

## CONTEÚDO FENÓLICO E ATIVIDADE CITOTÓXICA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DOS FRUTOS AMARELOS DE *Psidium cattleianum*

FRANCIELI DA SILVA DOS SANTOS<sup>1</sup>; JULIANE TORCHELSEN SARAIVA<sup>2</sup>;  
GIULIA BUENO DE OLIVEIRA DA SILVA<sup>3</sup>; WILLIAM SANABRIA SIMÕES<sup>4</sup>;  
NATHALIA STARK PEDRA<sup>5</sup>; FRANCIELI MORO STEFANELLO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – tessmerfran@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – julianetorchelsen@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – giuliadasilvas2002@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – williamsimoest@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – nathaliastark@hotmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

*Psidium cattleianum* (araçá) é uma espécie nativa da região Sul e Sudeste do Brasil, que apresenta frutos de diferentes colorações, entre as quais, a amarela. Esses frutos têm sido investigados em relação aos seus efeitos, nos quais já foram observadas suas ações antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral (MEDINA et al., 2011; MCCOOK-RUSSELL et al., 2012). Diante de doenças complexas, como o câncer, tais características, bem como a composição bioativa diversa, tornam extratos de plantas ou frutos, como o araçá, promissores.

O câncer representa um dos principais problemas de saúde pública do século XXI, responsável por três em cada dez mortes prematuras em indivíduos entre 30 e 69 anos (BRAY et al., 2024). Quando afetam o cérebro, especialmente, apresentam alta morbidade e mortalidade, principalmente em razão da localização e do crescimento invasivo que frequentemente exibem (WELLER et al., 2024). Dentre os tumores cerebrais, cerca de 27,9% são malignos, e destes, 26,3% são gliomas (OSTROM et al., 2023). E, dentre os gliomas, 50,9% são glioblastomas (GBM).

Classificado como um glioma difuso do tipo adulto de grau 4, o GBM representa o tipo mais comum de glioma (50,9% dos casos), bem como o tipo mais agressivo (OSTROM et al., 2023). Mesmo após o tratamento, a estimativa de sobrevida média dos pacientes é de apenas 14 a 18 meses e apenas 6,9% dos indivíduos acometidos sobrevivem por 5 anos após o diagnóstico (STUPP et al., 2017; OSTROM et al., 2023).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é investigar o conteúdo fenólico e a atividade citotóxica de um extrato hidroalcoólico padronizado de frutos amarelos de araçá (EHA) frente à linhagem de GBM U87MG e à linhagem de fibroblasto MRC5.

### 2. METODOLOGIA

O preparo e a caracterização do EHA foram realizados segundo Ramos e colaboradores (2020). O conteúdo fenólico foi investigado utilizando espectrometria de massas por cromatografia em fase líquida, em um sistema *Prominence Ultra Fast Liquid Chromatograph* (Shimadzu, Japão) acoplado a um espectrômetro de massas Impact HD (Bruker Daltonics, Bremen, Alemanha). Os

resultados foram expressos em microgramas por grama de peso seco, como média  $\pm$  desvio-padrão de quatro repetições.

As linhagens U87MG e MRC5 foram obtidas da *American Type Culture Collection*, e cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino. As células foram semeadas em placas de 96 poços em densidade de  $5 \times 10^3$  células por poço e mantidas sob condições padrão de cultivo celular (5% de CO<sub>2</sub>, 37 °C e atmosfera umidificada). As células foram tratadas com concentrações crescentes de EHA (125 a 2000 µg/mL ou 500 a 2000 µg/mL) por 48 h. Células não tratadas foram utilizadas como controle.

A viabilidade celular foi avaliada mediante ensaio de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina (MTT) conforme descrito por Mosmann (1983). Os dados foram analisados em triplicata utilizando a ANOVA de uma via, seguida do teste *post-hoc* de Tukey. A diferença entre os grupos foi considerada significativa quando  $P < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na **Tabela 1**, estão expressos os resultados do conteúdo fenólico do EHA. Como se pode observar, os componentes majoritários são o ácido elágico ( $13,34 \pm 0,39$ ), (+)-catequina ( $6,42 \pm 0,06$ ) e o ácido gálico ( $4,47 \pm 0,10$ ). O presente estudo é o primeiro a apresentar a composição fenólica do EHA. No entanto, os dados encontrados estão de acordo com a literatura, na qual já foi demonstrado por Ribeiro e colaboradores (2014) que o ácido elágico, o galato de epicatequina e ácido gálico são os compostos majoritários presentes no extrato etanólico de frutos amarelos de araçá.

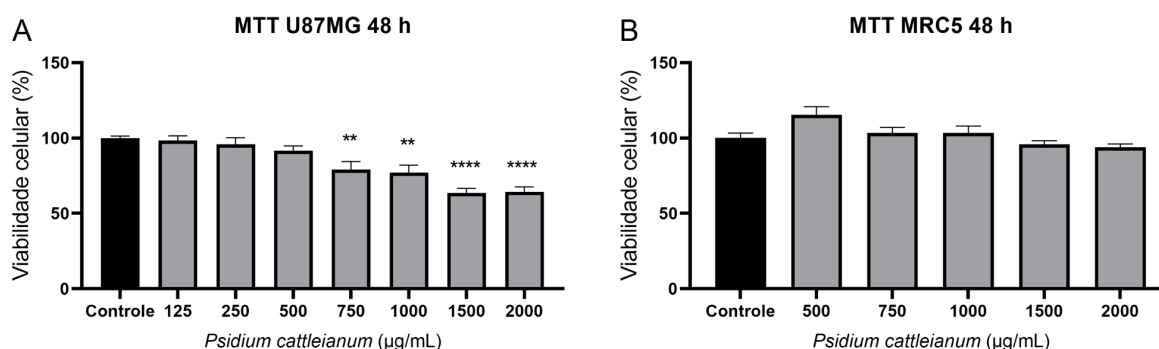
**Tabela 1.** Conteúdo fenólico (em µg/g) do extrato hidroalcoólico do fruto amarelo de *Psidium cattleianum*

Compostos	Conteúdo (µg/g)
Ácidos fenólicos	
Cafeico	$0,45 \pm 0,01$
Clorogênico	$1,27 \pm 0,03$
Gálico	$4,47 \pm 0,10$
p-Cumarínico	$0,39 \pm 0,05$
Flavonoides	
(+)-Catequina	$6,42 \pm 0,06$
Kaempferol	$0,08 \pm 0,00$
Quercetina	$2,22 \pm 0,03$
Taninos	
Elágico	$13,34 \pm 0,39$

Os resultados estão expressos em  $\mu\text{g/g}$  de peso seco, média  $\pm$  desvio-padrão de quatro repetições.

Em relação ao efeito citotóxico (**Figura 1**), observa-se que houve uma redução significativa da viabilidade celular da linhagem de GBM U87MG a partir da concentração de 750  $\mu\text{g/mL}$ , com reduções de 36,4% e 35,6% nas concentrações de 1500 e 2000  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (**Figura 1A**). Tal efeito não foi observado na linhagem de fibroblasto (**Figura 1B**). Esses resultados sugerem que, nas concentrações testadas, o EHA exerceu efeito citotóxico seletivo frente à linhagem de GBM. De maneira semelhante, Medina e colaboradores (2011) observaram que extratos acetônicos e aquosos de araçá amarelo exerceram efeito citotóxico seletivo frente às linhagens humanas de câncer de mama (MCF-7) e cólon (Caco-2).

Ainda, recentemente, Moraes e colaboradores (2023) observaram que o extrato etanólico de araçá amarelo não exerceu efeito tóxico em larvas de *Caenorhabditis elegans*, sendo ainda capaz de prolongar a expectativa de vida e atenuar os efeitos do estresse oxidativo nesses organismos. O potencial citotóxico seletivo dos frutos amarelos de araçá é extremamente importante, pois pode conferir ao paciente um tratamento com menos efeitos adversos.



**Figura 1.** Efeito do EHA sobre a viabilidade celular das linhagens U87MG (A) e MRC5 (B) após 48 h. Dados expressos como média  $\pm$  erro-padrão, analisados por ANOVA de uma via seguido de *post-hoc* de Tukey. \*\* e \*\*\*\* Significativamente diferentes do controle ( $P < 0,01$  e  $P < 0,0001$  respectivamente).

Ressaltam-se também os efeitos exercidos pelos compostos presentes no extrato, quando isolados, frente ao GBM. Pedra e colaboradores (2022) demonstraram que o ácido gálico foi capaz de modular parâmetros de estresse oxidativo e da via purinérgica do GBM *in vitro* e *in vivo*. O ácido elágico também apresenta efeito antiglioma *in vitro* e *in vivo* por meio de diferentes vias, como a via PI3K/Akt, uma das principais rotas de sinalização intracelular envolvidas na sobrevivência celular, proliferação e crescimento tumoral (WANG et al., 2017). Sendo assim, pode-se inferir que, dada sua composição, o EHA tem potencial de atuação em diferentes vias celulares.

#### 4. CONCLUSÕES

Pela primeira vez, foi demonstrado o conteúdo fenólico do EHA, bem como seu potencial citotóxico frente à linhagem de GBM, na qual ele apresentou efeito citotóxico seletivo frente às células tumorais. Diante disso, pode-se concluir que o

EHA apresenta-se como potencial alvo de estudos a fim de compor o arsenal terapêutico frente ao GBM.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAY, F. 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, Hoboken**, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024.

MCCOOK-RUSSELL, K. P.; NAIR, M. G.; FACEY, P. C.; BOWEN-FORBES, C. S. Nutritional and nutraceutical comparison of Jamaican *Psidium cattleianum* (strawberry guava) and *Psidium guajava* (common guava) fruits. **Food Chemistry**, v. 134, p. 1069–1073, 2012.

MEDINA, A. L. et al. Araçá (*Psidium cattleianum* Sabine) fruit extracts with antioxidant and antimicrobial activities and antiproliferative effect on human cancer cells. **Food Chemistry**, v. 128, p. 916–922, 2011.

MORAES, L. de L. S. et al. Araçá (*Psidium Cattleianum* Sabine) ethanol extracts increase lifespan and alleviate oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. **Journal of Agriculture and Food Research**, v. 11, p. 100505, mar. 2023.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

PEDRA, N. S. et al. Impact of gallic acid on tumor suppression: Modulation of redox homeostasis and purinergic response in in vitro and a preclinical glioblastoma model. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 110, p. 109156, 2022.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. **Neuro-Oncology**, v. 25, n. 12 Suppl 2, p. iv1-iv99, 2023.

RAMOS, V. P. et al. Hypolipidemic and anti-inflammatory properties of phenolic rich *Butia odorata* fruit extract: potential involvement of paraoxonase activity. **Biomarkers**, v. 25, p. 417-424, 2020.

RIBEIRO, A.B. et al. *Psidium cattleianum* fruit extracts are efficient in vitro scavengers of physiologically relevant reactive oxygen and nitrogen species. **Food Chemistry**, v. 165, p. 140–148, 2014.

STUPP, R. et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 318, n. 23, p. 2306-2316, 2017.

WANG, D. et al. Ellagic acid inhibits human glioblastoma growth in vitro and in vivo. **Oncology Reports**, v. 37, n. 2, p. 1084-1092, 2017.

WELLER, M. et al, G. Glioma. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, v. 10, n. 1, p. 33, 2024.