



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA  
CAMPUS MINISTRO REIS VELOSO- CMRV  
CURSO DE MEDICINA**

**TOM RAVELLY MESQUITA COSTA**

**PERFIL ANTITUMORAL E TOXICOLÓGICO DA GOMA DA CATINGUEIRA  
(*Cenostigma pyramidale*) EM CAMUNDONGOS SWISS TRANSPLANTADOS COM  
SARCOMA 180**

**PARNAÍBA- PI  
2023**

**TOM RAVELLY MESQUITA COSTA**

**PERFIL ANTITUMORAL E TOXICOLÓGICO DA GOMA DA CATINGUEIRA  
(*Cenostigma pyramidale*) EM CAMUNDONGOS SWISS TRANSPLANTADOS COM  
SARCOMA 180**

Monografia apresentada à Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Jérsia Araújo

**PARNAÍBA- PI  
2023**

**TOM RAVELLY MESQUITA COSTA**

**PERFIL ANTITUMORAL E TOXICOLÓGICO DA GOMA DA CATINGUEIRA  
(*Cenostigma pyramidale*) EM CAMUNDONGOS SWISS TRANSPLANTADOS COM  
SARCOMA 180**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Delta do Parnaíba,  
como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 28 de março de 2023

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Ana Jérsia Araújo (Orientadora)  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

---

Prof. Dr. Leonardo Peres de Souza  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

---

Profa. Dra. Franciele Basso Fernandes Silva  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

## AGRADECIMENTOS

À **Deus** pelos incontáveis momentos de refúgios em momentos de descrença e por estar comigo sempre. Obrigado por estar sempre me ajudando onde eu jamais pensaria que poderia alcançar. Eu vou conseguir, eu sei que vou! Gratidão!

Aos meus queridos pais, **Maria Lídia Mesquita Costa e Antônio Alves Costa** pela educação, compreensão e esforços incontáveis. A distância durante esses anos de estudo foi difícil, mas tudo valerá a pena! Nós iremos conseguir. Amo demais vocês!

Aos meus irmãos, **Dom Kairo Mesquita Costa e Emilly Paulina Mesquita Costa**, por serem minha base e fortaleza. Amo vocês!

Ao meu namorado, **Hélio Mateus Silva Nascimento**, pelo companheirismo e por me acompanhar nessa jornada, que é árdua. Agradeço por me ensinar muito do mundo acadêmico e por me amparar nos momentos mais difíceis do curso. Agradeço por ser a minha família em Parnaíba, já que estou longe de casa. Agradeço por me amar e demonstrar nos pequenos e grandes gestos como cuidar do outro.

À minha querida orientadora, **Profa. Dra. Ana Jérсия Araújo**, pela confiança que a mim foi atribuída como aluno, por me acompanhar desde o início da graduação, com as aulas de fisiologia e por me apresentar o mundo científico da cultura de células. Por ser minha mãe científica, pelo cuidado e por ter atitudes tão gentis. Agradeço por ajudar-me a buscar soluções para as mais variadas situações e estar presente em todos os momentos até a conclusão deste trabalho. Tenho admiração por sua pessoa, por ser mulher, professora, pesquisadora, esposa e mãe, aprendi muito mais do que ensinamentos acadêmicos, aprendi lições que levarei para a vida.

Palavras que deixo à **minha orientadora**: admiração, respeito, amizade e gratidão!

Ao querido **Prof. Dr. José Delano Barreto Marinho Filho**, pelos ensinamentos desde o início da faculdade, com as aulas do ciclo básico de fisiologia, por me acolher tão bem no LCCDelta e por ser parte também da minha família no Piauí.

À **Profa. Dra. Regina Célia Monteiro**, pelo composto cedido utilizado neste estudo.

Ao **Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira**, coordenador do Laboratório em Cancerologia (LabCancer) da Universidade Federal do Piauí. Obrigado pela infraestrutura e disponibilidade de execução dos experimentos realizados para este trabalho. Sua contribuição foi inestimável!

Agradeço aos **membros da banca, Profa. Dra. Franciele Basso Fernandes Silva** e ao **Prof. Dr. Leonardo Peres de Souza**, por aceitarem o convite e pela contribuição realizada para aprimorar o trabalho realizado. Tenho muito orgulho de ter tido professores tão queridos

fazendo parte desse momento ímpar na minha formação acadêmica. Professores que tive a oportunidade de aprender dentro de sala de aula e tenho como exemplos de profissionais.

Aos integrantes do **LCCDelta**, pela ajuda, amizade e companheirismo durante esses anos juntos. Em especial, **Dakson Douglas Araújo** e **Sara Macedo de Lacerda**, os quais tiveram participação essencial nessa pesquisa.

Aos meus queridos amigos, **Andréia Ferreira dos Santos**, **Pedro Henrique dos Santos Silva**, **Victor Trindade da Cruz**, os quais me acompanham desde o início da faculdade, obrigado por serem a minha família e meu refúgio quando mais precisei.

Aos meus amigos do **Hospital Estadual Dirceu Arcoverde (HEDA)**, pela ajuda, amizade e companheirismo dentro e fora do ambiente hospitalar.

Aos integrantes do **LabCancer**, pela ajuda inestimável nos experimentos e pelo companheirismo dentro do laboratório.

A **Universidade Federal do Delta do Parnaíba**, bem como ao **Laboratório de Cultura de Células do Delta**.

E por fim, as agências de fomento **CAPES**, **CNPQ** e **INCT BioNat**, pelo financiamento da pesquisa.

## RESUMO

O câncer caracteriza-se como um problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Diante disso, torna-se importante a produção de novas formas terapêuticas, as quais possuem eficácia na regressão tumoral, juntamente, com a redução de toxicidade. Os produtos naturais estão cada vez mais sendo utilizados no tratamento anticâncer, isso tem motivado as pesquisas, direcionando para o desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos a partir de produtos naturais, haja vista as suas propriedades biológicas. Os polissacarídeos (PS), de origem natural, são bastante estudados, por ser uma fonte de agentes modificadores da resposta biológica e atraem considerável atenção devido às suas propriedades terapêuticas aliadas a uma baixa toxicidade, em especial, as gomas naturais. Dentre as espécies de plantas, das quais se podem obter goma, a Catingueira (*Cenostigma pyramidale*), possui registros importantes de uso, tanto na cultura popular como na presença de atividades biológicas, como antioxidante, antimicrobiana, antinociceptiva, anti-inflamatória, gastroprotetora e neuroprotetora. Desse modo, esta pesquisa teve como objetivo avaliar o potencial da goma da catingueira isolada exsudato de *Cenostigma pyramidale* (GCat) sobre a inibição tumoral, bem como os parâmetros toxicológicos, mediante ensaios *in vitro* e *in vivo*. Inicialmente, foi realizado o teste do MTT em diferentes linhagens celulares para avaliar a citotoxicidade da GCat *in vitro*. Posteriormente, buscou-se avaliar o efeito antitumoral da GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia utilizando células tumorais de Sarcoma 180 transplantadas em camundongos *Swiss*. Perfil toxicológico foi avaliado por meio de análise do peso relativo dos órgãos e parâmetros hematológicos. Os resultados demonstraram que a GCat não apresentou efeitos citotóxicos *in vitro* até a maior concentração de 300 µg/mL nas linhagens testadas. Quanto aos resultados *in vivo*, o modelo experimental de Sarcoma 180 demonstrou que a GCat inibiu o crescimento tumoral em 11,83% e 26% nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Ademais, foi observada uma diferença significativa somente no grupo controle positivo, utilizando o 5-Fluouracil (5-FU, 20 mg/kg/dia), com inibição tumoral de 63,19%. Em relação ao peso relativo dos órgãos, diante dos resultados obtidos, observou-se ausência de diferenças estatísticas nos órgãos excisados dos animais tratados com as duas doses de GCat e com 5-FU. Quanto aos dados hematológicos, também não foram observadas divergências significativas entre grupos tratados com a GCat, entretanto, observou-se diferenças significativas na quantidade de leucócitos totais e de VPM (Volume Plaquetário Médio) no grupo Controle Positivo (5-FU). Desse modo, foi possível concluir, a partir do trabalho realizado, que a GCat demonstrou propriedades antitumorais moderadas sem efeitos toxicológicos significativos. No entanto, mais estudos devem ser realizados a fim de avaliar o efeito antitumoral e toxicológico em doses maiores ou investigar o efeito de associação da goma com outros quimioterápicos.

**Palavras-chave:** Polissacarídeo; Antitumoral; Sarcoma 180; Biocompatibilidade.

## ABSTRACT

Cancer is characterized as a public health problem, being one of the main causes of morbidity and mortality in the world. In view of this, it is important to produce new therapeutic forms, which are effective in tumor regression, together with the reduction of toxicity. Natural products are increasingly being used in anticancer treatment, this has motivated research, directing the development of antineoplastic drugs from natural products, given their biological properties. Polysaccharides (PS), of natural origin, are extensively studied, as they are a source of biological response modifiers and attract considerable attention due to their therapeutic properties combined with low toxicity, especially natural gums. Among the plant species from which gum can be obtained, Catingueira (*Cenostigma pyramidale*) has important records of use, both in popular medicine and in the presence of biological activities, such as antioxidant, antimicrobial, antinociceptive, anti-inflammatory, gastroprotective and neuroprotective. Thus, this research aimed to evaluate the potential of catingueira gum isolated from *Cenostigma pyramidale* exudate (GCat) on tumor inhibition, as well as the toxicological parameters, through *in vitro* and *in vivo* assays. Initially, the MTT test was performed in different cell lines to assess the *in vitro* cytotoxicity of GCat. Subsequently, we attempted to evaluate the antitumor effect of GCat at doses of 50 and 100 mg/kg/day using Sarcoma 180 tumor cells transplanted into *Swiss* mice. Toxicological profile was evaluated by analyzing the relative weight of organs and hematological parameters. The results showed that GCat did not present cytotoxic effects *in vitro* at the highest concentration of 300 µg/mL in the strains tested. As for *in vivo* results, the experimental model of Sarcoma 180 demonstrated that GCat inhibited tumor growth by 11.83% and 26% at doses of 50 and 100 mg/kg/day, respectively. Furthermore, a significant difference was observed only in the positive control group, using 5-Fluouracil (5-FU, 20 mg/kg/day), with tumor inhibition of 63.19%. Regarding the relative weight of the organs, given the results obtained, there was no statistical difference in the excised organs of the animals treated with the two doses of GCat and with 5-FU. As for hematological data, no significant differences were observed between groups treated with GCat, however, significant differences were observed in the amount of total leukocytes and MPV (Mean Platelet Volume) in the Positive Control group (5-FU). Thus, it was possible to conclude, based on the work carried out, that GCat demonstrated moderate antitumor properties without significant toxicological effects. However, further studies must be carried out in order to evaluate the antitumor and toxicological effect at higher doses or to investigate the association effect of the gum with other chemotherapeutics.

**Keywords:** Polysaccharide; Antitumor; Sarcoma 180; Biocompatibility.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma* .....	15
<b>Figura 2</b> - Fatores essenciais que caracterizam a proliferação e progressão de células tumorais. ....	17
<b>Figura 3</b> - (A) Árvore <i>Cenostigma pyramidale</i> ; (B) Tronco com exsudato. ....	22
<b>Figura 4</b> - Delineamento experimental. ....	25
<b>Figura 5</b> - Representação do aspecto externo de camundongos ( <i>Mus musculus</i> ) <i>Swiss</i> portadores de Sarcoma 180 na forma ascítica, em região intraperitoneal, no 10º dia após a inoculação de células neoplásicas. ....	27
<b>Figura 6</b> - Design experimental de camundongos que foram transplantados Sarcoma 180 e submetidos ao tratamento por via intraperitoneal com solução salina (controle negativo), 5-FU 20 mg/kg/dia (controle positivo) e a GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia. ....	30
<b>Figura 7</b> - Fotografias de camundongos <i>Swiss</i> transplantados com Sarcoma 180 no 6º e 10º dia de tratamento. Animais do grupo salina (controle negativo), grupo 5-FU 20 mg/kg/dia (controle positivo) e grupos tratados com a GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia. ....	33
<b>Figura 8</b> - Aspectos macroscópicos de tumores de Sarcoma 180 dissecados em animais tratados com GCat (50 e 100 mg/kg/dia) por 10 dias. O controle negativo foi tratado com solução salina e o controle positivo com o quimioterápico 5-FU (20 mg/kg/dia). ....	34



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Concentrações de plaqueamento das linhagens celulares utilizadas no teste de citotoxicidade <i>in vitro</i> , por meio do ensaio do MTT. ....	28
<b>Tabela 2</b> - Divisão dos grupos experimentais e quantidade de animais utilizados no modelo de indução tumoral com Sarcoma 180 por via intraperitoneal (IP). ....	29
<b>Tabela 3</b> - Efeito citotóxico da GCat sob linhagens de células tumorais e não-tumorais após 72 h de incubação por meio do ensaio do MTT. ....	32
<b>Tabela 4</b> - Efeito inibitório da goma de catingueira (GCat - 50 e 100 mg/kg/dia) no crescimento de células tumorais de sarcoma 180 transplantadas em camundongos <i>Swiss</i> . ....	33
<b>Tabela 5</b> - Peso relativo de órgãos extraídos de animais tratados com Goma da Catingueira (GCat – 50 e 100 mg/kg/dia) após 10 dias de tratamento. O controle negativo foi tratado com solução salina e o controle positivo com o quimioterápico 5-FU (20 mg/kg/dia). ....	35
<b>Tabela 6</b> - Perfil hematológico do sangue periférico de animais tratados com Goma da Catingueira (GCat – 50 e 100 mg/kg/dia) após 10 dias de tratamento. O controle negativo foi tratado com solução salina e o controle positivo com o 5-FU (20 mg/kg/dia). ....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**5-FU** – 5-Fluourouracil

**AINES** – Anti-Inflamatórias não Esteroidais

**FTIR** – do inglês *Fourier Transform Infrared Spectrometer*, Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

**GAV** – Goma do Angico Vermelho

**GC** – Goma do Cajueiro

**GCta** – Goma da Catingueira

**HCM** – Hemoglobina Corpuscular Média

**INCA** – Instituto Nacional do Câncer

**PDW** – do inglês *Platelet Distribution Width*, Variabilidade do tamanho das plaquetas

**PS** – Polissacarídeos

**RDW** – do inglês *Red Cell Distribution Width*, Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos

**SBF** – Soro Bovino Fetal

**VCM** – Volume Corpuscular Médio

**VPM** – Volume plaquetário médio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>15</b>
2.1 Aspectos gerais do câncer.....	15
2.2 Experimentação <i>in vivo</i> na pesquisa oncológica .....	17
2.3 Aplicações pré-clínicas com Sarcoma 180.....	18
2.4 Produtos naturais: Polissacarídeos (PS) .....	19
2.5 Propriedades biológicas da <i>Cenostigma pyramidale</i> .....	21
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
3.1 Objetivo geral .....	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
4.1 Delineamento experimental.....	25
4.2 Obtenção da Goma da Catingueira.....	25
4.2.1 Obtenção da goma da Catingueira ( <i>Cenostigma pyramidale</i> ).....	25
4.3 Cultura de células .....	26
4.3.1. Manutenção das linhagens celulares <i>in vitro</i> .....	26
4.3.2 Manutenção de Sarcoma 180 <i>in vivo</i> .....	26
4.4 Testes <i>in vitro</i> .....	27
4.4.1 Ensaio de citotoxicidade: Método do MTT.....	27
4.5 Testes <i>in vivo</i> .....	28
4.5.1 Animais.....	28
4.5.2 Avaliação do efeito antitumoral da goma da catingueira (GCat) em camundongos <i>Swiss</i> transplantados com Sarcoma 180 .....	29
4.5.3 Avaliação do peso relativo dos órgãos .....	31
4.5.4 Análise dos componentes hematológicos .....	31
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
5.1 Avaliação do potencial citotóxico da GCat .....	32
5.2 Avaliação da atividade antitumoral da GCat em modelo de Sarcoma 180 em camundongos <i>Swiss</i> .....	32

5.3	Peso relativo dos órgãos de camundongos <i>Swiss</i> tratadas com a GCat.....	34
5.4.	Determinação de parâmetros hematológicos em modelo de Sarcoma 180 em camundongos <i>Swiss</i> .....	35
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer caracteriza-se como um problema de saúde pública. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Inúmeros fatores estão envolvidos no surgimento de novos casos, sendo fatores externos, como substâncias químicas e estilo de vida, e internos, como mutações genéticas e alterações hormonais (SAKTHIVEL *et al.*, 2018; INCA, 2023).

Os sarcomas são tumores malignos raros, presente em apenas 1% dos tumores, que, na maioria dos casos, têm origem nas células que formam as partes moles do corpo, como músculos, gordura, tendões, ligamentos, vasos sanguíneos e nervos periféricos. Além disso, é um tipo de câncer perigoso e difícil de tratar, havendo mais de 30 subtipos, possuindo facilidade em metastizar (DRUMOND, 2017; LIMA *et al.*, 2020).

O Sarcoma 180 foi um dos primeiros tumores experimentais de camundongos a ser transplantado na experimentação animal (DRUMOND, 2017). As terapias empregadas contra a carcinogênese, como a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e cirurgia ainda demonstram limitações em relação a sua utilização no manejo ao câncer, sendo primordial a busca por novas formas de tratamento (LIMA *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020). Junto a isso, os ensaios pré-clínicos, com a participação de produtos naturais, são essenciais para o desenvolvimento de novos medicamentos (YANG *et al.*, 2019).

A extração de produtos de origem natural é bastante utilizada na produção industrial como, por exemplo, na área de cosméticos e na produção de medicamentos. Diversas pesquisas demonstram que substâncias à base destes produtos, com propriedades biologicamente ativas, podem atuar sozinhas ou modificadas em processos fisiopatológicos, com finalidade preventiva ou curativa de doenças (LEITE *et al.*, 2014; MIRANDA *et al.*, 2015; BAILÃO *et al.*, 2015).

Atualmente, inúmeros estudos são relatados na literatura sobre compostos secundários de origem natural que exercem efeitos anti-inflamatório (AZAB *et al.*, 2016), antibacteriano (VIEIRA *et al.*, 2018), antifúngico (FERRÃO *et al.*, 2020), antiparasitário (BADIRZADEH *et al.*, 2020), anticâncer (BARROS *et al.*, 2020), dentre outros. Diante disso, é demonstrada a importância da pesquisa biotecnológica para o desenvolvimento de terapias que visem uma eficácia cada vez melhor frente a inúmeras patologias (ARAÚJO *et al.*, 2019).

Dentre estes produtos, os polissacarídeos (PS) naturais são, reconhecidamente, uma fonte de agentes modificadores da resposta biológica e atraem considerável atenção, sobretudo dos pesquisadores da área de saúde, devido às suas propriedades terapêuticas aliadas a uma baixa toxicidade (LEUNG *et al.*, 2006; SCHEPETKIN; QUINN, 2006). Os PS têm demonstrado diversas propriedades farmacêuticas como atividades antitumorais, imunomoduladoras, anti-hiperlipidêmicas e anticoagulantes, e a partir deles, os pesquisadores têm desenvolvido cada vez mais, novos materiais à base de gomas naturais e modificadas, potencializando assim os seus efeitos biológicos (AI *et al.*, 2018).

As gomas naturais são polissacarídeos obtidos de exsudatos de tronco de árvore, sementes, algas ou por fermentação microbiológica (VUILLEMIN *et al.*, 2020). As gomas podem ser caracterizadas como moléculas de alto peso molecular com características hidrofílicas ou hidrofóbicas, as quais têm propriedades coloidais com capacidade de produzir géis ao combinar-se com o solvente apropriado (PEREIRA, 2015).

Diante disto, é primordial que novas estratégias terapêuticas sejam exploradas por pesquisas e desenvolvidas no âmbito científico, a fim de potencializar a eliminação da massa tumoral, como também promover uma terapêutica eficaz, protegendo as células normais e minimizando o desconforto do paciente. Este ponto tem motivado as pesquisas, incluindo a busca por novos medicamentos antineoplásicos desenvolvidos a partir de produtos naturais. Desse modo, a *Cenostigma pyramidale* (Tul.) Gagnon & G. P. Lewis, popularmente conhecida como catingueira, é uma planta com registros na cultura popular e com poucos estudos de suas atividades biológicas, o que motivou a busca pela investigação de suas propriedades ainda pouco exploradas, por intermédio da goma desse polissacarídeo natural, onde que na literatura, o potencial antitumoral das gomas de produtos naturais já demonstrou dados importantes na atividade anticâncer (MATIAS, 2014; FLORA DO BRASIL, 2020; CNIP, 2020).

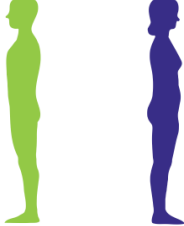
Em vista disto, a goma obtida de *Cenostigma pyramidale* (Tul.) Gagnon & G. P. Lewis, tornou-se um atrativo e uma possível via promissora para futuras pesquisas acerca de sua atividade antitumoral, podendo assim ser utilizada em estudos, para que, possa potencializar a inibição tumoral aliado à baixa toxicidade. Desse modo, no presente estudo, avaliamos a atividade antitumoral da goma da catingueira em testes *in vitro* e *in vivo*.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Aspectos gerais do câncer

De acordo com o INCA (2023), o câncer é considerado uma das principais causas de morte em todo o mundo (SAKTHIVEL *et al.*, 2018; INCA, 2023). Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2023-2025 indica que ocorrerão aproximadamente 704 mil novos casos de câncer (INCA, 2023). Sendo o câncer de próstata o mais incidente em homens e o câncer de mama em mulheres, não considerando o câncer de pele do tipo não melanoma (Figura 1).

**Figura 1** - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma\*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%		Homens	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10. Fonte: INCA (2023).

Segundo o INCA (2023), o termo Câncer engloba mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas, as quais têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância. Com a divisão acelerada, consequentemente, tais células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, promovendo o desenvolvimento de tumores, as quais podem espalhar-se para outros locais do corpo.

As células normais necessitam de sinais de crescimento e um ciclo celular fortemente regulado para proliferação ocorrer de forma controlada com finalidade de manter a homeostase, porém, esses mecanismos de regulação são interrompidos no câncer (FOUAD; AANEI, 2017, HANAHAN, 2022).

As células neoplásicas apresentam defeitos nos diferentes mecanismos reguladores que governam a proliferação celular. Desse modo, param de obedecer estritamente aos diferentes mecanismos de controle de divisão e diferenciação celular, adquirem características mais

agressivas e provocam formação de tumores em diferentes regiões, por intermédio do processo metastático (HANAHAN, 2022).

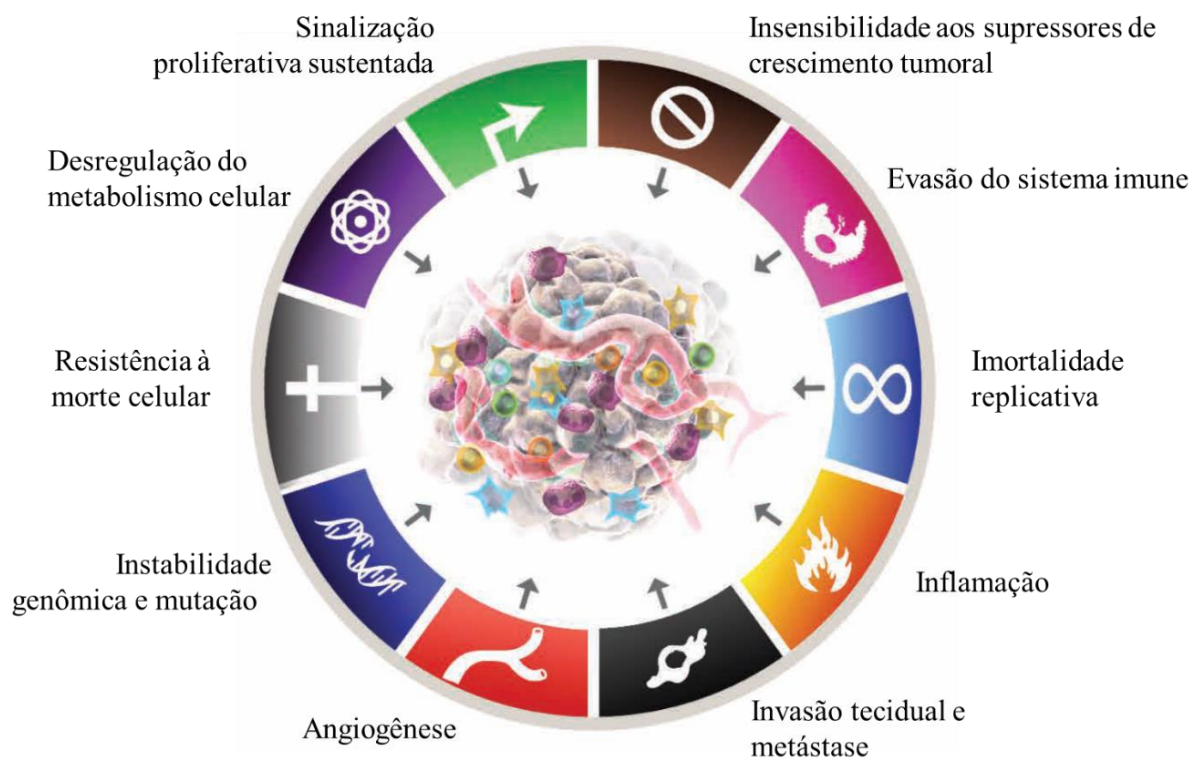
No geral, as neoplasias malignas apresentam diferentes mecanismos moleculares e chegam a adquirir capacidades de disseminação do seu local inicial. No estado maligno, as células tumorais podem potencialmente se desprender da massa tumoral primária e migrar em direção a vasos, eventualmente invadindo o endotélio e entrando na circulação sanguínea. Depois disso, as células tumorais podem circular por todo o corpo e migrar dos vasos sanguíneos para órgãos distantes, onde podem formar outro tumor. Esse processo é conhecido como metástase e uma vez que o câncer tenha metastizado, torna-se mais difícil o tratamento (SAKTHIVEL *et al.*, 2018).

Dessa forma, as metástases são responsáveis por aproximadamente 90% da mortalidade geral entre os pacientes com tumores sólidos. A cascata metastática das células cancerígenas do local original para órgãos distantes compreende vários estágios distintos, incluindo invasão local, intravasamento, sobrevivência circulatória, extravasamento e recolonização ectópica. Os tumores não apenas selecionam preferencialmente os locais de propensão para metástases, mas exibem duração de dormência variável no curso temporário (CHEN *et al.*, 2015).

Hanahan (2022) descreve muito bem as marcas registradas do câncer e essas estão representadas na figura 2. Essas marcas compreendem diferentes capacidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento tumoral. As várias etapas complexas incluem: instabilidade genética, ineficiência do processo de apoptose, produção contínua de sinais proliferativos, insensibilidade a fatores supressores do crescimento, potencial replicativo ilimitado, indução da angiogênese e metástase, reprogramação do metabolismo energético, desbloqueio da plasticidade fenotípica, reprodução epigenética não mutacional, senescência, microbiomas polimórficos, evasão ao sistema imune e promoção de inflamação associada ao tumor formando o microambiente tumoral.



**Figura 2** - Fatores essenciais que caracterizam a proliferação e progressão de células tumorais.



Fonte: Adaptado de Hanahan (2022).

Apesar dos efeitos adversos significativos, muitos medicamentos quimioterápicos utilizados na medicina atualmente são considerados importantes componentes no tratamento neoplasias malignas. Modelos experimentais de animais de laboratório são utilizados como ferramenta para elucidar origem, mecanismos moleculares de compostos que atuem de forma eficiente contra o câncer (ZITVOGEL *et al.*, 2016). Assim, os modelos murinos, através da indução tumoral com células malignas transplantáveis, são possíveis reproduzir diferentes mecanismos que o câncer produz para seu desenvolvimento e progressão, e avaliar novas formas de tratamentos (SAKTHIVEL *et al.*, 2018).

## 2.2 Experimentação *in vivo* na pesquisa oncológica

A experimentação animal é essencial na promoção de informações sobre fatores biológicos e genéticos do câncer, além de servir no desenvolvimento de novas estratégias de intervenção (GHANGHORIA; KESHARWANI; JAIN, 2017). Os camundongos apresentam vantagens sobre outros modelos de mamíferos em experimentação e pesquisa, pois, constituem em um menor tamanho, com manutenção barata e reproduzem-se de forma rápida (CHEON; ORSULIC, 2011).

O uso de modelos murinos é utilizado para estudos biológicos e com frequência na pesquisa do câncer associadas com estudos *in vitro*. Torna-se frequente devido ao fato de diferentes linhagens de camundongos apresentarem características conhecidas e por apresentarem similaridades genéticas e fisiológicas com o organismo humano, assim, reproduzindo características dos estágios dessa neoplasia (CHENG *et al.*, 2018). Nas pesquisas, as aplicações pré-clínicas demonstram diversas vantagens, podendo ser útil na avaliação de fatores ambientais, mapear tumores, identificar genes associados ao câncer, avaliar novas drogas com atividade anticâncer, bem como avaliar efeitos sistêmicos, toxicológicos e desenvolver análises histopatológicas (CHEON; ORSULIC, 2011).

Desse modo, com base nas vantagens do uso de modelos murinos e a necessidade da busca no desenvolvimento de novos fármacos na terapia do câncer, torna-se importante a utilização desses modelos, com o objetivo de contribuir no aprimoramento da terapêutica do câncer, o qual acomete inúmeras pessoas e possui alta taxa de morbimortalidade.

### **2.3 Aplicações pré-clínicas com Sarcoma 180**

Na busca por terapias que possam ser aplicadas no tratamento do câncer, torna-se importante o uso de células tumorais e ferramentas pré-clínicas como forma de explorar diferentes processos da carcinogênese (FERREIRA *et al.*, 2015). O Sarcoma 180, conhecido como tumor de Crocker, é um modelo animal de tumor utilizado em pesquisas para avaliação de drogas anticâncer *in vivo* (PATRIOTA *et al.*, 2021).

O Sarcoma 180 foi um dos primeiros tumores experimentais de camundongos a ser transplantado na experimentação animal (DRUMOND, 2017). São classificadas como sarcoma, pois, provavelmente se origina de um tecido conjuntivo. Esta linhagem celular pode ser cultivada *in vitro* ou por meio de inoculação em camundongos, pelo repique *in vivo*. No processo de cultivo *in vivo*, pode ser implantado de duas formas, sendo inoculadas na cavidade intraperitoneal, se desenvolvem formando um tumor ascítico, ou na região subcutânea ou no músculo, formando tumores sólidos (CHENG *et al.*, 2018).

A linhagem celular de Sarcoma 180 é muito utilizada *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de avaliar a atividade antiproliferativa/antitumoral de substâncias sobre células tumorais, além de investigar o mecanismo de ação de compostos ativos. Assim, o uso do modelo Sarcoma 180 torna-se importante, isso devido a grande similaridade com o organismo humano, como

também por reproduzir respostas sistêmicas, como a imunidade, pela modulação do sistema imunológico (DRUMOND, 2017). Diante disto, o Sarcoma 180 é um modelo experimental eficaz para a busca por novos produtos farmacológicos, os quais possam auxiliar na terapia anticâncer.

#### **2.4 Produtos naturais: Polissacarídeos (PS)**

A pesquisa direcionada aos PS naturais demonstra o importante potencial farmacológico. Ademais, inúmeras aplicações biomédicas são descritas, como na atividade cicatrizante através da produção de filmes à base de polímeros naturais (MOREIRA *et al.*, 2015). Diversos polissacarídeos, atualmente, são utilizados em inúmeras aplicações, como agentes com ação anti-inflamatória (AZAB *et al.*, 2016), antibacteriana (VIEIRA *et al.*, 2018), antifúngica (FERRÃO *et al.*, 2020), antiparasitária (BADIRZADEH *et al.*, 2020), anticâncer (FACCHINI *et al.*, 2014; BARROS *et al.*, 2020), dentre outros.

A atividade anti-inflamatória de PS de plantas tem sido demonstrada presente em estudos. Como observado no trabalho de Batista e colaboradores (2014), a fração de polissacarídeo sulfatado (PLS) extraída de *Agardhiella ramosíssima*, onde o principal constituinte era a carragenina, mostrou efeitos anti-nociceptivo e anti-inflamatório (BATISTA *et al.*, 2014). Ademais, os polissacarídeos podem concomitantemente demonstrar atividades biológicas *in vitro* e *in vivo* em células tumorais. No entanto, alguns apresentam efeito somente em concentrações elevadas, como no caso do polissacarídeo sulfatado extraído de *Undaria pinnatifida*, que apresentou atividade frente às células de câncer de mama (MCF-7) com valores de  $CI_{50}$  acima de 200  $\mu\text{g/mL}$  (WU *et al.*, 2019).

Os polímeros podem também apresentar atividade citotóxica através da ativação do mecanismo de apoptose por expressão de proteínas apoptóticas como Bax e caspases 3 e 9, reduzindo níveis de Bcl-2 e Bcl-xL (moléculas antiapoptóticas), como observado no estudo de Dou *et al.* (2017) onde foi avaliado a atividade antitumoral de polissacarídeos extraídos de *Senecio scandens* Buch, -Ham root em carcinoma hepatocelular, a partir de ensaios *in vitro* e *in vivo*. O tratamento aumentou significativamente as expressões de Bax, caspase-3 e caspase-9 em células H22, enquanto a proteína Bcl-2 foi significativamente regulada negativamente. Além disso, outros mecanismos de atividade foram descritos, como aumento TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-4, diminuição de IL-6, e o aumento de células imunes, incluindo linfócitos, macrófagos e células NK, observado no estudo com o polissacarídeo *Solanum nigrum* fração, no qual exibiu

um efeito imunomodulador nos camundongos portadores de tumor, elevando o nível de citocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-4), podendo contribuir para a interrupção da morfologia das células tumorais por necrose e apoptose. O aumento da infiltração de células imunes no tumor sólido também foi observado nos camundongos tratados, indicando melhora da resposta imune do hospedeiro (RAZALI *et al.*, 2016; DOU *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2018).

O termo goma se baseia nas características físicas e na origem dos materiais em questão. Inicialmente, as gomas podem ser descritas como exsudatos vegetais solúveis ou dispersíveis em água, incluindo os polissacarídeos microbianos e as gomas vegetais quimicamente modificadas, bem como os polissacarídeos de origem animal. A indústria de processamento de alimentos, assim como outras aplicações industriais das gomas, aproveita suas propriedades físicas, especialmente sua viscosidade e sua estrutura coloidal. Gomas são substâncias incolores, inodoras, insípidas e não tóxicas (PEREIRA, 2015).

De acordo com Licá *et al.* (2018) as gomas são polímeros naturais, formados por unidades de monossacarídeos em arranjos lineares ou ramificados, pertencentes à classe dos carboidratos. São substâncias translúcidas, inodoras, insípidas, não tóxicas, hidrofílicas, amorfas, com propriedades coloidais, com funções espessantes (ligação com moléculas de água), gelificantes (construção de rede, envolvendo zonas de ligação), emulsificantes, estabilizantes e aglutinantes. Apresentam também, capacidade de controle de cristalização, inibição de sinerese, encapsulação e formação de filmes. As gomas exsudadas são produzidas pelas células epiteliais de plantas quando o córtex é agredido por injúrias físicas ou ataque microbiano. A produção do exsudado gomoso é um mecanismo de defesa destas plantas que crescem em áreas semiáridas (ANDRADE *et al.*, 2013).

Além disso, é possível também citar a utilização da goma do cajueiro como medicamento natural, sendo realizada há décadas com base no conhecimento popular em várias regiões do Nordeste brasileiro, onde é utilizada como anti-inflamatório, agente cicatrizante de feridas, antidiarreico, gastroprotetor, dentre outros usos. O uso popular da goma vem estimulando pesquisas científicas com objetivo de confirmar tais propriedades atribuídas ao exsudato de cajueiro. Nos estudos evidenciados na literatura, é observado o potencial antiinflamatório, antimicrobiano, antitumoral, antioxidante e gastroprotetora (QUELEMES *et al.*, 2017; NICOLAU *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2020. BARROS *et al.*, 2020).

De fato, o trabalho de Barros e colaboradores (2020) demonstrou o potencial antitumoral da goma do cajueiro *in vitro* e *in vivo* frente às células de melanoma metastático murino B16-F10. De acordo com os resultados, a goma não apresentou citotoxicidade *in vitro* para a linhagem testada. No entanto, a goma inibiu de forma significativa o crescimento tumoral em camundongos C57BL/6 com cerca de 36,9% e 43% de redução tumoral nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Além disso, os animais tratados com a goma não apresentaram nenhum indício de toxicidade para os órgãos ou sistêmicos.

Dessa forma, diante dos vários estudos citados, podemos observar que compostos naturais apresentam uma gama de propriedades farmacológicas e representam uma ferramenta promissora para a descoberta de novos fármacos, os quais possam ser implementados como terapias anticâncer. Assim sendo, dentre os diferentes compostos naturais existentes, muitos exibem um efeito antitumoral, podendo interferir em várias vias envolvidas no câncer como alvos. Portanto, os polissacarídeos têm chamado atenção devido às suas propriedades anticâncer em diferentes tipos, cientificamente comprovados através de pesquisas *in vitro* e *in vivo* envolvendo inibição de crescimento de células tumorais, indução de apoptose, imunoestimulação, entre outros mecanismos.

## **2.5 Propriedades biológicas da *Cenostigma pyramidale***

A *Cenostigma pyramidale* (Tul.) Gagnon & G. P. Lewis (Figura 3), pertencente à família Fabaceae, gênero *Cenostigma* Tul. (TRÓPICOS, 2020), popularmente conhecida como catingueira, catinga de porco. É uma planta endêmica do Brasil, apresentando ocorrência nas regiões Norte (Amazonas) e Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Sergipe), nos Domínios fitogeográficos da Amazônia e Caatinga (CNIP, 2020).

**Figura 3** - (A) Árvore *Cenostigma pyramidale*; (B) Tronco com exsudato.



Fonte: Imagens cedidas por Irisvan da Silva Ribeiro (2022).

A catingueira é uma espécie arbustivo-arbórea com 4 a 8 m, podendo chegar a 10 m e diâmetro de até 50 cm, quando vegeta nas várzeas úmidas. No Seridó semiárido, se reduz a arbustos de menos de 2 m e poucos centímetros de diâmetro na base, o caule apresenta casca viva de espessura delgada (MAGALHÃES, 2020). Apresenta período de floração de janeiro a maio, novembro e dezembro, com flores amarelas. Já a frutificação ocorre entre maio e outubro conforme banco de dados fenológicos do Núcleo de Ecologia e Monitoramento Ambiental (NEMA) da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

Na medicina popular o uso das cascas, folhas e flores são utilizados no tratamento de disenterias, diarreias e infecções respiratórias. O polissacarídeo proveniente do exsudato do *Cenostigma pyramidale*, conhecido como goma da catingueira, possui pouca utilização em pesquisas, embora considerada uma planta bastante utilizada nas práticas culturais das comunidades, principalmente as mais pobres. Na literatura, há registros das propriedades farmacológicas, evidenciado nos estudos a sua atividade antioxidante, antimicrobiana, antinociceptiva, anti-inflamatória, gastroprotetora e neuroprotetora (MATIAS, 2014; FLORA DO BRASIL, 2020; CNIP, 2020).

Na importância cultural e econômica, devido ao seu rápido crescimento, essa espécie pode ser utilizada em reflorestamentos de áreas degradadas e também em projetos de paisagismo urbano (SILVA *et al.*, 2012). Pode ser manejada, através da poda, para produzir

forragem durante a época seca, quando normalmente se encontra sem folhas. As folhas desta espécie, quando estavam a processo de fenação, oferecem uma massa forrageira volumosa e bastante nutritiva (LOIOLA *et al.*, 2010). No viés ecológico é considerada uma importante fonte de recursos para algumas abelhas que são seus principais polinizadores. Outros visitantes florais também coletam néctar das flores de catingueira como, por exemplo, borboletas, beija-flores e abelhas sem ferrão (SILVA *et al.*, 2012).

As plantas medicinais podem auxiliar na resolução de inúmeros problemas de saúde, principalmente com o uso de fitoterápicos, além de serem produtos para pesquisa e produção de fitofármacos e fármacos (ANDRADE JÚNIOR *et al.*, 2018; ANDRADE JÚNIOR *et al.*, 2020). Além disso, os estudos direcionados as plantas medicinais e seus metabólitos oferecem tratamentos alternativos do controle microbiano e contribuem no manejo de substâncias menos tóxicas e eficazes (LIRA *et al.*, 2020).

Na medicina popular, a Catingueira é utilizada no tratamento da asma, gripe, diarreia, gengivorragia, hemorragias utilizando a raiz, flor, folha e casca para fazer o chá. A flor também é utilizada como lambedor em problemas respiratórios, tosse. Já a casca também é usada para tratar hemorragias (FLORA DO BRASIL, 2020; CNIP, 2020).

Assim, novas estratégias terapêuticas são necessárias para o desenvolvimento de novos medicamentos que atuem reduzindo o crescimento tumoral, além de oferecer proteção sobre as células normais, minimizando dessa forma o desconforto do paciente. Tal fato motiva a busca por novos medicamentos antineoplásicos desenvolvidos a partir de produtos naturais (CARVALHO *et al.*, 2015). Desse modo, a proposta desse projeto é avaliar o potencial da goma da catingueira sobre a inibição tumoral de camundongos *Swiss* transplantados com sarcoma 180.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito antitumoral *in vitro* e *in vivo* e parâmetros toxicológicos da goma da Catingueira (GCat) (*Cenostigma pyramidale*) em camundongos *Swiss* transplantados com células de sarcoma 180.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Averiguar a atividade citotóxica da GCat em células tumorais e não-tumorais *in vitro*, por meio do teste do MTT;
- Verificar o potencial antitumoral da GCat em modelo murino de sarcoma 180;
- Desenvolver análises biométricas (peso corporal e peso dos órgãos) dos animais transplantados com sarcoma 180 e submetidos ao tratamento com a GCat;
- Analisar parâmetros hematológicos dos animais transplantados com Sarcoma 180, após tratamento com a GCat.

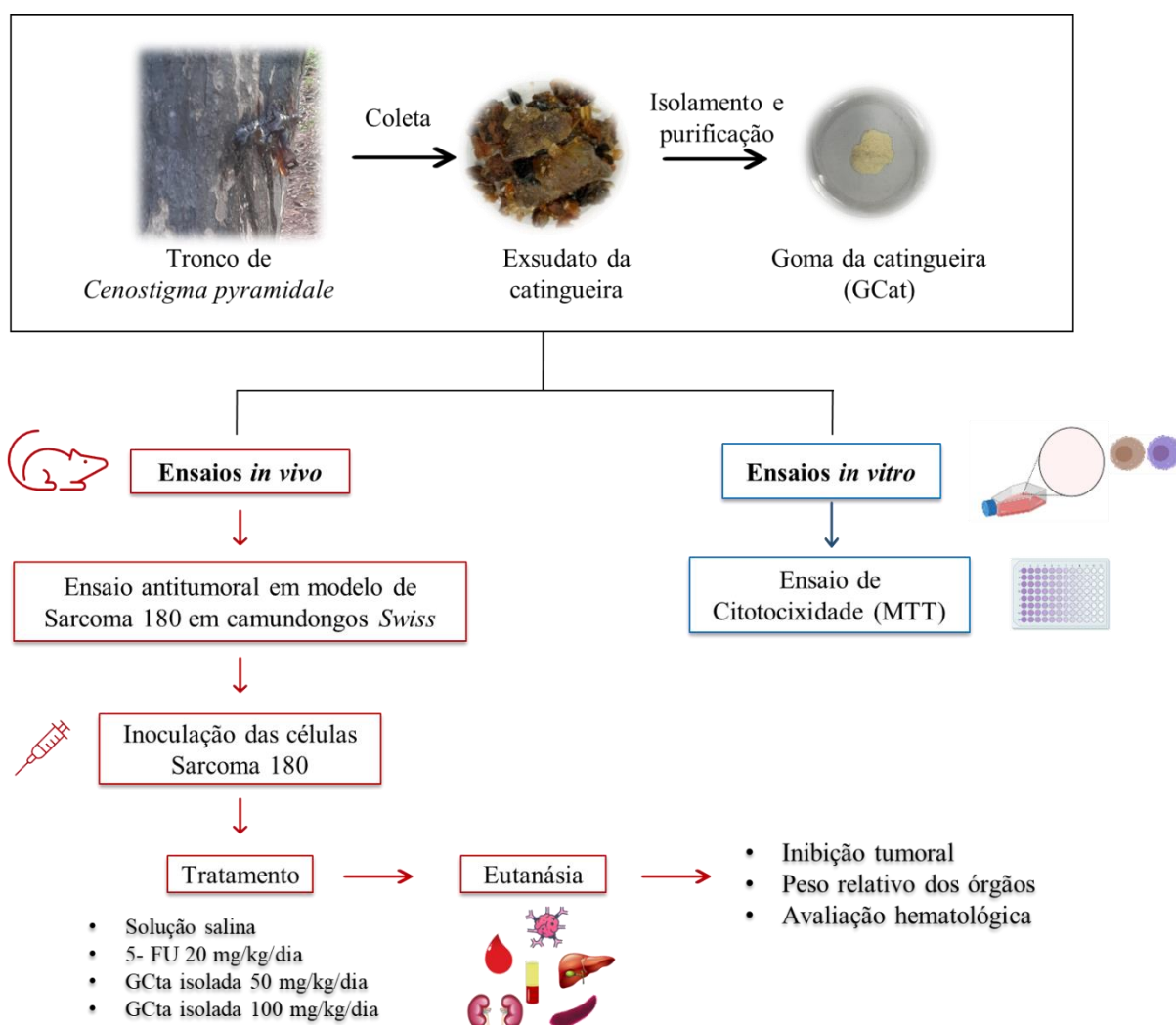


## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento experimental

A figura 4 representa o desenho experimental da pesquisa ao qual foram desenvolvidos ensaios *in vitro* e *in vivo*. Inicialmente, foi avaliada a citotoxicidade *in vitro* da GCat isolada em diferentes linhagens de células tumorais e não-tumorais. Posteriormente, foram realizados ensaios *in vivo* em camundongos *Swiss* para avaliar o potencial antitumoral e parâmetros toxicológicos da GCat.

Figura 4 - Delineamento experimental.



Fonte: elaborado pelo autor (2023). 5-FU: 5-Fluorouracil.

### 4.2 Obtenção da Goma da Catingueira

#### 4.2.1 Obtenção da goma da Catingueira (*Cenostigma pyramidale*)

O exsudato da catingueira foi coletado na cidade de Senador Pompeu, Ceará (coordenadas -5,5824880, -39,4624960) no ano de 2020 através de incisões no tronco. A atividade de acesso ao Sistema Nacional de Gestão Genético e do Conhecimento Tradicional (SisGen) foi registrada com número de cadastro A00FBD8 (Anexo 1).

A goma obtida foi cedida gentilmente pela Profa. Dra. Regina Célia Monteiro de Paula do Laboratório de polímeros (LabPol), localizado no Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC).

### **4.3 Cultura de células**

#### **4.3.1. Manutenção das linhagens celulares *in vitro***

As linhagens celulares tumorais murinas: melanoma metastático (B16-F10), carcinoma de colon (CT26.WT), carcinoma mamário (4T1) e não-tumorais: fibroblastos (L929), foram manuseadas em ambiente estéril de câmara de fluxo laminar vertical (Pachane, modelo PCR T4 Eco, classe II) e mantidas em incubadora a 37°C com atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> (Thermo Scientific, modelo 8000 WJ Series).

As linhagens foram cultivadas em frascos de cultura de células (25 cm<sup>2</sup>, volume de 50 mL ou 75 cm<sup>2</sup>, volume de 250 mL) em meio RPMI 1640 (Gibco) ou DMEN (Gibco) suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) e 1% de antibiótico (penicilina/estreptomicina). A manutenção foi feita sempre que as células atingiram uma confluência de 80 a 90%. O crescimento das linhagens foi acompanhado diariamente através de microscópio invertido (ZEISS, modelo Axiovert A1).

Para mantê-las, o meio de cultura consumido foi retirado e as células foram lavadas duas vezes com Tampão Fosfato-Salino (PBS). Posteriormente, foi adicionada solução de tripsina para soltura das células do fundo da garrafa. Após suspensas, a ação da tripsina foi inativada pela adição de meio de cultura suplementado com SBF. Por fim, parte das células foi removida da garrafa e o volume foi preenchido com meio de cultura.

#### **4.3.2 Manutenção de Sarcoma 180 *in vivo***

A linhagem celular do Sarcoma 180, utilizada no modelo de progressão tumoral *in vivo*, foi cultivada na região intraperitoneal de camundongos *Swiss* (Figura 5). Para a manutenção celular *in vivo*, foi feita a coleta do líquido ascítico do camundongo doador e

transplantado na região intraperitoneal de camundongos receptores a cada 10 dias a fim de garantir a manutenção do tumor em sua forma ascítica.

Para isso, a cada 10 dias, os animais doadores foram eutanasiados para a retirada do líquido ascítico contendo as células do Sarcoma 180. Uma alíquota foi corada com uma solução de azul de tripan (0,4%) para contagem das células em câmara de *Neubauer*. Em seguida, foi realizada uma diluição em ringer lactato, com intuito de ajustar a densidade de células tumorais, para os ensaios *in vivo*.

**Figura 5** - Representação do aspecto externo de camundongos (*Mus musculus*) *Swiss* portadores de Sarcoma 180 na forma ascítica, em região intraperitoneal, no 10º dia após a inoculação de células neoplásicas.



Fonte: Laboratório de Cancerologia Experimental – LabCancer (2022).

#### 4.4 Testes *in vitro*

##### 4.4.1 Ensaio de citotoxicidade: Método do MTT

###### *Princípio*

O ensaio do MTT é um método colorimétrico que tem como objetivo quantificar a atividade de células metabolicamente ativas por meio da redução do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil- brometo de tetrazólio (MTT), de cor amarela, resultando na formação de cristais de formazan, de cor púrpura, sendo a quantificação realizada por absorvância em espectrofotômetro (MOSMANN, 1983).

## Procedimento Experimental

As células em monocamadas foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades, seguindo as concentrações de plaqueamento de cada linhagem (Tabela 1). As células foram incubadas durante 24 horas em estufa a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub>, e posteriormente tratadas em concentrações variando de 4,6875 a 300 µg/mL. As placas foram incubadas por um período de 69 horas. Após o período de tratamento, o meio retirado e substituído por uma solução de MTT (0,5 mg/mL) e reincubadas por mais 3 horas. O sobrenadante foi então desprezado e o precipitado ressuspendido em 150 µl de DMSO (dimetilsulfóxido) para a solubilização do sal reduzido (formazan) pelas células viáveis. As absorbâncias foram mensuradas a 595 nm em espectrofotômetro de placa (Molecular devices, modelo spectramax 190 microplate reader).

**Tabela 1** - Concentrações de plaqueamento das linhagens celulares utilizadas no teste de citotoxicidade *in vitro*, por meio do ensaio do MTT.

Linhagem celular	Concentração de plaqueamento (cél/mL)	Meio de cultura
Carcinoma de colon murino (CT26.WT)	$8 \times 10^4$	RPMI
Fibroblasto não tumoral murino (L929)	$1 \times 10^5$	DMEM
Melanoma metastático murino (B16-F10)	$5 \times 10^4$	DMEM
Carcinoma mamário murino (4T1)	$5 \times 10^3$	RPMI

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

## Análise estatística

A concentração inibitória média (CI<sub>50</sub>) com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%) foi obtida por regressão não linear utilizando o programa GraphPadPrism versão 8.0.

## 4.5 Testes *in vivo*

### 4.5.1 Animais

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) da linhagem *Swiss*, sendo um total de 31 fêmeas pesando entre 25 e 30g, com aproximadamente dois meses de idade, provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Petrônio Portela – UFPI. Os animais foram mantidos sob condições monitoradas de temperatura, equivalente a  $25 \pm ^\circ\text{C}$ , e luminosidade em ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a fase clara das 6:00h às 18:00h, com umidade relativa de 60%, sob regime de ingestão *ad libitum* de ração comercial tipo Purina® e água durante todos os experimentos.

A manutenção, manuseio e procedimentos referentes à eutanásia dos animais foram realizados em conformidade com o disposto na Resolução normativa nº 37, de 12.05.2018, editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA. Os procedimentos estabelecidos com o uso dos animais foram submetidos e aprovados com o registro de protocolo N° 754/2022 (Anexo 2) pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPI.

#### **4.5.2 Avaliação do efeito antitumoral da goma da catigueira (GCat) em camundongos *Swiss* transplantados com Sarcoma 180**

A linhagem celular de Sarcoma 180 foi cultivada inicialmente na forma ascítica na região intraperitoneal de camundongos como descrito no item 4.3.2. Para indução tumoral, foi feita a coleta do líquido ascítico da cavidade abdominal dos animais. Posteriormente foi feita uma suspensão celular com ringer lactato e gentamicina seguido por um processo de centrifugação. O sobrenadante foi descartado e o *pellet* de células foi ressuscitado novamente. Esse procedimento foi realizado três vezes com o objetivo de eliminar as impurezas.

O *pellet* resultante foi ressuscitado em meio de cultura RPMI-1640 suplementado com SFB e antibiótico. Uma alíquota foi retirada, diluída 200 vezes, coradas com Azul de Triapn (0,4%) e e contadas em câmara de Neubauer a fim de determinar a concentração de células. Logo após, foi realizado o cálculo do número de células, seguido da inoculação na região subcutânea axilar esquerda de camundongos *Swiss* em uma concentração final de  $6 \times 10^6$  células/0,5mL/animal. Por fim, os animais foram subdivididos randomicamente em quatro grupos (n=7 ou 8 animais/grupo) como apresentado na tabela 2.

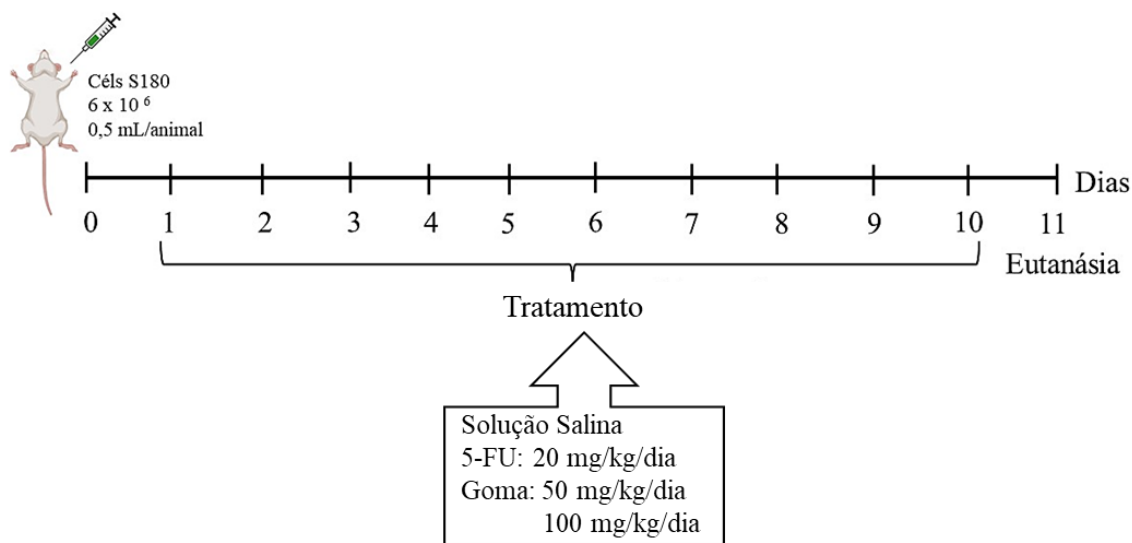
**Tabela 2** - Divisão dos grupos experimentais e quantidade de animais utilizados no modelo de indução tumoral com Sarcoma 180 por via intraperitoneal (IP).

<b>Animais transplantados com células tumorais de Sarcoma 180</b>		
<b>Grupos</b>	<b>Dose (mg/kg/dia)</b>	<b>Nº de animais</b>
Salina	-	8
5-FU	20	7
GCat	50	8
GCat	100	8
<b>Total</b>	-	<b>31</b>

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Após 24 horas da inoculação das células, os animais de cada grupo foram marcados com a numeração de 1 a 7 ou 8 para que fossem observados, e iniciou-se o tratamento por 10 dias consecutivos com solução salina (controle negativo), 5-Fluorouracil (%-FU, 20 mg/kg/dia) e GCat (50 e 100 mg/kg/dia) por via intraperitoneal (Figura 6).

**Figura 6** - Design experimental de camundongos que foram transplantados Sarcoma 180 e submetidos ao tratamento por via intraperitoneal com solução salina (controle negativo), 5-FU 20 mg/kg/dia (controle positivo) e a GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia.



Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Ao final do teste, no décimo primeiro dia, os animais foram pesados e anestesiados para a coleta do sangue via punção cardíaca. Posteriormente, os animais foram eutanasiados com doses letais de anestésicos (300 mg/kg de Ketamina associado a 30 mg/kg de Xilazina). Por fim, foram retirados os órgãos e os tumores, que foram pesados e fixados em formol tamponado a 10%.

O cálculo para avaliar o percentual de inibição tumoral foi realizado seguindo a seguinte fórmula abaixo:

$$PI\% = \frac{(A-B)}{A} \times 100$$

Onde,

**PI%** = Percentual de inibição tumoral;

**A** = Média dos pesos dos tumores do grupo controle negativo (solução salina);

**B** = Média dos pesos dos tumores de cada grupo tratado.

### 4.5.3 Avaliação do peso relativo dos órgãos

Após a coleta e pesagem dos órgãos (baço, fígado, rins, pulmões e coração), o índice de peso relativo foi calculado seguindo a fórmula abaixo:

$$\text{Índice de peso relativo} = \frac{\text{Peso do órgão (g)} \times 100}{\text{Peso do animal (g)}}$$

### 4.5.4 Análise dos componentes hematológicos

Para elucidação do perfil de toxicidade da goma da catingueira, foram realizadas análises dos componentes celulares hematológicos (hemograma e leucograma). Como mencionado anteriormente, no décimo primeiro dia, após sedação, foi realizado a coleta sanguínea com agulha heparinizada, por meio de punção cardíaca. O material biológico coletado foi adicionado em tubos com anticoagulante EDTA para realização de hemogramas.

Os tubos contendo sangue com EDTA foram destinados à avaliação dos parâmetros hematológicos (eritrograma, leucograma e plaquetograma) utilizou-se um analisador hematológico automatizado (Bc 3000 Plus). A análise dos componentes celulares hematológicos foi realizada seguindo o padrão de leitura proposto pela SBAC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas), com determinação das características das hemácias e plaquetas, assim como a análise e contagem específica dos leucócitos.

#### *Análise estatística*

Os dados foram analisados utilizando o programa *GraphPad Prism* 8.0. Os dados foram expressos pela média e o erro padrão da média por grupo (E.P.M.), a diferença foi considerada estatisticamente significativa para valores de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados comparados por ANOVA seguido do teste de Tukey.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Avaliação do potencial citotóxico da GCat

Inicialmente foi realizada uma triagem *in vitro*, mediante o teste do MTT com a finalidade de observar se a GCat apresentaria citotoxicidade frente a linhagens celulares. Neste ensaio, foram utilizadas células tumorais e não-tumorais, sendo B16-F10, CT26.WT, 4T1 e L929.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 3, a GCat não apresentou efeitos citotóxicos *in vitro* nas linhagens celulares testadas após 72 horas de exposição, na concentração máxima de 300 µg/mL.

**Tabela 3** - Efeito citotóxico da GCat sob linhagens de células tumorais e não-tumorais após 72 h de incubação por meio do ensaio do MTT.

Linhagem Celular / CI <sub>50</sub> (µg/mL)				
GCta	Tumorais			Não-Tumoral
	CT26.WT	B16-F10	4T1	L929
	>300	>300	>300	>300

Os valores de CI<sub>50</sub> (µg/mL) foram calculados a partir de regressão não linear, utilizando o programa *GraphPad Prism* Software versão 8.0. Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Devido ao suporte que a literatura trás sobre alguns polissacarídeos não apresentarem efeitos *in vitro*, mas somente atividade *in vivo*, foi decidido prosseguir com os testes e averiguar o potencial antitumoral da GCat em modelos murinos.

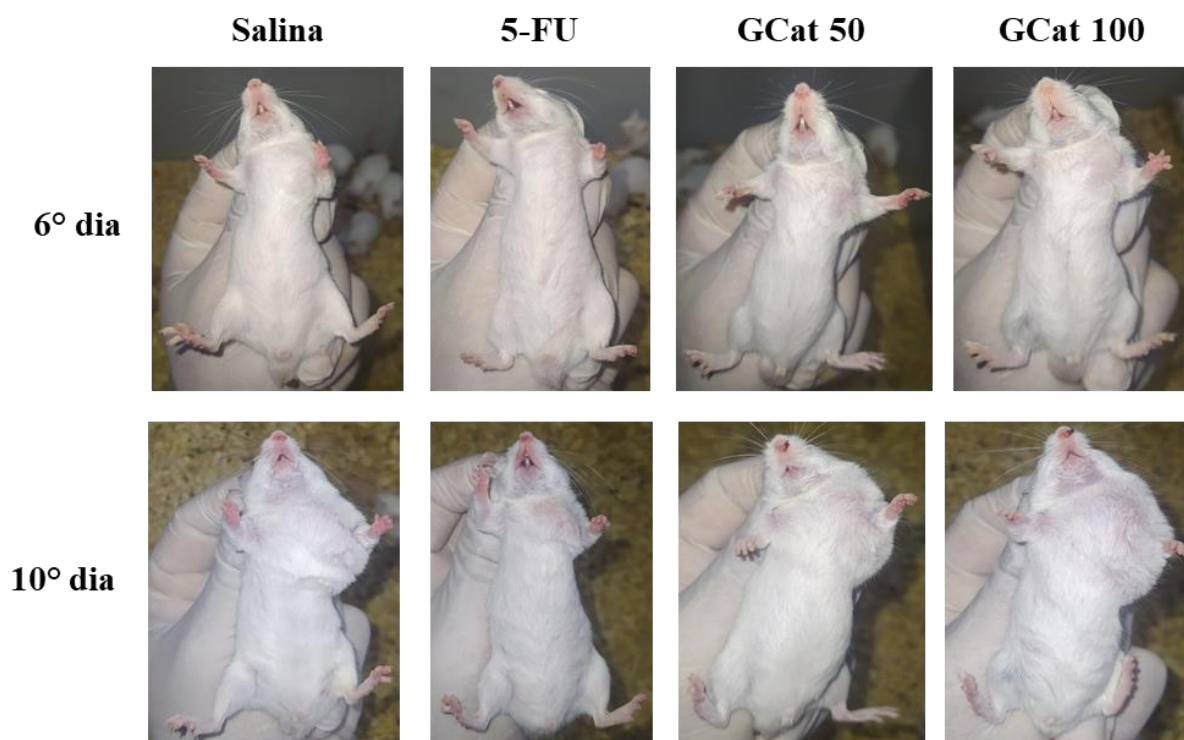
### 5.2 Avaliação da atividade antitumoral da GCat em modelo de Sarcoma 180 em camundongos *Swiss*

A GCat foi administrada nos animais via intraperitoneal nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, durante 10 dias consecutivos. Como controle positivo foi usado 5-FU (20 mg/kg/dia) e solução salina como controle negativo.

Foram registradas fotografias diárias dos animais selecionados de cada grupo a partir do 6º até o 10º dia de tratamento para comparação visual do crescimento tumoral. Foram registradas fotos dos mesmos animais nos dias subsequentes de tratamento, para fins de avaliação da progressão tumoral (Figura 7).



**Figura 7** - Fotografias de camundongos *Swiss* transplantados com Sarcoma 180 no 6° e 10° dia de tratamento. Animais do grupo salina (controle negativo), grupo 5-FU 20 mg/kg/dia (controle positivo) e grupos tratados com a GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia.



Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Os animais foram pesados a cada três dias para ajuste da dosagem do 5-FU, GCat 50 e GCat 100 e, ao fim do experimento, foi feita uma pesagem final para comparação com a pesagem inicial, realizado no primeiro dia e para fins de comparação com o peso relativo dos órgãos de cada animal para análises. Como podem ser observados na tabela 4, alguns animais morreram antes da eutanásia, logo, os mesmos não foram utilizados para a avaliação dos demais parâmetros.

Como apresentado na tabela 4, os animais tratados com a GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia inibiram apenas 11,83% e de 26% da massa tumoral, respectivamente, quando comparados com o controle negativo. O controle positivo, 5-FU (20 mg/kg/dia), inibiu 63,19% de inibição tumoral. A figura 8 mostra os aspectos macroscópico de todos os tumores utilizados para as análises.

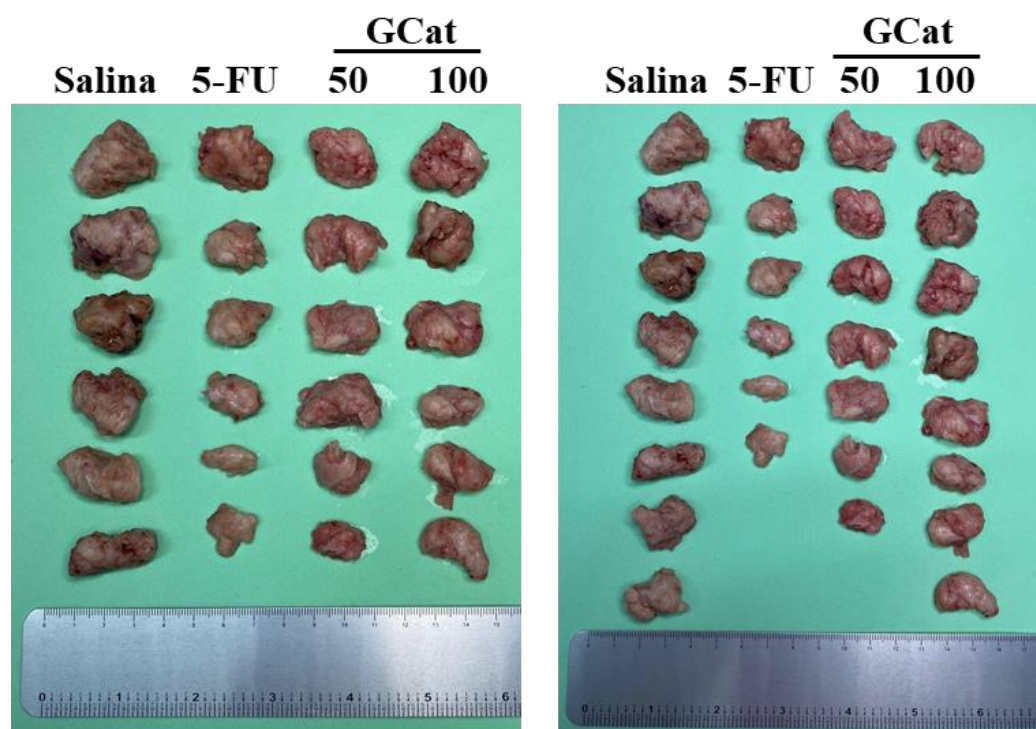
**Tabela 4** - Efeito inibitório da goma de catigueira (GCat - 50 e 100 mg/kg/dia) no crescimento de células tumorais de sarcoma 180 transplantadas em camundongos *Swiss*.

Grupos	Dose (mg/kg/dia)	Peso dos animais (g)	Número de animais	Peso do tumor (g)	Taxa de inibição
--------	------------------	----------------------	-------------------	-------------------	------------------

		<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	(inicial/final)		<b>tumoral (%)</b>
Salina	-	28,7 ± 1,9	32 ± 1,6	8/7	3,28 ± 0,3	-
5-FU	20	34,3 ± 2,2	31,7 ± 1,3	7/6	1,21 ± 0,3*	63,19
GCat	50	26 ± 2,1	32,5 ± 1,7	8/6	2,89 ± 0,2	11,83
GCat	100	27,7 ± 1,3	32,4 ± 1,2	8/7	2,42 ± 0,4	26

Resultados expressos como média ± erro padrão. Salina foi utilizada como controle negativo e 5- Fluorouracil (5-FU) foi utilizado como controle positivo. \* p < 0,05 em comparação com o grupo salina por ANOVA seguida pelo teste de Tukey.

**Figura 8** - Aspectos macroscópicos de tumores de Sarcoma 180 dissecados em animais tratados com GCat (50 e 100 mg/kg/dia) por 10 dias. O controle negativo foi tratado com solução salina e o controle positivo com o quimioterápico 5-FU (20 mg/kg/dia).



Fonte: elaborado pelo autor (2022).

### 5.3 Peso relativo dos órgãos de camundongos Swiss tratadas com a GCat

Como se sabe, substâncias e/ou moléculas tóxicas podem refletir em alterações no peso relativo de órgãos que compõe o organismo através do aumento ou diminuição dos mesmos. Nesse sentido, após a dissecação dos animais foram coletados cinco órgãos (baço, fígado, rins, coração e pulmões) para avaliar seus pesos relativos.

De acordo com as análises, não houve alterações significativas nos órgãos excisados dos animais tratados com as duas doses (50 e 100 mg/kg/dia) da GCat quando comparado com os valores do grupo controle negativo (Tabela 5).

**Tabela 5** - Peso relativo de órgãos extraídos de animais tratados com Goma da Gatingueira (GCat – 50 e 100 mg/kg/dia) após 10 dias de tratamento. O controle negativo foi tratado com solução salina e o controle positivo com o quimioterápico 5-FU (20 mg/kg/dia).

Grupos	Dose (mg/kg/dia)	Peso relativo de órgãos				
		Peso do fígado (g)	Peso do baço (g)	Peso dos rins (g)	Peso do pulmão (g)	Peso do coração (g)
Salina	-	5,26 ± 0,16	0,83 ± 0,04	1,32 ± 0,04	0,74 ± 0,06	0,44 ± 0,01
5-FU	20	5,31 ± 0,18	0,82 ± 0,11	1,36 ± 0,08	0,59 ± 0,03	0,4 ± 0,02
GCat	50	5,3 ± 0,46	0,77 ± 0,07	1,37 ± 0,12	0,83 ± 0,18	0,4 ± 0,03
GCat	100	5,73 ± 0,38	0,87 ± 0,07	1,28 ± 0,05	0,65 ± 0,04	0,45 ± 0,04

Resultados expressos como média ± desvio padrão. \*p < 0,05 comparado ao controle negativo (solução salina) e analisado por ANOVA seguido pelo teste de Tukey.

#### 5.4. Determinação de parâmetros hematológicos em modelo de Sarcoma 180 em camundongos *Swiss*

Os animais que foram transplantados com tumor Sarcoma 180 foram pesados no primeiro e último dia de tratamento. Após a eutanásia, foi coletado o sangue dos animais, sendo que este descreve parâmetros importantes sobre condições fisiológicas e patológicas nos organismos vivos, tais como avaliações hematológicas.

Através do sangue é possível avaliar vários parâmetros hematológicos, tais como, glóbulos vermelhos, hemoglobina, Volume Corpuscular Médio (VPM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), hematócrito, glóbulos brancos totais e diferenciais, contagem de plaquetas, número e tamanho de plaquetas (FAILACE, 2015).

Na análise hematológica de hemácias, hemoglobina, HCM, CHCM, plaquetas e VCM não houve divergências significativas entre os grupos. A tabela 6 mostra os resultados de hematócritos, a Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos medido como Desvio Padrão (RDW-SD, do inglês *Red Cell Distribution Width - standard deviation*) e Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos medido como Coeficiente de Variação (RDW-CV do inglês *Red Cell Distribution Width - coefficient of variation*) também não foram observadas divergências significativas entre grupos, entretanto, a quantidade de leucócitos totais e de VPM (Volume Plaquetário Médio) foram observadas diferenças significativas apenas no grupo Controle Positivo (5-FU), onde causou redução considerável no número de leucócitos totais (Salina: 12,13 ± 1,60 células/mm<sup>3</sup>; 5-FU: 3,86 ± 0,45 células/mm<sup>3</sup>). Acompanhado do aumento do volume plaquetário do grupo 5-FU, quando comparado aos grupos Salina (Salina:

6,64 ± 0,07 fL; 5-FU: 7,62 ± 0,19 fL).

**Tabela 6** - Perfil hematológico do sangue periférico de animais tratados com Goma da Catingueira (GCat – 50 e 100 mg/kg/dia) após 10 dias de tratamento. O controle negativo foi tratado com solução salina e o controle positivo com o 5-FU (20 mg/kg/dia).

Parâmetros	Grupos de animais submetidos aos tratamentos			
	Salina	5-FU 20 mg/kg/dia	GCat 50 mg/kg/dia	GCat 100 mg/kg/dia
Hemácias	6,80 ± 0,29	6,38 ± 0,40	6,39 ± 0,60	6,27 ± 0,32
Hemoglobina (g/dL)	10,70 ± 0,53	9,43 ± 0,56	9,72 ± 0,84	9,87 ± 0,55
Hematócrito (%)	38,88 ± 2,28	32,62 ± 2,25	33,63 ± 3,19	34,81 ± 2,13
VCM (fL)	56,03 ± 1,57	51,28 ± 2,02	52,65 ± 0,50	55,54 ± 2,01
HCM (pg)	15,54 ± 0,25	14,80 ± 0,20	15,25 ± 0,19	15,74 ± 0,27
CHCM (g/dL)	27,76 ± 0,49	29,05 ± 0,82	29,02 ± 0,30	28,39 ± 0,70
Leuc. Totais (mm <sup>3</sup> )	12,13 ± 1,60	3,86 ± 0,45*	10,15 ± 1,34	10,99 ± 1,66
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	613,3 ± 60,74	562,5 ± 62,89	564 ± 65,67	634,2 ± 52,05
VPM (fL)	6,64 ± 0,07	7,62 ± 0,19*	6,85 ± 0,25	7,10 ± 0,21
RDW-SD (%)	39,73 ± 2,42	30,70 ± 2,76	32,80 ± 1,09	36,56 ± 3,89
RDW-CV (%)	21,89 ± 1,02	21,23 ± 1,56	19,78 ± 0,70	19,93 ± 1,17

Valores correspondem à média ± E.P.M. \*p < 0,05 comparado ao controle negativo (solução salina) e analisado por ANOVA seguido por Teste de Tukey. VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. RDW: Variabilidade do tamanho das hemácias; VPM: Volume plaquetário médio. Fonte: elaborado pelo autor (2022).

## 6 DISCUSSÃO

O câncer continua sendo um desafio de saúde pública e apresenta uma alta morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo um dos principais entraves para o aumento da expectativa de vida, apresentando grande necessidade de descobrir novos agentes anticancerígenos seguros e com boa eficácia. O seu controle atualmente é compreendido como um *continuum* de ações, as quais envolvem desde o início, com o controle a exposições aos inúmeros fatores de risco, na identificação precoce do agravo e por fim nos cuidados paliativos. Esses dois últimos mencionados se reportam ao diagnóstico, tratamento, seguimento durante o período de sobrevivência e cuidados de fim de vida para as pessoas que não alcançam a cura ou o controle da doença (LI *et al.*, 2019; INCA, 2023).

Dentre as pesquisas em inovações direcionadas ao tratamento do câncer, os PS naturais tem amplo espectro de efeitos biológicos, como, por exemplo, na atividade antitumoral, atuando diretamente no metabolismo. O efeito anticancerígeno dos PS tem

direcionado cada vez mais atenção dos pesquisadores, em razão de serem identificados como adjuvantes seguros e com ausência de toxicidade no tratamento anticâncer (YANG *et al.*, 2013; PANG *et al.*, 2018). Além disso, seus efeitos podem ser mediados por intermédio da citotoxicidade direta, a imunoestimulação e pelos efeitos sinérgicos baseados no tratamento combinado com a medicação antitumoral convencional (YANG *et al.*, 2013; PANG *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2019).

A intervenção com PS pode demonstrar resultado inibitório direto do tumor, partindo, desse modo, da citotoxicidade direta na interferência na indução, crescimento e desenvolvimento do câncer, que faz com que ocorra apoptose celular e parado do ciclo celular, conseqüentemente, inibindo a invasão, adesão e metástase do tumor (WISBECK *et al.*, 2017). Isso pode ser evidenciado nos mecanismos, como na regulação positiva da relação Bax/Bcl-2, que iniciaria a morte das células tumorais, enquanto o aumento das caspases ocasiona a apoptose, por intermédio de vias intrínsecas e extrínsecas (LIU, *et al.*, 2017). Além disso, podem invadir células cancerígenas, por meio da parada da progressão do ciclo celular (LIU *et al.*, 2018), porém não afetaria o funcionamento das células não-tumorais (LIU, *et al.*, 2017), diferentemente do que ocorre atualmente com os quimioterápicos no tratamento do câncer.

Os diferentes efeitos antitumorais dos PS podem variar de acordo com a fonte natural que é investigada. O estudo envolvendo o polissacarídeo extraído de *Bupleurum chinense* suprimiu de forma acentuada o crescimento do Sarcoma 180 em camundongos (SONG *et al.*, 2017). Nos animais, o nível sérico de TNF- $\alpha$  foi identificado elevado, o que sugeriu que os efeitos antitumorais possam ser ativados pela via de sinalização do NF- $\kappa$ B em macrófagos. Entretanto, o PS não evidenciou citotoxicidade *in vitro* em células de S-180 (ZHANG *et al.*, 2005).

Os PS podem regular todo o microambiente tumoral, onde a imunidade do corpo humano é alvo de importância (LIU *et al.*, 2016). Os seus efeitos imunoestimulatórios relacionam-se ao composto utilizado aumentar a função imune do hospedeiro em estudo. Os índices dos órgãos relacionado à imunidade estarão aumentados no hospedeiro (XIA *et al.*, 2016), juntamente com os linfócitos (RAZALI *et al.*, 2016), macrófagos e células NK (SHIN *et al.*, 2017). Os PS, na terapia antitumoral, têm sido utilizados como modulador imunológico na terapia antitumoral, melhorando o efeito terapêutico, como também reduzindo o efeito tóxico do tratamento (LIU *et al.*, 2016). O suporte nutricional com fórmula enteral

constituída pelo o PS obtido de *Crassostrea hongkongensis* promove benefícios em pacientes submetidos à quimioterapia com 5-FU (CAI *et al.*, 2016).

Outro quimioterápico bastante utilizado é a Ciclofosfamida (Cy), entretanto está frequentemente associado a efeitos colaterais. De acordo com o estudo de (CAI *et al.*, 2016), os danos da barreira gastrointestinal induzido por Cy podem ser amenizados com o uso do Fucoïdan isolado de *Acaudina molpadioides*. Ademias, os efeitos sinérgicos com outros quimioterápicos demonstraram benefícios no potencial antitumoral quando comparados ao agente isolado (YANG *et al.*, 2013; PANG *et al.*, 2018).

O Fucoïdan é um tipo de polissacarídeo amplamente utilizado em pesquisas anticâncer, principalmente por exercer sua ação na parada do ciclo celular e indução de apoptose (LIN *et al.*, 2020). O seu mecanismo inclui a supressão da proliferação das células cancerígenas, inibindo a mitose e regulando o ciclo celular (ALEKSEYENKO *et al.*, 2007; LIN *et al.*, 2020). Outro ponto é a ativação dos sinais de apoptose das células cancerígenas, como na ativação das caspases-3, -7, -8, -9, condensação da cromatina e clivagem da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) (KIM *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2020). Além disso, o Fucoïdan pode inibir a formação do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF- *do inglês* Vascular endothelial growth fator), suprimindo assim a angiogênese, impedindo, o suprimento de nutrientes e oxigênio do tumor, conseqüentemente, reduzindo seu volume e bloqueando a disseminação e transferência de células cancerígenas (HUANG *et al.*, 2015). Aliado a isso, também pode ativar o sistema imunológico, aumentando a capacidade das células NK e das células T de promover a morte das células tumorais (ATASHRAZM *et al.*, 2016; LIN *et al.*, 2020).

Diante do potencial antitumoral dos PS já descritos na literatura, nosso trabalho buscou avaliar os efeitos antitumorais da goma da Catingueira (GCat) em ensaios *in vitro* e *in vivo*. A partir dos resultados demonstrados, nos estudos *in vitro* frente a diferentes linhagens celulares, a GCat não apresentou sobre os efeitos citotóxicos até uma concentração máxima de 300 µg/mL. Tais resultados corroboram com dados publicados por outro trabalho do grupo, onde Barros e colaboradores (2020), descreveu o efeito antitumoral *in vivo* da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale*), um heteropolissacarídeo arabinogalactano. No entanto, nos ensaios de citotoxicidade *in vitro*, não foi observado efeito citotóxico ou antiproliferativo na concentração de 100 µg/mL em diferentes linhagens celulares. Em outro trabalho desenvolvido pelo nosso grupo, Araújo e colaboradores (2022) avaliaram o potencial

antitumoral da Goma do Angico Vermelho (GAV) (*Anadenanthera colubrina var. cebil* (Griseb.) Altschul) em células tumorais de colón murino CT26.WT e duas linhagens não tumorais de fibroblastos murino L929 e 3T3, também não observando alterações na viabilidade nas linhagens testadas (dados não publicados). Estudo realizado por Yang e colaboradores (2013) conclui que a redução ou ausência de citotoxicidade dos PS nas células tumorais avaliadas poder estar atrelado ao tamanho da cadeia e grupos químicos posicionado nas extremidades do biopolímeros, desse modo, torna-se difícil a penetração na membrana plasmática, como também ocasionar danos a nível celular (YANG *et al.*, 2013; BARROS *et al.*, 2020).

No ensaio antitumoral *in vivo*, os animais tratados com a GCat nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia inibiram, respectivamente, apenas 11,83% e de 26% da massa tumoral em modelo murino de Sarcoma 180 utilizando camundongos *Swiss*, respectivamente, quando comparados com o controle negativo. Os dados demonstram uma possível atividade antitumoral dose-dependente, onde foi observado que com o aumento da dose ocorreu concomitante aumento da inibição tumoral. Além disso, foi demonstrado que o controle positivo, 5-FU (20 mg/kg/dia), inibiu 63,19% do tumor. Ademais, torna-se imprescindível investigar outras formas para aumentar a inibição da CCat, podendo ser utilização o sinergismo com os quimioterápicos. Em vista disso, o efeito sinérgico dos produtos naturais com os quimioterápicos pode demonstrar benefícios no potencial antitumoral, quando comparado ao agente isolado (SANTOS, 2018). Isso se deve as interações farmacodinâmicas, as quais podem potencializar o efeito da droga. Além disso, às interações farmacocinéticas influenciam na absorção e disposição do medicamento, o que resulta em alterações na concentração plasmática (SANTOS, 2018).

No estudo *in vivo* de Santos (2018), investigou a associação de Camomila (*Matricaria recutita*) e o 5-FU em modelo murino de Sarcoma 180, a partir do estudo foi possível observar que a inibição tumoral, com o sinergismo, foi de 66,1% e 87,7% nas doses de 100 e 200 mg/kg/dia, respectivamente, de extrato aquoso da *Matricaria recutita* (EAMR), associadas a 25 mg/kg/dia de 5-FU, o aumento da dose sugeriu a potencialização do efeito do fármaco, com uma diferença de 21,6% entre as duas doses. Além disso, os dados demonstraram uma inibição tumoral acima do controle positivo, sendo de 68,4%, na dose de 25 mg/kg/dia de 5-FU. Desse modo, a utilização de terapias complementares envolvendo plantas, tem sido frequentemente utilizada em associação com terapêuticas convencionais. O uso da quimioterapia combinada tem a capacidade de reduzir a toxicidade de drogas, além de

influenciar na resistência aos fármacos (WANG *et al.*, 2013). Segundo Yu *et al.* (2015), uma vez que as janelas terapêuticas dos antineoplásicos são bem curtas, interações sinérgicas podem promover um avanço nos resultados dos tratamentos oncológicos ou, até mesmo, diminuir as dosagens padrões dos antineoplásicos convencionais.

O estudo de Santos (2018), demonstrou que a maior dose do extrato de camomila (200 mg/kg/dia) associada surtiu maior efeito antitumoral do que a dose menor (100 mg/kg/dia) associada. Além disso, a dose maior sozinha apresentou uma pequena inibição tumoral em comparação à dose menor sozinha, a qual não inibiu o tumor. Isso evidenciou que a inibição da dispersão e proliferação de células malignas está intimamente relacionado à concentração ou dose e tempo (NIKSERESHT *et al.*, 2017).

O modelo murino de Sarcoma 180 em camundongos *Swiss* é amplamente utilizado na pesquisa oncológica (CHENG; LIU; WANG, 2021; RAMOS *et al.*, 2019; CHENG *et al.*, 2018). Nos estudos de Araújo (2022), a GAV apresentou inibição significativa de 40,8% da massa tumoral de Sarcoma 180 na dose de 50 mg/kg/dia (dados não publicados). Além disso, no estudo de Barros *et al.* (2020) a atividade antitumoral da Goma do Cajueiro (GC) foi investigado *in vivo* em modelo de melanoma B16-F10, no qual a inibição do tumor significativa, com cerca de 36,9 a 43% de redução da massa tumoral, nas doses de 50 e 100 mg/kg, respectivamente, sem apresentar toxicidade para os órgãos. A inibição do crescimento tumoral pela CG decorreu independentemente da Caspase-3, com diminuição da expressão de  $\gamma$ H<sub>2</sub>AX. A fosforilação da histona H<sub>2</sub>AX é considerada um marcador de dano ao DNA (SHARMA *et al.*, 2012). Assim, a GC induziu inibição tumoral sem causar toxicidade a outros órgãos (Barros *et al.*, 2020). Observa-se, desse modo, que os polímeros biocompatíveis têm efeito sobre a inibição tumoral.

A análise do peso relativo dos órgãos extraídos dos animais não apresentou diferença estatística quando comparado ao grupo controle negativo, o que é um indicativo de ausência de toxicidade aos tecidos normais. Da mesma forma, Araújo *et al.*, (2020), Barros *et al.*, (2020), não observaram sinais de toxicidade utilizando a goma do angico e goma do cajueiro, respectivamente, mostrando ser biocompatíveis. Concomitante a isso, corroborando com esta pesquisa, no estudo *in vivo* de Ribeiro *et al.*, (2023), recentemente, demonstrou que a Goma do Limão (LG) é um polímero biocompatível, em razão da sua ausência de toxicidade, o qual não foi perceptível efeitos tóxicos motores, como também não ocorreu diferenças estatísticas no peso dos órgãos dos animais testados, mesmo na maior dose (5000 mg/kg), indicando que



não foi capaz de induzir toxicidade, quando comparado ao controle negativo. Desse modo, tais estudos demonstram que as gomas naturais são polissacarídeos biocompatíveis, não tóxicos, biodegradáveis e de baixo custo de obtenção, obtendo, assim, um potencial para inúmeras aplicações biomédicas e biotecnológicas.

Foi evidente neste trabalho a ausência de alteração hepática e renal entre os grupos estudados. O fígado e os rins são órgãos importantes para a desintoxicação do organismo. No entanto, em casos de intoxicação por drogas, ocorre modificação dos seus volumes ou massas. Os rins apresentam elevado fluxo de sangue circulante, com estruturas responsáveis pela filtração, junto a isso, possuem função endócrina e participa eliminando produtos da degradação. Ocorrem que tais órgãos são alvos dos efeitos tóxicos dos fármacos e alterações na função dos rins são indicativos de toxicidade farmacológica ocasionada pela excreção de drogas e metabólitos inapropriados (HENRY, 2008; SANTOS, 2018).

No ensaio hematológico foi demonstrado aumento do VPM e leucopenia no grupo tratado com 5-FU, corroborando com os dados de Liu *et al.*, (2020), onde relatou que o 5-FU e alguns de seus metabólitos são tóxicos para as células normais, ocasionando efeitos adversos, sendo nocivos ao organismo. O 5-fluorouracil (5-FU), é uma fluoropirimidina que atua como um antimetabólito análogo da uracila. O 5-FU é utilizado antineoplásico na terapia contra os cânceres de mama, gastrointestinais e tumores de cabeça e pescoço. Os fármacos antineoplásicos atuam inibindo processos biossintéticos importantes ou são inseridos às macromoléculas como o DNA e RNA, age interferindo na duplicação e transcrição do DNA, inviabilizando a sua atividade normal. Os efeitos adversos relacionados a esse quimioterápico são vários dentre estão a leucopenia, estomatite, diarreia, náuseas e toxicidade cardíaca (SORRENTINO *et al.*, 2012; SANTOS, 2018).

O baço é um órgão linfóide importante no sistema imune. O 5-FU pode ocasionar supressão hematopoética. A diminuição do baço é um efeito adverso decorrente do tratamento com grande parte dos quimioterápicos, indicando uma atividade imunossupressora da droga, intensificando, desse modo, a susceptibilidade a processos infecciosos. Na literatura há registros da atrofia do baço com o uso do 5-FU, ocasionando a redução de leucócitos totais (BRITTO *et al.* 2011; SANTOS, 2018). Em nosso estudo, não foi observado redução no peso do baço após tratamento com GCat e 5-FU. No entanto, o 5-FU, utilizado como controle positivo, alterou o número de leucócitos, corroborando com os dados da literatura.

## 7 CONCLUSÃO

De acordo com o conjunto de dados investigados sobre as propriedades biológicas da GCat, conclui-se que este PS não demonstrou efeitos citotóxicos *in vitro* para linhagens de células tumorais e não tumorais testadas. Ademias, quanto ao efeito antitumoral *in vivo*, no modelo do Sarcoma 180, a GCat demonstrou um efeito antitumoral moderado, inibindo o crescimento do tumor, sem apresentar efeitos tóxicos significativos aos animais.

Diante da perspectiva de melhorar o efeito tumoral, novos ensaios devem ser realizados a fim de avaliar o efeito em doses maiores da GCat, assim como avaliar seu efeito sinérgico utilizando outros quimioterápicos em doses menores, com possibilidade de diminuir os efeitos colaterais já descritos na literatura.

## REFERÊNCIAS

- AI, L. *et al.* Carrageenan polysaccharides and oligosaccharides with distinct immunomodulatory activities in murine microglia BV-2 cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 633–640, dez. 2018.
- ALEKSEYENKO, T. V. *et al.* Antitumor and antimetastatic activity of fucoidan, a sulfated polysaccharide isolated from the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* brown alga. **Bull Exp Biol Med**, v. 143, p. 730–2, n. 6, 2007.
- ANDRADE JÚNIOR, F. P. *et al.* Antibacterial and antifungal potential of extracts of *Anacardium occidentale*. **Periodico Tche Quimica**, v. 15, p. 313-320. 2018. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/326990146\\_Antibacterial\\_and\\_antifungal\\_potential\\_of\\_extracts\\_of\\_anacardium\\_occidentale](https://www.researchgate.net/publication/326990146_Antibacterial_and_antifungal_potential_of_extracts_of_anacardium_occidentale)> Acesso em: 20 de junho de 2022.
- ANDRADE JÚNIOR, F. P. *et al.* Botanical, agronomic, phytochemical and biological characteristics of *Aspidosperma pyriforme* Mart.: A review. **Research, Society and Development**, v. 9, p. (7), 2020.
- ANDRADE, K. *et al.* Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*): avaliação das modificações químicas e físicas por extrusão termoplástica. **Polímeros**, v. 23, n.5, p. 667-671, 2013.
- ARAÚJO, D. D. **Efeitos antitumoral, anti-inflamatório e parâmetros toxicológicos da goma do angico vermelho (*Anadenanthera colubrina* var. *Cebil* (Griseb.) Altschul) em modelos murinos**. 2022. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2022.
- ARAÚJO, D. R. C. *et al.* Bioguided purification of active compounds from leaves of *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (Griseb.) Altschul. **Biomolecules**, v. 9, n. 10, p. 590, 2019.
- ARAÚJO, T. S. L. *et al.* Biopolymer Extracted from *Anadenanthera colubrina* (Red Angico Gum) Exerts Therapeutic Potential in Mice: Antidiarrheal Activity and Safety Assessment. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 17, 2020.
- ATASHRAZM, F. *et al.* Fucoidan Suppresses the Growth of Human Acute Promyelocytic Leukemia Cells *In Vitro* and *In Vivo*. **J Cell Physiol**, v. 231, n. 3, p. 688–97, 2016.
- AZAB, A.; NASSAR, A.; AZAB, A. N. Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. **Molecules**, v. 21, 2016.

- BADIRZADEH, A. *et al.* Antileishmanial activity of *Urtica dioica* extract against zoonotic cutaneous leishmaniasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 1, p. e0007843, 2020.
- BAILÃO, E. F. L. C. *et al.* Bioactive compounds found in Brazilian Cerrado fruits. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 10, p. 23760-23783, 2015.
- BARROS, A. B. *et al.* Evaluation of antitumor potential of cashew gum extracted from *Anacardium occidentale* Linn. **International journal of biological macromolecules**, v. 154, p. 319-328, 2020.
- BATISTA, J. A. *et al.* Polysaccharide isolated from *Agardhiella ramosissima*: Chemical structure and anti-inflammation activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 59–67, 2014.
- BRITTO, A. C. S. *et al.* *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of the essential oil from the leaves of *Guatteria friesiana*. **Planta med**, p.1-6, 2011.
- CAI, B. *et al.* Produção de polissacarídeos imunorreguladores de *Crassostrea hongkongensis* e seus efeitos positivos como fator nutricional na modulação da eficácia e toxicidade da quimioterapia 5-FU em camundongos. **Função Alimentar**, v. 7, pp. 390 – 397, 2016.
- CARVALHO, N. S. *et al.* Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. **Drug Development Research**, v. 76, n. 3, p. 143–151, 2015.
- CHEN, F. *et al.* New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. **BMC medicine**, v. 13, n. 1, p. 1-14, 2015.
- CHENG, DAO-HAI; LIU, Y.; WANG, L. Antitumor Effects of Ethanol Extract from *Ventilago leiocarpa* Benth on Sarcoma 180 Tumor-Bearing Mice and Possible Immune Mechanism. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, p. 1-7, 2021.
- CHENG, L. *et al.* Antitumor activity of Se-containing tea polysaccharides against sarcoma 180 and comparison with regular tea polysaccharides and Se-yeast. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, p. 853-858, 2018.
- CHEON, D; ORSULIC, S. Mouse models of cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 6, p. 95-119, 2011.
- CNIP-Centro Nordestino de Informações sobre Plantas. Disponível em:  
< <http://www.cnip.org.br/bdpm/ficha.php?taxon=1329> >. Acesso em: 07 Març. 2023.

- DOU, C. Q. *et al.* Antitumor activity of polysaccharides extracted from *Senecio scandens* Buch, ham root in hepatocellular carcinoma. **Trop. J. Pharm. Res.**, v. 16, p. 43 – 49, 2017.
- DRUMOND, R. R. **Análise da ação antitumoral e de parâmetros fisiológicos e toxicológicos em modelos experimentais após o tratamento com uma fração de *Mimosa caesalpinifolia* Benth.** 2017.
- FACCHINI, J. M. *et al.* Antitumor activity of *Pleurotus ostreatus* polysaccharide fractions on Ehrlich tumor and Sarcoma 180. **International journal of biological macromolecules**, v. 68, p. 72-77, 2014.
- FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação.** Artmed Editora, 2015.
- FERRÃO, S. K. *et al.* Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a *Candida* spp. **Brazilian journal of health review**, v. 3, n. 1 (jan./fev. 2020), p. 100-113, 2020.
- FERREIRA, P. M. P. *et al.* Cytotoxic and toxicological effects of phthalimide derivatives on tumor and normal murine cells. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, p. 313-330, 2015.
- Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>>. Acesso em: 07 Mar. 2023.
- GHANGHORIA, R. *et al.* Significance of various experimental models and assay techniques in cancer diagnosis. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 17, n. 18, p. 1713-1724, 2017.
- HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.
- HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 20 ed. Barueri, SP: Manole, 2008.
- HUANG, T. H, *et al.* Prophylactic administration of fucoidan represses cancer metastasis by inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in *Lewis* tumor-bearing mice. **Mar Drogas**, v. 13, n. 4, p. 1882–900, 2015.
- Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2022 [acesso 2023 jan 1]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

- KIM, E. J. *et al.* Fucoidan present in brown algae induces apoptosis of human colon cancer cells. **BMC Gastroenterol**, v.10, p. 96–96, 2010.
- LEITE, W. L. O.; DE OLIVEIRA FILHO, A. A. Avaliação farmacológica de produtos naturais no combate ao câncer. **Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras**, v. 2, n. 1, p. 192-211, 2014.
- LEUNG, M. Y. K. *et al.* Polysaccharide biological response modifiers. **Immunology Letters**, v. 105, n. 2, p. 101–114, 2006.
- LI, B. *et al.* Structural characterization and anti-proliferation activities against tumor cells of an Arabinogalactan from *Juniperus convallium*. **Molecules**, v. 24, n. 10, p. 1850, 2019.
- LICÁ, I. C. L. *et al.* Biological properties and pharmacological potential of plant exudates. **Food Research International**, v. 105, p. 1039-1053, 2018.
- LIMA, R. M. T. *et al.* Antitumoral effects of [6]-gingerol [(S)-5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-decanone] in sarcoma 180 cells through cytogenetic mechanisms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 126, p. 110004, 2020.
- LIN, Y. *et al.* The anti-cancer effects of fucoidan: a review of both *in vivo* and *in vitro* investigations. **Cancer Cell Int**, v. 20, p. 154, 2020.
- LIRA, M. H. P. *et al.* Antimicrobial activity of geraniol: na integrative review. **Journal of Essential Oil Research**, v. 32, p. 3, 2020.
- LIU, B. *et al.* Anti-tumor effect of polysaccharide from *Hirsutella sinensis* on human non-small cell lung cancer and nude mice through intrinsic mitochondrial pathway. **Int. J. Biol. Macromol**, v. 99, p. 258 – 264, 2017.
- LIU, J-J. *et al.* Reduction of 5-fluorouracil-induced toxicity by *Sarcodon aspratus* polysaccharides in Lewis tumor-bearing mice. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 163, p. 232-239, 2020.
- LIU, L. *et al.* Natural polysaccharides exhibit anti-tumor activity by targeting gut microbiota. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 121, p. 743–751, 2018.
- LIU, L. *et al.* Tumor Microenvironment as a New Target for Tumor Immunotherapy of Polysaccharides. **Crit. Rev. Food Sci. nutr**, v. 56, p. S85 - S94, 2016.

- LIU, L.Q. *et al.* Tea Polysaccharide Prevents Colitis-Associated Carcinogenesis in Mice by Inhibiting the Proliferation and Invasion of Tumor Cells. **Int. J. Mol. Ciência**, v. 19, p. 506, 2018.
- LOIOLA, M. I. B. *et al.* Leguminosas e seu potencial de uso em comunidades rurais de São Miguel do Gostoso – RN. **Revista Caatinga**, Mossoró, v. 23, n. 3, p. 59-70, jul.-set., 2010.
- MAGALHÃES, K. N. **Plantas medicinais da caatinga do nordeste brasileiro: etnofarmacopeia do professor Francisco José de Abreu Matos**. 2019.
- MATIAS, J. R. *et al.* Colheita e beneficiamento de algumas espécies da Caatinga. **Informativos Abrates**, v. 24, n. 2, p. 22-26, 2014.
- MIRANDA, J. A. L. *et al.* Atividade antibacteriana de extratos de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, p. 1142-1149, 2015.
- MOREIRA, B. R. *et al.* A bioactive film based on cashew gum polysaccharide for wound dressing applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 122, p. 69–76, maio 2015.
- 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.
- NICOLAU, L. A. *et al.* Cashew gum, a biopolymer, topically protects oesophageal mucosa in non-erosive reflux disease: A promising translational study. **Carbohydrate polymers**, v. 226, p. 115-205, 2019.
- NIKSERESHT, M. *et al.* The hydroalcoholic extract of *Matricaria chamomilla* suppresses migration and invasion of human breast cancer MDAMB- 468 and MCF-7 cell lines. **Journl Pharmacognosy Research**, v. 9, n. 1, p. 87-95, 2017.
- PANG, G. *et al.* Dose matters: Direct killing or immunoregulatory effects of natural polysaccharides in cancer treatment. **Carbohydrate polymers**, v. 195, p. 243-256, 2018.
- PATRIOTA, L. L. S. *et al.* *Microgramma vacciniifolia* frond lectin (MvFL) exhibits antitumor activity against sarcoma 180 in mice. **Phytomedicine Plus**, v. 1, n. 1, p. 100013, 2021.
- PEREIRA, M. F. B. **Polímeros naturais: gomas, mucilagens e pectinas, propriedades biológicas e aplicações farmacêuticas**. 2015. Tese de Doutorado.

- QUELEMES, P. V. *et al.* Quaternized cashew gum: An anti-staphylococcal and biocompatible cationic polymer for biotechnological applications. **Carbohydrate polymers**, v. 157, p. 567-575, 2017.
- RAMOS, D. B. M. *et al.* Evaluation of antitumor activity and toxicity of *Schinus terebinthifolia* leaf extract and lectin (SteLL) in sarcoma 180-bearing mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 233, p. 148-157, 2019.
- RAZALI, F, N, *et al.* Tumor suppression effect of *Solanum nigrum* polysaccharide fraction on Breast cancer via immunomodulation. **Int. J. Biol. Macromol**, v. 92, p. 185 – 193, 2016.
- RIBEIRO, F. O. S. *et al.* Lemon gum: Non-toxic arabinogalactan isolated from *Citrus × latifolia* with antiproliferative property against human prostate adenocarcinoma cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 232, p. 123058, 2023.
- SAKTHIVEL, K. M; GURUVAYOORAPPAN, C. Targeted inhibition of tumor survival, metastasis and angiogenesis by *Acacia ferruginea* mediated regulation of VEGF, inflammatory mediators, cytokine profile and inhibition of transcription factor activation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 95, p. 400-411, 2018.
- SANTOS, S. A. **Evidência de interação entre a camomila (*Matricaria recutita*) e o 5-fluorouracil frente à atividade antineoplásica em camundongos com sarcoma 180.** Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe. SÃO CRISTÓVÃO – SE. 2018.
- SCHEPETKIN, I. A.; QUINN, M. T. Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential. **International Immunopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 317–333, 2006.
- SHARMA, A. *et al.* Histone H2AX phosphorylation: a marker for DNA damage. **Methods Mol Biol**, v. 920, p. 613-26, 2012.
- SHIN, M. S. *et al.* Polysaccharides from ginseng leaves inhibit tumor metastasis via macrophage and NK cell activation. **Int. J. Biol. Macromol**, V. 103, p. 1327 – 1333, 2017.
- SILVA, C. M. *et al.* **Guia de Plantas visitadas por abelhas na Caatinga.** Editora Fundação Brasil Cidadão, Fortaleza, 1. Ed., 2012.
- SONG, X. *et al.* Anti-tumor and immunomodulatory activities induced by an alkali-extracted polysaccharide BCAP-1 from *Bupleurum chinense* via NF- $\kappa$ B signaling pathway. **Int. J. Biol. Macromol**, v. 95, p. 357 – 362, 2017.



SORRENTINO, M. F. *et al.* 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. **Cardiology Journal**, v. 19, p. 453–458, 2012.

TROPICOS. *Cenostigma pyramidale* (Tul.) Gagnon & G.P. Lewis. Disponível em:< <http://legacy.tropicos.org/Name/100448285> >. Acesso em 18 mar. 2023.

VIEIRA, D. S. *et al.* Atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato etanólico bruto da folha da *Hymenaea martiana* Hayne frente às *Staphylococcus* spp. e avaliação de seu potencial como desinfetante em cabras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 462-469, 2018.

VUILLEMIN, M. E. *et al.* Physicochemical characterizations of gum Arabic modified with oxidation products of ferulic acid. **Food Hydrocolloids**, v. 107, p. 105919, 2020.

WANG, X. E. *et al.* Liquorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions. **Journal Ethnopharmacol**, v. 150, n. 3, p.: 781–790, 2013.

WISBECK. E *et al.* Uma fração polissacarídica extraída da biomassa micelial de *Pleurotus ostreatus* inibe o tumor sarcoma 180. **Um. Acad. Bras. Ciênc**, v. 89, p. 2013 – 2020, 2017.

WU, J. *et al.* Effect of polysaccharide from *Undaria pinnatifida* on proliferation, migration and apoptosis of breast cancer cell MCF7. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 121, p. 734–742, 2019.

XIA, L. F. *et al.* Antitumor effect of polysaccharides from the rhizome of *Curculigo orchioides* Gaertn on cervical cancer. **Trop. J. Pharm. Res**, v. 15, p. 1731 – 1737, 2016.

YANG, C. *et al.* Structural characterization and antitumor activity of a pectic polysaccharide from *Codonopsis pilosula*, **Carbohydr. Polym**, v. 98, p. 886–895, 2013.

YANG, L. C. *et al.* Natural killer cell–mediated anticancer effects of an arabinogalactan derived from rice hull in CT26 colon cancer–bearing mice. **International journal of biological macromolecules**, v. 124, p. 368-376, 2019.

YU, C. *et al.* Herbal medicine Guan Chang Fu Fang enhances 5-fluorouracil cytotoxicity and affects drug-associated genes in human colorectal carcinoma cells. **Oncology Letters**, v. 9, p. 701-708, 2015.

ZHANG, L. *et al.* Correlation between antitumor activity, molecular weight, and conformation of lentinan. **Carboidr. Res**, v. 340, p. 1515 – 1521, 2005.

ZITVOGEL, L. *et al.* Mouse models in oncoimmunology. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 12, p. 759-773, 2016.

## **ANEXOS**



Ministério do Meio Ambiente  
**CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

**Cadastro de Acesso Nº A00FBD8**

Tipo de Usuário: **INDEPENDENTE**

Responsável pelo cadastro: **05301307185**

Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**

O acesso foi realizado antes de 17/11/2015 ou obteve autorização de acesso antes de 17/11/2015? **Não, sem solicitação de autorização em tramitação**

Finalidade do Acesso: **Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico**

Estas atividades são baseadas em acesso realizado anteriormente?: **Não**

Este cadastro está vinculado a cadastro anterior de remessa? **Não**

## **Patrimônio Genético**

Título da Atividade: **Isolamento, caracterização e atividade biológica da goma da Catingueira (Cenostigma pyramidale)**

Título da Atividade em inglês:

Resumo da atividade (incluindo objetivos e resultados esperados ou obtidos, conforme o caso)

**Desde a antiguidade, os produtos naturais são usados pela humanidade no tratamento de inúmeras doenças. Dentre estes, destacam-se os polissacarídeos, que são considerados moléculas com várias propriedades, como anticoagulante, antiviral, antitumoral e modificadores da resposta biológica. As gomas naturais são polissacarídeos obtidos de exsudatos de tronco de árvore, sementes, algas ou por fermentação microbiológica. Neste contexto, a Catingueira (Cenostigma pyramidale) é muito utilizada na medicina popular brasileira para diversos fins e apresenta abundante quantidade de flavonóides, metabólitos que apresentam atividade antitumoral, antimutagênica, antioxidante, entre outras. Deste modo, objetiva-se isolar, caracterizar e avaliar o potencial biológico in vitro e investigar o efeito antitumoral in vivo da goma da catingueira. Espera-se como resultado deste trabalho, determinar as propriedades farmacológicas in vitro e in vivo.**

Resumo não sigiloso da Atividade em Inglês

Palavra(s)-chave:

Palavra(s)-chave em inglês:

O acesso ao patrimônio genético será realizado em área indispensável à segurança nacional ou águas jurisdicionais brasileiras, plataforma continental e zona econômica exclusiva:	<b>Não</b>
Tipo de Componente:	<b>Flora (exceto algas)</b>
Nome Científico:	<b>Cenostigma pyramidale</b>
Reino:	<b>Plantae</b>
Filo/Divisão:	<b>Magnoliophyta</b>
Classe:	<b>Magnoliopsida</b>
Ordem:	<b>Fabales</b>
Família:	<b>Fabaceae</b>
Nome(s) popular(es):	<b>Catingueira, Catinga-de-porco, Pau-de-rato</b>
Trata-se de variedade tradicional local ou crioula ou raça localmente adaptada ou crioula?	<b>Não</b>

#### **Sobre a Procedência Do Patrimônio Genético**

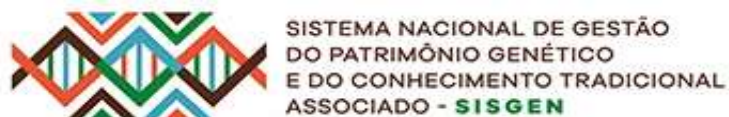
---

Procedência da amostra:	<b>In situ</b>
UF:	<b>CE</b>
Município:	<b>Senador Pompeu</b>
Latitude:	<b>5° 58'24" 8.8' S</b>
Longitude:	<b>39° 46'24" 9.6' W</b>
Bioma:	<b>Caatinga</b>
Data da coleta	<b>20/03/2021</b>

---

Data do Cadastro: **13/05/2022 15:01:47**  
 Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético  
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **15:04** de **13/05/2022**.





MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**Avaliação do potencial antitumoral da goma da catingueira (*Cenostigma pyramidale*) e da goma aminada do cajueiro (*Anacardium occidentale L.*) em modelos murinos**”, registrada sob o nº 754/2022, sob a responsabilidade do Prof. Dr. PAULO MICHEL PINHEIRO FERREIRA do Departamento de Biofísica e Fisiologia/CCS/UFPI que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de Pesquisa Científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **Aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPI) da Universidade Federal do Piauí, em Reunião na presente data **15/12/2022**.

Finalidade	( ) Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	02/01/2023 a 30/09/2027
Espécie/Linhagem/raça	- Camundongo heterogênico/ Swiss - Camundongo isogênico/ C57BL/6; BALB-c
Nº de Animais	- 64 - 128
Peso/ Idade	25 – 30g/ 2 meses
Sexo	Fêmeas
Origem	Biotério Central da UFPI
Local de alojamento dos animais durante o experimento	Biotério Central da UFPI
Grau de Invasividade	2

Teresina, 23 de Dezembro de 2022.

Prof. Dra. Veruska Cavalcanti Barros  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais - CMPP/UFPI