

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

**FRANCIELI DA SILVA DOS SANTOS¹; JULIANE TORCHELSSEN SARAIVA²;
GIULIA BUENO DE OLIVEIRA DA SILVA³; WILLIAM SANABRIA SIMÕES⁴;
NATHALIA STARK PEDRA⁵; FRANCIELI MORO STEFANELLO⁶**

¹*Universidade Federal de Pelotas – tessmerfran@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – julianetorchelsen@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – giuliadasilvas2002@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – williamsimoes@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – nathaliastark@hotmail.com*

⁶*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 antioxidant, 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 ± 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 x 10³ células por poço e mantidas sob condições padrão de cultivo celular (5% de CO₂, 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-2yl)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 ± 0,39), (+)-catequina (6,42 ± 0,06) e o ácido gálico (4,47 ± 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	
Cafeíco	0,45 ± 0,01
Clorogênico	1,27 ± 0,03
Gálico	4,47 ± 0,10
p-Cumarínico	0,39 ± 0,05
Flavonoides	
(+)-Catequina	6,42 ± 0,06
Kaempferol	0,08 ± 0,00
Quercetina	2,22 ± 0,03
Taninos	
Elágico	13,34 ± 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.

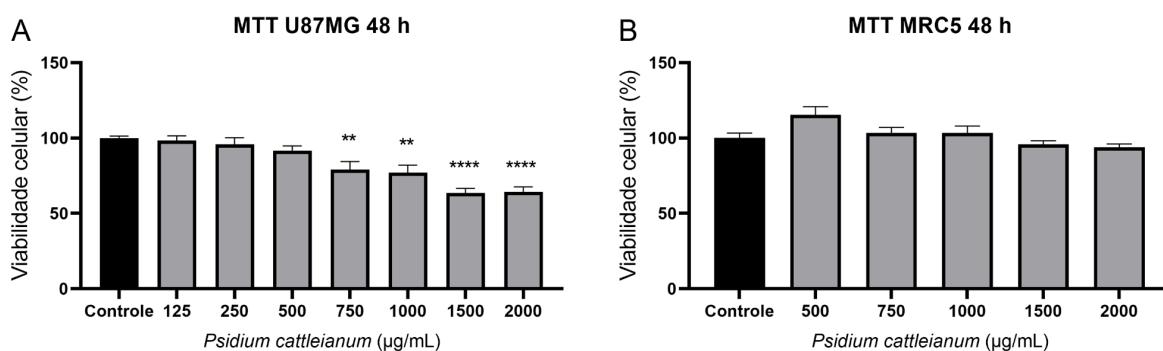


Figura 1. Efeito do EHA sobre a viabilidade celular das linhagens U87MG (A) e MRC5 (B) após 48 h. Dados expressos como média \pm erro-padrão, analisados por ANOVA de uma via seguido de *post-hoc* de Tukey. ** e **** Significativamente diferentes do controle ($P<0,01$ e $P<0,0001$ respectivamente).

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.