



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA - RENORBIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**Avaliação da atividade citotóxica, gastroprotetora e anti-inflamatória da emulsão
do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. em modelos *in vitro* e *in vivo***

Renato Juvino de Aragão Mendes

São Luís, MA

2025

RENATO JUVINO DE ARAGÃO MENDES

Avaliação da atividade citotóxica, gastroprotetora e anti-inflamatória da emulsão do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. em modelos *in vitro* e *in vivo*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - RENORBIO/UFMA como requisito para obtenção do título de doutor em Biotecnologia.

Área de concentração: Biotecnologia da Saúde.

Orientação: Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

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

São Luís, MA

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Mendes, Renato Juvino de Aragão.

Avaliação da atividade citotóxica, gastroprotetora e anti-inflamatória da emulsão do óleo da semente de Euterpe oleracea Mart. em modelos in vitro e in vivo / Renato Juvino de Aragão Mendes. - 2025.

126 f.

Coorientador(a) 1: Marcos Antônio Custódio Neto da Silva.

Orientador(a): Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - Renorbio/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Ma, 2025.

1. Euterpe Oleracea. 2. Óleo Fixo. 3. Gastroproteção. 4. Atividade Anti-inflamatória. 5. Fitoterápico

“Combati o bom combate, completei a carreira, guardei a fé.”
(2Tm 4:7)



Universidade Federal do Maranhão
Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária – 65080-805 São Luís-MA
Telefone (98) 3272- 9531 E-mail: renorbio@ufma.br
Homepage: <http://www.renorbio.org.br>



RENATO JUVINO DE ARAGÃO MENDES

Avaliação da atividade citotóxica, gastroprotetora e anti-inflamatória da emulsão do óleo da semente de *Euterpe oleracea* Mart. em modelos *in vitro* e *in vivo*

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, ponto focal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento – Presidente
RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof.^a Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes – 1º Examinador
RENORBIO / Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof.^a Dra. Raquel Maria Trindade Fernandes – 2º Examinador
Universidade Estadual do Maranhão – UEMA

Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa Oliveira – 3º Examinador
PPGSAD / Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof.^a Dra. Flávia Castello Branco Vidal – 4º Examinador
PPGSAD / Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Dedico este trabalho a todos os que
contribuíram com ele, seja de forma
prática ou por meio de suporte emocional,
pequenas ações que ajudaram a construir
o conhecimento aqui contido.

AGRADECIMENTOS

A jornada até aqui foi marcada por inúmeros desafios, aprendizados e superações. Manifesto minha sincera gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço primeiramente a Deus, provedor de toda sabedoria e conhecimento, a quem atribuo a fonte de toda inspiração, força, alívio, conforto e esperança que precisei durante este tempo.

À minha esposa Natale Mendes, por se manter sempre ao meu lado me incentivando, cobrando e sendo o refúgio sempre que precisei. O seu suporte foi fundamental para que esse objetivo fosse alcançado, e com certeza essa vitória é nossa. Te amo!

Aos meus pais, cuja dedicação, princípios e amor incondicional sustentaram cada uma das minhas escolhas, agradeço por ensinarem o valor da resiliência e da honestidade.

Sou profundamente grato à minha orientadora, Prof.^a Dra. Maria do Desterro Brandão Nascimento, pelo olhar atento, pelas valiosas orientações e pelo exemplo de excelência acadêmica, que foram fundamentais para a construção desta tese. De igual modo, agradeço o acompanhamento e direcionamento deste trabalho pelo meu coorientador Prof. Dr. Marcos Antônio Custódio. Estendo meus agradecimentos à banca examinadora, por aceitarem o desafio de compartilhar seus conhecimentos e críticas construtivas, enriquecendo ainda mais este trabalho.

Meus sinceros agradecimentos aos colegas do laboratório NIBA, cuja parceria, amizade e troca de ideias tornaram o ambiente de trabalho inspirador e colaborativo. Em especial, agradeço às integrantes da nossa pequena grande equipe, Laís Wolff e Fernanda Jeniffer, que foram meus braços e pernas e não mediram esforços para doar seu tempo e talento quando precisei delas. À minha grande amiga e parceira de jornada Edna Maria, que sempre ofereceu seu pronto apoio em tudo que estava ao seu alcance, dos almoços que sempre partilhava quando precisava aos auxílios na organização do nosso estimado espaço de convivência. Também agradeço aos técnicos Nilson, Rita, Kenia e Israel, à Prof.^a Dra. Mayara Ingrid e o nosso estimado Prof. Dr. Walbert, pelo suporte e pelos momentos de convivência agradáveis e de valor inestimável.

Aos colegas que, em um momento ou outro, foram essenciais para que alguma etapa deste trabalho fosse cumprida com sucesso. Ao amigo Dr. Stefânio Barreto pelo acolhimento, acompanhamento e suporte oferecidos no espaço do LCC; ao colega Dr. André Vale pela sua ajuda e disponibilidade com os testes de citocinas; ao Dr. Gabriel Xavier (UEMA) pela sua disposição com a leitura e análises com as lâminas; à profa. Dra. Joyce (UFMA) pela simpatia em sempre nos receber para nos passar valiosas instruções; à Profa. Dra. Amanda Teles (UEMA) pelo auxílio nas análises com o óleo; à Profa. Dra. Cáritas Mendonça (UFMA) pela sua pronta disposição em nos auxiliar nas análises químicas do óleo; aos colegas do IFMA que nos receberam e disponibilizaram sua estrutura para preparação e processamento de material.

À Universidade Federal do Maranhão, ao Programa de Pós-graduação RENORBIO e à CAPES, registro minha gratidão pelo suporte e pela infraestrutura oferecidos, sem os quais este projeto não teria sido possível.

Por fim, agradeço a todos os amigos e familiares que, com gestos de gentileza, compreensão e carinho, trouxeram luz nos momentos de escuridão. A cada um que torceu, apoiou e acreditou, minha eterna gratidão. Este trabalho é fruto de muitos braços, mentes e corações. A cada pessoa que, direta ou indiretamente, fez parte desta história, dedico esta conquista.

RESUMO

Doenças gastrointestinais são uma preocupação significativa para a saúde global, impactando negativamente a qualidade de vida e exigindo novos tratamentos eficazes. *Euterpe oleracea* Mart. (açai) é uma palmeira amazônica cujo óleo fixo das sementes, um subproduto pouco explorado da espécie, contém ácidos graxos bioativos com potencial farmacológico em diversas doenças. Embora *E. oleracea* seja amplamente estudada, ainda há lacunas sobre seu potencial no tratamento de distúrbios gastrointestinais. Este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade citotóxica, gastroprotetora e anti-inflamatória da emulsão do óleo da semente de *E. oleracea* (EOR) em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*. Material e métodos: Os frutos de *E. oleracea* foram coletados no município de São Luís, MA. Após despolpamento, as sementes foram trituradas em moinho de facas para obtenção da farinha, que foi submetida em seguida à extração do óleo pelo método de Soxhlet. O perfil dos ácidos graxos foi identificado por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG-EM). A emulsão (EOR) foi preparada com o óleo extraído, composto tensoativo Tween 80 (8%) e água destilada. A citotoxicidade foi avaliada em macrófagos murinos (RAW 264.7) pelo ensaio colorimétrico do MTT utilizando as concentrações de 62,5, 125, 250, 500 e 1000 µg/mL. Nos ensaios *in vivo*, o potencial gastroprotetor foi determinado através do modelo de indução de úlcera gástrica (UG) por etanol acidificado e o potencial anti-inflamatório foi determinado pelo modelo de colite ulcerativa (RCU) induzida por TNBS, ambos em camundongos *Mus musculus*, linhagem *Swiss*. A emulsão EOR foi administrada via oral nas doses de 100, 300, 600 e 1,000 mg/kg e o controle positivo com os fármacos Omeprazol 40 mg/kg e Dexametasona 4 mg. As análises realizadas demonstraram que a emulsão do óleo de semente de açai (EOR), cujo perfil lipídico é dominado por ácidos oleico (23,55%), mirístico (23,51%), linoleico (21,22%) e palmítico (17,69%), exerce ação gastroprotetora e anti-inflamatória em modelos murinos de lesão gástrica aguda (etanol/HCl) e colite (TNBS). Em úlcera gástrica, EOR 300–600 mg/kg reduziu de forma marcante a lesão (ILU 57,6% menor), preservou a arquitetura da mucosa e aumentou a produção de muco, desempenho comparável ou superior ao controle positivo. Em colite, observou-se gradiente consistente de proteção histológica, com EOR 300 e 600 mg/kg alcançando grau 0 de colite, equivalente à dexametasona, e acompanhados de aumento de GSH e diminuição dos níveis de MPO, indicando menor estresse oxidativo e infiltrado neutrofílico. Em paralelo, EOR mostrou-se não citotóxica para macrófagos RAW 264.7 nas faixas de 62,5–250 µg/mL (24–48h), apoiando um perfil de segurança celular compatível com uso bioterapêutico. Notavelmente, em dose intermediária (300 mg/kg), observou-se sinal regulatório com aumento de IL-10 plasmática, sugerindo mecanismo anti-inflamatório adicional. O conjunto de achados sustenta a hipótese de que EOR atua em múltiplos eixos de defesa na mucosa — barreira muco-bicarbonato, atenuação do estresse oxidativo e contenção de neutrofilia — resultando em citoproteção gástrica e resolução de inflamação colônica. Além do impacto biomédico, o estudo agrega valor a um resíduo agroindustrial, alinhando sustentabilidade e inovação. Em síntese, EOR reúne eficácia tecidual, coerência mecanística e sinal de segurança, configurando-se como plataforma promissora para o desenvolvimento de fitoterápicos/nutracêuticos voltados a distúrbios gastrointestinais. Estudos futuros devem refinar dose e formulação, caracterizar cinética/compartimentalização de citocinas e validar mecanismos para avançar na tradução pré-clínica.

Palavras-Chaves: *Euterpe oleracea*, óleo fixo, gastroproteção, atividade anti-inflamatória, fitoterápico

ABSTRACT

Gastrointestinal diseases are a significant concern for global health, negatively impacting quality of life and requiring new effective treatments. *Euterpe oleracea* Mart. (açai) is an Amazonian palm whose fixed seed oil, a little-explored byproduct of the species, contains bioactive fatty acids with pharmacological potential in various diseases. Although *E. oleracea* is widely studied, there are still gaps in knowledge about its potential in the treatment of gastrointestinal disorders. This work aimed to evaluate the cytotoxic, gastroprotective, and anti-inflammatory activity of the *E. oleracea* seed oil emulsion (EOR) in *in vitro* and *in vivo* experimental models. Material and methods: *E. oleracea* fruits were collected in the municipality of São Luís, MA. After depulping, the seeds were ground in a knife mill to obtain flour, which was then subjected to oil extraction using the Soxhlet method. The fatty acid profile was identified by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS). The emulsion (EOR) was prepared with the extracted oil, surfactant compound Tween 80 (8%), and distilled water. Cytotoxicity was evaluated in murine macrophages (RAW 264.7) using the MTT colorimetric assay with concentrations of 62.5, 125, 250, 500, and 1000 µg/mL. In *in vivo* assays, the gastroprotective potential was determined using the acidified ethanol gastric ulcer (GU) induction model, and the anti-inflammatory potential was determined using the TNBS-induced ulcerative colitis (UC) model, both in *Mus musculus* Swiss mice. The EOR emulsion was administered orally at doses of 100, 300, 600, and 1000 mg/kg, and the positive control consisted of the drugs Omeprazole 40 mg/kg and Dexamethasone 4 mg. The analyses performed demonstrated that the açai seed oil emulsion (EOR), whose lipid profile is dominated by oleic (23.55%), myristic (23.51%), linoleic (21.22%), and palmitic (17.69%) acids, exerts a gastroprotective and anti-inflammatory action in murine models of acute gastric lesion (ethanol/HCl) and colitis (TNBS). In gastric ulcer, EOR 300–600 mg/kg markedly reduced the lesion (ILU 57.6% lower), preserved mucosal architecture, and increased mucus production, with performance comparable to or superior to the positive control. In colitis, a consistent gradient of histological protection was observed, with EOR 300 and 600 mg/kg reaching grade 0 colitis, equivalent to dexamethasone, and accompanied by an increase in GSH and a decrease in MPO levels, indicating less oxidative stress and neutrophilic infiltrate. In parallel, EOR proved to be non-cytotoxic to RAW 264.7 macrophages in the range of 62.5–250 µg/mL (24–48h), supporting a cellular safety profile compatible with biotherapeutic use. Notably, at an intermediate dose (300 mg/kg), a regulatory signal with increased plasma IL-10 was observed, suggesting an additional anti-inflammatory mechanism. The set of findings supports the hypothesis that EOR acts on multiple defense axes in the mucosa—muco-bicarbonate barrier, attenuation of oxidative stress, and containment of neutrophilia—resulting in gastric cytoprotection and resolution of colonic inflammation. In addition to the biomedical impact, the study adds value to an agro-industrial residue, aligning sustainability and innovation. In summary, EOR combines tissue efficacy, mechanistic coherence, and a safety signal, establishing itself as a promising platform for the development of phytotherapeutic/nutraceutical products aimed at gastrointestinal disorders. Future studies should refine dosage and formulation, characterize cytokine kinetics/compartimentalization, and validate mechanisms to advance preclinical translation.

Keywords: *Euterpe oleracea*, fixed oil, gastroprotection, anti-inflammatory activity, phytotherapeutic