

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA *IN VIVO* DE EXTRATOS HIDROETANÓLICOS DA GOIABA-SERRANA (*Acca sellowiana*)¹

Silvio Luiz Demarchi², Roberta Dich Siqueira³, Amanda Leite Bastos-Pereira⁴

¹ Vinculado ao projeto “Avaliação da atividade antineoplásica in vivo de extratos hidroalcoólicos da “*Acca sellowiana*”

² Acadêmico do Curso de Medicina Veterinária – CAV – Bolsista PROBIC/UDESC

³ Mestranda em Bioquímica e Bioquímica Molecular -PMBqBM– CAV UDESC

⁴ Orientadora, Departamento de Medicina Veterinária – CAV UDESC

Uma das principais estratégias para o tratamento do câncer é a quimioterapia. Porém, as drogas empregadas nessa modalidade terapêutica possuem baixa seletividade e alta citotoxicidade, afetando tanto células neoplásicas quanto normais, o que acarreta em efeitos adversos. Desse modo, é importante a busca por compostos com potencial antitumoral que sejam mais específicos e menos tóxicos e, nesse sentido, os produtos naturais se destacam. Neste contexto, a goiaba serrana (*Acca sellowiana*) é uma planta típica da região serrana de Santa Catarina, com propriedades medicinais e que vem sendo estudada por seu possível efeito terapêutico, entre eles o antitumoral, com resultados positivos *in vitro*. Este trabalho teve como objetivo analisar a ação antitumoral de alguns extratos hidroetanólicos de *Acca sellowiana* no modelo de tumor sólido de Ehrlich em camundongos.

A obtenção da planta ocorreu com o auxílio da Epagri, que forneceu frutos e folhas de exemplares mantidos na estação experimental de São Joaquim – SC. A espécie vegetal está registrada pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa) sob o N° 21957. A concentração do extrato foi determinada pelo Laboratório de farmacotécnica (Uniarp), seguida da obtenção dos extratos fluidos.

Após a obtenção dos extratos, uma pesquisa de alguns fitocompostos foi realizada nas amostras que foram usadas no estudo para comprovar a existência de algumas substâncias que são desejáveis por conta de sua ação antitumoral já comprovada em outros trabalhos. A pesquisa de taninos baseou-se em um estudo adaptado de Silva-Neto et al. (2021), que resultou na confirmação de taninos condensados ou catéquicos e taninos hidrolisáveis nas amostras. Também foram confirmados fenóis nos EHEAs através da metodologia de Folin-Ciocalteu, bem como a presença de saponinas também foi confirmada, através da metodologia do índice afrosimétrico proposta pelo estudo de Luo et al. (2022).

Um importante passo da caracterização química dos extrato foi realizada no Laboratório Multidisciplinar em Alimentos e Saúde (LabMAS). Como resultado de tal caracterização, foi sugerida a presença de compostos como piperina e quecertina, bem como outros compostos que podem ser responsáveis pela bioatividade e toxicidade dos extratos, como a flavona, ledol, globulol, α -cadinol, nerolidol ou dihidroagarofurano. Ademais, nas folhas foi identificado o potencial da presença de compostos como a avicularina, prunina, guaijaverina, quercetrina.

Para avaliar a atividade antitumoral dos extratos, foram utilizados camundongos inoculados com células tumorais de Ehrlich por via subcutânea no membro pélvico. O projeto foi avaliado pelo CEUA da Universidade, estando a aprovação sob o número 2543230921.

Inicialmente, se realizou um experimento-piloto, como forma de definir as partes da planta, bem como dosagens mais eficientes, os animais foram tratados com diferentes doses dos extratos, obtidos da polpa, casca do fruto ou folhas, por via oral, durante 21 dias após a inoculação. No

segundo experimento, os animais receberam as doses mais eficazes dos extratos por via oral durante os 7 dias que antecederam a indução tumoral e 14 dias após a inoculação. Os grupos-controle receberam veículo (controle negativo). No segundo experimento foi adicionado o grupo metotrexato (via intraperitoneal) como controle positivo. Ao final dos tratamentos, os animais foram eutanasiados e coletados materiais biológicos: sangue, tumor, fígado, baço, coração e rins.

Os resultados mostraram que os extratos foram capazes de inibir o crescimento tumoral, sendo o extrato da casca do fruto o mais potente, em comparação com o grupo veículo, com reduções significativas no peso e volume tumoral. Porém, o extrato das folhas provocou redução do peso dos animais, o que é desinteressante no tratamento de neoplasias. Ademais, a análise de parâmetros bioquímicos mostrou que o extrato das folhas modificou alguns parâmetros, especialmente indicadores hepáticos como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA), indicando uma possível lesão no fígado. Os extratos também influenciaram alguns parâmetros de inflamação e estresse oxidativo no tecido tumoral e hepático. Os resultados de análise no tecido hepático revelaram que o grupo tratado com metotrexato (2,5 mg/kg, i.p.) apresentou uma redução significativa da IL-6, enquanto no tecido tumoral houve uma redução da IL-6 nos grupos tratados com EHEAs da casca do fruto e das folhas (300 mg/kg, V.O.).

A avaliação histopatológica indicou, na macroscopia nódulos subcutâneos na região do membro posterior direito característicos do tumor de Ehrlich na forma sólida, e histologicamente caracterizados como uma proliferação neoplásica epitelial maligna, pouco delimitada e parcialmente encapsulada, com arranjo sólido e sustentadas por um escasso estroma fibrovascular. O grupo veículo apresentou maior predominância de necrose e infiltrado, quando comparado aos demais grupos, bem como um grau de mitose e necrose celular mais elevado. Ainda sobre o grupo controle, uma presença mais marcante de resposta imunológica foi detectada, o que indica maior inflamação. O grupo tratado com os EHEAs da casca do fruto apresentou menor proliferação da neoplasia, com alguns animais apresentando apenas infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, com proliferação de tecido conjuntivo fibroso no lugar da neoplasia. O grupo que recebeu o extrato obtido a partir das folhas apresentou neoplasias com características infiltrativas, linfócitos e plasmócitos. O grupo tratado com metotrexato 2,5 mg/kg apresentou nódulos de morfologia semelhante aos grupos que receberam os EHEAs.

No tecido hepático, observou-se áreas de necrose acompanhadas de infiltrados predominantes de neutrófilos. Além disso, no tecido cardíaco foram observadas áreas de necrose, compatíveis com danos celulares, ainda que em menor intensidade quando comparadas aos tecidos hepáticos. Em tecido renal, poucas áreas necróticas foram observadas, com inflamação menos evidente, sugerindo menor dano celular nesta região quando comparada aos tecidos do fígado.

Os resultados assim indicam que os extratos da casca e folha do fruto têm a capacidade de inibir o crescimento tumoral, com o extrato da casca do fruto sendo o mais eficaz, quando comparado ao das folhas. No entanto, é relevante notar que o extrato das folhas causou uma redução no peso dos animais, bem como causou alterações em alguns parâmetros que sugerem dano hepático, o que pode complicar abordagens terapêuticas contra o câncer. Portanto, estudos que visem explorar mais a fundo os mecanismos de ação dos componentes da planta, separar os compostos ativos e tóxicos de forma individualizada são indispensáveis para otimizar o uso da goiaba-serrana no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Câncer. *Acca sellowiana*. Tumor. Camundongo.