasosa acoplado a espectrômetro de massa. A análise química demonstrou que o óleo é composto de 49,3% de ácidos graxos saturados, 50,7% de ácidos graxos insaturados, sendo 29,7% monoinsaturados e 21% poli-insaturados. Os principais ésteres metílicos foram o ácido oleico, linoleico, mirístico e palmítico (Silva et al. 2023).

Foi notado que o óleo de açaí demonstrou uma perda da eficácia ao longo do tempo, com aumento no valor da IC₅₀, sugerindo uma possível adaptação ou resistência das células

AGS ao tratamento prolongado com o óleo. Os dados sugerem que o extrato mantém uma ação mais sustentada ao longo do tempo, enquanto o óleo apresenta maior efeito inicial, porém com redução de eficácia nas horas subsequentes.

Devido a melhor atividade do extrato hidroalcoólico, seguimos com uma partição líquido-líquido resultando nas frações acetato de etila e fração hexano. As frações tiveram uma boa resposta, porém, não foi possível o cálculo da IC_{50} porque a interação do veículo com as frações, foi extremamente tóxico às células. O experimento deverá ser repetido, mudando-se o veículo de diluição das frações.

Um trabalho anterior do nosso grupo avaliou a citotoxicidade de frações provenientes do extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart., na linhagem MCF-7, demonstrando que a fração acetato de etila foi a mais eficaz. A análise química por espectrometria de massa mostrou que a fração continha os compostos epicatequina, proantocianidina A2, procianidinas triméricas e procianidinas tetraméricas (Freitas et al. 2017).

A avaliação morfológica demonstrou alterações importantes na forma da célula, como arredondamentos, e aparecimento de vesículas citoplasmáticas. Após 72h de tratamento, houve diminuição mais acentuada da densidade celular. Silva e colaboradores (2014) demonstraram a ocorrência de autofagia nas células MCF-7 tratadas com o extrato hidroalcoólico da semente de açaí.

As alterações morfológicas observadas na célula AGS podem sugerir morte ou apoptose ou autofagia, que deve ser comprovada por experimentos específicos.

Em conclusão, o extrato hidroalcoólico da semente de açaí foi mais eficaz do que o óleo em reduzir a viabilidade da linhagem celular de câncer gástrico AGS, e induziu importantes alterações morfológicas nas células tratadas. Sabe-se que os flavonoides do extrato hidroalcoólico tem componentes importantes de ação antioxidante que são úteis para alimentos funcionais ou medicamentos antineoplásicos (quimiopreventivos). Mais estudos são necessários para elucidar a atividade citotóxica isolada a fim de identificar os alvos moleculares do mecanismo de morte celular, e facilitar a aquisição de novas combinações terapêuticas ou preventivas no tratamento do câncer gástrico.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o extrato hidroalcoólico da semente de *Euterpe oleracea* Mart., apresentou maior eficácia antiproliferativa em células AGS em comparação ao óleo, promovendo significativa redução da viabilidade celular e alterações morfológicas compatíveis com danos citotóxicos.

A presença de compostos bioativos, como flavonoides com reconhecida atividade antioxidante e antineoplásica, reforça o potencial do extrato como candidato para o desenvolvimento de agentes funcionais ou terapêuticos.

Embora os objetivos propostos tenham sido alcançados, a necessidade de estudos adicionais é evidente para a completa caracterização dos mecanismos envolvidos na morte celular, como apoptose, alterações no ciclo celular e autofagia, além da identificação das vias de sinalização ativadas. Esses aprofundamentos futuros serão essenciais para validar o potencial do extrato no contexto da terapia ou quimioprevenção do câncer gástrico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AJANI, Jaffer A. et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 20, n. 2, p. 167-192, 2022.
- 2 ARANHA LN, Silva MG, Uehara SK, Luiz RR, Nogueira Neto JF, Rosa G, Moraes de Oliveira GM. Effects of a hypoenergetic diet associated with açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp consumption on antioxidant status, oxidative stress and inflammatory biomarkers in overweight, dyslipidemic individuals. *Clin Nutr*. 2020.
- 3 BARBOSA, A.M.; REBELO, V.S.M.; MARTORANO, L.G.; et al. Caracterização de partículas de açai visando seu potencial uso na construção civil. *Matéria*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1517-707620190003.0750>.
- 4 BARBOSA PO, Souza MO, Silva MPS, Santos GT, Silva ME, Bermano G, Freitas RN. Açai (*Euterpe oleracea* Martius) supplementation improves oxidative stress biomarkers in liver tissue of dams fed a high-fat diet and increases antioxidant enzymes' gene expression in offspring. *Biomed Pharmacother*. 2021.
- 5 Berridge, Michael V., Patries M. Herst, and An S. Tan. "Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction." *Biotechnology annual review* 11 127-152. 2005
- 6 BORGES, K, R, A. Avaliação do potencial biotecnológico do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. In vitro e In vivo e da sua nanoemulsão. Tese de doutorado, Universidade Federal do Maranhão. São Luís. p.113. 2024. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/5384/2/KATIAREGINAASSUN%c3%87%c3%83OBORGES.pdf>
- 7 BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024.
- 8 BRAY, Freddie et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, v. 127, n. 16, p. 3029-3030, 2021.
- 9 BROWN, E. et al. Mechanisms underlying the anti-proliferative effects of berry components in in vitro models of colon cancer. *Current pharmaceutical biotechnology*, v. 13, n. 1, p. 200-209, 2012.

- 10 CARVALHO, Ana Vânia et al. Caracterização físico-química da polpa de híbridos interespecíficos entre *Euterpe oleracea* e *Euterpe precatoria*. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 13, p. e133121344391-e133121344391, 2023.
- 11 CASTRO, R.C. de.; COSTA, L.F.S.; COSTA, L M.D.A.; et al. Extração e análise das propriedades físicas e químicas do óleo de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.). *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. v. 10, n. 8, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17358.
- 12 CHEN, Simiao et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050. **JAMA oncology**, v. 9, n. 4, p. 465-472, 2023.
- 13 COSTA, N.C.; SILVA, A.C.; CORREA, N.C. F.; et al. Caracterização físico-química do caroço de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) torrado destinado à produção de uma bebida quente. *Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos*. v. 2, 2020.
- 14 DE ALMEIDA, Juliane Rosalia et al. O enfermeiro frente às práticas integrativas e complementares em saúde na estratégia de saúde da família. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2019.
- 15 DIAS, Matheus Henrique et al. Paradoxical activation of oncogenic signaling as a cancer treatment strategy. **Cancer Discovery**, p. OF1-OF26, 2024.
- 16 EKIERT HM, Szopa A. Biological Activities of Natural Products. *Molecules*. 2020.
- 17 Fratantonio, D., Speciale, A., Ferrari, D., Cristani, M., Saija, A., & Cimino, F. (2015). Palmitate-induced endothelial dysfunction is attenuated by cyanidin-3-O-glucoside through modulation of Nrf2/Bach1 and NF-kB pathways. *Toxicology Letters*, 239, 152-160.
- 18 FEITOZA, L. Q.; TERRA, F.S.; GRASSELLI, C. S. M. Plantas Mediciniais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 1, 2021.
- 19 FIGUEIREDO, Amanda Menezes et al. Açaí supplementation (*Euterpe oleracea* Mart.) attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction in rats through different mechanistic pathways. **PLoS One**, v. 17, n. 3, p. e0264854, 2022.
- 20 Filho, W. E. M et al. Antitumor effect of Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) seed extract in LNCaP cells and in the solid ehrlich carcinoma model. *Cancers*, 15(9), 2544, 2023.
- 21 FRIDLINDER, M.; KAPULNIK, Y.; KOLTAI, H. Plant derived substances with anticancer activity: from folklore to practice. *Frontiers in Plant Science*, v. 6, 1 out. 2015.

- 22 Gao, X., Cassidy, A., Schwarzschild, M. A., Rimm, E. B. & Ascherio, A.(2012). Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. **Neurology**, 78, 1138-1145
- 23 GROENENDIJK, Floris H.; BERNARDS, René. Drug resistance to targeted therapies: déjà vu all over again. **Molecular oncology**, v. 8, n. 6, p. 1067-1083, 2014.
- 24 GUAN, Wen-Long; HE, Ye; XU, Rui-Hua. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. **Journal of hematology & oncology**, v. 16, n. 1, p. 57, 2023.
- 25 HERRERA-QUINTANA, Lourdes et al. Cancer and the Microbiome of the Human Body. **Nutrients**, v. 16, n. 16, p. 2790, 2024.
- 26 INCA- Instituto Nacional do Câncer; Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 05 set. 2024.
- 27 ISLAM, Md Rezaul et al. Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. **Chemico-biological interactions**, v. 368, p. 110170, 2022.
- 28 JOSHI, Smita S.; BADGWELL, Brian D. Current treatment and recent progress in gastric cancer. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 264-279, 2021.
- 29 KARIMI, Parisa et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 23, n. 5, p. 700-713, 2014.
- 30 KINGHORN, A. D.; CHIN, Y. W.; SWANSON, S. M. Discovery of natural product anticancer agents from biodiverse organisms. PubMed, 1 mar. 2009.
- 31 LAURINDO, Lucas Fornari et al. Açai (Euterpe oleracea Mart.) in health and disease: A critical review. **Nutrients**, v. 15, n. 4, p. 989, 2023.
- 32 LIRA, G.B.; LOPES, S.C.; NASCIMENTO, F.C.A.; et al. Processos de extração e usos industriais de óleos de andiroba e açai: uma revisão. *Research, Society and Development*. v. 10, n.12, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20227>
- 33 LORDICK, F. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. **Annals of Oncology**, v. 33, n. 10, p. 1005-1020, 2022.
- 34 MATTA, Fernanda V. et al. Chemical composition and bioactive properties of commercial and non-commercial purple and white açai berries. **Foods**, v. 9, n. 10, p. 1481, 2020.
- 35 MARTINS GR, Mattos MMG, Nascimento FM, Brum FL, Mohana-Borges R, Figueiredo NG, Neto DFM, Domont GB, Nogueira FCS, de Paiva Campos FA,

- Sant'Ana da Silva A. Phenolic Profile and Antioxidant Properties in Extracts of Developing Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) Seeds. *J Agric Food Chem*, 2022
- 36 NETO, P, I,S. **Câncer de bexiga: diagnóstico não invasivo e ação dos extratos de *Euterpe oleracea* Mart. e *Geissospermum vellosii* in vitro contra células T24.** Dissertação, Universidade Federal do Maranhão. São Luís. p. 81 2024. Disponível em:<http://tedebc.ufma.br:8080/jspui/bitstream/tede/5353/2/PEDROIVODESOUSANETO.pdf>
- 37 OF THE PEOPLE, National Health Commission et al. National guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2022 in China (English version). **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 34, n. 3, p. 151, 2022.
- 38 OLIVEIRA, Ada Jamile et al. MINERVA: UMA ANÁLISE IN SILICO DA VIABILIDADE DE UMA TERAPIA MULTIALVO PARA O CÂNCER DE MAMA. **ENCICLOPEDIA BIOSFERA**, v. 21, n. 48, p. 195-206, 2024.
- 39 OLIVEIRA, Aryane Ribeiro et al. Structural and physicochemical properties of freeze-dried açaí pulp (*Euterpe oleracea* Mart.). **Food Science and Technology**, v. 40, n. 2, p. 282-289, 2019.
- 40 OLIVEIRA, Maria do SP; SCHWARTZ, Gustavo. Açaí—*Euterpe oleracea*. In: Exotic fruits. Academic Press, p. 1-5. 2018
- 41 PAGLIARINI, Raymond; SHAO, Wenlin; SELLERS, William R. Oncogene addiction: pathways of therapeutic response, resistance, and road maps toward a cure. **EMBO reports**, v. 16, n. 3, p. 280-296, 2015.
- 42 Pratheeshkumar, P., Son, Y.; Wang, X., Divya, S. P., Joseph, B., Hitron, J. A., Wang, L., Kim, D., Yin, Y., Roy, R. V., Lu, J., Zhang, Z., Wang, Y. & Shi, X. (2014). Cyanidin-3-glucoside inhibits UVB-induced oxidative damage and inflammation by regulating MAP kinase and NF-κB signaling pathways in SKH-1 hairless mice skin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280, 127-137.
- 43 PICANÇO, Letícia Vitória Rulnix et al. Mecanismo de ação dos compostos fenólicos na quimioprevenção do câncer. In: **Forum Rondoniense de Pesquisa**. 2023.
- 44 PINTO, V, B, P. **Efeitos dos extratos de *Euterpe oleracea* e *Geissospermum vellosii* em linhagens celulares de câncer cervical.** Dissertação, Universidade Federal do Maranhão. São Luís. p. 83. 2023. Disponível em:<https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/4615/2/VICKTORBRUNOPEREIRAPINTO.pdf>

- 45 RAWLA, Prashanth; BARSOUK, Adam. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 14, n. 1, p. 26-38, 2019.
- 46 ROCHA, Aline Oliveira. Uma análise sobre o processo de construção da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS e o princípio da Integralidade. 2022.
- 47 RODRIGUES, C. Caracterização química das polpas das espécies de açaí (*Euterpe spp*) Dissertação. Universidade Federal do Amazonas. Coari-AM. p. 112. 2023. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/9600/5/DISS_CristianaRodrigues_PPGBIOT_EC.pdf
- 48 Rosário, Marcelino S. do, et al. "Caracterização química e avaliação do potencial anticâncer de flores de *Fridericia platyphylla* (Bignoniaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society* 36.2 . e-20240132. 2024.
- 49 SATAKE, Hironaga et al. Phase I study of neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin for locally advanced gastric cancer. **Anticancer Research**, v. 37, n. 7, p. 3703-3710, 2017.
- 50 SECRETARIA DE ESTADO DO MEIO AMBIENTE DO MARANHÃO. *Plano de Manejo da APA da Região da Baixada Maranhense e Maracanã*. São Luís: SEMA-MA, 2017. Disponível em: <https://legislacao.sema.ma.gov.br/arquivos/1513981474.pdf>. Acesso em: 22 abril. 2025.
- 51 SILVA, A, P, S et al. Phenolic profile and the antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties of Acai (*Euterpe oleracea*) Meal: A prospective study. **Foods**, v. 12, n. 1, p. 86, 2022.
- 52 SILVA, A.J.B.; SEVALHO, E.S.; MIRANDA, I.P.A. Potencial das palmeiras nativas da Amazônia Brasileira para a bioeconomia: análise em rede da produção científica e tecnológica. *Ciênc. Florest.*, v. 31, n. 2, p. 1020-1046, abr./jun. 2021a. DOI: <https://doi.org/10.5902/1980509843595>.
- 53 SILVA, M.A.C.N. da et al. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) Seed Extract Induces ROS Production and Cell Death in MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Molecules*, v. 26, n. 12, p. 3546, 2021. DOI: 10.3390/molecules26123546.
- 54 SILVA, D.F. et al. Cytotoxic effects of *Euterpe oleracea* Mart. in malignant cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 14, p. 175, 2014. DOI:

- 10.1186/1472-6882-14-175. PMID: 24886139; PMCID: PMC4047259.SEXTON, Rachel E. et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1179-1203, 2020.
- 55 SIEGEL, Rebecca L. et al. Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 1, 2022.
- 56 SILVA, D. L.; DA SILVA, J. M.; DE PAIVA, M. J. M. Uso de plantas medicinais no tratamento do câncer de mama. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 109718-109725, 2021 Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas-SInBIOMOL: da biodiversidade Amazônica a fármacos. 2019.
- 57 SMYTH, Elizabeth C. et al. Gastric cancer. **The Lancet**, v. 396, n. 10251, p. 635-648, 2020.
- 58 SOUSA, N, C, F. **Potencial modulador dos metabólitos da semente e polpa de Euterpe oleracea Mart. sobre a via Orail/STIM1/NFAT de linfócitos T: uma abordagem in silico**. Dissertação, Universidade Federal do Maranhão. São Luís. p. 78. 2023. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/5094/2/NagilaSousa.pdf>
- 59 SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
- 60 VALLI, M.; RUSSO, H. M.; BOLZANI, V. S. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. *An Acad Bras Cienc* (2018) 90 (1 Suppl.1). <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170653>.
- 61 WANG, Yumin et al. Progress of gastric cancer surgery in the era of precision medicine. **International journal of biological sciences**, v. 17, n. 4, p. 1041, 2021.
- 62 WINK, Michael. Introduction: biochemistry, physiology and ecological functions of secondary metabolites. *Annual plant reviews volume40: Biochemistry of plant secondary metabolism*, p. 1-19, 2010.
- 63 YANG, Wen-Juan et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 16, p. 2452, 2023.
- 64 YAMAGUCHI, K,K, L et al. Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. **Food Chemistry**, v. 179, p. 137-151, 2015.