



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – ICBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

CIBELLE DE MELO BASTOS CAVALCANTE

**REVISÃO DE TRATAMENTOS ANTICÂNCER E ATIVIDADE ANTITUMORAL DE
EXTRATOS PIROLENHOSOS SOBRE GLIOBLASTOMA HUMANO (GBM02)**

Maceió
2024

CIBELLE DE MELO BASTOS CAVALCANTE

**Revisão de tratamentos anticâncer e atividade antitumoral de extratos
pirolenhosos sobre glioblastoma humano (GBM02)**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Alagoas, como requisito
parcial para obtenção do grau de
Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Magna Suzana
Alexandre Moreira

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Adriana
Ximenes da Silva

Maceió
2024

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale CRB-4/ 661

C377r Cavalcante, Cibelle de Melo Bastos.
Revisão de tratamentos anticâncer e atividade antitumoral de extratos pirolenhosos sobre glioblastoma humano (GBM02) / Cibelle de Melo Bastos Cavalcante. – 2024.
146 f. : il.

Orientadora: Magna Suzana Alexandre Moreira.
Coorientadora: Adriana Ximenes da Silva.
Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 127-146.

1. Cérebro. 2. Fármacos. 3. Ácido pirolenhoso. 4. Agentes antitumorais. I. Título.

CDU: 615.2:616-006.6

Folha de Aprovação

AUTORA: CIBELLE DE MELO BASTOS CAVALCANTE

Revisão de tratamentos anticâncer e atividade antitumoral de extratos pirolenhosos sobre glioblastoma humano (GBM02)

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 26 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA
Data: 26/11/2024 11:42:28-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

(Doutora, Magna Suzana Alexandre Moreira, UFAL) (Orientadora)

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
JOAO XAVIER DE ARAUJO JUNIOR
Data: 26/11/2024 11:47:08-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

(Doutor, João Xavier de Araújo Júnior, UFAL) (Examinador Externo)

Documento assinado digitalmente
ALINE CAVALCANTI DE QUEIROZ
Data: 28/12/2024 10:46:55-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

(Doutora, Aline Cavalcanti de Queiróz, UFAL) (Examinador Externo)

Documento assinado digitalmente
CAMILA BRAGA DORNELAS
Data: 27/12/2024 16:27:14-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

(Doutora, Camila Braga Dornelas, UFAL) (Examinador Interno)

Documento assinado digitalmente
TIAGO GOMES DE ANDRADE
Data: 28/12/2024 08:05:33-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

(Doutor, Tiago Gomes de Andrade, UFAL) (Examinador Interno)

Esta tese é dedicada à minha dupla
lafiana, Kaycke, ser humano de uma
sensibilidade e generosidade que poucos
ousam compartilhar nessa vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, meu socorro em momentos de angústia, pela vida, oportunidades e por não ter me permitido desistir dessa jornada e tantas outras que me envolvi ao longo desses anos de doutoramento, se tem algo que aprendi com Ele é que: “Tudo no tempo Dele, nada no nosso”.

Agradeço ao meu marido, João Paulo, pela cumplicidade, incentivo e boa-vontade em ouvir minhas lamúrias ao longo dessa caminhada e ao meu filho, Joãozinho por todo o amor, companheirismo, apoio e compreensão nos momentos de ausência e aos meus filhos caninos Bruce (*in memoriam*), Marley (*in memoriam*), e ao mais recente Thor, pelas brincadeiras loucas, passeios, mordidas e lambidas carinhosas que deixaram meus dias mais leves e alegres. Não menos importante, agradeço também ao meu neto felino, Churrasco, que me cativou e me acolheu mesmo com minhas restrições a gatos.

Aos meus avós Paulo Ferreira Bastos (*in memoriam*), “Vô Paulo”, que tanto me ensinou sobre o que é o amor, presença (foi com ele que aprendi a não rodar o dedo no celular em nossas conversas dominicais), cuidado e fé. E minha avó Carmelita Freitas Bastos, uma mulher forte e batalhadora que abraça minha alma ao me chamar de “minha Bela” a cada encontro “visitinhas de médico” em meio a correria do dia a dia. Ambos me foram exemplo de fé inabalável e a nossa convivência fortaleceu a presença de Deus em minha vida e me fez um ser humano mais paciente e gentil.

Aos meus pais, Paulo José Freitas Bastos, painho, homem de fé e um coração enorme, saiba que sinto um orgulho imenso não somente em ser sua filha, mas também em ser sua “cópia”. E a minha querida mainha, Maria Célia Braga de Melo Bastos, meu exemplo de mulher, estudiosa, professora e coordenadora competente que me levava em suas apresentações escolares e me enchia de orgulho a cada palestra ou treinamento ministrado.

Aos meus irmãos, Cinthia de Melo Bastos e Paulo José Freitas Bastos Júnior, pelo apoio, carinho e exemplo de vida, sem vocês eu nada seria.

Agradeço as minhas orientadoras Profa. Dra. Magna Suzana e coorientadora Profa. Dra. Adriana Ximenes. Sem palavras para agradecer a Profa. Magna pelas oportunidades compartilhadas e confiança em desenvolver o projeto *in vitro*, já que inicialmente o plano seria *in vivo*. A coorientadora Profa. Dra. Adriana Ximenes que me ajudou com sua orientação, parceria, paciência e profissionalismo no início do doutoramento. Profa. Adriana foi quem me apresentou ao projeto inicial *in vivo* e com quem realizei meu estágio docência em meio a pandemia e as adaptações as aulas remotas, minha eterna gratidão pelos ensinamentos a essas duas mulheres que tanto me acrescentaram nos últimos anos.

A todos os membros do LaFI, em especial aos meus colegas lafianos, Kaycke, Márcio, Shakira, Éder, Fábio, Lyliane, Vinícius, Kamilly e Camilla que me acompanharam nos experimentos e minha gratidão em especial ao Kay, por compartilhar comigo toda a sua experiência e me guiar nos experimentos, além de partilhar a vida e os altos e baixos inerentes ao processo. Mais recentemente, agradeço ao Zeca, pioneiro das teses com GBM, por seu retorno ao laboratório em um momento providencial, pela sua paciência, incentivo, disponibilidade e generosidade. Agradeço também a Prof.a Aline pelo apoio e direcionamentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Solleti, ao Pós doutor Mozart Daltro e a IC Agda do Laboratório de Sistemas de Separação e Otimização de Processos (LASSOPI) pelo auxílio nos experimentos de cromatografia que enriqueceu nosso trabalho.

Aos amigos de sempre Élcia Maria, Emanuelle Ferrari, Wilma Albuquerque, Patrícia Moroni e mais recentemente a Patrícia Magalhães e Kleber Nunes, pelo apoio diário e palavras de encorajamento, eles sempre me incentivaram e me acolheram em todos os momentos, sendo eles felizes ou angustiantes.

À Universidade Federal de Alagoas pelos 9 anos de convivência que tanto me fizeram crescer como ser humano e ao CNPQ pelo apoio financeiro.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO

Os compostos bioativos provenientes de plantas possuem um papel fundamental na terapia antitumoral, fornecendo novas alternativas para o desenvolvimento de futuros medicamentos. Sendo assim, foi elaborado uma revisão que aborda os efeitos anticâncer de compostos bioativos presentes na planta *Cocos nucifera*, que possui atividade antiinflamatória, antimicrobiana, antioxidante, anti-helmíntica e anticâncer. Foram realizadas buscas em diversas bases de dados entre janeiro e fevereiro de 2024 utilizando as palavras chaves *cocos nucifera AND cancer*. No total 554 artigos foram encontrados e 32 estudos incluídos seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Foi realizada a distribuição anual das publicações, o tipo de ensaio realizado (25 *in vitro*, 3 *in vivo*, 1 *in silico* e 3 possuíam mais de um ensaio), o país da publicação, as porções utilizadas do coqueiro e o tipo de câncer avaliado. A revisão destaca a potencial atividade anticancerígena e a importância da pesquisa com *C. nucifera* e seus compostos bioativos que podem perturbar os mecanismos de maturação, diferenciação e proliferação das células cancerígenas. Constatamos que estudos clínicos com *C. nucifera* estão ausentes na literatura. No segundo momento foram realizados estudos *in vitro* com células de Glioblastoma (GBM). O GBM é o tumor glial maligno primário do Sistema Nervoso Central (SNC) associado a altas taxas de morbidade e mortalidade devido ao seu alto grau de proliferação e invasividade, onde a sobrevida dos pacientes gira em torno de 15 meses. Portanto, é urgente a busca por medicamentos alternativos para o tratamento do GBM. Nesse sentido, a pirólise é uma técnica de obtenção de extratos através do processo termoquímico de transformação de biomassa em extrato pirolenhoso, que possui ampla aplicação fungicida, herbicida e inseticida, e neste estudo foram avaliados seus efeitos antitumorais. Inicialmente foi realizado o ensaio colorimétrico MTT para avaliar os efeitos dos extratos na viabilidade do GBM02 e das células mononucleares sanguíneas (monócitos e linfócitos). Em seguida, calculou-se a seletividade dos extratos utilizando a razão entre monócitos e linfócitos (CC₅₀) e GBM02 (CI₅₀). Por fim, foram avaliados os efeitos antimigratórios e realizadas as análises morfológicas do GBM02 através de microscopia óptica. Nenhum dos extratos testados foram tóxicos (CC₅₀>1) para monócitos e linfócitos. Entre os extratos que inibiram a viabilidade do GBM02, os mais eficazes foram EP-EUCL (57,19 ± 2,66%), EP-DABR (56,93 ± 2,77%), EP-PPCE (55,44 ± 2,57 %), EP-CPCK (51,08 ± 3,11%) e, dentre eles, o mais potente foi o EP-EUCL (0,132% ± 0,007). Os extratos EP-EUCL (IS >7,5, EP-CPCK (IS >5,7), EP-DABR (IS >5,5) (EP PPCE >5,3), foram mais seletivos para GBM02 do que para monócitos e linfócitos. Dentre estes, EP-EUCL e EP-PPCE inibiram em 99,24%** e 93,51%* respectivamente a migração de GBM02. A morfologia protoplasmática, característica de GBM foi observada nas células tratadas com DMEM-F12 e nos tratamentos com EPs houve aparecimento de células com citoplasma arredondado, formação de vacúolos citoplasmáticos e ruptura de membrana celular e nuclear, típico de morte celular. Dentre todos os extratos o EP-EUCL e EP-PPCE foram os que apresentaram atividade antitumoral mais satisfatória. Assim, estes extratos mostraram-se agentes promissores para o desenvolvimento de fármacos, com o propósito de se tornarem uma futura opção terapêutica para o GBM.

Palavras-chave: Cérebro, fármacos, ácido pirolenhoso, agentes antitumorais.

ABSTRACT

Bioactive compounds from plants play a fundamental role in antitumor therapy, providing new alternatives for the development of future drugs. Therefore, a review was prepared that addresses the anticancer effects of bioactive compounds present in the plant *Cocos nucifera*, which has anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anthelmintic and anticancer activities. Searches were carried out in several databases between January and February 2024 using the keywords *cocos nucifera* AND cancer. A total of 554 articles were found and 32 studies included following the inclusion and exclusion criteria. The annual distribution of publications, the type of test performed (25 in vitro, 3 in vivo, 1 in silico and 3 had more than one test), the country of publication, the portions of the coconut tree used and the type of cancer evaluated were performed. The review highlights the potential anticancer activity and the importance of research with *C. nucifera* and its bioactive compounds that can disrupt the mechanisms of maturation, differentiation and proliferation of cancer cells. We found that clinical studies with *C. nucifera* are absent in the literature. In the second stage, in vitro studies were performed with Glioblastoma (GBM) cells. GBM is the primary malignant glial tumor of the Central Nervous System (CNS) associated with high rates of morbidity and mortality due to its high degree of proliferation and invasiveness, where patient survival is around 15 months. Therefore, the search for alternative drugs for the treatment of GBM is urgent. In this sense, pyrolysis is a technique for obtaining extracts through the thermochemical process of transforming biomass into pyrolygneous extract, which has wide fungicidal, herbicidal and insecticidal application, and in this study its antitumor effects were evaluated. Initially, the MTT colorimetric assay was performed to evaluate the effects of the extracts on the viability of GBM02 and blood mononuclear cells (monocytes and lymphocytes). Then, the selectivity of the extracts was calculated using the ratio between monocytes and lymphocytes (CC50) and GBM02 (IC50). Finally, the antimigratory effects were evaluated and morphological analyses of GBM02 were performed using optical microscopy. None of the tested extracts were toxic (CC50>1) to monocytes and lymphocytes. Among the extracts that inhibited GBM02 viability, the most effective were EP-EUCL (57.19 ± 2.66%), EP-DABR (56.93 ± 2.77%), EP-PPCE (55.44 ± 2.57%), EP-CPCK (51.08 ± 3.11%) and, among them, the most potent was EP-EUCL (0.132% ± 0.007). The EP-EUCL (IS >7.5, EP-CPCK (IS >5.7), EP-DABR (IS >5.5) (EP PPCE >5.3) extracts were more selective for GBM02 than for monocytes and lymphocytes. Among these, EP-EUCL and EP-PPCE inhibited GBM02 migration by 99.24%** and 93.51%*, respectively. The protoplasmic morphology, characteristic of GBM, was observed in cells treated with DMEM-F12, and in treatments with EPs, there was the appearance of cells with rounded cytoplasm, formation of cytoplasmic vacuoles and rupture of cell and nuclear membranes, typical of cell death. Among all the extracts, EP-EUCL and EP-PPCE were the ones that presented the most satisfactory antitumor activity. Thus, these extracts proved to be promising agents for drug development, with the purpose of becoming a future therapeutic option for GBM.

Keywords: Brain, drugs, pyrolygneous acid, antitumor agents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Incidência mundial por tipo câncer em 2020.....	19
Figura 2 – Mortalidade mundial por tipo câncer em 2020.....	20
Figura 3 – Estimativa de câncer de cérebro de 2022 a 2050, por gênero.....	21
Figura 4 – RM mostra GBM em paciente masculino, 53 anos de idade.....	24
Figura 5 - Percentual de sobrevivência de pacientes de glioblastoma por grupos de idade.....	26
Figura 6 – Fluxograma do Protocolo de Stupp.....	27
Figura 7 – Bio-óleo.....	33
Figura 8 - Bio-óleo em fases: A esquerda o EP (sobrenadante e precipitado) e a direita o bio-óleo.....	34
Figura 9 – Etapa de extração líquido-líquido dos principais compostos orgânicos dos EPs.. ..	36
Figura 10 – EP após etapa de extração.....	37
Figura 11 – EP preparado para injeção no cromatógrafo.....	37
Figura 12 – Cromatógrafo modelo GC/MSQP2010 PLUS, Shimadzu.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descrição das espécies vegetais utilizadas na produção dos extratos...38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Incidência e mortalidade por tipo de câncer em 2020.....	20
Tabela 2 – Incidência, mortalidade e prevalência de câncer no Brasil em 2020.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C - Graus Celsius

μL - Microlitros

ANOVA - Análise de Variância

CSCs - Células-tronco cancerígenas

CC₅₀ - Concentração Citotóxica 50%

CI₅₀ - concentração responsável por inibir 50% da viabilidade da célula de interesse.

CO₂ - Dióxido de carbono

d.p. - Desvio padrão da média

DMSO - dimetilsulfóxido

DMEM - *Dulbecco's Modified Eagle* (Meio *Eagle* modificado por *Dulbecco's*)

DNA - *Deoxyribonucleic Acid* (ácido desoxirribonucleico)

ELL – extração líquido-líquido

E_{máx} - Efeito máximo

EGFR - gene epidermal growth factor receptor

EP - Extrato pirolenhoso

GC-MS - cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

GEE - gases de efeito estufa

HE - Hematoxilina e Eosina

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IS - Índice de Seletividade

Kg - Quilogramas

L-Glu - L-Glutamina

mg - Miligramas

mL - Mililitros

mm - Milímetros

MTT - brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio ou MTT

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBMC - Peripheral blood mononuclear cell (Células mononucleares sanguíneas)

PBS - *Phosphate Buffered Saline* (Tampão fosfato salina)

QT - Quimioterapia

RM - Ressonância Magnética

RNA - *Ribonucleic Acid* (ácido ribonucleico)

rpm - Rotações por minuto

RPMI - *Roswell Park Memorial Institute*

RT - Radioterapia

SFB - Soro Fetal Bovino

SNC - Sistema Nervoso Central

T - Temperatura

TC - Tomografia computadorizada

TERT - telomerase reverse transcriptase

TMZ - Temozolamida

TIC - corrente iônica total

v/v - Volume/volume

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Revisão sistemática	17
2.1.1 – Objetivo geral:	17
2.1.2 – Objetivos específicos:.....	17
2.2. Estudo experimental	17
2.2.1 Objetivo geral	17
2.2.2 Objetivos específicos.....	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Câncer de SNC e Glioblastoma.....	19
3.1.1 Classificação de tumores cerebrais.....	23
3.1.2 Incidência e sobrevivência	25
3.1.3 Tratamentos para o glioblastoma	26
3.1.4 – Plantas do bioma brasileiro utilizadas	29
3.2 Extrato pirolenhoso	32
4 METODOLOGIA	35
4.1 Revisão sistemática	35
4.2 Estudo experimental	36
4.2.1 Caracterização dos EPs.....	36
4.2.2 Avaliação do efeito antitumoral dos EPs	39
4.2.3 Avaliação do efeito citotóxico dos EPs sobre monócitos e linfócitos	40
4.2.4 Avaliação da seletividade dos extratos pirolenhosos	41
4.2.5 Avaliação do efeito antimigratório dos extratos pirolenhosos.....	41
4.2.6 Avaliação do efeito dos EPs sobre a morfologia de GBM02	42
4.2.7 Análise estatística	43

5 PRODUTOS44

Produto 1.....44

Produto 2.....87

1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é o tumor glial cerebral primário mais comum, agressivo e letal, com o diagnóstico mais adverso em oncologia (Heemann et al, 2018). Sua incidência é de aproximadamente 7 por 100.000 indivíduos, em que a maioria dos pacientes morrem da progressão da doença (Schaff; Mellinghoff, 2023).

O GBM tem prognóstico desfavorável, com sobrevivência em cinco anos de aproximadamente 36%, e protocolos de tratamento ineficazes e complexos (Monica et al., 2022; Schaff; Mellinghoff, 2023; Silva et al., 2021). As únicas opções de tratamento disponíveis atualmente são: a ressecção cirúrgica, radioterapia (RT) e quimioterapia (Heemann et al, 2018). Embora o prognóstico dos pacientes com GBM permaneça ruim, estão sendo feitos progressos graduais (Luo et al., 2021; Schaff; Mellinghoff, 2023; Silva et al., 2021).

Nas últimas décadas houve várias melhorias na terapia ressectiva e adjuvante, porém, seu prognóstico geral é desafiador, com sobrevida média dos pacientes de aproximadamente 15 meses (Kosianova, 2024). Pacientes com GBM apresentam complicações clínicas frequentes, incluindo eventos tromboembólicos, convulsões, flutuações nos sintomas neurológicos e efeitos adversos de corticosteróides e quimioterapias que requerem manejo e profilaxia adequados (Omuro; DeAngelis, 2013). O GBM continua a ser um câncer de difícil tratamento, e o manejo ideal requer uma abordagem multidisciplinar e conhecimento das potenciais complicações da doença e do seu tratamento (Tewarie et al., 2021).

O tratamento geralmente inclui uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radiação. A combinação do quimioterápico temozolomida (TMZ) com RT melhora a sobrevida do paciente para 21,7 meses, em comparação com a sobrevivência média de 15,3 meses (Chavda et al., 2020; Monica et al., 2022; Schaff; Mellinghoff, 2023; Silva et al., 2021). A resistência do tumor ao tratamento está associada às suas células-tronco cancerígenas (CSCs). Atualmente, não existem medicamentos ou tecnologias que tenham a capacidade de erradicar completamente as CSC que provocam o GBM (Bryukhovetskiy, 2022; Kosianova; Pak; Bryukhovetskiy, 2024; Pepper; Stummer; Eich, 2022).

Novos medicamentos, sistemas de entrega e estratégias para estabelecer novas terapias multimodais que visam as vias moleculares envolvidas na iniciação e

progressão do tumor no GBM estão sendo estudados (Chavda *et al.*, 2020; Jain *et al.*, 2019). Numerosas abordagens foram feitas para atualizar modelos *in vivo* e *in vitro* com o objetivo principal de avaliar alvos adequados para novas abordagens terapêuticas (Chavda *et al.*, 2020; Schaff; Mellinshoff, 2023). Este crescente desafio tem despertado a atenção dos pesquisadores no uso de plantas ou extratos vegetais como uma cura promissora para as neoplasias, já que existem mais de 3.000 espécies de plantas medicinais em todo o mundo, que têm sido utilizadas no tratamento do câncer (Jain *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, o uso de fitoterápicos em vez de fármacos sintéticos está aumentando (Abiri *et al.*, 2022; El Orfi *et al.*, 2022). Fitoterápicos podem ser utilizados na forma de extratos vegetais ou como seus componentes ativos (Khazraei; Shamsdin; Zamani, 2022). Esses materiais são tradicionalmente considerados abordagens de cuidados primários de saúde em algumas partes do mundo. As plantas são ricas em fitoquímicos ativos, que têm sido utilizados no tratamento ou prevenção de diversas doenças devido a sua toxicidade, portanto são necessários estudos que conduzam o uso adequado em doenças malignas (Pachauri *et al.*, 2023; Parham *et al.*, 2020; Rahaman *et al.*, 2022).

Extratos pirolenhosos (EP) ou brutos, e compostos isolados de plantas possuem uma série de atividades biológicas, incluindo antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária, antiviral, larvicida, inseticida, acaricida, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral e antidiabéticas, destacando o potencial para fornecer compostos e tratamentos para uma série de condições médicas (de Farias *et al.*, 2020; Mathew; Zakaria, 2015; Perry; Wangchuk, 2023; Pertile; Frac, 2023; Rabiou *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2018; Theapparat *et al.*, 2023).

Sendo assim, nesta tese foi realizada uma revisão abordando o efeito antineoplásico de compostos/extratos de origem vegetal e posteriormente um estudo experimental investigando o potencial antitumoral dos EPs frente as células de GBM *in vitro*.

2 OBJETIVOS

2.1 Revisão sistemática

2.1.1 – Objetivo geral:

Sistematizar artigos originais que avaliaram o potencial anticâncer *in vivo*, *in vitro* e *in silico* de *Cocos nucifera*.

2.1.2 – Objetivos específicos:

- Realizar buscas nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine/NLM), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Library Online), Web of science, Embase, Scopus and Sci finder;
- Identificar as porções de *C. nucifera* mais utilizadas;
- Avaliar a distribuição anual das publicações incluídas;
- Identificar os estudos por tipo de ensaio: *in vivo*, *in vitro* e *in silico*;
- Descrever por distribuição percentual o país de publicação de cada artigo;
- Descrever por distribuição percentual o tipo de câncer avaliado;
- Sistematizar os artigos incluídos em tabelas específicas, por tipo de estudo.

2.2. Estudo experimental

2.2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito antitumoral *in vitro* dos EPs sobre células de glioblastoma humano (GBM02).

2.2.2 Objetivos específicos

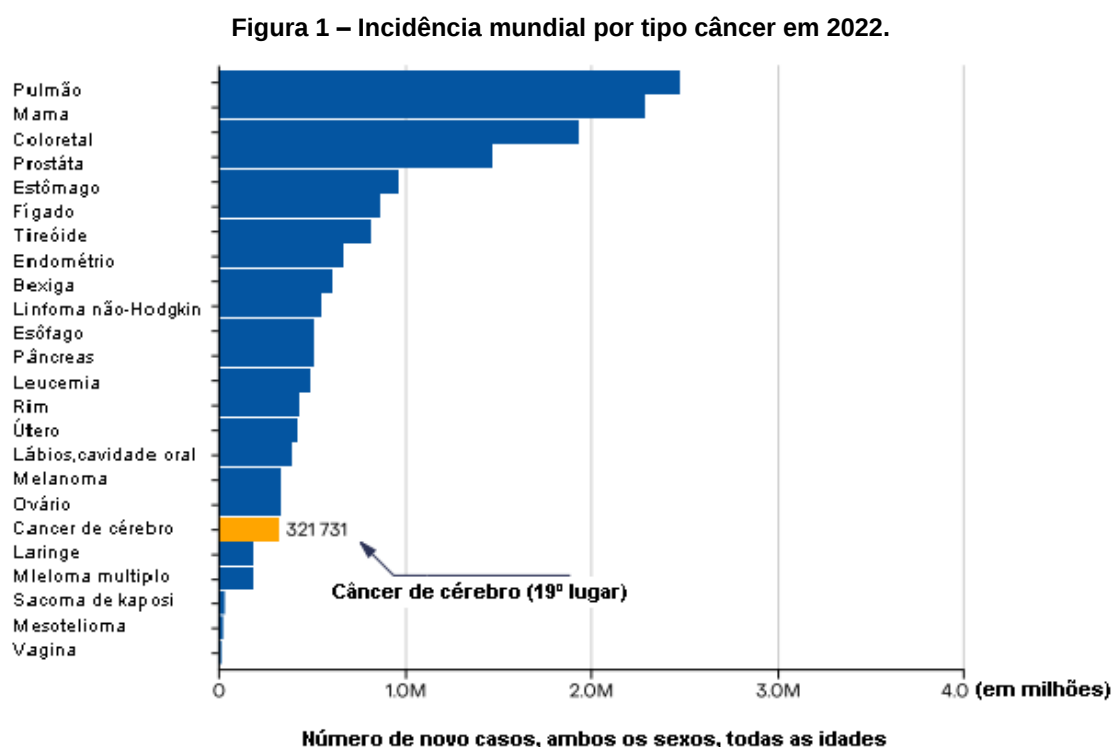
- Identificar os compostos presentes nos EPs por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS);
- Investigar o efeito dos EPs sobre a viabilidade de células de GBM02;
- Investigar a toxicidade dos EPs sobre células mononucleares sanguíneas;
- Analisar a seletividade dos EPs para GBM02;
- Determinar o efeito dos EPs sobre a migração de GBM02;
- Avaliar a ação dos EPs sobre os aspectos morfológicos de GBM02.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Câncer de SNC e Glioblastoma

O câncer é uma doença que as células anormais se dividem de maneira descontrolada e atualmente é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (Jain *et al.*, 2019). Estima-se que houve 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes em 2022 (Bray *et al.*, 2024). Presume-se que cerca de 1 em cada 5 pessoas desenvolverá câncer durante a vida; cerca de 1 em cada 9 homens e 1 em cada 12 mulheres morrerão da doença (Bray *et al.*, 2024).

Recentemente foi publicada as estatísticas globais de câncer para o ano de 2022 com base em estimativas atualizadas da *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Segundo esta publicação, ocorrida em fevereiro do corrente ano, os cânceres de SNC ocuparam a 19ª colocação, no mundo, em termos de incidência (Figura 1), com 321.731 novos casos ocorridos no ano de 2022 (Ferlay *et al.*, 2024).

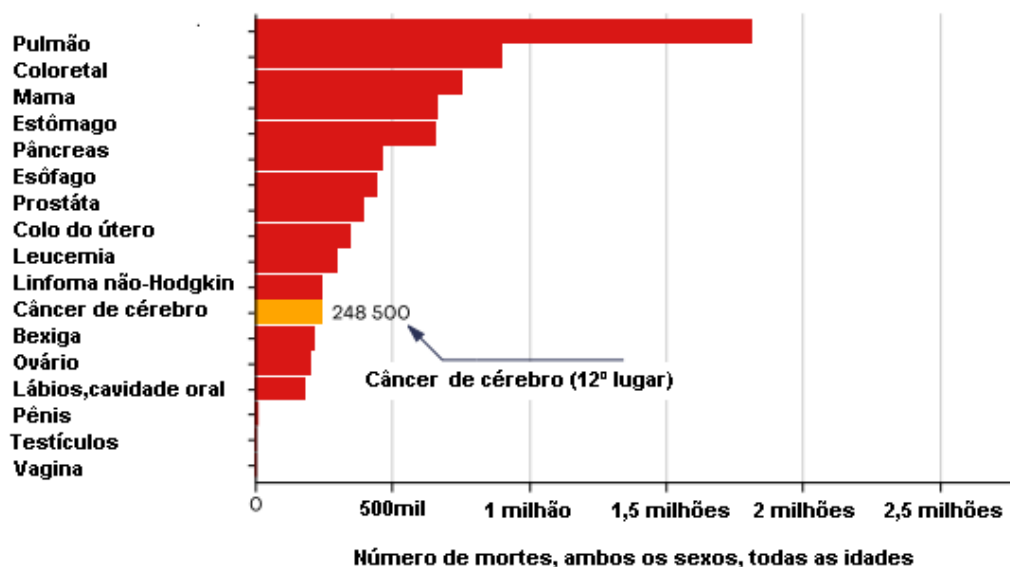


Fonte: Adaptado de Ferlay *et al.*, 2024.

Em relação à mortalidade houve 248.500 mortes (Figura 2) no mesmo ano (Ferlay *et al.*, 2024) Esses dados evidenciam a agressividade das neoplasias de SNC,

que apesar de várias melhorias na terapia nas últimas décadas, permanecem com o mau prognóstico geral (Pepper; Stummer; Eich, 2022). Na tabela 1, podemos verificar a incidência e mortalidade mundial e suas respectivas colocações, por tipo de cancer, em 2022 (Ferlay *et al.*, 2024).

Figura 2 – Mortalidade mundial por tipo câncer em 2022.



Fonte: Adaptado de Ferlay *et al.*, 2024.

Tabela 1 – Incidência e mortalidade por tipo de câncer em 2022.

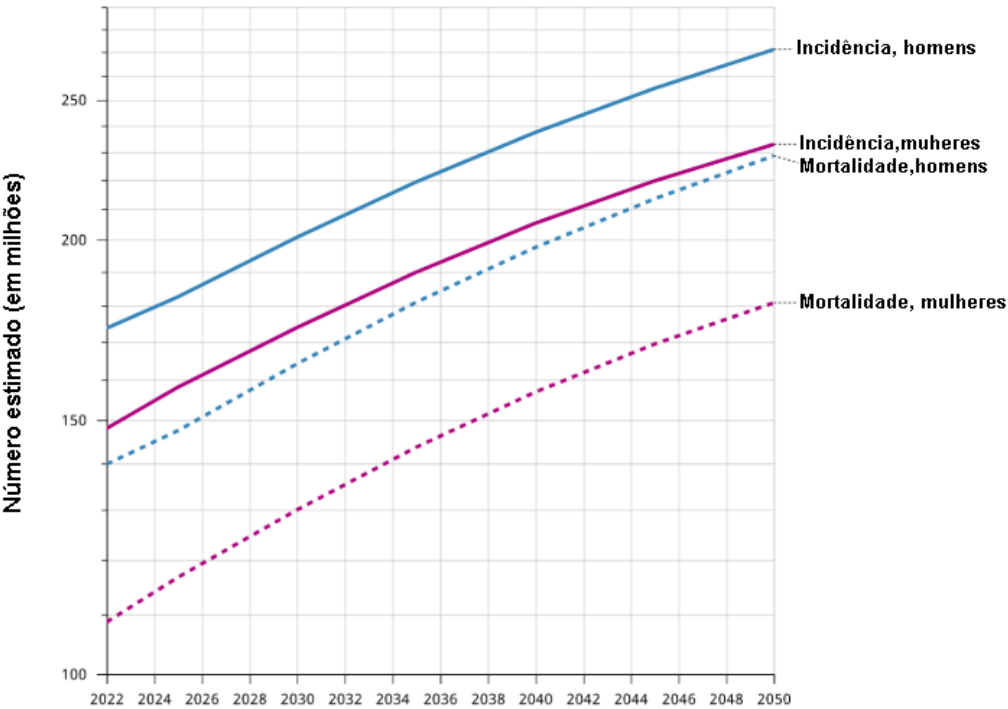
Câncer	Novos casos			Mortes		
	Casos	Colocação	(%)	Casos	Colocação	(%)
Pulmão	2.480.301	1	12.4	1.817.469	1	18.7
Mama	2.308.987	2	11.6	666.103	4	6.8
Colorretal	1.926.118	3	9.6	904.019	2	9.3
Próstata	1.466.680	4	7.3	397.430	8	4.1
Estômago	968.350	5	4.9	660.175	5	6.8
Fígado	865.269	6	4.3	758.725	3	7.8
Tireoide	821.173	7	4.1	47.507	24	0.49
Endométrio	661.021	8	3.3	348.874	9	3.6
Bexiga	613.791	9	3.1	220.596	13	2.3
Linfoma não hodgkin	553.010	10	2.8	250.679	11	2.6
Esôfago	510.716	11	2.6	445.391	7	4.6
Pâncreas	510.566	12	2.6	467.409	6	4.8
Leucemia	486.777	13	2.4	305.405	10	3.1
Rim	434.419	14	2.2	155.953	16	1.6
Útero	420.242	15	2.1	97.723	19	1.0
Lábios, cavidade oral	389.485	16	2.0	188.438	15	1.9
Melanoma	331.647	17	1.7	58.667	22	0.60

Ovário	324.398	18	1.6	206.956	14	2.1
Câncer de cérebro	321.731	19	1.6	248.500	12	2.6

Fonte: Adaptado de Ferlay et al., 2024.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a expectativa é que em 2050 haverá 175 mil novos casos de tumores do SNC no gênero masculino, e cerca de 150 mil novos casos no sexo feminino. Assim como aumentará o número de mortes em torno de 140 mil para homens e 100 mil para mulheres (Figura 3) (OMS, 2024).

Figura 3 – Estimativa de câncer de cérebro de 2022 a 2050, por gênero.



Fonte: Adaptado de OMS, 2024

Quando comparamos a situação do Brasil em relação ao mundo nos quesitos incidência e mortalidade dos cânceres de SNC a situação é bem preocupante, pois os cânceres que acometem o SNC ocupam o 12º lugar em incidência (19º no mundo) e 8º lugar em mortalidade (12º no mundo) na população brasileira (Tabela 2) (Ferlay, et.al, 2024).

Tabela 2 – Incidência, mortalidade e prevalência de câncer no Brasil em 2020.

Câncer	Novos casos			Mortes		
	Casos	Colocação	(%)	Casos	Colocação	(%)
Próstata	102.519	1	16.3	19.958	4	1.1

Mama	94.728	2	15.1	22.189	3	1.5
Colorretal	60.118	3	9.6	28.884	2	0.99
Pulmão	44.213	4	7.0	38.292	1	1.5
Tireóide	31.385	5	5.0	1.103	23	0.04
Estômago	23.021	6	3.7	18.138	5	0.66
Endométrio	18.715	7	3.0	9.905	10	0.69
Bexiga	17.028	8	2.7	6.146	12	0.17
Pâncreas	14.670	9	2.3	14.294	6	0.52
Fígado	13.599	10	2.2	13.041	7	0.50
Útero	12.616	11	2.0	3.333	20	0.24
Câncer de cérebro	12.253	12	2.0	10.998	8	0.43
Leucemia	11.859	13	1.9	8.790	11	0.29

Fonte: Adaptado de FERLAY et al., 2024.

A grande maioria dos casos de GBM surge esporadicamente e o tumor é encontrado em todas as faixas etárias, porém ocorre mais frequentemente durante a segunda metade da vida, no sexo masculino (Delavar *et al.*, 2022). Aproximadamente 49% dos tumores cerebrais malignos são glioblastomas e 30% são gliomas de baixo grau com infiltração difusa (Schaff; Mellinghoff, 2023). Outros tumores cerebrais malignos incluem linfoma primário do SNC (7%) e formas malignas de ependimomas (3%) e meningiomas (2%) (Schaff; Mellinghoff, 2023). Os sintomas de tumores cerebrais malignos incluem dor de cabeça (50%), convulsões (20% - 50%), comprometimento neurocognitivo (30% - 40%) e déficits neurológicos (10% - 40%) focais (Korbecki *et al.*, 2022; Schaff; Mellinghoff, 2023).

O glioblastoma (GBM) tem prognóstico desfavorável e protocolos de tratamento ineficazes, com sobrevida média dos pacientes de aproximadamente 15 meses (Korbecki *et al.*, 2022). As células-tronco cancerígenas (CSCs) estão associadas a resistência do tumor ao tratamento (Bryukhovetskiy, 2022). Atualmente, não existem medicamentos ou tecnologias que tenham a capacidade de erradicar completamente as CSCs (Bryukhovetskiy, 2022; Omuro; DeAngelis, 2013). Embora as estatísticas de sobrevivência sejam bem descritas ao nível da população, continua a ser um desafio prever o prognóstico de um paciente individual, que no geral permanece ruim (Pepper; Stummer; Eich, 2022; Tewarie *et al.*, 2021).

À medida que a prevalência do câncer aumenta, novas terapias anticancerígenas são urgentemente necessárias, e a abordagem de quimioprevenção utilizando produtos naturais está ganhando a atenção da investigação de novos fármacos (Ansor *et al.*, 2023).

3.1.1 Classificação de tumores cerebrais

Os gliomas podem ser descritos como circunscritos ou difusos. Os circunscritos possuem margens bem definidas e, em sua maioria são benignos. Os astrocitomas difusos representam um espectro da mesma doença altamente infiltrante, em que graus mais baixos evoluem para lesões de graus mais altos. Eles podem ser caracterizados com base no status de mutação da isocitrato desidrogenase (IDH) e da histona 3 (H3) (L. Castro, 2024).

Gliomas astrocíticos difusos com IDH-selvagem e ao menos uma das seguintes características histológicas e moleculares são definidos como GBM: proliferação microvascular, ou necrose, ou mutação do promotor da telomerase reverse transcriptase (TERT), ou amplificação do gene EGFR (*epidermal growth factor receptor*), ou ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10 (Fernandes et al., 2023)

O GBM é a neoplasia maligna primária do SNC classificada como de alto grau, mais comum e agressivo da linhagem astrocítica (Schaff; Mellinghoff, 2023). É um tumor caracterizado por ser indiferenciado, infiltrante, de rápido desenvolvimento e pela presença de proliferação microvascular e de necrose, esta última o diferencia histologicamente dos gliomas de baixo grau (Carvalho Heemann; Carlos; Heemann, 2018).

Recentemente, em 2021, a OMS publicou uma atualização do padrão internacional para classificação de tumores cerebrais e da medula espinhal, mantendo abordagens estabelecidas em versões anteriores para o diagnóstico de tumores, como histologia e imuno-histoquímica (Louis *et al.*, 2021). Novos tipos e subtipos de tumores foram introduzidos, por meio de análises de sequenciamento em larga escala, os tumores de GBM foram classificados em três subtipos principais: proneural, clássico e mesenquimal (Louis *et al.*, 2021).

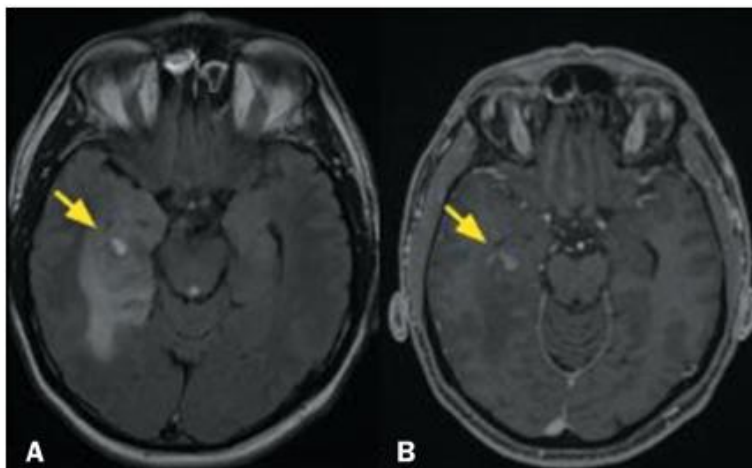
A recomendação anterior, de 2016, já havia incorporado marcadores moleculares de alguns tumores do SNC, o que foi ampliado na nova classificação de 2021, com novos biomarcadores (Fernandes *et al.*, 2023; Louis *et al.*, 2021). As principais mudanças de 2021 foram: divisão entre gliomas dos tipos adulto e infantil, a combinação histológica e molecular na classificação das neoplasias gliais. O reconhecimento de novas entidades neoplásicas e a revisão da nomenclatura com abolição de termos de graduação como anaplásico (Louis *et al.*, 2021).

Em adultos e crianças é esperado que ocorra o tipo de glioma correspondente à faixa etária, já que o tipo adulto raramente acomete crianças e vice-versa. É importante destacar que houve a revogação do uso dos números romanos na graduação histológica dos tumores, agora substituídos por números arábicos, com o objetivo de evitar confusões, por exemplo, entre II e III (Fernandes *et al.*, 2023).

A atual classificação diferencia claramente o glioma difuso IDH tipo selvagem do glioma difuso IDH mutado como uma entidade clínica e genética diferente com pior prognóstico. Embora a OMS tenha continuado a relatar o grau com base em características morfológicas, novos critérios moleculares também são usados na formação de um diagnóstico integrado. Gliomas difusos de tipo IDH selvagem que exibem características histológicas de grau 2 ou 3, mas abrigam alterações moleculares específicas (amplificação de EGFR, assinatura citogenética +7/-10 ou mutação do promotor TERT) são agora classificados como glioblastoma, tipo IDH selvagem, grau 4 da OMS. Para astrocitoma difuso IDH mutado, o grau 4 é estabelecido com base em critérios morfológicos (proliferação microvascular e/ou necrose) ou deleção homozigótica CDKN2A/B, e esses tumores são agora chamados de “astrocitoma, IDH mutado, grau 4 (Halasz *et. al* 2022).

É possível determinar o diagnóstico de GBM apenas com marcadores moleculares (mutação do promotor da TERT, amplificação do gene EGFR, ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10) mesmo sem achados histológicos de alto grau (necrose e proliferação microvascular), considerado assim glioblastoma molecularmente definido (Figura 4) (Fernandes *et al.*, 2023).

Figura 4 – RM mostra GBM em paciente masculino, 53 anos de idade.



Fonte: FERNANDES *et al.*, 2023.

A grande maioria dos glioblastomas são do tipo IDH (isocitrato desidrogenase) selvagem. Um resultado mais favorável parece estar associado a uma idade mais jovem e a mutações pontuais específicas dos genes que codificam a IDH 1 ou 2. Alterações moleculares típicas no GBM incluem mutações em genes que regulam a sinalização do receptor tirosina quinase, p53 e proteína retinoblastoma (Ramos, et al., 2024).

Mutações nos genes que codificam as enzimas metabólicas IDH1 e IDH2 foram identificadas nos gliomas e incorporadas a classificação de tumores do SNC da OMS, demonstrando o prognóstico clínico dessas mutações e seu impacto na sobrevida (Ramos, et al. 2024).

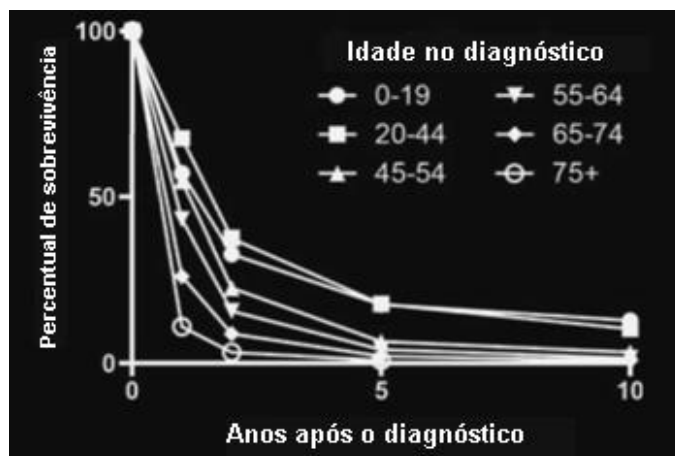
Os GBMs são então divididos, de acordo com a OMS, em 2 categorias diferentes: GBM IDH-selvagem e GBM IDH-mutante. O GBM IDH-selvagem representa 90% dos casos de GBM (Alves, 2022). Os astrocitomas difusos IDH-mutante apresentam um prognóstico mais favorável em comparação com os IDH-selvagem (Gritsch et al., 2022) impactando o prognóstico clínico e a sobrevida do paciente (Ramos, 2024).

As mutações na IDH são as primeiras a aparecer no processo de formação do tumor, onde têm um papel fundamental e são considerados marcadores confiáveis e objetivos para o diagnóstico e avaliação do prognóstico do GBM. A detecção destas mutações é possível usando técnicas, por exemplo, de imunohistoquímica, a partir do tecido tumoral recolhido durante a biópsia (Alves, 2022).

3.1.2 Incidência e sobrevivência

A incidência anual de GBM é de 3,1 por 100.000 e é baixa quando comparamos com tumores provenientes de outros órgãos, como a mama (171,20 por 100.000) ou a próstata (201,40 por 100.000). É uma doença responsável por 45,6% dos tumores cerebrais malignos primários (Barati, 2023). Quando ajustamos a incidência anual de glioblastoma à idade há uma diminuição em crianças (0,15 por 100.000) e um aumento importante em pacientes idosos (15,03 por 100.000), com idade entre 75 e 84 anos (Wirsching; Galanis; Weller, 2016). A idade mediana no momento do diagnóstico é de 64 anos e as taxas de sobrevivência diminuem com a idade (Figura 5).

Figura 5 - Percentual de sobrevivência de pacientes de glioblastoma por grupos de idade.



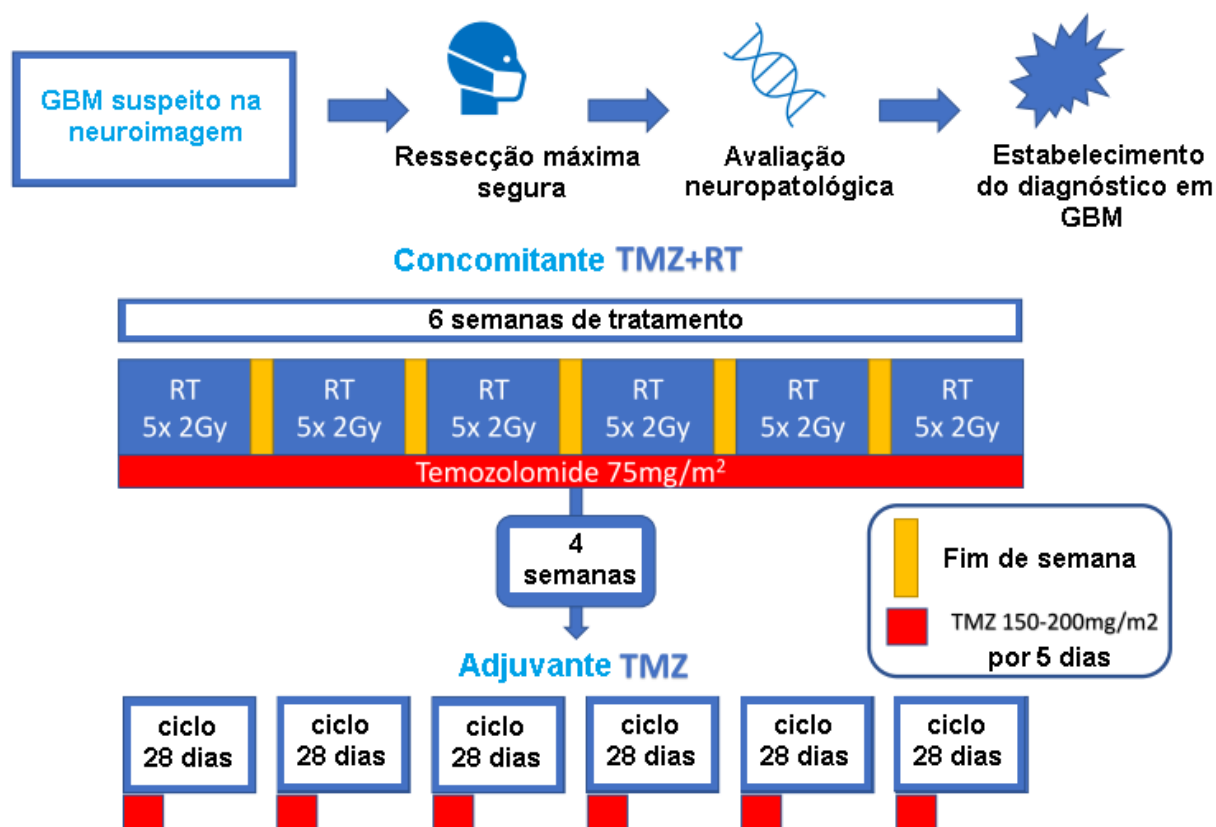
Fonte: Adaptado de WIRSCHING; WELLER, 2016.

Aproximadamente um terço das crianças e adolescentes com glioblastoma sobrevivem por dois anos, em oposição a apenas 3,3% dos pacientes com 75 anos ou mais. Apesar do melhor prognóstico dos pacientes mais jovens com glioblastoma, não existem terapias curativas para pacientes idosos ou jovens. Pacientes com idade entre 65 e 70 anos ou mais estão sub-representados ou até mesmo excluídos da maioria dos ensaios clínicos em pacientes com glioblastoma devido ao seu prognóstico particularmente ruim e com o abandono da terapia de longa duração, devido ao comprometimento geral da saúde (Wirsching; Weller, 2016).

3.1.3 Tratamentos para o glioblastoma

Atualmente o tratamento para gliomas segue o protocolo Stupp (Figura 6), consistindo primeiramente em cirurgia (Silva, *et al* 2024). O pós-operatório é baseado em RT, na dose de 60 Gy em 30 frações, administrada durante 6 semanas: 2 Gy por dia, 5 dias por semana (Batistella et al., 2021). Concomitantemente, o agente alquilante citostático TMZ é administrado por via oral, na dose de 75 mg/m² por dia durante o período da RT (Batistella et al., 2021). A RT é seguida de TMZ na dose de 150-200 mg/m² por cinco dias, a cada 28 dias, durante seis meses (Batistella et al., 2021). A TMZ é facilmente absorvida por via oral, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e é mais bem tolerada do que outros compostos do grupo dos triazenos, como mitozolomida e dacarbazina (Batistella et al., 2021).

Figura 6 – Fluxograma do Protocolo de Stupp



Fonte: Adaptado de Batistella et al., 2021.

A TMZ é um pró-fármaco derivado da imidazotetrazona que, ao ser metabolizada, gera o metabólito 5-[3-metiltriazeno-1-il]imidazol-4-carboxamida (MTIC), responsável pelo seu efeito tóxico, capaz de formar o íon metildiazônio, que metila DNA nas posições N7 da guanina e O6 da metilguanina. Dependendo da deficiência de reparo e da magnitude do dano, pode levar à morte celular nas fases G2/M, desempenhando atividade antitumoral em diversos tipos de câncer (Batistella *et al.*, 2021; Korbecki *et al.*, 2022; Soldatelli *et al.*, 2022). Os efeitos colaterais mais comuns após o tratamento com TMZ, são náusea (22,6%) e vômito (11,4%), geralmente tratados com antieméticos. Leucopenia e trombocitopenia são efeitos mais raros (2%) (CONITEC, 2014). A metilação do promotor O-6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) tem valor prognóstico e também preditivo, pois os pacientes com metilação do promotor MGMT sobrevivem mais e têm melhores respostas ao agente quimioterápico alquilante TMZ (Herrlinger, 2020).

A metilação do promotor do gene que codifica a proteína de reparo do DNA, MGMT, prevê o benefício da quimioterapia alquilante com TMZ e orienta a escolha do tratamento de primeira linha em pacientes idosos (Wirsching; Galanis; Weller, 2016). Os desenvolvimentos atuais concentram-se no direcionamento das características moleculares que impulsionam o fenótipo maligno, incluindo transdução de sinal alterada e angiogênese e, mais recentemente, várias abordagens de imunoterapia (Wirsching; Galanis; Weller, 2016). Além do TMZ, foram desenvolvidos outros tratamentos para GBM, como o bevacizumabe (liga-se ao VEGF-A e inibe a angiogênese por evitar a interação desse fator aos seus receptores VEGFR1, VEGFR2 e Neuropilin-1 (NP-1)/NP-2 na superfície das células endoteliais) onde seu uso está associado a redução de edema cerebral e alívio de sintomas, melhorando a qualidade de vida e reduzindo o uso de corticosteroides (Ramos et al, 2024). Outros inibidores da angiogênese desenvolvidos como o cediranibe (inibidor competitivo de ATP contra VEGFR2 com atividade adicional contra PDGFR β e c-Kit) e sunitinibe (inibidor do VEGFR e PDGFR α e β) porém, apesar de induzirem redução da angiogênese, não apresentaram benefício acerca da sobrevida global ou retardo da progressão tumoral (Ramos et al, 2024).

A resistência ao TMZ tornou-se um importante obstáculo na melhoria do prognóstico dos pacientes com GBM. Apesar de possuir um forte efeito antitumoral e efeitos colaterais limitados, essa resistência se deve a tumorigênese recorrente em virtude da rápida adaptação das células de GBM à toxicidade da quimioterapia (Zhao et al., 2023).

Recentemente, há a recomendação de RT de baixa radiação, utilizando 40Gy/15 frações de 2,67Gy em três semanas em vez de 60Gy em seis semanas, além do uso de TMZ ou RT isoladamente, principalmente para idosos e pacientes com baixa responsividade ao tratamento. A quimio-radioterapia deve ser acompanhada por exames de sangue regulares e muita atenção aos efeitos colaterais e toxicidades, bem como levar em consideração o promotor MGMT e o perfil de mutação IDH do tumor (Batistella et al., 2021).

O microambiente tumoral desempenha um papel crucial na determinação da resposta ao tratamento. Isso envolve uma série de mudanças na organização espacial e na composição da matriz extracelular. No entanto, avaliar essas alterações simultaneamente é um desafio do ponto de vista espacial, devido às limitações atuais e à extensão da heterogeneidade intratumoral (WATSON et al., 2024).

Muitos estudos estão em andamento com o objetivo de investigar novas possibilidades de tratamento para o GBM (Herrlinger, 2020; Silva *et al.*, 2021). Esta problemática tem desafiado pesquisadores que investigam plantas ou extratos vegetais como uma cura promissora para o câncer (Jain *et al.*, 2019).

3.1.4 – Plantas do bioma brasileiro utilizadas

Cocos nucifera

É uma planta do tipo palmeira membro da família *Arecaceae*, e seu fruto é chamado pelo nome popular de “coco” amplamente cultivado em regiões tropicais em todo o mundo. Diferentes estruturas desta palmeira são exploradas há milênios, onde o elemento mais valioso é o fruto. Esta palmeira é fonte de componentes comestíveis, como água de coco, óleo de coco virgem, copra e leite de coco, bem como fibra natural e carvão ativado (Ignácio *et al.*, 2021). Existem numerosos compostos provenientes da palmeira *C. nucifera* que possuem diversos fitoconstituintes bioativos como flavonóides, alcalóides, fenóis, esteróides, taninos e saponinas que tem uma gama de qualidades farmacológicas incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatória, antiobesidade, antidiabética, anticancerígena, anti-helmíntica, anti-inflamatória, antiartrítica e antibacteriana (Sreekala *et al.*, 2024, Rani *et al.* 2024).

Dipteryx alata

O baru (*Dipteryx alata*), pertencente a família *Fabaceae*, é uma planta nativa da Bolívia, Paraguai, Peru e Brasil que produz amêndoas comestíveis que podem ser consumidas cruas, torradas ou utilizadas como farinha (Campos, *et al.*, 2024, Dos Santos, *et al.*, 2024). É uma fruta nativa do bioma Cerrado, amplamente explorada e exportada (Nunes, 2024). O baru (casca, caule, folhas, frutos e sementes) é usado na alimentação humana, como fontes de renda extrativistas, na recuperação florestal e na medicina (Dos Santos, *et al.*, 2024). A amêndoa e casca são as partes mais comumente usadas na medicina tradicional para várias doenças (Dos Santos, *et al.*, 2024). A maioria de seus compostos químicos é classificada como compostos fenólicos, principalmente flavonóides e terpenos (Nunes, 2024, Dos Santos, *et al.*,

2024). Os efeitos biológicos relatados do baru são: antioxidantes, , cardiovasculares, na atividade antiofídica, no sobrepeso e obesidade, na regulação gastrointestinal, na atividade antiproliferativa, na atividade antimicrobiana e leishmanicida, no potencial de cicatrização de feridas, na atividade anti-inflamatória, na memória e no comportamento ansiolítico (Dos Santos, et al, 2024).

Elaeis guineenses

O dendezeiro pertence à família *Arecaceae*, compartilhando sua linhagem botânica com os coqueiros e tamareiras, e possui importância econômica significativa, sendo amplamente estudada e explorada comercialmente (Alhaji et al, 2024). Dos frutos do dendezeiro podem ser extraídos dois tipos de óleo: o óleo da polpa conhecido como azeite de dendê e o óleo de amêndoa conhecido como óleo de palmiste (Embrapa,1995).

O azeite de dendê é obtido da polpa do fruto do dendezeiro, sendo muito utilizado na culinária baiana, em indústrias alimentícias, cosméticas e de biocombustíveis. Este azeite, além das propriedades nutritivas, por ser rico em carotenóides, também é fonte de vitamina A e vitamina E (tocoferóis e tocotrienóis) que são antioxidantes e possui ainda alto teor de ácidos graxos saturados e insaturados (Dos santos souza, et al, 2023).

Os resíduos de dendê têm sido amplamente processados em fertilizantes orgânicos e rações animais. Esta planta tem o potencial de ser usada como uma fonte de matéria-prima para a medicina tradicional (Faramayuda, et al, 2024). As atividades anti-inflamatória, antioxidante, antiparasitária e anti-hiperlipidêmica foram relatadas na literatura (Faramayuda, et al, 2024, Uwamusi, et al, 2024, Ouattara, et al, 2024, Fitri, et al, 2024).

Eucalyptus

O gênero *Eucalyptus*, pertence à família *Myrtaceae*, é originário da Austrália e estima-se que seu plantio gire em torno de 20 milhões de hectares estejam plantados e distribuídos em zonas tropicais, subtropicais e temperadas ao redor do mundo. (Da Silva et al., 2024). Espécies de eucalipto (*E. camaldulensis*, *E. globulus*) são famosas por suas aplicações terapêuticas, pois é frequentemente utilizado como expectorante

para aliviar sintomas associados a condições respiratórias, como bronquite e asma (Shiekh et al, 2024). Os compostos químicos conhecidos são fenólicos, flavonóides e alcalóides (Hamad, et al, 2024).

O principal componente do óleo, 1,8-cineol (eucaliptol), é reconhecido por suas propriedades anti-inflamatórias e é utilizado em enxaguatórios bucais e formulações tópicas para alívio da dor (Shiekh et al, 2024). Além disso, estas espécies exibem propriedades antiinflamatórias, antioxidantes, antifúngicas, antibacterianas, aumentando sua utilidade no tratamento de infecções (Singh, et al,2024, Shiekh et al, 2024, Cadena-Cadena, et al,2024, Elangovan, et al, 2024, Martins , et al,2024).

Pennisetum purpureum

Pennisetum purpureum, comumente conhecido como capim-elefante, pertence à família Poaceae, é encontrado predominantemente em pastagens tropicais africanas e continua presente em regiões tropicais e subtropicais (Thaisungnoen et al,2024, Budiyanto et al, 2024). Essas espécies de gramíneas são caracterizadas por caules perenes robustos que requerem poucos nutrientes para seu crescimento e crescem até 3 metros de altura, com o maior rendimento de biomassa entre outras plantas herbáceas e são empregadas como forragem para gado e para tratar infecções devido suas propriedades antimicrobianas (Budiyanto et al, 2024).

As folhas de *Pennisetum purpureum* contêm alcalóides, flavonóides, glicosídeos, saponina, esteróides, taninos e terpenóides que sustentam sua capacidade como antioxidante, antibacteriana, antidiabéticas e antimutagênica (Budiyanto et al, 2024, Yadav et al., 2024, Thaisungnoen et al,2024).

Saccharum

Saccharum pertence à família Poaceae e é conhecida como cana-de-açúcar (Hassan,et al. 2024). É uma grama perene que pode crescer até 4 metros de altura e está presente em regiões tropicais do mundo, como a Austrália tropical e as nações tropicais da Ásia, África e América (Hassan,et al. 2024, Kumar et al., 2024). Quinonas, terpenos, alcalóides, compostos fenólicos, cumarinas, saponinas, taninos, esteróides, proteínas e carboidratos estão entre os fitoconstituintes presentes nas folhas (Hassan,et al. 2024).

A cana-de-açúcar tem um uso histórico no tratamento de várias condições, incluindo icterícia, hemorragia, distúrbios urinários, distúrbios gastrointestinais e doenças oculares e é reconhecida por suas propriedades cardiotônicas, diuréticas e laxativas, além de exibir atividades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antiulcerativas e antioxidantes (Kumar et al., 2024).

Cenchrus purpureus

É uma espécie de grama, membro da família Poaceae, que se originou na África subsaariana e agora é amplamente cultivada em regiões tropicais e subtropicais do mundo (Demisse, et al., 2024, Aleme, et al., 2024)

Embora haja poucas pesquisas sobre sua eficácia como planta medicinal no tratamento de várias doenças, há relatos de que as infusões de brotos e colmos têm propriedades diuréticas (Ojo, et al., 2024). Sua composição fitoquímica também revelou uma maior proporção de terpenóides, alcalóides, glicosídeos cianogênicos, flavonóides, saponinas e taninos (Rahman, et al. 2023, Ojo, et al., 2024). *C. purpureus* foi relatado como um poderoso antioxidante e agente hipoglicemiante (Rahman, et al. 2023, Ojo, et al., 2024).

3.2 Extrato pirolenhoso

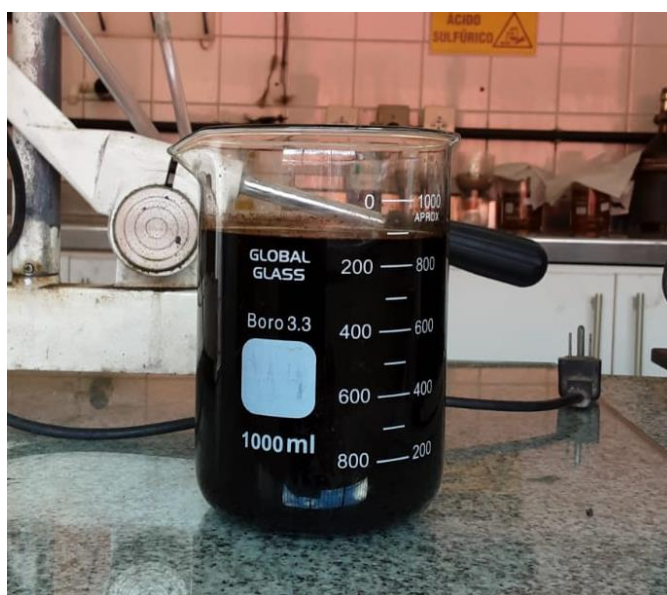
Devido a expansão contínua da população mundial e o desenvolvimento das condições de alterações climáticas, é cada vez mais urgente desenvolver e implementar métodos sustentáveis de produção de biomassa para permitir o estabelecimento de uma bioeconomia próspera e sustentável. As tecnologias verdes, incluindo os biocombustíveis e os bioprodutos, estão entre as estratégias mais eficazes para diminuir as emissões de gases com efeito estufa e o aquecimento global, ao mesmo tempo que satisfazem as necessidades energéticas da humanidade (Alves e Silva et al., 2024; Antar et al., 2021)

A biomassa é uma fonte de carbono renovável, de baixo custo, prontamente disponível, amplamente distribuída e ecologicamente correta (Wang et al., 2018). Atualmente, é a forma mais difundida de energia renovável e a sua exploração está

aumentando devido às preocupações com o aquecimento global e os seus impactos negativos na saúde humana (Ilham, 2021; Tursi, 2019).

O bio-óleo (Figura 7) é proveniente da biomassa, ou seja, substâncias de origem orgânica (vegetal, animal etc.). A principal transformação da biomassa, a pirólise, é uma metodologia bastante difundida para obtenção de compostos químicos, que consiste na degradação térmica da biomassa na ausência de oxigênio. A pirólise leva à obtenção de três produtos principais uma fração sólida de carvão residual (char) e cinzas (sólido); uma fração volátil composta por gases e substâncias orgânicas de baixo peso molecular; e uma fração líquida, constituída por água condensada durante o processo e uma fase orgânica semivolátil denominada bio-óleo (Balat, 2008; Devi; Rawat, 2021; Migliorini *et al.*, 2013; Pighinelle, 2014).

Figura 7 – Obtenção do Bio-óleo



Fonte: Autora, 2024

O bio-óleo possui um teor elevado de oxigênio (35-40%), água (15-30%) e acidez (pH ~ 2,5), e é solúvel em solventes polares, além de ser instável, podendo sofrer polimerização e condensação ao longo do tempo. Essas reações são favorecidas com o aumento de temperatura e na presença de ar e luz, resultando em um aumento de viscosidade e separação (Figura 8) de fases (Anthony V. Bridgwater, 2004).

Figura 8 - Bio-óleo em fases: A esquerda o EP (sobrenadante e precipitado) e a direita o bio-óleo.



Fonte: Autora, 2024

O Brasil é o maior produtor mundial de carvão vegetal, utilizado principalmente como fonte de energia e agente redutor de minério de ferro na indústria siderúrgica. Apesar de sua vasta produção, grande parte da produção brasileira de carvão vegetal permanece de baixa tecnologia e ineficiente, com utilização limitada de subprodutos. Para suavizar impactos ambientais, promover uma economia circular e reduzir o desperdício de energia na cadeia produtiva do carvão vegetal, o uso do EP, um subproduto da carbonização da madeira (biomassa), apresenta-se como benéfico já que a utilização do EP leva a uma redução de 6% nas emissões de gases de efeito estufa e a uma redução de 47% no consumo de recursos abióticos (radiação solar, temperatura, sais minerais, oxigênio, água e solo) (Alves e Silva *et al.*, 2024).

O EP ou ácido pirolenhoso é um subproduto da pirólise da biomassa que consiste em uma mistura complexa de substâncias bioativas resultante da condensação da fumaça gerada pela carbonização da biomassa (Almeida *et al.*, 2019). Possui pelo menos 80% de água e contém diversos compostos. É um produto com aplicações em áreas da saúde, química industrial e agricultura (Cândido *et al.*, 2023; Moura *et al.*, 2023). O EP produzido pela pirólise lenta da biomassa vegetal é um líquido marrom amarelado ou marrom escuro com pH ácido e geralmente compreende uma mistura complexa de guaiacóis, catecóis, siringóis, fenóis, vanilinas, furanos, piranos, carboxaldeídos, hidroxiketonas, açúcares, éteres alquilarílicos, derivados nitrogenados, álcoois, ácido acético e outros ácidos carboxílicos. Os

componentes fenólicos, nomeadamente guaiacol, alquil guaiacóis, siringol e alquil siringóis, contribuem para o odor esfumaçado do EP (Mathew; Zakaria, 2015).

A descoberta de novas moléculas com potencial terapêutico e de origem natural continua a ser um dos grandes desafios da pesquisa terapêutica (Moura *et al.*, 2023). As mais diversas aplicações biológicas estão sendo utilizadas para os EPs como: anti-séptico, antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório, cicatrizante de feridas, herbicida, pesticida, intensificador de crescimento de plantas, atividades antitérmicas e anticancerígena (Korkalo *et al.*, 2022; Moura *et al.*, 2023; Pereira *et al.*, 2021; Rabiou *et al.*, 2021; Theapparat *et al.*, 2023).

Diante do potencial biológico dos EPs e o GBM sendo a neoplasia mais grave do SNC, cujos atuais tratamentos possuem baixa eficácia, é imprescindível a busca por novos compostos como opção terapêutica para este câncer. Nesse contexto, os EPs surgem como potenciais alternativas. Portanto, decidiu-se avaliar o possível efeito antitumoral *in vitro* de diferentes EPs frente a células de glioblastoma humano (GBM02).

4 METODOLOGIA

4.1 Revisão sistemática

Para realização da revisão sistemática da literatura foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine/NLM), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Library Online), Web of science, Embase, Scopus and Sci finder. A busca dos artigos foi realizada entre os meses de janeiro e fevereiro de 2024, utilizando os seguintes descritores/termos livres e conector booleano: *cocos nucifera* AND cancer.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos originais com desenho experimental que testaram o potencial antineoplásico de bioprodutos (extratos/isolados compostos) obtidos da planta *cocos nucifera* (com pelo menos um bioproduto ativo), e que estão disponíveis na íntegra, publicado entre os anos de 2000 a 2024 e no idioma inglês. Artigos que não abordaram o enfoque temático desta revisão ou que não seguiram todos os critérios de inclusão foram excluídos. As publicações encontradas durante o processo de busca foram inicialmente avaliadas

quanto ao título e leitura do resumo para verificar a adequação quanto aos critérios de inclusão. Depois de selecionar artigos de todas as bases de dados, foram excluídos artigos repetidos. Por fim, todos os artigos foram lidos por completo e os dados sistematizados.

4.2 Estudo experimental

4.2.1 Caracterização dos EPs

Os extratos pirolenhosos foram obtidos da pirólise das seguintes biomassas: *Cocos nucifera* (seco e mesocarpo), *Dipteryx alata*, *Elaeis guineenses*, *Eucalyptus*, *Pennisetum purpureum*, *Saccharum* e *Cenchrus purpureus* sob diferentes condições de processo em parceria com o Laboratório de Sistemas de Separação e Otimização de Processos (LASSOP), administrado pelo professor Doutor João Inácio Solleti, da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob supervisão do pós-doutor Mozart Daltro. Os extratos pirolenhosos obtidos foram caracterizados pelas técnicas de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e avaliados em ensaios *in vitro* para verificação de possível atividade antitumoral.

Foi realizado a extração líquido-líquido (ELL) (Figura 9) dos principais compostos orgânicos utilizando o método otimizado de SANDES et al., (2021) utilizando o solvente diclorometano P.A. com 99,8% de pureza.

Figura 9 – Etapa de extração líquido-líquido dos principais compostos orgânicos dos EPs.



Fonte: Autora, 2024

Foram adicionados 2mL da fase aquosa do EP em análise e 1mL do solvente em um tubo de ensaio de 10mL. Com o auxílio de uma pipeta a solução foi homogeneizada em um agitador vórtex a 2.800 RPM e aguardou-se a separação das fases por 10 minutos. Posteriormente os EPs foram acondicionados em balões volumétricos (Figura 10) para em seguida serem injetadas o cromatógrafo.

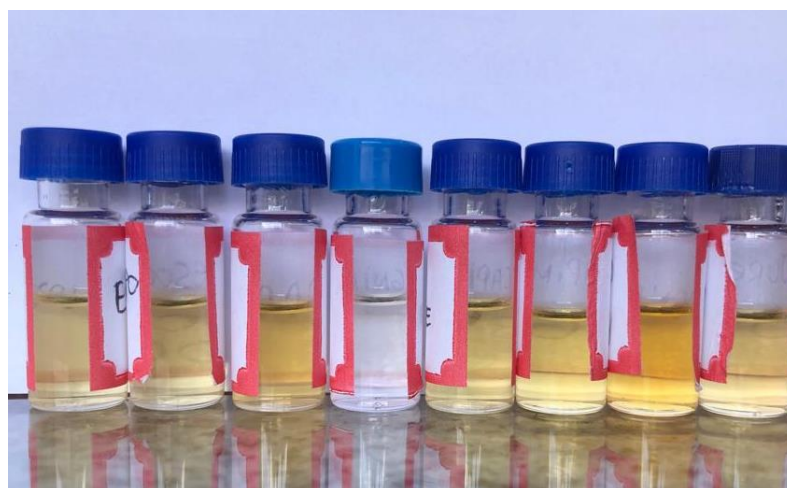
Figura 10 – Extrato pirolenhoso após etapa de extração.



Fonte: Autora, 2024

Após a ELL, as amostras foram preparadas (Figura 11) a uma concentração de 1.000 mg/L e injetadas no cromatógrafo gasoso acoplado a espectrometria de massa para interpretação dos compostos oriundos dos EPs.

Figura 11 – EP preparado para injeção no cromatógrafo



Fonte: Autora, 2024

A caracterização dos EP's após LLE foram realizados por GC/MS, modelo GC/MSQP2010 PLUS, da marca Shimadzu (Figura 12), com uma coluna DB5 (poli-dimetil siloxano com 5% de grupos fenila) com 60 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura (J&W Scientific, Agilent Technologies, EUA).

Figura 12 – Cromatógrafo modelo GC/MSQP2010 PLUS, Shimadzu.



Fonte: Autora, 2024

As condições cromatográficas foram otimizadas a partir da literatura, tendo por base no trabalho de Sandes *et al.*, (2021). Foram injetados 1 µL das amostras no modo *split* no injetor a 280 °C. O programa de temperatura do GC iniciou em 40 °C por 2 min, o forno foi aquecido até 300 °C a uma taxa de 4 °C min⁻¹ permanecendo a essa temperatura por 5 min.

O processamento de dados cromatográficos monodimensionais foi realizado pelo software GCMS-Solution (Shimadzu), e para a comparação dos compostos foi utilizada a biblioteca NIST-08, sendo considerados identificados os compostos com similaridade maior que 80%.

Quadro 1 – Descrição das espécies vegetais utilizadas na produção dos extratos

Nome Científico	Nome Popular	Biomassa Utilizada	T* de Pirólise
<i>Cocos nucifera</i>	Coco (mesocarpo)	Tecido lenhoso	300°C
	Coco (endocarpo)	Tecido lenhoso	300°C
<i>Dipteryx alata</i>	Baru	Tecido lenhoso	300°C
<i>Elaeis guineenses</i>	Dendezeiro	Tecido lenhoso	300°C
<i>Eucalyptus</i>	Eucalipto	Tecido lenhoso	300°C
<i>Saccharum</i>	Lignina (GranBio®)	Tecido lenhoso	300°C

<i>Pennisetum purpureum</i>	Capim King	Tecido Lenhoso	300°C
<i>Cenchrus purpureus</i>	Capim Elefante	Tecido Lenhoso	300°C

Nota: T* - temperatura. Pirólise a 300°C com taxa de aquecimento de 10°C/minuto e tempo de residência de 2 horas.

Fonte: Autora, 2024.

4.2.2 Avaliação do efeito antitumoral dos EPs

Para realização dos ensaios *in vitro* foram utilizadas células de glioblastoma GBM02, cedidas pelo Professor Doutor Vivaldo Moura Neto, do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN-RJ), Rio de Janeiro, Brasil. Essa linhagem de tumor humano foi estabelecida em seu laboratório, no departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), a partir de amostras cirúrgicas, com o consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-RJ), sob o protocolo CEPHUCFF No. 002/01.

As células GBM02 foram cultivadas em meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle/F12 (DMEM/F12), suplementadas com 10% (v/v) de soro fetal bovino, 1% (v/v) de L-glutamina, 1% (v/v) de piruvato e 0,1% (v/v) de penicilina/estreptomicina, e mantidas em estufa a 37°C e atmosfera contendo 5% de CO₂. As células GBM02 foram plaqueadas em placas de 96 poços, na concentração de 6x10³ células a cada 100 µL de DMEM/F12. Após aderidas, as células foram tratadas com extratos pirolenhosos, nas concentrações de 1%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, 0.025% e 0.0125% v/v, e incubadas em estufa à 37°C, em atmosfera umedecida contendo 5% de CO₂, durante o tempo de 48 horas. Após o período de incubação o sobrenadante foi retirado e adicionado a cada poço 50 µL de uma solução de brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio ou MTT (0,5 mg/mL) em meio DMEM/F12. Baseado no princípio do método colorimétrico, o MTT foi metabolizado por enzimas mitocondriais de células viáveis originando cristais roxos de formazan (MOSMANN, 1983). Passadas 2 horas da adição do MTT à placa, os sobrenadantes foram retirados e em seguida adicionados 50 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) em cada poço, com a finalidade de lisar as células viáveis e detectar os cristais de formazan nessas células.

Após 30 minutos, foi realizada a leitura da placa através de um leitor de microplacas na absorbância de 530 nm.

A concentração de cada extrato responsável por inibir 50% da viabilidade de GBM02 (CI₅₀), em 48 horas, foi calculada baseada em uma comparação com o controle DMEM-F12 (controle do meio, cujas células foram consideradas 100% viáveis).

4.2.3 Avaliação do efeito citotóxico dos EPs sobre monócitos e linfócitos

Células mononucleares sanguíneas, monócitos e linfócitos, foram isolados de amostras de sangue periférico de doadores voluntários (CAAE: 67813823.8.0000.5013). Essas células foram cultivadas em meio de cultura Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI-1640) suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino, 1% (v/v) de L-glutamina, 1% (v/v) de piruvato e 1% (v/v) de aminoácido, e mantidas em estufa a 37°C contendo 5% de CO₂.

As amostras de sangue periférico coletadas de doadores voluntários (n=3), foram diluídas em iguais volumes de PBS 0,1 M. Essa solução foi cuidadosamente adicionada a um tubo falcon contendo histopaque[®], na proporção de 2:1 e, posteriormente centrifugada a 2.837 rpm, durante 30 minutos a 26°C. Após a centrifugação, a solução foi separada, em virtude da densidade do histopaque[®], em três diferentes camadas visíveis: uma superior (soro), a intermediária (células mononucleares sanguíneas e histopaque[®]) e uma inferior (hemácias). Em seguida a região intermediária foi cuidadosamente removida e submetida a três centrifugações de 10 minutos cada, a 2.136, 1.638 e 1.337 rpm a 26°C, respectivamente, com a finalidade de se eliminar qualquer vestígio de histopaque[®] e se obter somente monócitos e linfócitos (Ulmer *et al.*, 1984).

Uma vez isolados, monócitos e linfócitos foram cultivados em placas de 96 poços na concentração de 1×10^5 células a cada 50 µL de RPMI-1640. Por serem células não aderentes, e não necessitarem de um tempo para se fixarem ao poço, logo em seguida receberam os tratamentos com as concentrações de 1%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, 0.025% e 0.0125% v/v, e na sequência foram incubadas em estufa à 37°C, em atmosfera umedecida contendo 5% de CO₂, durante o tempo de 48 horas.

Após esse período, foram adicionados 20 µL de MTT (5 mg/mL) em cada poço

das placas, que foram novamente incubadas durante 4 horas em estufa, nas mesmas condições citadas anteriormente. Na sequência, foram adicionados 200 µL de DMSO/poço para solubilizar os cristais de formazan. Após 20 minutos foi realizada a medição das absorvâncias utilizando um leitor de microplacas a 550 nm.

A comparação dos resultados dos grupos tratados com os extratos e o tratado com o controle DMEM-F12 (células foram consideradas 100% viáveis) permitiu a obtenção das concentrações dos extratos que apresentaram 50% de citotoxicidade em monócitos e linfócitos (CC₅₀).

4.2.4 Avaliação da seletividade dos extratos pirolenhosos

Com a finalidade de avaliar se os EPs apresentaram ação mais seletiva para GBM02 do que para células mononucleares sanguíneas, fez-se necessário o cálculo do índice de seletividade de cada extrato, segundo a fórmula:

$$\text{Índice de seletividade (IS)} = \frac{\text{Concentração Citotóxica 50\% (CC}_{50})}{\text{Concentração Inibitória 50\% (CI}_{50})}$$

É importante destacar que quanto maior o valor numérico do IS, mais seletivo para GBM02 é o extrato (Aliabadi *et al.*, 2024; Vilková *et al.*, 2022; Widiandani *et al.*, 2023).

4.2.5 Avaliação do efeito antimigratório dos extratos pirolenhosos

Para a avaliação do efeito antimigratório dos extratos pirolenhosos sobre GBM02 foi realizado o ensaio de *Scratch* (Liang; Park; Guan, 2007). Inicialmente, as células GBM02 foram plaqueadas em placas de 24 poços, na concentração de 10⁵ células em 400 µL de DMEM/F12. Após encontrarem-se aderidas e apresentando uma confluência de cerca de 90 a 95%, foi realizado um risco vertical, com uma ponteira de 200 µL, no centro de cada poço, a fim de estabelecer uma região sem células. Na sequência, o sobrenadante foi retirado para eliminar células em suspensão e em seguida o meio de cultura foi reconstituído nos poços com 400 µL de DMEM/F12. Nesse momento, denominado de T0, foram realizadas microfotografias dos poços individualmente, em um microscópio óptico invertido, no aumento de 4x, marcando o local do poço fotografado.

Em seguida, as células foram tratadas. É válido destacar que, de maneira peculiar, nas soluções dos extratos, foi utilizado meio DMEM/F12 suplementado com 1% (v/v) de L-glu, 1% (v/v) de piruvato e 0,1% (v/v) de penicilina/estreptomicina, sem suplementação com SFB₁ para evitar ou minimizar a proliferação celular, o que geraria um viés para a investigação de um possível efeito antimigratório.

Após a realização dos tratamentos, as placas foram armazenadas em estufa de CO₂, nas mesmas condições já citadas, por 24 horas, uma vez que a ausência do SFB no meio de cultura acarreta morte celular após esse tempo. Transcorrido esse período foi realizada a segunda captura de imagens, nas mesmas áreas fotografadas em T0, utilizando o mesmo microscópio e aumento da leitura anterior, para se verificar qualitativamente a resposta dos tratamentos sobre a migração de células para a região anteriormente vazia.

Na análise quantitativa, a área vazia dos poços em T0 e T24 foi determinada com o auxílio do programa *ImageJ*[®] e a porcentagem de inibição da migração celular nos diferentes grupos de tratamentos foi obtida de maneira indireta, levando-se em consideração as áreas vazias de T0 e T24 utilizando a formula abaixo:

$$\% \text{ de migração de GBM02} = 100 - \frac{\text{Área vazia em T24} \times 100}{\text{Área vazia em T0}}$$

4.2.6 Avaliação do efeito dos EPs sobre a morfologia de GBM02

As células GBM02 foram plaqueadas na concentração de 6×10^3 células a cada 500 µL de DMEM/F12, em placas de 24 poços contendo lamínulas de 13 mm. Uma vez aderidas às lamínulas, realizou-se os tratamentos. Em seguida, as placas foram incubadas em estufa de CO₂, em condições já conhecidas, por 48 horas, mesmo período de tempo dos ensaios de triagem inicial. Após esse período, o sobrenadante foi retirado e as células foram lavadas 3 vezes com PBS 0,1 M e fixadas com metanol durante 2 minutos. Na sequência as células fixadas foram coradas com panótico rápido[®] (triarilmetano a 0,1%, xantenos a 0,1% e solução de tiazinas 0,1%). Ao final da coloração as lamínulas foram lavadas com água destilada, secas durante um *overnight*, e coladas nas lâminas com entelan[®]. As microfotografias representativas do aspecto morfológico de GBM02 após os diferentes tratamentos foram obtidas através de microscópio óptico, nas objetivas de 10x e 40x.

4.2.7 Análise estatística

Todos os resultados foram expressos como a percentagem da média $\pm$ o desvio padrão da média (d.p.), e as diferenças foram analisadas estatisticamente empregando-se a análise de variância ANOVA *one-way* seguido do pós-teste de Dunnett, em que os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Os experimentos de viabilidade celular foram realizados em triplicata, e os ensaios de migração e morfologia foram feitos em duplicata, todos de forma independente. Os dados quantitativos foram analisados com auxílio do programa GraphPad Prism® versão 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego CA, EUA). As imagens de microscopia óptica do ensaio de morfologia, obtidas de dez campos microscópicos aleatórios, e do protocolo do *scratch*, foram analisadas utilizando o software Fiji ImageJ®, versão 2.0.0/2015.

5 PRODUTOS

Produto 1

Cocos nucifera* e câncer: evidências de estudos *in vivo*, *in vitro* e *in silico

Cibelle de M. B. Cavalcante^{1,3}, Márcio Thomaz dos Santos Varjão ^{1,3}, João Kaycke Sarmiento da Silva ^{1,3}, Adriana Ximenes, João Inácio Soletti ^{2,4}, Aline Cavalcanti de Queiroz ^{1,3}, Magna Suzana Alexandre Moreira ^{1,3*}

Afiliação

1 – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas.

2 – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química,
Centro de Tecnologia, Universidade Federal de Alagoas.

3 – Laboratório de Farmacologia e Imunidade,
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde Universidade Federal de Alagoas.

4 – Laboratório de Sistemas de Separação e Otimização de Processos,
Centro de Tecnologia, Universidade Federal de Alagoas.

Autor correspondente*

Email: suzana.magna@gmail.com

Endereço: Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, Alagoas, Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-1994>

RESUMO

Os compostos bioativos provenientes de plantas possuem um papel fundamental na terapia antitumoral, fornecendo novas alternativas para o desenvolvimento de futuros medicamentos. Sendo assim, o isolamento, caracterização e identificação de novos

compostos bioativos para a prevenção e tratamento do câncer continuam a ser um aspecto importante na investigação de produtos naturais. Existem uma infinidade de estudos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, publicados nas últimas décadas, que estabeleceram associações entre o perfil fitoquímico de compostos bioativos e a atividade anticancerígena. Esta revisão aborda os potenciais efeitos anticâncer de compostos bioativos presentes na planta *Cocos nucifera*. Também destaca a necessidade de mais estudos *in vitro*, *in vivo*, *in silico* e ensaios clínicos para desenvolver uma compreensão ampla do potencial que as plantas têm para o desenvolvimento de quimioterápicos.



1 INTRODUÇÃO

O câncer é um grupo de doenças não transmissíveis que representa um importante problema de saúde pública, sendo uma das maiores causas de morte no mundo, e apesar de vários estudos estarem em desenvolvimento, o mecanismo eficaz para o tratamento do câncer ainda não foi totalmente esclarecido (Bray *et al.*, 2024; Ferlay *et al.*, 2019; Gach-Janczak *et al.*, 2024; Khan *et al.*, 2024). Este grupo de doenças tem sido considerado uma problemática do século XX, já que existe um crescente aumento da incidência e na mortalidade, desde o final do século XVIII até os dias atuais (Ferlay *et al.*, 2024; Gach-Janczak *et al.*, 2024). À proporção que a prevalência do câncer aumenta, novas terapias anticancerígenas são urgentemente

necessárias, e a abordagem farmacoterápica utilizando produtos naturais tem ganhado a atenção de novas investigações (Ansor *et al.*, 2023; Ribelles *et al.*, 2024).

Os tratamentos medicamentosos contra o câncer estão em constante evolução devido ao progressivo aumento do número de pesquisas nos últimos anos (Storme, 2024). Os produtos naturais e os seus análogos estruturais têm historicamente dado uma contribuição importante para a farmacoterapia do câncer, oferecendo à comunidade científica a possibilidade de explorar novos compostos naturais contra esse grupo de doenças (Atanasov *et al.*, 2021; Chunarkar-Patil *et al.*, 2024).

Por milhares de anos, a natureza tem sido uma fonte de substâncias médicas, e um número impressionante de remédios contemporâneos foram identificados a partir de origens naturais (Chaachouay; Zidane, 2024). Os compostos que poderiam potencialmente se tornar candidatos a novos medicamentos devem ter a capacidade de inibir a proliferação e/ou induzir apoptose em células cancerígenas sem causar muito dano às células normais (Gach-Janczak *et al.*, 2024).

A busca intensiva por novos medicamentos anticâncer tem focado no isolamento de compostos com propriedades citotóxicas de plantas ou na triagem de milhares de moléculas sintéticas (Gach-Janczak *et al.*, 2024). O paclitaxel, a vincristina e a vinblastina são quimioterápicos de origem natural utilizados para tratamento do câncer de mama, pulmão, ovário e leucemias e destacam a importância de proteger a vasta biodiversidade na Terra, pois outros produtos naturais aguardam para serem descobertos (Chunarkar-Patil *et al.*, 2024; Ferraciolli; Pires, 2024; Gao *et al.*, 2024; Taub *et al.*, 2024).

O coco é uma cultura com usos versáteis, inclusive como bebida refrescante, óleo comestível e nutracêutico (Arhin *et al.*, 2023). O coqueiro é um importante membro da família das palmeiras *Arecaceae*, popularmente conhecida como *Cocos nucifera*, é uma das frutíferas mais cultivadas em todo o mundo que possui múltiplas utilidades, sendo cultivada principalmente por seus valores nutricionais e medicinais, estando presente praticamente em todos os continentes devido a sua adaptabilidade e utilidade, propiciando os mais variados produtos, tanto na sua forma *in natura* quanto industrializada (Lima *et al.*, 2015). Existem vários produtos do coco, como água de coco, copra, óleo de coco, caroço cru, bolo de coco, toddy de coco, casca de coco, produtos à base de madeira, folhas de coco, miolo de coco *etc* (Roopanet *et al.*, 2015). O fruto consiste no epicarpo externo (casca), no mesocarpo (fibras da casca), no

endocarpo interno e no endosperma carnoso comestível (polpa do coco). (DebMandal; Mandal, 2011; Elsbaey *et al.*, 2024)

Esta palmeira origina diversos produtos naturais inclusive por seu valor medicinal, assim como é matriz para o desenvolvimento de produtos industriais (Elsbaey *et al.*, 2024). Os países que cultivam *C. nucifera*, majoritariamente tem como objetivo explorar comercialmente a copra para produção de óleo e coco seco desidratado. (DebMandal; Mandal, 2011; Elsbaey *et al.*, 2024; Lima *et al.*, 2015; Vinod; Rani, 2024). Quando comparados com outros extratos de plantas, os extratos de *C. nucifera* desempenham um papel importante em diversas aplicações biológicas (Lima *et al.*, 2015).

Seus efeitos farmacológicos diferem de acordo com a parte da planta ou fruto utilizado (Roopan, 2016). Todas as partes do fruto do coqueiro podem ser aproveitadas, já que *C. nucifera* é uma planta amplamente dispersa mundialmente que apresenta importantes efeitos farmacológicos com baixa toxicidade (Lima *et al.*, 2015). Estudos anteriores demonstraram atividades antiinflamatórias, antimicrobianas, antioxidante, anti-helmíntica e anticâncer (Balogun *et al.*, 2014; Gatasheh, 2024; Lima *et al.*, 2015; Roopan; Elango, 2015; Sewwandi *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2013; Tayler *et al.*, 2019). Além disso, o uso medicinal de *C. nucifera* tem apelo ambiental, uma vez que esta planta é amplamente utilizada na indústria alimentícia e o uso de partes descartadas reduzirá o desperdício e a poluição (Lima *et al.*, 2015).

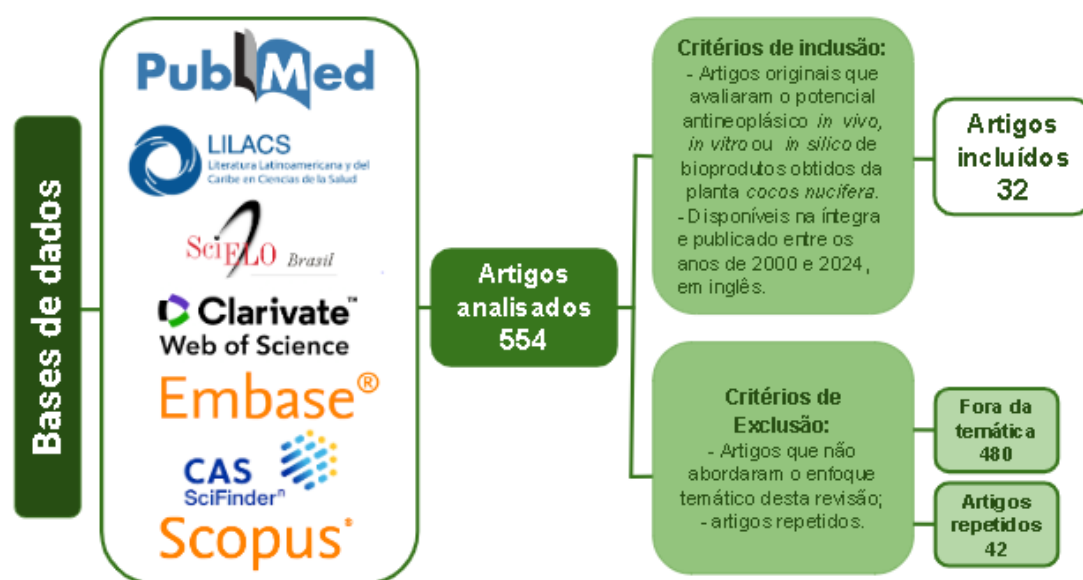
Sendo assim, esta revisão realizou uma pesquisa sobre estudos que avaliaram a atividade antitumoral de *C. nucifera* e seus vários bioprodutos, coletados de diferentes partes da planta, em ensaios *in vivo*, *in vitro* e *in silico* em bases de dados específicas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, na qual foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine/NLM), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Library Online), Web of science, Embase, Scopus and Sci finder. A busca dos artigos foi realizada entre os meses de janeiro e fevereiro de 2024, utilizando os seguintes descritores/termos livres e conector booleano: *cocos nucifera* AND cancer.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos originais com desenho experimental que testaram o potencial antineoplásico de bioprodutos (extratos/isolados compostos) obtidos da planta *C. nucifera*, e que estão disponíveis na íntegra, publicado no período de 2000 a 2024 e no idioma inglês. Artigos que não abordaram o enfoque temático desta revisão ou que não seguiram todos os critérios de inclusão foram excluídos. As publicações encontradas durante o processo de busca foram inicialmente avaliadas quanto ao título e leitura do resumo para verificar a adequação quanto aos critérios de inclusão. Depois de selecionar artigos de todas as bases de dados, foram excluídos os artigos repetidos. Por fim, todos os artigos incluídos foram lidos por completo.

Figura 1. Fluxograma ilustrando o processo de seleção de artigos nas bases de dados



3 RESULTADOS

Durante a obtenção dos artigos, a base de dados PUBMED foi que recuperou o maior número de artigos (Tabela 1), seguido de Sci Finder e Embase, respectivamente. Foram obtidos o total de 554 resultados, onde 480 foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão. Inicialmente, 74 artigos foram selecionados através da busca nas bases de dados. Além disso, houve a exclusão de 42 artigos por repetição e não houve exclusão por dados incompletos ou outros critérios. Sendo assim, foram incluídos 32 estudos.

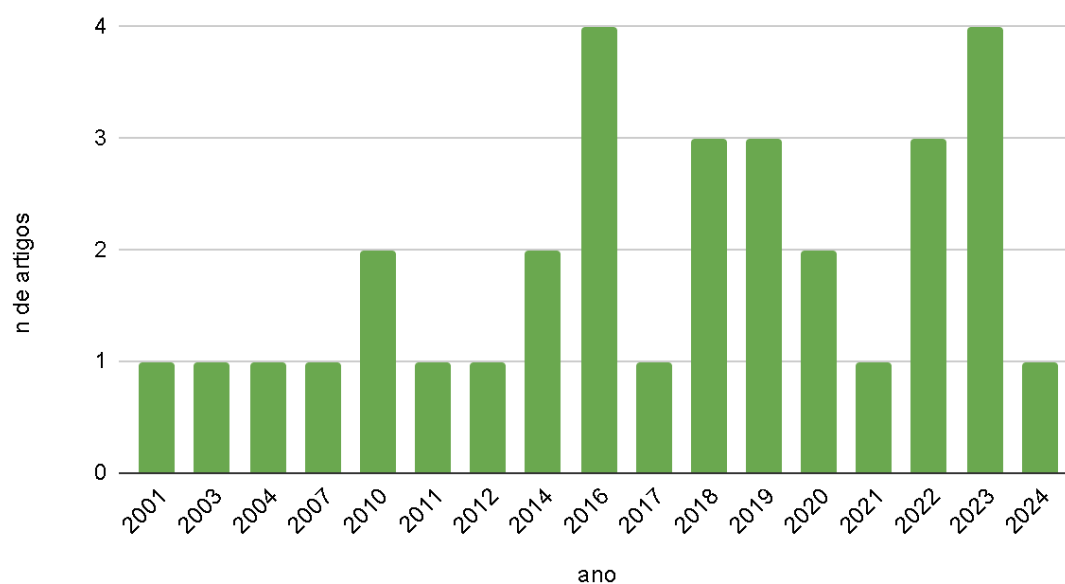
Tabela 1 - Número de artigos encontrados e selecionados na revisão sistemática em diferentes datas bases e seus descritores.

DATABASE	DESCRITORES	ARTIGOS ENCONTRADOS	ARTIGOS SELECIONADOS
Pubmed	cocos nucifera and cancer	161	7
Lilacs		2	2
Scielo		0	0
Web of Science		29	8
Embase		155	18
Scopus		48	12
Sci finder		158	27
total:		554	74
Total de artigos selecionados após a exclusão de duplicatas:32			

O artigo mais antigo foi publicado em 2001 e descreve estudos *in vivo* realizados por Manoj e colaboradores. Nos anos seguintes, houve uma estabilidade no número de publicações anuais, com um crescimento das publicações em 2010 e essa tendência continua crescente até o ano corrente. Sendo assim, a literatura demonstra um maior interesse na pesquisa de *C. nucifera* em relação a atividade antineoplásica conforme podemos observar na Figura 2.

Figura 2 - Distribuição anual das publicações incluídas.

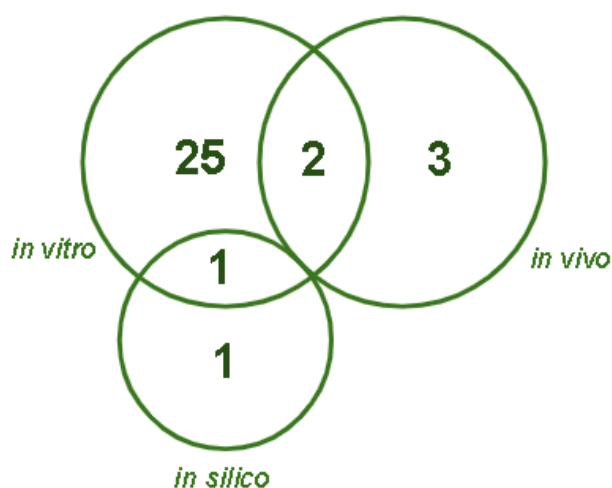
n de artigos versus ano



Fonte: Autora, 2024.

Em relação ao tipo de estudo (Figura 3), 25 artigos (78,12%) realizaram exclusivamente ensaios *in vitro*, em contrapartida 3 (9,37%) realizaram ensaios exclusivamente *in vivo*. Enquanto 2 (6,25%) realizaram ambas as metodologias de análise (*in vitro* e *in vivo*), e somente 1 (3,12%) estudo avaliou as metodologias *in vivo* e *in silico* e apenas 1 *in silico* (3,12%).

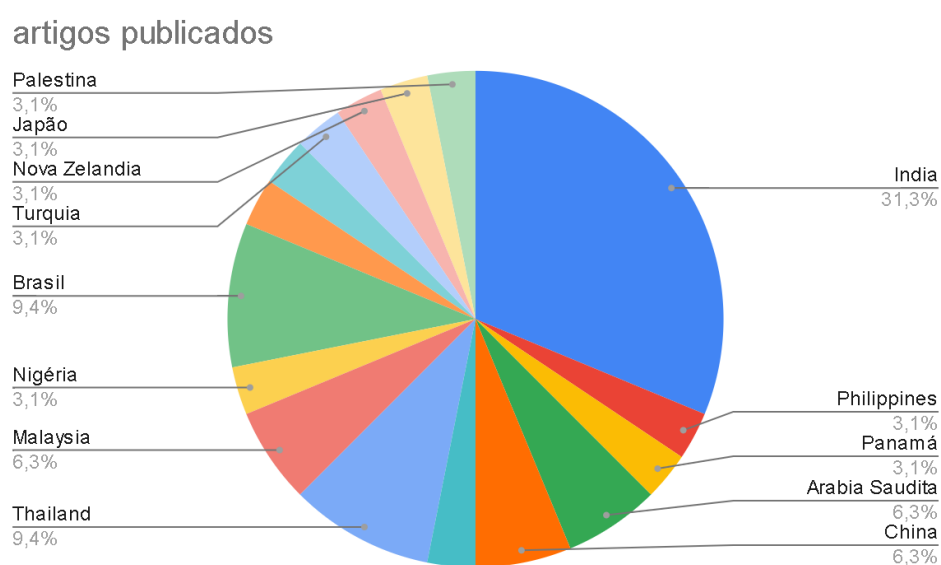
Figura 3 - Diagrama agrupando os estudos por tipo de ensaio *in vivo*, *in vitro* e *in silico*.



Fonte: Autora, 2024.

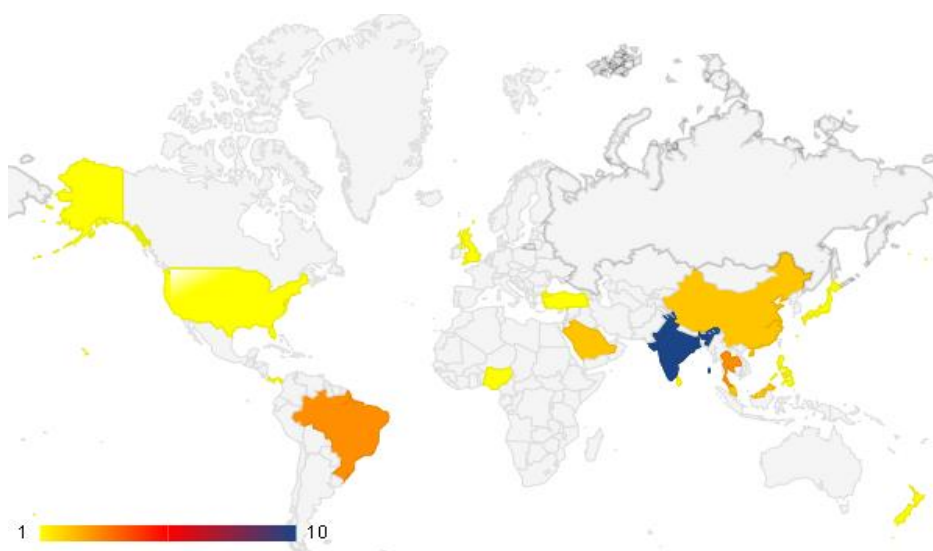
Quando analisados os artigos em relação ao país da publicação, observou-se que os 32 artigos selecionados foram publicados por 16 países diferentes, onde o país que mais realizou publicações foi a Índia, totalizando 10 publicações. Em seguida vem o Brasil e a Tailândia com 3 publicações, cada um. As figuras 4 e 5 detalham o percentual dos artigos e a distribuição geográfica dos artigos incluídos.

Figura 4. Distribuição percentual, por país de publicação, dos artigos incluídos.



Fonte: Autora, 2024.

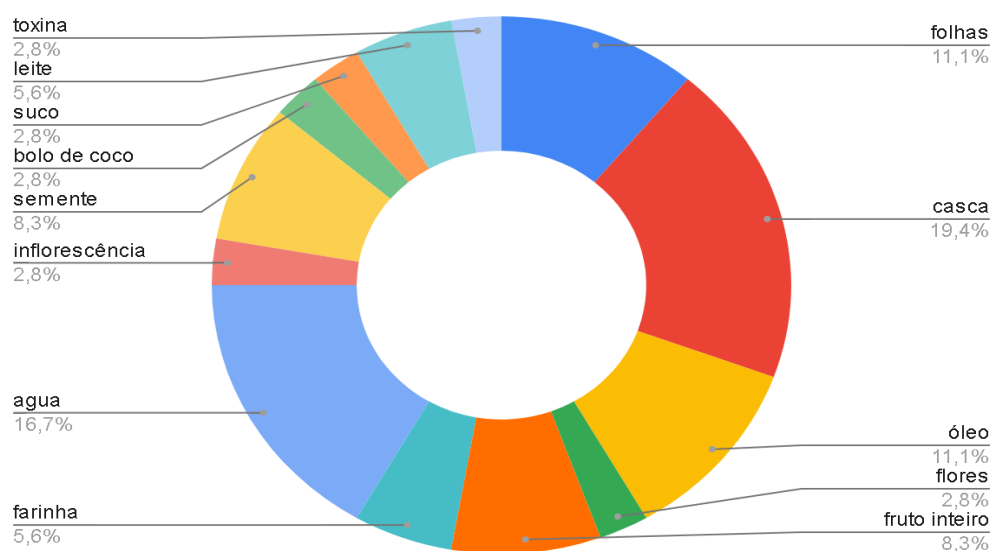
Figura 5. Distribuição geográfica dos artigos incluídos.



Fonte: Autora, 2024.

Quando analisamos os artigos em relação às porções utilizadas de *C. nucifera*, a casca do fruto foi a porção mais utilizada, totalizando 7 artigos, a segunda foi a água do fruto. Em seguida vem o óleo e as folhas com a mesma quantidade de artigos. A figura 6 descreve o percentual de artigos e as porções utilizadas.

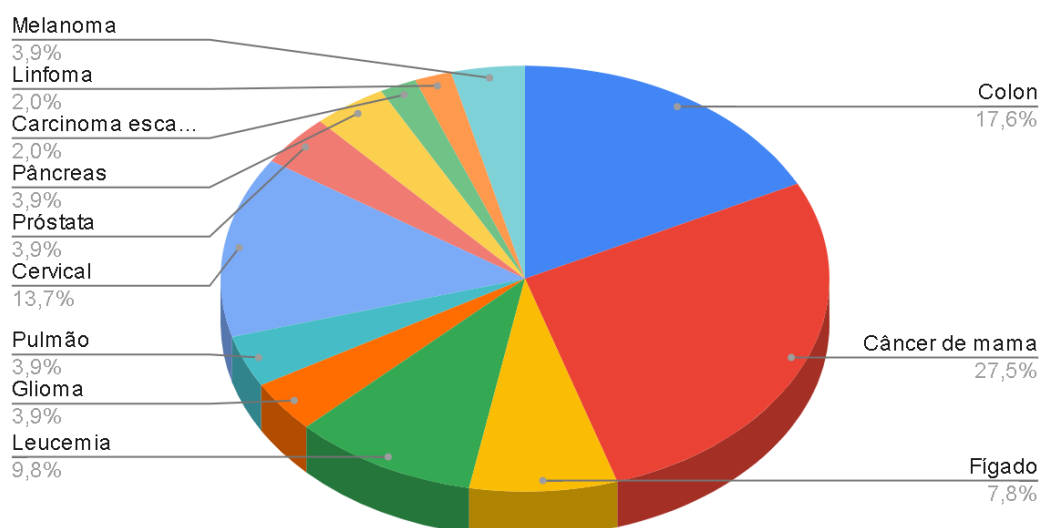
Figura 6. Percentual de artigos e as porções utilizadas



Fonte: Autora, 2024.

Em relação ao tipo de câncer pesquisado, o câncer de mama foi o mais avaliado, seguido do câncer de colo cervical. A Figura 7 descreve os demais tipos de câncer avaliados e seus respectivos percentuais.

Figura 7. Distribuição percentual do tipo de câncer pesquisado



Fonte: Autora, 2024.

3.1. Atividades anticancer de *C. nucifera in vitro*

Os artigos com desenho exclusivamente *in vitro* foram agrupados na Tabela 2. As informações coletadas para compor esta tabela foram: tipo de biomaterial, ano da publicação, objetivo, células cancerígenas avaliadas, metodologia, resultados e, por fim, a referência do artigo (nome do autor principal e ano de publicação).

Tabela 2 - Estudos *in vitro* com potencial atividade antineoplásica de bioprodutos derivados de *C. nucifera* selecionados nesta revisão sistemática.

	Biomaterial	Ano	Objetivo	Linhagem celular	Metodologia	Resultado	Referencia
1	extrato de folha	2022	biossíntese de nanopartículas de óxido de zinco usando extrato de folhas de <i>C. nucifera</i> que atua como agente redutor e estabilizador	linha celular de carcinoma colorretal humano HCT-116	As células cancerígenas HCT-116 foram tratadas com 100 µg/ml de nanopartículas de ZnO e extrato de folhas de <i>C. nucifera</i> , em poços triplicados por 48 h. Para detecção de morte celular, as células foram tratadas com 40 µl de solução de azul de tripano a 0,4% diluída em solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1X na proporção de 1:1 por 20 s.	As nanopartículas de ZnO não apresentaram citotoxicidade contra essas células cancerígenas antes e depois da calcinação, ressaltando assim sua natureza biocompatível	(Gharpure <i>et al.</i> , 2022)
2	casca, folhas, polpa, leite e coco	2019	Avaliar a atividade antiparasitária e anticancerígena de <i>C. nucifera</i>	linhagem de células de câncer de mama MCF-7 e parasitas	A atividade citotóxica contra MCF-7 foi realizada usando a redução metabólica de MTT. As células MCF-7 foram semeadas (4×10^4 células por poço) em um volume final de 100 µl/poço em placas de 96 poços e incubadas com RPMI-1640 suplementado com gentamicina, L-glutamina, NaHCO ₃ , tampão HEPES e 10% de SFB, a 37°C. Após a fixação, elas foram tratadas. Após a incubação a 37°C por 72 h, as células foram fixadas com ácido tricloroacético frio a 20% (p/v) por 2 h e coradas com corante SRB por 30 minutos. Determinação de DO a 540 nm em um leitor de placas ELISA	Não houve atividade	(Tayler <i>et al.</i> , 2019)
3	óleo de coco	2023	To test the Metformin-coconut oil nanoemulsion's anticancer effects on human breast adenocarcinoma (MCF-7), liver carcinoma cells (HePG2), and colon adenocarcinoma (HCT 116)	MCF-7, HepG2 e HCT-116	A eficácia anticâncer foi avaliada usando o ensaio SRB. As células (1×10^4 células por poço) foram semeadas em placas de 96 poços por 24h e tratadas com formulações de nanoemulsão em concentrações de cada formulação (0, 0,01, 0,1, 1, 10 e 100lg/ml) incubadas por 72h em um leitor de microplacas ajustado para 540nm. A análise do ciclo celular foi realizada para citometria de fluxo. A coloração com anexina V-FITC/iodeto de propídio foi conduzida para examinar a apoptose	As atividades anticancerígenas da nanoemulsão de coco carregada com metformina foram altamente melhoradas em comparação à metformina não formulada com IC50s de $8,3 \pm 0,1$ mg/ml, $12 \pm 1,5$ mg/ml, $2,685 \pm 0,3$ mg/ml para as linhas celulares MCF-7, HepG2 e HCT-116, respectivamente	(Alotaibi <i>et al.</i> , 2023)
4	extratos	2007	Investigar as atividades	linha celular de	A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio	atividade antitumoral contra	(Koschek <i>et al.</i> , 2007)

	aquoso s da fibra da casca		antitumorais in vitro de frações de extratos aquosos da fibra da casca das variedades <i>C. nucifera</i>	eritroleucemia (K562) e Lucena 1, um derivado multirresistente e (MDR) e resistente à vincristina de K562	MTT. As células foram adicionadas a placas de microtitulação de 96 poços (2 x 104/poço) e incubadas com meio (controle), diferentes concentrações de (5, 50 e 500 µg/mL). Após 48 h, cada poço recebeu 20 µL de MTT (5 mg/mL) e a placa foi incubada por mais 4 h a 37°C no escuro. A placa foi centrifugada, o pellet foi solubilizado em DMSO e a absorbância foi medida com um leitor de ELISA a 570 nm	a linhagem celular de leucemia K562 (60,1 ± 8,5 e 47,5 ± 11,9% para as variedades típica A e comum, respectivamente) a citotoxicidade contra a linhagem celular Lucena 1 foi de cerca de 50% (51,9 ± 3,2 e 56,3 ± 2,9 para as variedades típica A e comum, respectivamente).	
5	Fibra da casca	2003	verificar se as catequinas isoladas de <i>C. nucifera</i> eram capazes de inibir a proliferação celular	linha celular de eritroleucemia (K562) e em linfócitos normais do sangue periférico humano	A viabilidade celular foi avaliada usando MTT. A proliferação celular foi medida por incorporação de [3H]- timidina e análise do ciclo celular em um citômetro de fluxo.	Foi observado um efeito inibitório dose-dependente nas células tumorais e nos linfócitos ativados	(Kirszberg <i>et al.</i> , 2003)
6	extrato de flores	2022	Focar na exploração da potência medicinal e dos fitoquímicos do extrato etanólico das flores de <i>C. nucifera</i>	linha celular de câncer de pulmão humano (A549)	O efeito anticâncer na linhagem celular de câncer de pulmão humano foi avaliado pelo ensaio MTT para 25-200 µg/ml do extrato e a atividade anti-inflamatória para diferentes concentrações (1000- 8000 µg/ml) do extrato foi avaliada usando o ensaio de degradação da albumina do ovo in vitro.	Uma ação inibitória do crescimento dependente da dose (96,15% por 200 µg/ml) foi exercida em células da linhagem celular de câncer de pulmão humano pelo extrato (IC ₅₀ - 90,2 µg/ml).	(Grace; Monisha, 2022)
7	polifenóis obtidos do extrato das folhas	2020	Avaliar a síntese verde de AgNPs usando extrato de folhas de <i>C. nucifera</i> e ondas ultrassônicas como uma potencial terapia contra o câncer.	adenocarcino ma de mama humana (MCF7)	Placa de 96 poços foi utilizada para cultivar as células em uma concentração de 5000 células/poço. Mais tarde, ao incubar as células em placa de poço por um dia, elas são submetidas a Ag NPs e ondas US. Cada experimento foi realizado por 3 vezes. Após incubar as células por 72, 48 e 24 h, solução salina tamponada com fosfato foi utilizada para lavar as células. Então a viabilidade celular foi medida realizando um teste MTT. Um leitor de microplacas Elisa foi utilizado para medir a absorbância a 570 nm.	A viabilidade da célula MCF7 depende tanto da dose quanto do tempo e o efeito combinado de ondas ultrassônicas e AgNPs na viabilidade celular é comparativamente maior do que o tratamento individual com AgNPs e ondas ultrassônicas.	(Wang <i>et al.</i> , 2020)
8	Cn- AMP2 um peptídeo do coco verde	2014	Investigar a capacidade anticancerígena do Cn-AMP2 contra as linhas celulares de glioma humano 1321N1 e U87MG	Linhagens celulares de glioma humano 1321N1 e U87MG	A integridade da membrana foi examinada por meio do registro de imagens usando um microscópio invertido utilizando o teste de exclusão de azul de tripano A viabilidade das linhas celulares foi determinada usando o CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay	atividade antiproliferativa contra as linhagens de células de glioma humano 1321N1 e U87MG com valores de IC ₅₀ de 1,25 e 1,85 mM, respectivamente.	(Prabhu <i>et al.</i> , 2014)
9	manooli gossac arídeos extraídos da farinha de coco (CMOS s)	2023	Investigar os efeitos inibitórios dos manooligossacar ídeos extraídos da farinha de coco (CMOSs) na proliferação e migração de células HCT116 de câncer	células HCT116 de câncer colorretal humano	O kit de reagentes BD Cycletest™ Plus avaliou o ciclo celular. Para avaliar a morte celular, foi utilizado um kit de detecção de apoptose FITC-annexinV. As atividades de caspase-8, -9 e -3/7 foram detectadas usando	Os resultados mostraram que os CMOSs exibiram atividade inibitória significativa contra a proliferação de células HCT116 de maneira dependente da concentração e suprimiram	(Pason <i>et al.</i> , 2023)

			colorretal humano		um kit de ensaio Caspase-Glo-8, -9 e -3/7. Para avaliar a produção de ROS intracelular, foi realizado um ensaio de diacetato de 2',7'-diclorofluorescina não fluorescente. A migração celular foi realizada em um sistema Transwell. Ensaio de formação de tubo capilar	(59,53%) as células HCT116.	
10	Água de Coco	2023	Avaliar os potenciais efeitos quimiopreventivos de duas variedades de água de coco liofilizada contra células de câncer cervical (HeLa)	células do câncer cervical (HeLa)	Método TBEA. As células HeLa foram pré-tratadas com o IC ₅₀ de MATAFDCW ou AD FDCW. A inibição do crescimento foi avaliada nos dias 1, 3, 5 e 8. As alterações morfológicas foram monitoradas sob um microscópio de contraste de fase e microscópio fluorescente (procedimento de coloração usando PureBlu™ Hoechst 33342 Nuclear Staining Dye)	ambas as variedades demonstraram aproximadamente 50% de redução na concentração celular a partir do dia 3 e continuando até o dia 8. alterações morfológicas de células HeLa tratadas incluíram arredondamento de células, estreitamento de lamelipódios, encolhimento celular, bolhas de membrana e vacuolização, condensação de cromatina e fragmentação nuclear.	(Ansor <i>et al.</i> , 2023)
11	extratos metanólicos de dez plantas selecionadas da Nigéria	2023	Avaliar os efeitos citotóxicos e antioxidantes de extratos metanólicos de dez plantas selecionadas da etnomedicina nigeriana como uma provável fonte de produtos naturais para o tratamento do câncer	rabdomiossarcoma (RD) linhas de células de câncer de mama (MCF-7) e cervical (HeLa)	BSLA e MTT	<i>Cocos nucifera</i> apresentou a maior inibição no crescimento de HeLa (CC ₅₀ =24,16 µg/mL).	(Abu <i>et al.</i> , 2023)
12	caroço de coco (CKf)	2018	Avaliar o efeito citotóxico da fração rica em polifenóis do caroço de coco (CKf) em células de câncer de próstata humano (DU-145)	células de câncer de próstata humano (DU-145)	Ensaio MTT, coloração AO/EB, produção de superóxido mitocondrial/ROS e alterações nos níveis de cálcio intracelular, microscopia eletrônica de varredura e microscopia confocal, níveis de ROS e superóxido mitocondrial foram avaliados usando DCHF-DA, coloração Fura-2-AM e MitoSOX e PCR.	Os resultados mostraram uma citotoxicidade significativa de forma dose-dependente. CKf a 10µg/ml inibiu o crescimento em 70%, induziu apoptose, alterações morfológicas e nucleares, diminuição do potencial de membrana mitocondrial, desencadeou um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio	(Dhanyakrishnan <i>et al.</i> , 2018)
13	óleos de mistura de <i>C. nucifera</i> e outros	2016	Avaliar os efeitos antiproliferativos da mistura de ácidos graxos de óleos selecionados para a preparação de	A549, MDA-MB-231, HeLa, Mia-Pa-Ca e HePG2	Ensaio de proliferação de células SRB	Todos os conjugados de propofol e ácidos graxos mistos sintetizados apresentaram inibição de crescimento específico de células	(Yasa <i>et al.</i> , 2016)

			ácido graxo misto propofol			cancerígenas de boa a moderada nas linhagens celulares estudadas.	
14	proantocianidin as solúveis em acetato de etila (EASPA) de inflorescência imatura de <i>C. nucifera</i>	2016	Determinar as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas das proantocianidinas solúveis em acetato de etila (EASPA) de inflorescências imaturas de <i>C. nucifera</i>	PC3 e HeLa cells	A atividade antioxidante do EASPA foi determinada usando ensaios de eliminação de DPPH e SOR. A atividade anti-inflamatória do EASPA foi determinada por ensaio de explosão oxidativa usando técnica de quimioluminescência. O ensaio colorimétrico MTT foi usado para avaliar a citotoxicidade do EASPA para células PC3 e HeLa.	EASPA também mostrou atividade citotóxica mais forte contra células Hela ($IC_{50} = 18,78 \pm 0,90 \mu\text{g/mL}$) do que tamoxifeno ($IC_{50} = 28,80 \pm 1,94 \mu\text{g/mL}$) ($P \leq 0,05$), enquanto baixa citotoxicidade foi observada contra células PC3 ($IC_{50} = 44,21 \pm 0,73 \mu\text{g/mL}$) em comparação com doxorubicina ($IC_{50} = 1,38 \pm 0,16 \mu\text{g/mL}$).	(Padumadasa <i>et al.</i> , 2016)
15	extratos de farinha de coco	2016	investigar o potencial quimiopreventivo da farinha de coco em células Caco-2.	Caco-2	Ensaio de lactato desidrogenase (LDH). A atividade apoptótica foi avaliada por meio da atividade da caspase-3 e do Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) de fragmentação de DNA. Atividade anti-inflamatória (Cox-2).	A liberação de LDH (%) por 12 e 24 h foi 45,8% a 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 63,5% a 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Caspase-3 foi 15,46 $\pm$ 0,639, Cox-2 foi 0,30 U mL^{-1} e ELISA de fragmentação de DNA foi 0,39 EF a 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$.	(Smith <i>et al.</i> , 2016)
16	extratos de cascas de frutas de coco e outros	2010	Avaliar a atividade antioxidante e citotoxicidade contra linhagens celulares humanas de extratos de cascas de frutas de coco e outras	KB (célula de carcinoma escamoso oral humano) e Caco-2 (célula de adenocarcinoma de cólon humano)	MTT	Efeito citotóxico potente na linhagem celular KB pelo ensaio MTT ($IC_{50} = 7,7 \text{ lg/mL}$) e nenhuma citotoxicidade detectável em células normais.	(Khonkarn <i>et al.</i> , 2010)
17	Cascas	2010	Examinar a atividade antileucêmica de partes não comestíveis de 13 frutas tropicais tailandesas comuns	U937, K562, HL60, Molt 4 e células mononucleares do sangue periférico humano normal (PBMCs)	MTT	IC_{50} : 77,3 $\pm$ 0,2 em HL60, toxicidade para PBMCs e outras células cancerígenas	(Khonkarn <i>et al.</i> , 2010)
18	Extrato, leite e água	2023	Investigar a atividade antioxidante e os efeitos citotóxicos do <i>C. nucifera</i> no carcinoma hepatocelular HepG-2 e na linhagem celular de fibroblastos de camundongo L929	carcinoma hepatocelular HepG-2 e a linha celular de fibroblasto de camundongo L929	MTT	A melhor atividade foi detectada no leite de <i>C. nucifera</i> (IC_{50} : 7,8 $\pm$ 5,6, 48h), enquanto a menor atividade foi encontrada no extrato de <i>C. nucifera</i> (IC_{50} : 137,2 $\pm$ 12,0, 48h).	(Tasdan; Avci; Avci, 2023)
19	Suco de coco, óleo e mistura deles com Metotrexato	2020	Avaliar a toxicidade citológica de cada suco de coco, óleo e mistura deles com metotrexato em células de câncer de mama MCF-7	células de câncer de mama MCF-7	Ensaio de sulforodamina B (SRB)	Não houve diferença na média de células de câncer de mama MCF7 para a maioria dos grupos experimentais em baixas concentrações de 0,1 e 0,3 $\mu\text{g/mL}$, enquanto em concentrações mais altas de 10, 30 e 100 $\mu\text{g/mL}$, o suco de coco com	(Iverson; Dervan, 2020)

						metotrexato teve efeito superior na supressão de células cancerosas	
20	extrato de semente de coco	2018	Avaliar os efeitos antioxidantes in vitro e os benefícios potenciais do uso do extrato de semente de coco na prevenção da proliferação da linhagem celular de câncer de mama humano, MCF-7	linha celular de câncer de mama humano, MCF-7	MTT Medição de ROS intracelular e radical superóxido, Estudos de oxidação de LDL in vitro Análise do potencial da membrana mitocondrial	A citotoxicidade de CKf em relação às células MCF-7 foi dependente da concentração. A morte celular aumentou em 25 mg/ml. Houve perda de integridade da membrana e apoptose precoce. As células tratadas com CKf tinham tamanhos, padrões de fragmentação nuclear e condensação de cromatina diferentes. Os níveis de ROS intracelular aumentaram em MCF-7 tratadas com CKf.	(Dhanyakrishnan <i>et al.</i> , 2018)
21	Água de Côco	2011	Testar a citotoxicidade das nanopartículas de ouro sintetizadas usando água de coco em duas linhas de células cancerígenas humanas.	HeLa e MCF-7	MTT	As células HeLa e MCF-7 apresentaram alta viabilidade, $87 \pm 4\%$ e $85 \pm 3,2\%$ para HeLa e MCF-7, respectivamente, na dose máxima (100 μ M) de GNPs considerados atóxicos, o que comprovou sua biocompatibilidade	(Babu <i>et al.</i> , 2011)
22	Água de coco (peptídeo CnAMP 1)	2019	Investigar se o CnAMP1 é absorvido e tem potencial para exercer funções biológicas dentro das células epiteliais intestinais	Caco-2 cells e LS180 cells	Captção celular de CnAMP1	Os ensaios de captação não detectaram peptídeos nos lisados celulares. Ainda não se sabe se as células absorvem os produtos de hidrólise e se esses fragmentos exibem atividades biológicas.	(Anaya <i>et al.</i> , 2019)
23	Água de coco	2014	Investigar o impacto de extratos de plantas medicinais extraídos com água de coco e outros contra três diferentes linhagens de células cancerígenas.	B16F10, MCF-7 e HeLa	Ensaio de redução de resazurina "Alamar Blue"	Extrato de água de coco (IC50 = 114 μ g/ml)	(Jawad <i>et al.</i> , 2014)
24	biomassa natural de <i>C. nucifera</i>	2018	preparar pontos de <i>C. nucifera</i> em um método verde e ecológico usando baixa temperatura com novas aplicações na detecção de câncer	HeLa, Panc-1 e HepG2	MTT	Para aplicações biomédicas e de imagem de nanomateriais, a biocompatibilidade é o critério mais importante. O ensaio MTT de c-dots em várias concentrações (10–250 μ g/ml) em três diferentes linhas celulares estabeleceu a biocompatibilidade de c-dots, pois mesmo em 150–	(Joshi; Mathias; Mishra, 2018)

						200 µg/ml nenhuma toxicidade significativa foi observada	
25	(BKA) é uma toxina natural isolada do tempeh de coco contaminado com a bactéria Burkholderia cocovenans	2016	Um modelo celular in vitro de células MCF-7 privadas de estrogênio de longo prazo (LTED) foi utilizado para analisar os mecanismos de recrescimento de cânceres de mama tratados com bloqueadores para sinalização do receptor de estrogênio α (ER α). O ácido bongkreic (BKA) é uma toxina natural isolada do tempeh de coco contaminado com a bactéria Burkholderia cocovenans	MCF-7 e MDA-MB-231	Análise dos níveis de LDH-A por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), análise de células vivas/mortas, ensaio MTS, análise RT-PCR em tempo real	As células LTED foram tratadas com BKA, lactato desidrogenase A (LDH-A)/piruvato desidrogenase quinase 4 (PDK4) foram reguladas negativamente, estimulando assim o uso agressivo de glicose via fosforilação oxidativa mitocondrial e indução de respostas de morte celular. Esses efeitos do BKA não foram observados nas outras células de câncer de mama analisadas	(Takeda <i>et al.</i> , 2016)

3.2 Atividades anticancer de *C. nucifera* in vivo

Os artigos com desenho exclusivamente *in vivo* foram agrupados na Tabela 3. As informações coletadas para compor esta tabela foram: biomaterial, ano da publicação, objetivo, modelo animal/tipo de câncer, metodologia, resultado e, por fim, a referência do artigo (nome do autor principal e ano de publicação).

Tabela 3 - Estudos *in vivo* com potencial atividade antineoplásica de bioprodutos derivados de *C. nucifera* selecionados nesta revisão sistemática.

	Biomaterial	Ano da publicação	Objetivo	Modelo animal/câncer	Metodologia	Resultado	Referencia
1	fibra isolada coco	2001	Estudar os efeitos da fibra isolada coco na atividade metabólica da beta glucuronidase intestinal e fecal durante a carcinogênese do cólon induzida por 1,2-dimetil-hidrazina	Ratos albinos machos Sprague-Dawley/ Câncer de cólon - 1,2-dimetil hidrazina (DMH)	quatro grupos de 12 ratos por grupo. Durante as primeiras 12 semanas do experimento, fezes foram coletadas por 24h a cada semana de 2 ratos escolhidos aleatoriamente em cada grupo, pesados, congelados a -2 °C e posteriormente homogeneizados para ensaio de beta-glucuronidase. No final do período experimental, os ratos foram sacrificados por decapitação.	Este estudo sugere que as fibras isoladas do coco podem potencialmente desempenhar um papel na prevenção da formação de tumores de cólon induzidos pelo carcinógeno 1,2-dimetil-hidrazina, reduzindo a atividade da beta-glucuronidase intestinal e fecal.	(Manoj <i>et al.</i> , 2001)
2	Bolo de coco (25%)	2004	Para estudar o efeito do bolo de coco na atividade da h-glucuronidase e	Ratos Wistar machos/ Câncer de cólon - 1,2-dimetil	Vinte miligramas por quilo de peso corporal de 1,2-dimetil hidrazina (DMH) foram	A suplementação de bolo de coco em ratos tratados com DMH diminuiu significativamente	(Nalini; Manju; Menon, 2004)

			da mucinase em ratos com câncer de cólon induzido usando um carcinógeno específico do cólon, 1,2-dimetil hidrazina	hidrazina (DMH)	administrados subcutaneamente uma vez por semana durante as primeiras 15 semanas e depois descontinuados. Bolo de coco (25%) foi misturado à dieta. Após 30 semanas, os achados macroscópicos no cólon, bem como a incidência de tumores foram registrados em cada grupo e a atividade da h-glucuronidase e mucinase foi estimada nos tecidos, cólon e conteúdo fecal em três grupos de 10 ratos por grupo	a incidência e o número de tumores, bem como a atividade da h-glucuronidase e da mucinase.	
3	Coco fresco e outros	2012	Inibição ou aumento por 4 plantas alimentares das ilhas do Pacífico contra cânceres induzidos por 2-amino-3-metilimidazo [4,5-f] quinolina em ratos Fischer 344 machos	ratos machos Fischer 344 consanguíneos / 2-amino-3-metilimidazo [4,5-f]quinolina (IQ)	5 grupos, cada um contendo 10 animais: (somente AIN-76); AIN-76 mais 10% de kumara; AIN-76 mais 10% de abacaxi; AIN-76 mais 10% de coco; e, AIN-76 mais 10% de taro. 5 grupos com QI com 20 animais. foram encontrados os seguintes tecidos: cólon, intestino delgado, pâncreas, próstata, pulmão, fígado, rim, bexiga, pele e glândula de Zymbal.	Inesperadamente, houve uma maior incidência de tumores de pele, em animais alimentados com coco e taro (35/20 e 41/20 animais, respectivamente). Embora tenha havido uma redução estatisticamente significativa nos tumores gastrointestinais nos grupos alimentados com coco, os cânceres de pele aumentaram, com uma incidência quase o dobro da do grupo de QI	(Ferguson et al., 2012)

3.3 Atividades anticancer de *C. nucifera* *in vivo* and *in vitro*

Os artigos com desenho *in vivo* e *in vitro* foram agrupados na Tabela 4. As informações coletadas para compor esta tabela foram: biomaterial, ano da publicação, objetivo, linhagem celular/animal, metodologia, resultado e, por fim, a referência do artigo (nome do autor principal e ano de publicação).

Tabela 4 - Estudos *in vivo* e *in vitro* com potencial atividade antineoplásica de bioprodutos derivados de *C. nucifera* selecionados nesta revisão sistemática, resumida por ano de publicação.

	Biomaterial	Ano da publicação	Objetivo	Linhagem celular / animal model	Metodologia <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Resultado	Referencia
1	vinagre de água de coco	2019	Avaliar os efeitos antitumorais <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> do vinagre de água de coco em células de câncer de mama murino 4T1	Células de câncer de mama 4T1 / camundongos BALB/c fêmeas	Viabilidade de células MTT, BrdU, apoptose de anexina V/PI, ciclo celular e ensaios de cicatrização de feridas / camundongos desafiados com células 4T1 foram tratados com	O vinagre de água de coco liofilizado reduziu a viabilidade celular, induziu apoptose e atrasou o efeito de cicatrização de feridas de células 4T1 <i>in vitro</i> . <i>In vivo</i> , o vinagre de água de coco atrasou a progressão do câncer de mama 4T1 em	(Mohamad et al., 2019)

					0,08 ou 2,00 mL/kg de peso corporal de vinagre de água de coco fresco por 28 dias	camundongos induzindo apoptose e retardando a metástase	
2	casca de coco	2021	Use uma casca de coco para fabricar nanopartículas de carvão ativado com gadodiamida (Gd@PANs) a fim de avaliar a atividade catalítica mimética da peroxidase para geração de OH e a capacidade de converter luz em energia térmica sob irradiação a laser de 808 nm para tratamento PTT.	4T1/ camundongos fêmea Balb/c	Células 4T1 foram injetadas subcutaneamente para produzir tumores. Quando o volume do tumor cresceu para cerca de 100 mm ³ , os camundongos foram divididos em seis grupos. O peso corporal e o tamanho do tumor dos camundongos foram registrados durante o tratamento.	o agente teranóstico à base de casca de coco Gd@PANs foi fabricado. PANs têm atividade satisfatória de imitação de peroxidase para catalisar a decomposição de H ₂ O ₂ para gerar OH para tratamento de câncer CDT. Além disso, PANs têm boa atividade terapêutica PTT responsiva à luz NIR. O aquecimento induzido por conversão fototérmica aumenta muito a atividade catalítica, promovendo o efeito CDT para atingir um resultado de tratamento sinérgico PTT-CDT satisfatório.	(Wu <i>et al.</i> , 2021)

3.4 Atividades anticancer de *C. nucifera in silico*

Os artigos com desenho *in silico* foram agrupados na Tabela 5. As informações coletadas para compor esta tabela foram: biomaterial, ano da publicação, objetivo, Câncer/APP/homology modeling, metodologia, resultado e, por fim, a referência do artigo (nome do autor principal e ano de publicação).

Tabela 5 - Estudos *in silico* and docking molecular model com potencial atividade antineoplásica de bioprodutos derivados de *C. nucifera* selecionados nesta revisão sistemática, resumida por ano de publicação.

	Biomaterial	Ano da publicação	Objetivo	Cancer/APP/homology modeling	Metodologia	Resultado	Referencia
1	Oleosina	2022	avaliar a aplicação da Oleosina como um potencial transportador proteico de Tamoxifeno, avaliando as propriedades farmacocinéticas e farmacológicas do Tamoxifeno e determinando suas interações intermoleculares	Carcinoma de mama e outros/aplicações preditivas como SwissADME, PaccMann e Way2Drug/SWISS-MODEL	As propriedades farmacocinéticas e farmacológicas do Tamoxifeno foram avaliadas usando aplicativos preditivos como SwissADME, PaccMann e Way2Drug. Por outro lado, a Oleosina não tem uma estrutura	A estrutura escolhida de Oleosina a partir da modelagem de homologia resultou em um RMSD de 1,80Å. O tamoxifeno foi previsto para ter a maior atividade em linhas de células MCF7, interação direta com enzimas citocromo,	(Cruz <i>et al.</i> , 2022)

			com a Oleosina por meio de técnicas <i>in silico</i> .		cristalina em PDB. Assim, a modelagem de homologia foi feita através do SWISS-MODEL para obter uma estrutura. As interações entre Oleosina e Tamoxifeno foram estudadas realizando docking molecular usando AutoDock4 para determinar sua viabilidade como combinações de medicamentos para câncer de mama	interação mediada com receptores de estrogênio e tirosina-proteína quinase FYN e baixos riscos de toxicidade com base no ensaio de toxicidade aguda em ratos. Ele tem a menor afinidade de ligação de -5,26 kcal/mol. Os aminoácidos hidrofóbicos (Ala106, Leu77, Ile80, Val84 e Tyr81) e eletricamente carregados (Lys107 e Asp108) foram críticos na ligação no complexo Oleosina-Tamoxifeno. O mapa de calor revelou que fenil, éter, amina e alquênio são os grupos funcionais envolvidos nas interações receptor-ligante.	
--	--	--	--	--	--	--	--

3.5 Atividades anticancer de *C. nucifera* *in silico* e *in vitro*.

Os artigos com desenho *in silico* e *in vitro* foram agrupados na Tabela 6. As informações coletadas para compor esta tabela foram: biomaterial, ano da publicação, objetivo, Linhagem celular/APP/homology modeling, metodologia, resultado e, por fim, a referência do artigo (nome do autor principal e ano de publicação).

Tabela 6 - Estudos in docking molecular model and in vitro com potencial atividade antineoplásica de bioprodutos derivados de *C. nucifera* selecionados nesta revisão sistemática, resumida por ano de publicação.

	Biomaterial	Ano da publicação	Objetivo	Linhagem celular/homology modeling	Metodologia	Resultado	Referencia
1	extrato da casca do coco	2017	avaliar o efeito quimioterápico do extrato de casca de coco em vários biomarcadores de câncer, com ênfase especial nas gelatinases	A375/ AutoDockTool	Zimografia, MTT, RT PCR, citometria de fluxo, ensaio de migração celular	O trabalho identificou e caracterizou o oxiresveratrol, além de demonstrar as potenciais propriedades anticancerígenas que incluem a inibição da expressão de MMP-2, MMP-9, VEGF, EGFR e COX-2, inibição da migração celular e indução da parada do ciclo celular na fase G2/M.	(KUMAR <i>et al.</i> , 2017)

4 DISCUSSÃO

O interesse na investigação de produtos naturais como fonte de compostos em áreas terapêuticas chave como o câncer tem ressurgido já que eles servem como valiosos repositórios de compostos terapêuticos que constituem a base para o desenvolvimento da maioria dos medicamentos bem estabelecidos (Kumar *et al.*, 2017).

Em todos os estudos exclusivamente *in vivo* incluídos nesta revisão foram avaliados apenas câncer de colon, em 2 deles foi utilizado 1,2-Dimethyl hydrazine hydrochloride (DMH) para indução do câncer e o estudo mais recente o câncer de cólon foi mimetizado utilizando 2-amino-3-metilimidazo[4,5-*f*]quinolina (IQ). Estes estudos avaliaram *C. nucifera* como parte da dieta. Os artigos que utilizaram o procarcinogénio DMH observaram que as fibras isoladas do coco desempenharam um papel quimiopreventivo na formação de tumores de cólon diminuindo a atividade específica da h-glucuronidase e da mucinase, e reduzindo a atividade da beta-glucuronidase intestinal e fecal. Inesperadamente em animais alimentados com coco+IQ ($p = 0,050$) houve uma incidência tumoral maior (Manoj *et al.*, 2001, Nalini; Manju; Menon, 2004, Ferguson *et al.*, 2012).

Nos estudos que realizaram experimentos tanto *in vitro* como *in vivo* foram utilizados células murinas 4T1(câncer de mama) em camundongos fêmeas Balb/c. Wu *et al.* produziram um agente teranóstico à base de casca de coco com atividade nanoenzimática que imita peroxidase para catalisar a decomposição de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para gerar OH para o tratamento do câncer de mama. Nanoenzimas que imitam a peroxidase podem produzir grandes quantidades de radicais hidroxila oxidados (OH) a partir do H_2O_2 , resultando em dano oxidativo às células cancerígenas, enquanto não provoca nenhum efeito nas células saudáveis. Além disso, esse agente pode converter luz em energia térmica sob irradiação a laser de 808 nm, o efeito de aquecimento aumenta significativamente a atividade imitadora da peroxidase para alcançar um resultado terapêutico sinérgico fortalecendo o efeito terapêutico.

Já Mohamad *et al* (2019). observaram que o vinagre proveniente da água de coco reduziu a viabilidade celular, induziu apoptose e retardou o efeito cicatrizante das células 4T1 *in vitro*, enquanto *in vivo*, houve o atraso da progressão do câncer de mama 4T1 em camundongos, induzindo a apoptose e retardando a metástase. Além

disso, o vinagre de água de coco também promoveu a citotoxicidade das células imunológicas e a produção de citocinas anticancerígenas.

Derivados de *C. nucifera* e estudos exclusivamente *in vitro*

Como um dos principais objetivos da quimioterapia do câncer é contornar as estratégias antiapoptóticas desenvolvidas pelas células tumorais, a identificação de novos compostos capazes de superar os mecanismos de resistência e levar à morte das células tumorais é de grande interesse para a terapia do câncer (Koschek *et al.*, 2007). Extratos de fibra de casca de *C. nucifera* são ricos em catequinas, epicatequinas e taninos condensados. Estas substâncias têm sido relacionadas a inibição do crescimento celular e a atividade anticancerígena (Kirszberg *et al.*, 2003).

As frações aquosas da fibra da casca de *C. nucifera* demonstraram atividade antitumoral em frações variando em peso molecular de 1 a 10 kDa. As catequinas são polifenóis com atividade antioxidante. A casca fibrosa do fruto *C. nucifera* é rica em catequinas e já foi observada atividade antibacteriana e antiviral com o uso desta substância. Extratos vegetais, de outras fontes, ricos em catequinas são inibitórios às células tumorais, suprimindo sua proliferação. Kirszberg *et al.* (2003) isolaram as catequinas da casca fibrosa do coco e observaram um efeito inibitório nas células tumorais leucêmicas e nos linfócitos avaliados (Kirszberg *et al.*, 2003)

Os fitoquímicos das flores de *C. nucifera* foram extraídos e submetidos a cromatografia que indicou a presença de fitoesteróis, ácidos graxos, polifenóis e terpenos e taninos. O extrato das flores do fruto exerceu uma ação inibidora do crescimento em células da linhagem celular de câncer de pulmão humano da linhagem A549. Os metabólitos secundários identificados, como derivado da quercetina, eugenol, catecol, estigmasterol, campesterol e t-butilhidroquinona, podem ter exercido esses efeitos antiproliferativos. As flores de *C. nucifera* apresentaram propriedades antiinflamatórias e anticancerígenas (Grace; Monisha, 2022)

O peptídeo aniônico Cn-AMP2 proveniente da água de coco verde demonstrou atividade antiproliferativa contra as linhagens celulares de glioma humano. Os autores sugerem que a sequência N-terminal aniônica curta de Cn-AMP2 interage com porções carregadas positivamente na membrana da célula cancerígena. Concomitantemente, a longa sequência C-terminal hidrofóbica do peptídeo penetra na região central da membrana, conduzindo assim a translocação de Cn-AMP2 através

da membrana da célula cancerígena para atacar alvos intracelulares e induzir mecanismos antiproliferativos (Prabhu *et al.*, 2014).

Manooligossacarídeos extraídos da farinha de coco (CMOSs) inibiram significativamente a proliferação de células HCT116 de uma forma dependente da concentração, com menos efeitos citotóxicos nas células normais Vero e demonstraram a capacidade de aumentar a ativação de caspase-8, -9 e -3/7, bem como a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso inibiram a proliferação de células endoteliais, a migração e a formação de tubos semelhantes a capilares sugerindo que os CMOSs possuem capacidade antiangiogênica *in vitro* (Pason *et al.*, 2023).

A água de coco liofilizada exibiu potenciais efeitos quimiopreventivos contra células de câncer cervical (HeLa). Duas variedades exerceram atividade antiproliferativa contra células HeLa com uma concentração inibitória de 100 µg/ml. Após 72 h de tratamento, induziu alteração morfológica características de apoptose e autofagia (Ansor *et al.*, 2023).

Os efeitos citotóxicos e antioxidantes de extratos metanólicos de *C. nucifera* foram avaliados e exibiram a maior inibição (CC₅₀ = 24.16 µg/mL) no crescimento de câncer de colo de útero (HeLa) em todas as plantas avaliadas (Abu *et al.*, 2023).

Descobriu-se que polifenóis de caroço de coco (CKf) previnem o crescimento de células de câncer de próstata humano (DU-145). A atividade citotóxica do extrato pode ser atribuída a um efeito combinatório de múltiplos compostos polifenólicos que foram identificados. Os experimentos *in vitro* demonstraram que o extrato tem um impacto significativo na viabilidade mitocondrial e na expressão de genes relevantes (Dhanyakrishnan *et al.*, 2018).

A inflorescência de *C. nucifera* contém predominantemente proantocianidinas e é utilizada por médicos ayurvédicos e tradicionais para o tratamento da menorragia no Sri Lanka. Proantocianidinas solúveis em acetato de etila (EASPA) da inflorescência imatura de *C. nucifera* exibiu atividade antiinflamatória semelhante (IC₅₀ = 10,31 ± 1,11 µg/mL) ao ibuprofeno (IC₅₀ = 11,20 ± 1,90 µg/mL) ($P \geq 0,05$) e também apresentou atividade citotóxica mais forte contra células Hela (IC₅₀ = 18,78 ± 0,90 µg/mL) do que tamoxifeno (IC₅₀ = 28,80 ± 1,94 µg/mL) ($P \leq 0,05$), enquanto baixa citotoxicidade foi observada contra células PC3 (IC₅₀ = 44,21 ± 0,73 µg/mL) em comparação à doxorrubicina (IC₅₀ = 1,38 ± 0,16 µg/mL). As proantocianidinas

pertencem a uma classe de compostos polifenólicos chamados flavonóides, que exibem importantes atividades biológicas. (Padumadasa *et al.*, 2016).

Extratos de farinha de coco apresentaram alto teor de fenólicos e flavonóides e exibiram potencial citotóxico e antioxidante em células de câncer de cólon (Caco-2) (Smith *et al.*, 2016).

Em uma comparação entre o extrato, leite e água de coco, o extrato foi considerado o mais rico em antioxidantes com 2,79 mmol/L, enquanto o material com menor capacidade antioxidante foi o leite. A melhor atividade foi detectada no leite (IC₅₀: 7,8±5,6, 48h), enquanto a menor atividade foi encontrada no extrato de *C. nucifera* (IC₅₀: 137,2±12,0, 48h) (Tasdan; Avci; Avci, 2023).

Foi observado que o CKf aumenta a produção de radicais livres e diminui o potencial da membrana mitocondrial das células MCF-7. Esta observação indica que a geração de ROS/superóxido induzida por drogas nas células pode contribuir para o efeito citotóxico do extrato em linhagens de células de câncer de mama *in vitro* (Dhanyakrishnan *et al.*, 2018).

A água de coco possui a presença de compostos bioativos, como o peptídeo CnAMP1. Anaya *et al.* (2019) o quantificaram em lisados de células Caco-2 e LS180 e não detectaram peptídeos nos lisados celulares pois o CnAMP1 sofreu hidrólise parcial após incubação com células LS180 (29%) e hidrólise extensa com células Caco-2 (93%) indicando que o CnAMP1 pode não ser absorvido pelas células intestinais (Anaya *et al.*, 2019).

A influência dos solventes de extração nas atividades anticancerígenas foi avaliada e a citotoxicidade mais moderada foi observada no extrato de *S. officinalis* L. e água de coco (IC₅₀ = 114 µg/ml). A acetona proporcionou rendimentos de extração mais baixos, mas maior citotoxicidade, enquanto outros sistemas solventes proporcionaram rendimentos de extração muito mais elevados com menor citotoxicidade. Então a citotoxicidade dos extratos vegetais pode ser inversamente proporcional ao rendimento, e a seleção do solvente desempenha um papel importante em ambos os fatores (Jawad *et al.*, 2014).

Nanotecnologia

A síntese de nanomateriais era baseada em procedimentos químicos e físicos que envolviam o uso de substâncias onerosas e nocivas. Atualmente, está centrada

em componentes de reação não tóxicas e condições de reações suaves, utilizando metodologias de "síntese verde" tornando-se soluções ecologicamente corretas e confiáveis. Uma ampla gama de nanopartículas (NPs) metálicas e não metálicas têm sido produzidas por síntese verde. As nanopartículas verdes são não tóxicas, altamente biocompatíveis e amplamente utilizadas como agentes anticâncer, antimicrobianos, entre outros, nas áreas médicas, agrícolas e ambientais (Martínez-Barbosa; Figueroa-Pizano, 2023).

Fontes naturais como plantas, bactérias, fungos e biopolímeros têm sido utilizadas para sintetizar NPs e são de baixo custo, naturais e corretas ecologicamente. Essas fontes naturais atuam como agentes redutores e limitadores (Martínez-Barbosa; Figueroa-Pizano, 2023; Tarannum; Divya; Gautam, 2019). As biomoléculas (aminoácidos, alcalóides, polissacarídeos taninos, terpenóides, fenóis e vitaminas) presentes no extrato de folhas de *C. nucifera* são de grande valor terapêutico. A presença de terpenóides e compostos polifenólicos, como flavonóides presentes no extrato das folhas atuam como agentes redutores e estabilizantes que auxiliam na síntese de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO), enquanto a redução dos íons zinco é favorecida pelo poliol e hidrocarbonetos presentes no extrato das folhas (Gharpure *et al.*, 2022; Paul; Bag; Samanta, 2014; Tarannum; Divya; Gautam, 2019). Fitoquímicos presentes no extrato vegetal como flavonóides e fenólicos estabilizam os íons Zn^{2+} formando um complexo via quelação e o excesso de grupos hidroxila desempenham um papel importante na síntese de nanopartículas de ZnO (Gharpure *et al.*, 2022). Gharpure *et al.* testaram as nanopartículas de ZnO não calcinadas e calcinadas e demonstraram biocompatibilidade contra células cancerígenas HCT-116 devido à sua natureza inerte, que pode ser posteriormente utilizada para aplicações de distribuição de medicamentos.

Wang *et al.* (2020) sugerem um método verde e fácil para a síntese de nanopartículas a partir do extrato vegetal de *C. nucifera*. Polifenóis obtidos do extrato de folhas de *C. nucifera* foram utilizados como agentes capeadores e redutores em nanopartículas de prata (AgNPs) e foram associados a ondas de ultrassom testadas em células MCF-7. A viabilidade das células MCF-7 foram dose e tempo dependente e o efeito sinérgico de ondas ultrassônicas e AgNPs funcionaram como sonosensibilizadores e aumentaram a produção de ROS desencadeando apoptose na células (Wang *et al.*, 2020).

A água de coco possui propriedades antioxidantes e perfil bioquímico com alto teor de açúcar (frutose, glicose e sacarose), vitamina C, sorbitol e manitol, que são bons agentes redutores. Babu et al., (2011) testaram a citotoxicidade de nanopartículas de ouro (GNPs) sintetizadas com água de coco através de radiação de micro-ondas em linhagens celulares de câncer e revelou a capacidade de um biomaterial barato e disponível localmente para a síntese de GNPs. Células HeLa e MCF-7 apresentaram alta viabilidade, $87 \pm 4\%$ e $85 \pm 3,2\%$ para HeLa e MCF-7, respectivamente, na dose máxima (100 μM) de GNPs. Ambas as linhagens celulares mantiveram as suas morfologias celulares, sugerindo que o tratamento com PNB não induziu qualquer efeito citotóxico. Como os GNPs sintetizados apresentaram toxicidade muito baixa na dose máxima de 100 μM , as partículas podem ser muito eficazes como ferramenta de entrega de fármacos ou outras aplicações biomédicas.

C. nucifera é uma matéria-prima que está disponível em abundância em todo o mundo e foi utilizado para uma síntese simples e econômica para a preparação de pontos de carbono polidispersos solúveis em água (c-dots). O nanomaterial sintetizado exibiu excelente fotoluminância e estabilidade, sugerindo sua utilização como sensor de íons metálicos. O ensaio MTT estabeleceu a biocompatibilidade de c-dots, sem toxicidade significativa observada, além disso foi projetado um sensor de hibridização de DNA para o gene p16 e aplicações de bioimagem de pontos c para células cancerígenas. Como agentes de bioimagem os pontos C exibiram excelentes propriedades de fluorescência em imagens *in vitro* de células HeLa. (Joshi; Mathias; Mishra, 2018).

Associação com medicamentos

Alguns fármacos com potencial ação neoplásica e até mesmo antineoplásicos já bem estabelecidos foram associados em pesquisas nos últimos anos. Um medicamento que está sendo considerado como um promissor agente anticancerígeno é a metformina, além de seu uso aprovado como medicamento antidiabético, este fármaco demonstrou eficácia no tratamento de células cancerígenas *in vitro*. As nanoemulsões são um dos sistemas de nano-entrega mais promissores para a entrega direcionada de agentes citotóxicos hidrofílicos e lipofílicos ao local do tumor, o óleo de coco, como fase oleosa, foi utilizado para produzir uma

formulação de nanoemulsão estável associado ao medicamento hipoglicêmico metformina, esta nanoemulsão aumentou a eficiência citotóxica da metformina, aumentando a absorção celular da droga pelas células cancerígenas, bloqueou a progressão da proliferação, causando acumulação da fase G1 com uma depleção concomitante das fases S e G2 em todas as células cancerígenas testadas e aumentou significativamente a taxa de apoptose (Alotaibi *et al.*, 2023).

O óleo proveniente do fruto do coco tem sido pesquisado e há vários estudos que comprovam seus benefícios e aplicações na indústria farmacêutica (Arhin *et al.*, 2023; Cruz *et al.*, 2022; Ignacio; Miguel, 2021). A Oleosina, uma proteína proveniente do óleo do coco foi sugerida como potencial carreador de fármacos, onde CRUZ *et al.* (2022) demonstraram as interações intermoleculares entre o tamoxifeno e a oleosina. O tamoxifeno é um fármaco utilizado para terapia de câncer de mama que causa vários efeitos colaterais, incluindo câncer endometrial.

A aplicação da oleosina como um potencial carreador de fármacos foi demonstrada pela avaliação das interações intermoleculares entre o tamoxifeno e a oleosina por meio de docking molecular. Os pesquisadores sugerem a investigação do complexo tamoxifeno-oleosina envolvendo nanoencapsulação para melhorar ainda mais o design do sistema carreador como uma alternativa para o tratamento do câncer de mama em estudos futuros *in silico*, *in vitro* e *in vivo*.

Os ácidos graxos foram obtidos a partir de óleos, incluindo de *C. nucifera*, por esterificação da mistura de ácidos graxos em isômeros de propofol (2,4-diisopropilfenol e 2,6-diisopropilfenol) e foram testados para estudos antiproliferativos *in vitro* em células cancerígenas A549, MDA-MB-231, HeLa, Mia-Pa-Ca e HePG2. Todos os conjugados de ácidos graxos misturados com propofol sintetizados mostraram uma inibição específica do crescimento de células cancerígenas de boa a moderada nas linhas celulares estudadas. Os resultados sugerem que todos os novos conjugados de ácidos graxos misturados com propofol possuem propriedades antiproliferativas que reduzem a proliferação de células cancerígenas *in vitro* (Yasa *et al.*, 2016)

C. nucifera é bem conhecido por sua ampla gama de efeitos terapêuticos, incluindo propriedades anti-sépticas, bactericidas e diuréticas (KUMAR *et al.*, 2017). A casca do coco, uma parte subutilizada do coco, tem papel relevante na promoção de efeitos anticancerígenos. Kumar *et al.* (2017) identificou e caracterizou o oxiresveratrol da casca do coco pela primeira vez e demonstrou as potenciais

propriedades anticâncer possuídas pelo oxiresveratrol: inibição da expressão de MMP-2, MMP-9, VEGF, EGFR e COX-2, inibição da migração celular e indução da parada do ciclo celular na fase G2/M. Sugerindo o oxiresveratrol como um novo modelo para o desenvolvimento de terapia anticancerígena.

O metotrexato é um quimioterápico utilizado em leucemias, cancer de mama e pulmão e doenças autoimunes, como psoríase grave e artrite reumatóide. O metotrexato como um agente quimioterápico antifolato usado em várias situações clínicas tem impactos significativos na medula óssea, cabelo e membranas mucosas dos pacientes, juntamente com efeitos de toxicidade inesperados. Este medicamento também é antifolato, o que facilita a apoptose em células cancerosas de alto potencial, suprimindo as enzimas timidilato sintase e diidrofolato redutase e foi associado ao óleo e suco de coco. Iverson et al. (2020) concluíram que a mistura de suco de coco com metotrexato teve um efeito de tratamento de regressão significativo no crescimento (apoptose) e disseminação de células em células MCF-7.

Ausência de atividade de derivados do coco

Em testes com a casca, polpa, folhas, óleo e leite de *C. nucifera* sobre células MCF-7 não houve atividade, o que contrasta com achados da literatura. Diferentes condições ambientais específicas poderiam explicar essa discrepância, já essas condições poderiam provocar a produção de diferentes metabólitos (Tayler et al., 2019).

Ácido Bongkreikic (BKA) é uma toxina natural isolada do coco contaminado com a bactéria *Burkholderia cocovenans*. Não foram observadas evidências antitumorais do BKA em células de cancer da mama (MCF-7) (Takeda et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

A presente revisão destaca a importância da pesquisa com *C. nucifera* e sua potencial atividade anticancerígena. Os compostos bioativos derivados do coco podem perturbar os mecanismos de maturação, diferenciação e proliferação das células cancerígenas. Pesquisadores podem projetar e desenvolver novos agentes quimioterápicos após a compreensão de mecanismos de ação dos compostos bioativos, proporcionando aos pacientes oncológicos uma melhor qualidade de vida. No entanto, foi constatado que estudos clínicos com *C. nucifera* estão ausentes na literatura. Consequentemente, estudos clínicos devem ser realizados, de forma segura, amostras grandes e acompanhamentos duradouros. Os resultados apresentados podem ser úteis para pesquisadores no desenvolvimento de novos medicamentos anticâncer, especialistas em saúde pública e para o público em geral.

6 REFERÊNCIAS

ABIRI, Rambod *et al.* New Insights into the Biological Properties of Eucalyptus-Derived Essential Oil: A Promising Green Anti-Cancer Drug. **Food Reviews International**, [s. l.], v. 38, n. S1, p. 598–633, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1877300>.

ABU, Thomas *et al.* Cytotoxic effects of Nigerian Ethnomedicinal Plant Extracts on Three Cancer Cell Lines and their Antioxidant Properties. **Trends in Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 135–146, 2023.

AL-HADID, Khaldoun J. *et al.* Antibacterial, Antifungal, Antioxidant, and Anti-Proliferative Effects of Eucalyptus camaldulensis and Pistacia atlantica Ethanol Extracts. **Tropical Journal of Natural Product Research**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 207–212, 2022.

ALIABADI, Amin *et al.* Promising anticancer activity of cromolyn in colon cancer: in vitro and in vivo analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 150, n. 4, p. 1–8, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05741-2>.

ALMEIDA, R.S.R. *et al.* Potential of Pyroligneous Extract of Eucalyptus Wood as a Preservative of Cosmetic and Sanitizing Products. **Waste and Biomass Valorization**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1111–1118, 2019.

ALOTAIBI, Hadil Faris *et al.* Anticancer potentials of metformin loaded coconut oil nanoemulsion on MCF-7, HepG2 and HCT-116 cell lines. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 419–427, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2246145>.

ALVES E SILVA, S. *et al.* Enhancing sustainability in charcoal production: Integrated Life Cycle Assessment and by-product utilization to promote circular systems and minimize energy loss. **Biomass and Bioenergy**, [s. l.], v. 182, 2024.

ANAYA, Katya *et al.* Development and validation of a rapid reversed-phase liquid chromatography method for CnAMP1 peptide quantification in human intestinal cell

lines. **Amino Acids**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 407–418, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2675-7>.

ANSOR, N. M. *et al.* Chemopreventive Activity of Two Varieties of Freeze-Dried Coconut Water Against Cervical Cancer Cells, Hela. **Journal of Health and Translational Medicine**, [s. l.], v. 2023, n. Special Issue 1, p. 122–132, 2023.

ANTHONY V. BRIDGWATER. Biomass Fast Pyrolysis. **Bioresource technology**, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 21–49, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232946>.

ARHIN, Linda *et al.* Conventional and modern breeding technologies for improving dwarf coconut cultivars: A review. **Journal of Horticultural Science and Biotechnology**, [s. l.], v. 98, n. 5, p. 551–562, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14620316.2023.2195863>.

ATANASOV, Atanas G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.

BABU, Punuri Jayasekhar *et al.* Microwave-mediated synthesis of gold nanoparticles using coconut water. **International Journal of Green Nanotechnology: Biomedicine**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 13–21, 2011.

BALAT, M. Mechanisms of thermochemical biomass conversion processes. Part 1: Reactions of pyrolysis. **Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization and Environmental Effects**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 620–635, 2008.

BALOGUN, Elizabeth Abidemi *et al.* In vivo antimalarial activity and toxicological effects of methanolic extract of Cocos nucifera (Dwarf red variety) husk fibre. **Journal of Integrative Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 504–511, 2014. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2095-4964\(14\)60054-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2095-4964(14)60054-6).

BATISTELLA, Gabriel Novaes de Rezende *et al.* Approaching glioblastoma during COVID-19 pandemic: Current recommendations and considerations in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 167–172, 2021.

BHUYAN, Deep Jyoti *et al.* Eucalyptus microcorys leaf extract derived HPLC-fraction

reduces the viability of MIA PaCa-2 cells by inducing apoptosis and arresting cell cycle. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 105, n. February, p. 449–460, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.150>.

BOHN, L.R. *et al.* Antiproliferative effect of phenolic compounds extracted from winery pomace on TPC-1 thyroid cancer cells. **Food Bioscience**, [s. l.], v. 60, 2024.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], n. February, p. 1–35, 2024.

BRYUKHOVETSKIY, I. Cell-based immunotherapy of glioblastoma multiforme (Review). **Oncology Letters**, [s. l.], v. 23, n. 4, 2022.

BUDU, Oana *et al.* Lactiplantibacillus plantarum Induces Apoptosis in Melanoma and Breast Cancer Cells. **Microorganisms**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2024.

CÂNDIDO, N.R. *et al.* Understanding the multifunctionality of pyroligneous acid from waste biomass and the potential applications in agriculture. **Science of the Total Environment**, [s. l.], v. 881, 2023.

CARVALHO HEEMANN, Gabriel; CARLOS, Antônio; HEEMANN, Cunha. Glioblastoma Multiforme Recém-Diagnosticado: Diagnóstico E Tratamento Cirúrgico Inicial Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: Diagnosis and Initial Surgical Treatment. **Acta Medica**, [s. l.], v. 39, p. 163–172, 2018.

CASTAÑEDA, J. *et al.* Dietary Intake of (Poly)phenols and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in the Mexican Teachers' Cohort Study. **Journal of Nutrition**, [s. l.], 2024.

CHAACHOUAY, Noureddine; ZIDANE, Lahcen. Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. **Drugs and Drug Candidates**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 184–207, 2024.

CHAVDA, V. *et al.* Therapeutics and research related to glioblastoma: Advancements and future targets. **Current Drug Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 186–198, 2020.

CHUNARKAR-PATIL, Pritee *et al.* Anticancer Drug Discovery Based on Natural

Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. **Biomedicines**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–35, 2024.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC**, [s. l.], v. 104, p. 1–30, 2014.

CRUZ, Janeea Myles D.Dela *et al.* Molecular Docking and in silico Pharmacological Screening of Oleosin from *Cocos Nucifera* Complexed with Tamoxifen in Developing Potential Breast Chemotherapeutic Leads. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 2421–2430, 2022.

DAKHLAOUI, Sarra *et al.* Essential oil and its nanoemulsion of *Eucalyptus cladocalyx*: chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. **International Journal of Environmental Health Research**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 2899–2912, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09603123.2023.2280119>.

DE FARIAS, Sara Padilha *et al.* In vitro and in vivo control of yam dry rot nematodes using pyroligneous extracts from palm trees. **Revista Ceres**, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 482–490, 2020.

DEBMANDAL, Manisha; MANDAL, Shyamapada. Coconut (*Cocos nucifera* L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 241–247, 2011. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60078-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60078-3).

DELAVAR, A. *et al.* Racial and ethnic disparities in brain tumour survival by age group and tumour type. **British Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 705–711, 2022.

DEVI, Mamta; RAWAT, Sachin. A comprehensive review of the pyrolysis process: From carbon nanomaterial synthesis to waste treatment. **Oxford Open Materials Science**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1–30, 2021.

Dhanyakrishnan, Radhakrishnan *et al.* Evaluation of in-vitro antioxidant and anti-proliferative effect of defatted extract of *cocos nucifera* kernel on human breast cancer

cell line. **International Journal of Pharmacognosy**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 186–193, 2018.

Dhanyakrishnan, Radhakrishnan *et al.* Morphological and molecular effects of phenolic extract from coconut kernel on human prostate cancer cell growth in vitro. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 21–36, 2018.

EL ORFI, Nadia *et al.* Use of Medicinal Plants by Cancer Patients Under Chemotherapy in the Northwest of Morocco (Rabat Area): Cross-Sectional Study. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, [s. l.], v. 27, p. 1–9, 2022.

ELSBAEY, Marwa *et al.* Nuciferol C , a new sesqueneolignan dimer from *Cocos nucifera* L. : bioactivity and theoretical. **RSC Advances**, [s. l.], v. 14, p. 25900–25907, 2024.

FARIAS, Rodrigo Oliveira *et al.* Pyrolysis of Coconut Inflorescence Wastes: Production, Effects of Parameters, Characterization and Optimization of Phenolic-Rich Bio-Oil. **International Journal of Environmental Research**, [s. l.], v. 16, n. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s41742-022-00393-x>.

FERGUSON, Lynnette R. *et al.* Inhibition or enhancement by 4 Pacific Island food plants against cancers induced by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in male Fischer 344 rats. **Nutrition and cancer**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 218–227, 2012.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

FERLAY, Jacques *et al.* **Global cancer observatory: Cancer today - BRAZIL**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>,. Acesso em: 1 maio 2024.

FERNANDES, Renata Tarraf *et al.* Nova classificação das neoplasias gliais segundo a Organização Mundial da Saúde 2021, com enfoque radiológico. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 157–161, 2023.

FERRACIOLLI, Clarissa de Jesus; PIRES, Livia Márcia Vidal. Characterization of Paclitaxel -associated hypersensitivity reactions in cancer patients. **Revista de**

Enfermagem UFJF, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–14, 2024.

GACH-JANCZAK, Katarzyna *et al.* Historical Perspective and Current Trends in Anticancer Drug Development. **Cancers**, [s. l.], v. 16, n. 1878, p. 2–18, 2024.

GAO, Wei *et al.* Exploring the resistance mechanism of triplenegative breast cancer to paclitaxel through the scRNA-seq analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 19, n. 1 January, p. 1–19, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0297260>.

GATASHEH, Mansour K. Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles From Cocos Nucifera L. Male Flowers: an Investigation Into Their Potent Antibacterial and Anticancer Efficacy. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 715–724, 2024.

GHARPURE, Saeed *et al.* Bioactive properties of ZnO nanoparticles synthesized using Cocos nucifera leaves. **3 Biotech**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 1–17, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03110-9>.

GRACE, V. M. Berlin; MONISHA, M. In Vitro Evaluation of Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Activities of the Cocos nucifera Flower Extract and the Phytochemical Identification by Gas Chromatography/Mass Spectrometry Analysis. **Indian Journal of Pharmaceutical sciences**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.ijpsonline.com/articles/emin-vitroem-evaluation-of-antiinflammatory-and-anticancer-activities-of-the-emcocos-nuciferaem-flower-extract-and-the-phytochemic-4562.html>.

HASSINE, Dorsaf Ben *et al.* Eucalyptus brevifolia F. Muell and Eucalyptus stricklandii Maiden leaves extracts: HPLC-DAD, GC-MS analysis and in vitro biological activities, combined with the principal component analysis. **South African Journal of Botany**, [s. l.], v. 147, p. 826–839, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.03.027>.

HERRLINGER, Ulrich. News on the horizon in glioblastoma therapy. **ESMO Open**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 2020, 2020.

HU, Mengyuan *et al.* The crosstalk between immune cells and tumor pyroptosis: advancing cancer immunotherapy strategies. **Journal of Experimental and Clinical**

Cancer Research, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 1–15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03115-7>.

IGNACIO, Islas Flores; MIGUEL, Tzec Simá. Research opportunities on the coconut (*Cocos nucifera* L.) using new technologies. **South African Journal of Botany**, [s. l.], v. 141, n. September 2021, p. 414–420, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.030>.

IVERSON, Brent L; DERVAN, Peter B. Evaluation of the cytotoxic effects of coconut juice, coconut oil and methotrexate on human breast cancer cell line MCF-7. **Life Science Journal**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 7823–7830, 2020.

JAIN, Shalini *et al.* Metal nanoparticles and medicinal plants: Present status and future prospects in cancer therapy. **Materials Today: Proceedings**, [s. l.], v. 31, n. xxxx, p. 662–673, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.06.602>.

JAVED, Shabnam *et al.* Rose and eucalyptus essential oil as potent anti-liver cancer agents. **Asian Journal of Agriculture and Biology**, [s. l.], v. 2023, n. 2, p. 2–7, 2023.

JAWAD, Alzeer *et al.* The influence of extraction solvents on the anticancer activities of Palestinian medicinal plants. **Journal of Medicinal Plants Research**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 408–415, 2014.

JOSHI, Preeti Nigam; MATHIAS, Anjelica; MISHRA, Abhishek. Synthesis of ecofriendly fluorescent carbon dots and their biomedical and environmental applications. **Materials Technology**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 672–680, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10667857.2018.1492683>.

KHAN, Sameer Ullah *et al.* Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. **Cell Communication and Signaling**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–26, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01302-1>.

KHAZRAEI, Hajar; SHAMSDIN, Seyedeh Azra; ZAMANI, Mozhdeh. In Vitro Cytotoxicity and Apoptotic Assay of Eucalyptus globulus Essential Oil in Colon and Liver Cancer Cell Lines. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 363–369, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00601-5>.

KHODDAMI, Ali; WILKES, Meredith A.; ROBERTS, Thomas H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 2328–2375, 2013.

KHONKARN, Ruttiros *et al.* Investigation of fruit peel extracts as sources for compounds with antioxidant and antiproliferative activities against human cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 48, n. 8–9, p. 2122–2129, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.014>.

KIMURA, Yuki; SUTO, Shiho; TATSUKA, Masaaki. Evaluation of carcinogenic/co-carcinogenic activity of chikusaku-eki, a bamboo charcoal by-product used as a folk remedy, in BALB/c 3T3 cells. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 1026–1029, 2002.

KIRAN, M. S. *et al.* In-Vitro Antibacterial, Antioxidant and Cytotoxic Potential of Silver Nanoparticles Synthesized Using Novel Eucalyptus tereticornis Leaves Extract. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 2916–2925, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10904-020-01443-7>.

KIRAN, M S *et al.* Synthesis of gold nanoparticles using novel Eucalyptus tereticornis and their in-vitro antibacterial, antioxidant and anticancer studies. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology**, [s. l.], v. 11, n. 4, 2020.

KIRSZBERG, Clarice *et al.* The Effect of a Catechin-rich Extract of Cocos nucifera on Lymphocytes Proliferation. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 1054–1058, 2003.

KORBECKI, Jan *et al.* Epidemiology of Glioblastoma Multiforme – Literature Review. **Cancers**, [s. l.], v. 14, n. 2412, p. 2–32, 2022.

KORKALO, Pasi *et al.* Pyroligneous Acids of Differently Pretreated Hybrid Aspen Biomass: Herbicide and Fungicide Performance. **Frontiers in Chemistry**, [s. l.], v. 9, 2022.

KOSCHEK, P. R. *et al.* The husk fiber of Cocos nucifera L. (Palmae) is a source of anti-neoplastic activity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 1339–1343, 2007.

KOSIANOVA, A.; PAK, O.; BRYUKHOVETSKIY, I. Regulation of cancer stem cells and immunotherapy of glioblastoma (Review). **Biomedical Reports**, [s. l.], v. 20, n. 2, 2024.

KUETE, Victor *et al.* Cytotoxicity of methanol extracts of 10 Cameroonian medicinal plants towards multi-factorial drug-resistant cancer cell lines. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1253-3>.

KUMAR, DAMU SUNIL *et al.* Coconut shell derived bioactive compound Oxyresveratrol mediates regulation of Matrix metalloproteinase 9. **International Journal of pharma and Bio Science**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2017.

LESJAK, Marija; SIMIN, Nataša; SRAI, Surjit K.S. Can Polyphenols Inhibit Ferroptosis?. **Antioxidants**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–28, 2022.

LEWIS, Lori *et al.* Body composition and chemotherapy toxicities in breast cancer: a systematic review of the literature. **Journal of Cancer Survivorship**, [s. l.], n. 0123456789, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01512-z>.

LIANG, Chun Chi; PARK, Ann Y.; GUAN, Jun Lin. In vitro scratch assay: A convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 329–333, 2007.

LIMA, E. B.C. *et al.* Cocos nucifera (L.) (arecaceae): A phytochemical and pharmacological review. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 48, n. 11, p. 953–964, 2015.

LOUIS, David N. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. **Neuro-Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2021.

LUO, C. *et al.* The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. **British Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 555–561, 2021.

MANOJ, G. *et al.* Effect of dietary fiber on the activity of intestinal and fecal beta-glucuronidase activity during 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. **Plant Foods for Human Nutrition**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 13–21, 2001.

MANZARI-TAVAKOLI, Asma *et al.* Integrating natural compounds and nanoparticle-based drug delivery systems: A novel strategy for enhanced efficacy and selectivity in cancer therapy. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1–19, 2024.

MARTÍNEZ-BARBOSA, M.E.; FIGUEROA-PIZANO, M.D. **Green synthesis and methodologies of nanomaterials: State of the art**. [S. l.: s. n.], 2023.

MATHEW, Sindhu; ZAKARIA, Zainul Akmar. **Pyroligneous acid—the smoky acidic liquid from plant biomass**. [S. l.]: Springer Verlag, 2015.

MIGLIORINI, Marcelo Vieira *et al.* Caracterização de fenóis no bio-óleo da pirólise de caroço de pêssego por GC / MS e GC × GC / TOFMS. **Scientia Chromatographica**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 47–65, 2013.

MOHAMAD, Nurul Elyani *et al.* In vitro and in vivo antitumour effects of coconut water vinegar on 4T1. **Food & Nutrition Research**, [s. l.], v. 1, n. January 2019, p. 1–11, 2019.

MONICA, R.D. *et al.* MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 13, 2022.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **The Journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, p. 55–63, 1983.

MOURA, Fábio Souza *et al.* Pyroligneous extracts with therapeutic action: A technological prospect. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 59, p. 1–21, 2023.

NALINI, Namasivayam; MANJU, Vaiyapuri; MENON, Venugopal P. Effect of coconut cake on the bacterial enzyme activity in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 342, n. 1–2, p. 203–210, 2004.

NEMATALLAH, Khaled A. *et al.* Cheminformatics Application in the Phytochemical and Biological Study of Eucalyptus globulus L. Bark as a Potential Hepatoprotective Drug. **ACS Omega**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. 7945–7956, 2022.

OBRADOR, Elena *et al.* Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 1–104, 2024.

OHNISHI, Takanori. Current Status and Future Perspective in Glioma Invasion Research. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 4, 2024.

OMS. **Global cancer observatory: Estimated numbers from 2022 to 2050, Males and Females, age [0-85+] - Brain, central nervous system**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int>. Acesso em: 1 maio 2024.

OMURO, A.; DEANGELIS, L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. **JAMA**, [s. l.], v. 310, n. 17, p. 1842–1850, 2013.

PACHAURI, Ankur *et al.* Permeability-Enhanced Liposomal Emulgel Formulation of 5-Fluorouracil for the Treatment of Skin Cancer. **Gels**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2023.

PADUMADASA, Chayanika *et al.* In vitro antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of ethyl acetate soluble proanthocyanidins of the inflorescence of *Cocos nucifera* L. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 4–9, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1335-2>.

PARHAM, Shokoh *et al.* Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. **Antioxidants**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1–36, 2020.

PASON, Patthra *et al.* Anticancer and anti-angiogenic activity of mannooligosaccharides extracted from coconut meal on colorectal carcinoma cells in vitro. **Toxicology Reports**, [s. l.], v. 12, n. December 2023, p. 82–90, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.12.010>.

PAUL, Koushik; BAG, Braja Gopal; SAMANTA, Kousik. Green coconut (*Cocos nucifera* Linn) shell extract mediated size controlled green synthesis of polyshaped gold nanoparticles and its application in catalysis. **Applied Nanoscience (Switzerland)**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 769–775, 2014.

PEPPER, N.B.; STUMMER, W.; EICH, H.T. The use of radiosensitizing agents in the therapy of glioblastoma multiforme—a comprehensive review. **Strahlentherapie und Onkologie**, [s. l.], v. 198, n. 6, p. 507–526, 2022.

PEREIRA, Emanuele Graciosa *et al.* Potential use of wood pyrolysis coproducts: A review. **Environmental Progress and Sustainable Energy**, [s. l.], v. 41, n. 1, 2021.

PERRY, Matthew J.; WANGCHUK, Phurpa. The Ethnopharmacology, Phytochemistry and Bioactivities of the *Corymbia* Genus (Myrtaceae). **Plants**, [s. l.], v. 12, n. 21, 2023.

PERTILE, Giorgia; FRĂC, Magdalena. The Antifungal Effect of Pyroligneous Acid on the Phytopathogenic Fungus *Botrytis cinerea*. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 4, 2023.

PIGHINELLE, Anna Leticia. Bio-óleo o combustível da sustentabilidade. **Revista Campo e Negócios, Floresta**, [s. l.], p. 22–23, 2014.

PRABHU, Saurabh *et al.* Cn-AMP2 from green coconut water is an anionic anticancer peptide. **Journal of Peptide Science**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 909–915, 2014.

QUESADA, Ana R. Key Phenolic Compounds from Virgin Olive Oil. **Nutrients**, [s. l.], v. 16, n. 1283, p. 1–22, 2024.

RABIU, Zainab *et al.* Characterization and antiinflammatory properties of fractionated pyroligneous acid from palm kernel shell. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 28, n. 30, p. 40535–40543, 2021.

RAHAIEE, S. *et al.* Application of nano/microencapsulated phenolic compounds against cancer. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 279, 2020.

RAHAMAN, Ashikur *et al.* Eucalyptol targets PI3K/Akt/mTOR pathway to inhibit skin cancer metastasis. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 571–583, 2022.

RIBELLES, Nuria *et al.* Increasing Annual Cancer Incidence in Patients Age 20-49 Years: A Real-Data Study. **JCO Global Oncology**, [s. l.], n. 10, p. 1–12, 2024.

ROOPAN, Selvaraj Mohana. An Overview of Phytoconstituents, Biotechnological Applications, and Nutritive Aspects of Coconut (*Cocos nucifera*). **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s. l.], v. 179, n. 8, p. 1309–1324, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-016-2067-y>.

ROOPAN, Selvaraj Mohana; ELANGO, Ganesh. Exploitation of *Cocos nucifera* a non-

food toward the biological and nanobiotechnology field. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 67, p. 130–136, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.01.008>.

SADOWSKI, Karol *et al.* Revolutionizing Glioblastoma Treatment: A Comprehensive Overview of Modern Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 11, 2024.

SANDES, L. V. O *et al.* Pyrolysis of Lignocellulosic Waste from Second-Generation Ethanol Industry. **Sugar Tech**, [s. l.], v. 1, p. 1, 2021.

SCHAFF, L.R.; MELLINGHOFF, I.K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. **JAMA**, [s. l.], v. 329, n. 7, p. 574–587, 2023.

SEWWANDI, B. G. N. *et al.* Adsorption of Cd(II) and Pb(II) onto Humic Acid–Treated Coconut (*Cocos nucifera*) Husk . **Journal of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 1–10, 2014.

SHAPIRA, Shiran *et al.* Terpinen-4-ol: A novel and promising therapeutic agent for human gastrointestinal cancers. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1–13, 2016.

SILVA, Elisabete Cruz Da *et al.* A systematic review of glioblastoma-targeted therapies in phases II, III, IV clinical trials. **Cancers**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1–60, 2021.

SILVA, Rafaela Ribeiro *et al.* Anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial activities of *Cocos nucifera* var. *typica*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 13, 2013.

SMITH, Lillian F. *et al.* Antioxidant potential of coconut flour in caco-2 colon cancer cells. **International Journal of Cancer Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 29–39, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3923/ijcr.2016.29.39>.

SOLDATELLI, Jéssica S. *et al.* **Gliomas molecular markers: importance in treatment, prognosis and applicability in brazilian health system.** [S. l.: s. n.], 2022-. ISSN 16782690.v. 94

SOUZA, Juliana Leitzke Santos de *et al.* **Antimicrobial potential of pyroligneous extracts – a systematic review and technological prospecting.** [S. l.]: Elsevier

Editora Ltda, 2018.

STORME, Guy. Are We Losing the Final Fight against Cancer?. **Cancers**, [s. l.], v. 16, n. 2, 2024.

TAKEDA, Shuso *et al.* Bongkreikic acid as a warburg effect modulator in long-term estradiol-deprived mcf-7 breast cancer cells. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 36, n. 10, p. 5171–5182, 2016.

TAMEH, Fatemeh Abedi *et al.* In-vitro cytotoxicity of biosynthesized nanoceria using Eucalyptus camaldulensis leaves extract against MCF-7 breast cancer cell line. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68272-3>.

TARANNUM, Nazia; DIVYA; GAUTAM, Yogendra K. Facile green synthesis and applications of silver nanoparticles: A state-of-the-art review. **RSC Advances**, [s. l.], v. 9, n. 60, p. 34926–34948, 2019.

TASDAN, Zeynep; AVCI, Gülçin Alp; AVCI, Emre. Evaluation of effects on hepatocellular carcinoma cell line of Cocos nucifera: In vitro study. **Acta Marisiensis - Seria Medica**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 45–49, 2023.

TAUB, Jeffrey W. *et al.* The evolution and history of Vinca alkaloids: From the Big Bang to the treatment of pediatric acute leukemia. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], n. May, p. 1–8, 2024.

TAVAN, M. *et al.* Natural Phenolic Compounds with Neuroprotective Effects. **Neurochemical Research**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 306–326, 2024.

TAVARES, Glaysson Tassara. Entidades brasileiras de medicina alertam sobre o uso do fenol. **Brasília**: [s. n.], 2024.

TAYLER, Nicole M. *et al.* Analysis of the antiparasitic and anticancer activity of the coconut palm (Cocos nucifera L. ARECACEAE) from the natural reserve of Punta Patiño, Darién. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1–18, 2019.

TEWARIE, I.A. *et al.* Survival prediction of glioblastoma patients—are we there yet? A systematic review of prognostic modeling for glioblastoma and its clinical potential.

Neurosurgical Review, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 2047–2057, 2021.

THEAPPARAT, Yongyuth *et al.* Wound healing activity: A novel benefit of pyroligneous extract derived from pyrolytic palm kernel shell wood vinegar. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 192, 2023.

THOMPSON, Evan; PRIOR, Sally; BRÜNING-RICHARDSON, Anke. Traditional Plant-Derived Compounds Inhibit Cell Migration and Induce Novel Cytoskeletal Effects in Glioblastoma Cells. **Journal of Xenobiotics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 613–633, 2024.

ULMER, A.J. *et al.* Isolation and subfractionation of human peripheral blood Percoll., mononuclear cells (PBMC) by density gradient centrifugation on percoll. **Immunobiology**, [s. l.], v. 166, p. 238 – 250, 1984.

VIANA, M D M. **Atividade imunomoduladora de derivado sintético**. 2019. - UFAL, [s. l.], 2019.

VILKOVÁ, Mária *et al.* Acridine Based N-Acylhydrazone Derivatives as Potential Anticancer Agents: Synthesis, Characterization and ctDNA/HSA Spectroscopic Binding Properties. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 2883, p. 1–31, 2022.

VINOD, Nikhila; RANI, Jancy. Nutrient, Phytonutrient Composition, and Antioxidant Activity Analysis of Fresh and Cabinet Dried Coconut (*Cocos nucifera* L.) Inflorescence. **European Journal of Medicinal Plants**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 1–9, 2024.

WANG, Ruojiao *et al.* Biosynthesis of AgNPs and their synergistic effect in combination with ultrasound waves on breast cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 60, n. August, p. 101975, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101975>.

WANG, Z. *et al.* State-of-the-art on the production and application of carbon nanomaterials from biomass. **Green Chemistry**, [s. l.], v. 20, n. 22, p. 5031–5057, 2018.

WIDIANDANI, Tri *et al.* In vitro study of pinostrobin propionate and pinostrobin butyrate: Cytotoxic activity against breast cancer cell T47D and its selectivity index. **Journal of Public Health in Africa**, [s. l.], v. 14, n. S1, p. 97–102, 2023.

WIRSCHING, H.-G.; GALANIS, E.; WELLER, M. **Glioblastoma**. [S. l.: s. n.], 2016. v. 134

WIRSCHING, H.-G.; WELLER, M. **Glioblastoma**. [S. l.: s. n.], 2016.

WU, Gang *et al.* Coconut-shell-derived activated carbon for NIR photo-activated synergistic photothermal-chemodynamic cancer therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 2447–2456, 2021.

YASA, Sathyam Reddy *et al.* Synthesis, characterization and evaluation of antiproliferative activity of diisopropylphenyl esters of fatty acids from selected oils. **Medicinal Chemistry Research**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 1299–1307, 2016.

ZHANG, Yiping; XIE, Jun. Induction of ferroptosis by natural phenols: A promising strategy for cancer therapy. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 2041–2076, 2024.

ZHAO, Jixing *et al.* A novel compound EPIC-0412 reverses temozolomide resistance via inhibiting DNA repair/MGMT in glioblastoma. **Neuro-Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 857–870, 2023.

ŽIVANOVIĆ, Nemanja *et al.* Beyond Mortality: Exploring the Influence of Plant Phenolics on Modulating Ferroptosis—A Systematic Review. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 3, 2024.

Produto 2

Avaliação do potencial antineoplásico de extratos pirolenhosos

Cibelle de M. B. Cavalcante^{1,3}, Márcio Thomaz dos Santos Varjão ^{1,3}, João Kaycke Sarmiento da Silva ^{1,3}, Mozart Daltro Bispo ^{2,4}, João Inácio Soletti ^{2,4}, Aline Cavalcanti de Queiroz ^{1,3}, Magna Suzana Alexandre Moreira ^{1,3*}

Afiliação

1 – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas.

2 – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química,
Centro de Tecnologia, Universidade Federal de Alagoas.

3 – Laboratório de Farmacologia e Imunidade,
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde Universidade Federal de Alagoas.

4 – Laboratório de Sistemas de Separação e Otimização de Processos,
Centro de Tecnologia, Universidade Federal de Alagoas.

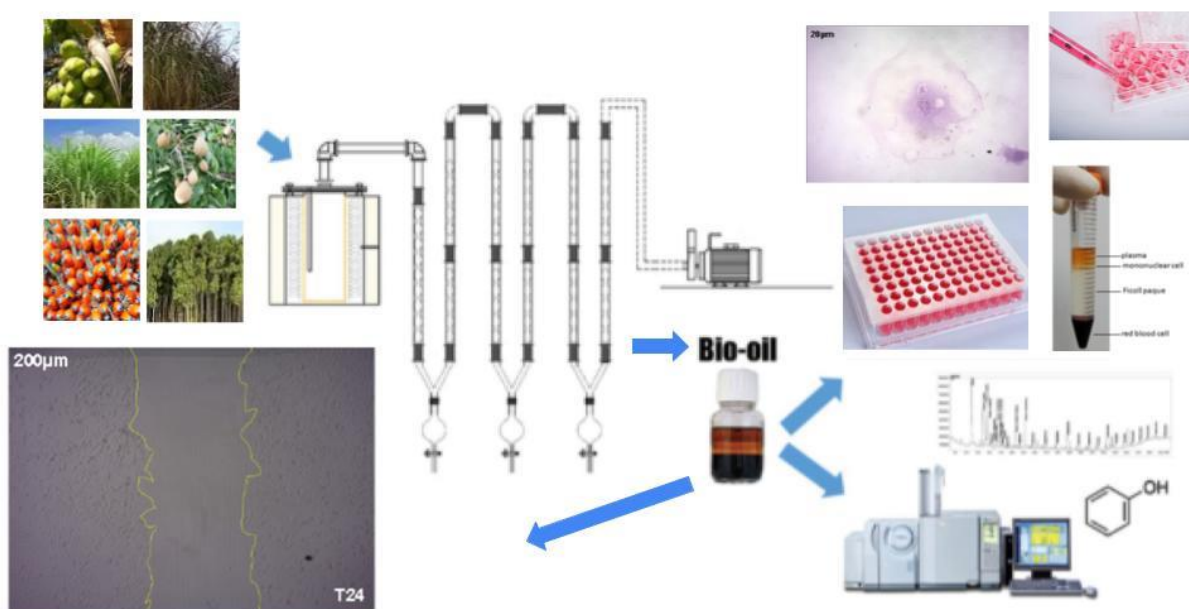
Autor correspondente*

Email: Email:

suzana.magna@gmail.com

Endereço: Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, Alagoas,
Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-1994>



RESUMO

O Glioblastoma (GBM) é um tumor glial maligno primário do Sistema Nervoso Central (SNC) associado a altas taxas de morbidade e mortalidade no mundo devido ao seu alto grau de proliferação e invasividade, onde a sobrevivência dos pacientes gira em torno de 15 meses. Portanto, é urgente a busca por medicamentos alternativos para o tratamento do GBM. Nesse sentido, a pirólise é uma técnica de obtenção de extratos através do processo termoquímico de transformação de biomassa em extrato pirolenhoso (EP), que possui ampla aplicação fungicida, herbicida e inseticida, e neste estudo foram avaliados seus efeitos antitumorais. Sendo assim, foi avaliada a atividade *in vitro* de EPs contra GBM. Inicialmente foi realizado o ensaio colorimétrico MTT para avaliar os efeitos dos extratos na viabilidade do GBM02 e das células mononucleares sanguíneas (monócitos e linfócitos). Em seguida, calculou-se a seletividade dos extratos e avaliou-se a migração e morfologia tumoral frente aos EPs. Nenhum dos extratos testados foram tóxicos para monócitos e linfócitos. Entre os extratos que inibiram a viabilidade do GBM02, os mais eficazes foram EP-EUCL ($57,19 \pm 2,66\%$), EP-DABR ($56,93 \pm 2,77\%$), EP-PPCE ($55,44 \pm 2,57\%$), EP-CPCK ($51,08 \pm 3,11\%$) e, dentre eles, o mais potente foi o EP-EUCL ($0,132\% \pm 0,007$). Os extratos EP-EUCL (IS $>7,575$), EP-CPCK (IS $>5,714$), EP-DABR (IS $>5,586$) (EP-PPCE $>5,376$), foram mais seletivos para GBM02 do que para monócitos e linfócitos. Dentre estes, EP-EUCL ($99,24\%^{**}$) e EP-PPCE ($93,51\%^{*}$) inibiram a migração de GBM02. A morfologia protoplasmática, característica de GBM foi observada nas células tratadas com DMEM-F12 e nos tratamentos com extratos houve aparecimento de células com citoplasma arredondado, formação de vacúolos citoplasmáticos e ruptura de membrana celular e nuclear, típico de morte celular. Dentre todos os extratos o EP-EUCL e EP-PPCE foram os que apresentaram atividade antitumoral mais satisfatória. Assim, estes extratos mostraram-se agentes promissores para o desenvolvimento de drogas antitumorais, com o propósito de se tornarem uma futura opção terapêutica para o GBM.

1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é o tumor glial cerebral primário mais comum agressivo e letal com o diagnóstico mais adverso em oncologia. A incidência de tumores cerebrais malignos primários é de aproximadamente 7 por 100.000 indivíduos e aproximadamente 49% dos tumores cerebrais malignos primários são GBM, onde a maioria dos pacientes morre de doença progressiva (Schaff; Mellinghoff, 2023). A grande maioria dos casos ocorre esporadicamente e o tumor é encontrado em todas as faixas etárias, porém ocorre mais frequentemente durante a segunda metade da vida, no sexo masculino (Delavar *et al.*, 2022).

O GBM tem prognóstico desfavorável, com sobrevivência em cinco anos de aproximadamente 36%, e protocolos de tratamento ineficazes e complexos. (Monica *et al.*, 2022; Schaff; Mellinghoff, 2023; Silva *et al.*, 2021). As únicas opções de tratamento disponíveis atualmente são: a ressecção cirúrgica, RT e quimioterapia (Schaff; Mellinghoff, 2023). Embora o prognóstico dos pacientes com GBM permaneça ruim, estão sendo feitos progressos graduais (Luo *et al.*, 2021; Schaff; Mellinghoff, 2023; Silva *et al.*, 2021). Nas últimas décadas houveram várias melhorias na terapia ressectiva e adjuvante porém, seu prognóstico geral permanece ruim, com sobrevida média dos pacientes de aproximadamente 15 meses (Bryukhovetskiy, 2022; Kosianova; Pak; Bryukhovetskiy, 2024).

O tratamento geralmente inclui uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radiação (Schaff; Mellinghoff, 2023). A combinação do quimioterápico TMZ com RT melhora a sobrevida do paciente (Chavda *et al.*, 2020; Monica *et al.*, 2022; Schaff; Mellinghoff, 2023; Silva *et al.*, 2021). A resistência do tumor ao tratamento está associada às suas células-tronco cancerígenas (CSCs) (Gach-Janczak *et al.*, 2024). A resistência ao TMZ tornou-se um importante obstáculo na melhoria do prognóstico dos pacientes com GBM (Khan *et al.*, 2024). Apesar de possuir um forte efeito antitumoral e efeitos colaterais limitados, essa resistência se deve a tumorigênese recorrente em virtude da rápida adaptação das células de GBM à toxicidade da quimioterapia (Zhao *et al.*, 2023).

Atualmente, não existem medicamentos ou tecnologias que tenham a capacidade de erradicar completamente as CSC que provocam o GBM

(Bryukhovetskiy, 2022; Kosianova; Pak; Bryukhovetskiy, 2024; Pepper; Stummer; Eich, 2022).

Pacientes com GBM apresentam complicações clínicas frequentes, incluindo eventos tromboembólicos, convulsões, flutuações nos sintomas neurológicos e efeitos adversos de corticosteróides e quimioterapias que requerem manejo e profilaxia adequados (Omuro; DeAngelis, 2013). O glioblastoma continua a ser um câncer de difícil tratamento, e o manejo ideal requer uma abordagem multidisciplinar e conhecimento das complicações potenciais da doença e do seu tratamento (Omuro; DeAngelis, 2013; Tewarie *et al.*, 2021)

Novos medicamentos, sistemas de entrega e estratégias para estabelecer novas terapias multimodais que visam as vias moleculares envolvidas na iniciação e progressão do tumor no glioblastoma estão sendo estudados. (Chavda *et al.*, 2020; Jain *et al.*, 2019). Numerosas abordagens foram feitas para atualizar modelos *in vivo* e *in vitro* com o objetivo principal de avaliar alvos adequados para novas abordagens terapêuticas (Chavda *et al.*, 2020; Schaff; Mellinghoff, 2023). Este crescente desafio tem despertado a atenção dos pesquisadores no uso de plantas ou extratos vegetais como uma cura promissora para as neoplasias já que existem mais de 3.000 espécies de plantas medicinais em todo o mundo, que supostamente têm sido utilizadas no tratamento do câncer (Jain *et al.*, 2019).

As plantas medicinais são fonte de tratamento para a dor e doenças há muito tempo. É fonte essencial para produção de novos medicamentos e produtos farmacêuticos de origem natural devido a diversidade de sua composição química, o que é responsável pela sua atividade biológica (Al-Hadid *et al.*, 2022).

Ultimamente, o uso de materiais fitoterápicos em vez de drogas sintéticas ou químicas está aumentando (Abiri *et al.*, 2022). Materiais fitoterápicos são encontrados em medicamentos e podem ser utilizados na forma de extratos vegetais ou como seus componentes ativos (El Orfi *et al.*, 2022). Esses materiais são tradicionalmente considerados abordagens de cuidados primários de saúde em algumas partes do mundo (Pachauri *et al.*, 2023). As plantas são ricas em fitoquímicos ativos, que têm sido utilizados no tratamento ou prevenção de diversas doenças e possuem imenso potencial para curar doenças malignas (Khazraei; Shamsdin; Zamani, 2022; Parham *et al.*, 2020; Rahaman *et al.*, 2022).

Extratos pirolenhosos (EP), brutos, e compostos isolados de plantas possuem uma série de atividades biológicas, incluindo antibacteriana, antifúngica,

antiprotozoária, antiviral, larvicida, inseticida, acaricida, anti-inflamatória, antioxidante, atividades anticancerígenas e antidiabéticas, destacando o potencial para fornecer compostos e tratamentos para uma série de condições médicas (de Farias *et al.*, 2020; Mathew; Zakaria, 2015; Perry; Wangchuk, 2023; Pertile; Frac, 2023; Rabiou *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2018; Theapparath *et al.*, 2023).

Nas últimas décadas muitas melhorias tem sido realizadas, onde vários derivados semi-sintéticos ou sintéticos de medicamentos anticâncer são baseados em moléculas naturais com propriedades anticâncer. Neste cenário, a vasta contribuição das moléculas anticancerígenas pertence aos metabolitos secundários das plantas, a exemplo dos compostos fenólicos, principal classe química presente nos EP's. Os polifenóis, como os bioativos mais populares, apresentam atividades anticancerígenas inevitáveis (Rahaiee *et al.*, 2020).

Sendo assim, realizamos um estudo experimental investigando o efeito citotóxico, migratório e as alterações morfológicas dos EPs frente as células de GBM *in vitro*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 EPs

Foram testados 8 (oito) EPs provenientes do bioma brasileiro, de fontes distintas conforme descrição apresentada na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das espécies vegetais utilizadas na produção dos extratos

Nome Científico	Nome Popular	Sigla	Obtenção
<i>Cocos nucifera</i>	Coco (Mesocarpo)	EP- CNmes	Cedido pela COPRA Indústria de Alimentos, localizada no município de Maceió-AL, latitude -9,6498 e longitude -35,708
<i>Cocos nucifera</i>	Coco (Endocarpo)	EP- CNend	
<i>Dipteryx alata</i>	Baru	EP- DABR	EMBRAPA - CECA
<i>Elaeis guineenses</i>	Dendezeiro	EP-EGDD	Condomínio Residencial Aldebaran Beta, localizado no município de Maceió-AL, latitude -9.5942707 e longitude -35.7374947
<i>Eucalyptus</i>	Eucalipto	EP-EUCL	EMBRAPA - CECA
<i>Saccharum</i>	Lignina proveniente de resíduo da cana de açúcar	EP- SCLG	GRANBIO®

Granbio®

<i>Pennisetum purpureum</i>	Capim Elefante	EP-PPCE	EMBRAPA - CECA
<i>Cenchrus purpureus</i>	Capim King	EP-CPCK	EMBRAPA - CECA

Nota: pirólise a 300°C com taxa de aquecimento de 10°C/minuto e tempo de residência de 2 horas.
Fonte: Autora, 2024

2.2 Análises cromatográficas

Foi realizado a extração líquido-líquido dos principais compostos orgânicos utilizando o método otimizado de SANDES *et al.*, (2021) utilizando o solvente diclorometano P.A. 99,8% de pureza. Foram adicionados 2mL da fase aquosa do EP em análise e 1mL do solvente em um tubo de ensaio de 10mL. Com o auxílio de uma pipeta a solução foi homogeneizada em um agitador vórtex a 2.800 RPM e aguardou-se a separação das fases por 10 minutos. Para garantir a total extração dos compostos orgânicos, realizou-se mais 3 vezes a etapa de extração usando 1mL de diclorometano (1mL).

Após a extração líquido – líquido (LLE), as amostras foram preparadas a uma concentração de 1.000 mg/L e injetadas no cromatógrafo gasoso acoplado a espectrometria de massa para interpretação dos compostos oriundos dos EPs.

A caracterização dos EPs após LLE foram realizados por GC/MS, modelo GC/MSQP2010 PLUS, da marca Shimadzu, com uma coluna DB5 (poli-dimetil siloxano com 5% de grupos fenila) com 60 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura (J&W Scientific, Agilent Technologies, EUA). As condições cromatográficas foram otimizadas a partir da literatura, tendo por base no trabalho de Sandes *et al.*, (2021). Foram injetados 1 µL das amostras no modo split no injetor a 280 °C. O programa de temperatura do GC iniciou em 40 °C por 2 min, o forno foi aquecido até 300 °C a uma taxa de 4 °C min⁻¹ permanecendo a essa temperatura por 5 min.

O processamento de dados do cromatográficos monodimensionais foi realizado pelo software GCMS-Solution (Shimadzu), e para a comparação dos compostos foi utilizada a biblioteca NIST-08, sendo considerados identificados os compostos com similaridade maior que 80%.

2.3 Ensaios Farmacológicos *in vitro*

2.3.1 Substâncias

A avaliação biológica foi realizada no Laboratório de Farmacologia e Imunidade do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Brasil. Os compostos foram diluídos em DMEM/F12 (Meio de Eagle modificado por Dulbecco e a mistura de nutrientes F-12 de Ham [contém 21 aminoácidos, 10 vitaminas, glicose, ferro e zinco, entre outros componentes]) enriquecido com 1% de L – glutamina, 1% de piruvato, 0,1% de penicilina/estreptomicina, 10% de soro bovino fetal (SBF), resultando em soluções estoque na concentração de 1%. A partir destas soluções foram obtidos estoques daqueles efetivamente utilizados nos testes experimentais, por meio de diluições seriadas.

2.3.2 Células de glioblastoma

A linhagem de glioblastoma humano GBM02 foi estabelecida no Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, com base em amostras cirúrgicas, com a anuência do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro (protocolo nº 002/01).⁴² Eles foram cultivados em Meio Eagle Modificado por Dulbecco: Mistura de Nutrientes F12 (DMEM/F12) (Gibco, EUA), suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab, Brasil), 1% de L-glutamina. (2 mM) (Sigma-Aldrich, EUA), piruvato a 1% (1 mM) (Sigma-Aldrich, EUA) e penicilina/estreptomicina a 0,1% (solução com penicilina 10 U/mL e estreptomicina 10 µg/mL) (Sigma- Aldrich, EUA) e mantidos em estufa (Sheldon Mfg. Inc., EUA) a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

2.3.3 Monócitos e linfócitos

Monócitos e linfócitos foram isolados de amostras de sangue periférico, de doadores voluntários (CAAE: 67813823.8.0000.5013), na Universidade Federal de Alagoas, Brasil, segundo Ulmer et. al. Essas células foram mantidas em Roswell Park

Memorial Institute-1640 (RPMI-1640) (Sigma-Aldrich, EUA) meio de cultura suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de L-glutamina (2 mM), 1% de piruvato (1 mM) e 1% de aminoácido (Sigma-Aldrich, EUA), e mantido em estufa a 37°C contendo 5% CO₂.

2.3.4 Ensaio de citotoxicidade em monócitos e linfócitos

Monócitos e linfócitos foram semeados (1×10^5 células/poço) em placas de 96 poços, com 50 µL de meio cada. Em seguida foram tratados com EPs (1%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, 0.025% e 0.0125% v/v), diluídos em RPMI-1640, e incubados em estufa a 37 °C, em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂, por 48 horas. Após esse período, foram incubados com brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) (Sigma-Aldrich, EUA) (5 mg/mL), 20 µL/poço, por 4 horas na estufa, nas mesmas condições já mencionadas. Em sequência, DMSO (200 µL/poço) foi adicionado para solubilizar os cristais de formazan. Após 20 minutos, a absorbância foi medida utilizando um leitor de microplacas (Thermoplate, EUA) a 550 nm.

2.3.5 Análise da viabilidade celular GBM02

Células GBM02 foram semeadas (6×10^3 células/poço) em placas de 96 poços, com 100 µL de meio cada. Após a adesão, foram tratados com os EPs (1%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, 0.025% e 0.0125% v/v), todos diluídos em DMEM/F12, e incubados em estufa a 37 °C, em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂, por 48 horas. Após o período de incubação, o sobrenadante foi removido e 50 µL de uma solução de MTT (0,5 mg/mL) foram adicionados a cada poço. 2 horas após a adição de MTT, os sobrenadantes foram removidos e foram adicionados 50 µL de DMSO, a fim de lisar células viáveis e detectar cristais de formazan. Após 30 minutos a placa foi lida em leitor de microplacas na absorbância de 530 nm. A análise dos efeitos antitumoral e citotóxico permitiu determinar o Índice de Seletividade (IS) dos EPs a partir da razão dos valores de CI₅₀ das células mononucleares do sangue e GBM02.

2.3.4 Avaliação da capacidade de migração do GBM02

Para avaliação do efeito antimigratório dos EPs sobre o GBM02, foi realizado o teste Scratch (Liang; Park; Guan, 2007). As células foram semeadas (10^5 células/poço) em placas de 24 poços, com 400 μ L de meio cada. Depois de aderidos e apresentarem confluência de cerca de 90 a 95%, foi realizada uma listra vertical, com ponta de 200 μ L, no centro de cada poço, para estabelecer uma região sem células. Em seguida, o sobrenadante foi removido para eliminar as células em suspensão e o meio foi reconstituído. Neste momento, denominado T0, foram realizadas microfotografias dos poços individualmente em microscópio óptico invertido TS100-F (Nikon, EUA). Na sequência, foram tratados utilizando a CI_{50} correspondente, com EP-EUCL, EP-DABR e o CPCK todos diluídos em DMEM/F12 sem suplementação com soro fetal bovino, para minimizar a ocorrência de proliferação celular. Após 24h de tratamentos, T24, foi realizada a segunda captura de imagem, nas mesmas áreas fotografadas em T0. A análise quantitativa da migração GBM02 foi realizada utilizando o software Fiji ImageJ (versão 2.0.0; National Institute of Health, EUA) e o percentual de inibição da migração celular nos diferentes grupos de tratamento foi obtido indiretamente, considerando as áreas vazias de T0 e T24.

2.3.5 Estudo morfológico do GBM02

Células GBM02 foram semeadas (6×10^3 células/poço) em placas de 24 poços, com 500 μ L de meio cada, em lâmina de vidro de 13 mm. Após a adesão, foram tratados com 500 μ L de EP-EUCL, EP-DABR e o CPCK (utilizando a CI_{50} correspondente). Em seguida, as placas foram incubadas em estufa de CO₂, nas condições já citadas, por 48 horas. Após esse período, o sobrenadante foi removido e as células foram lavadas 3 vezes com tampão fosfato salino 0,1 M (PBS; NaCl 137 mM, Na₂HPO₄ 8 mM, KCl 2,7 mM, KH₂PO₄ 1,5 mM, pH 7,0) (Sigma-Aldrich, EUA) e fixado com metanol (Sigma-Aldrich, EUA) por 2 minutos. Na sequência, foram corados com panótico rápido (solução de triarilmetano 0,1%, xantenos 0,1% e tiazina 0,1%) (Laborclin, Brasil). Ao final da coloração, as lamínulas foram lavadas com água destilada, secas durante a noite e coladas nas lâminas com entelan (EMD Millipore Corporation, EUA). As microfotografias representativas do aspecto morfológico do GBM02 após os diferentes tratamentos foram obtidas através de um microscópio óptico Eclipse E200 (Nikon, EUA) conforme descrito pelo fabricante.

2.4 Análise Estatística

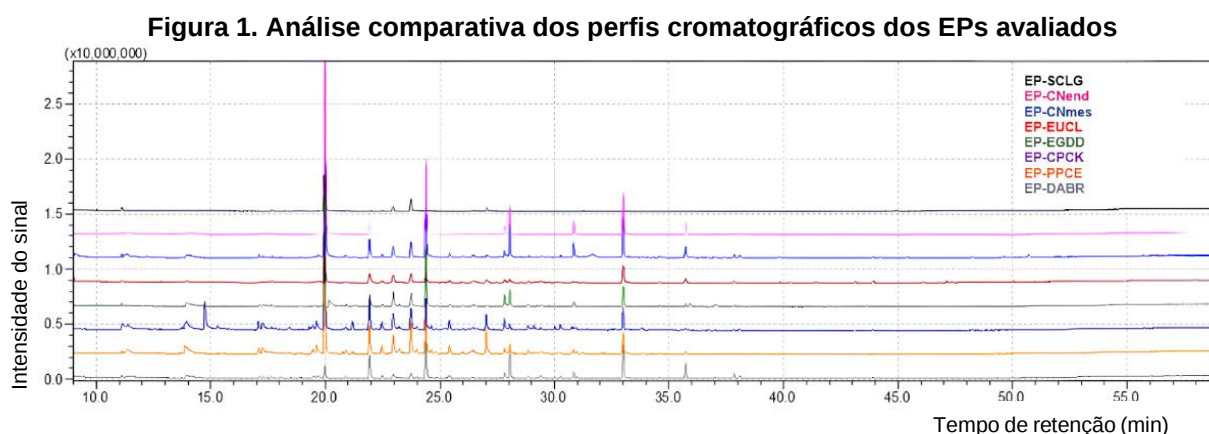
A análise dos dados obtidos dos ensaios *in vitro* foram realizadas por meio do teste estatístico ANOVA e o teste de Dunnet, utilizando o Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA Statistical).

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização cromatográfica

Os EPs foram caracterizados por cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massas (GC-MS) empregando uma abordagem semi-quantitativa utilizando a área relativa dos compostos presentes nos EPs obtidos através da pirólise. Os constituintes foram identificados por similaridade e comparação dos espectros de massas (>90%) obtidos com os fornecidos pela biblioteca do equipamento (NIST 08). Uma análise comparativa dos perfis cromatográficos dos extratos em estudo está representada na figura 1.

A análise realizada por cromatografia gasosa está em concordância com a literatura, pois analisando a figura 1 podemos observar a comparação dos cromatogramas onde foram identificadas classes de compostos como éteres, fenóis, aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, nitrocompostos, hidrocarbonetos aromáticos, saturados e olefinas (ALMEIDA *et al.*, 2013; CUNHA *et al.*, 2011; BOK *et al.*, 2012, MATHEW; ZAKARIA, 2015). Como esperado foi identificado uma alta concentração de compostos fenólicos nos EPs avaliados, características inerentes já bem estabelecidas na literatura.



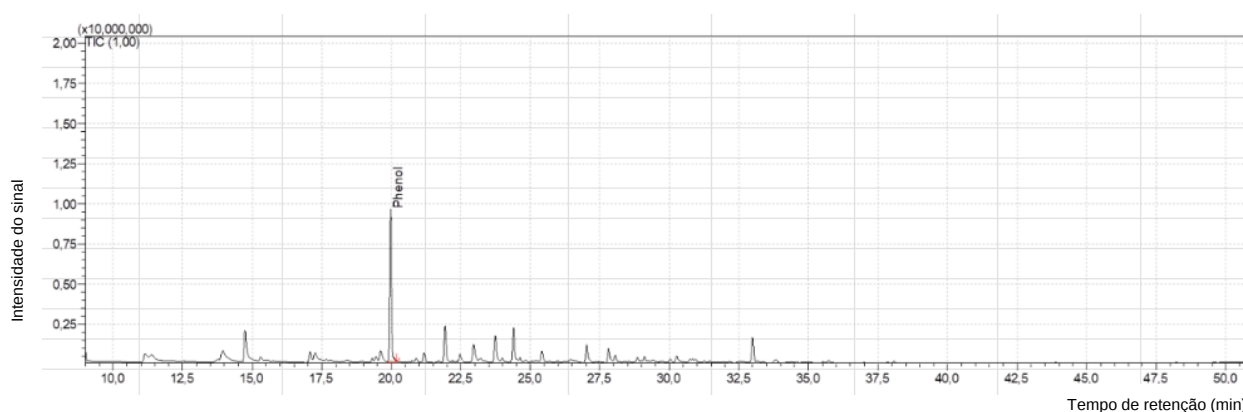
Fonte: Autora, 2024

Todas as plantas possuem compostos fenólicos, pois são fitoquímicos bem conhecidos. Eles consistem em fenóis simples, ácido benzóico e cinâmico, cumarinas, taninos, ligninas, lignanas e flavonóides. No últimos 25 anos foram desenvolvidas pesquisas focadas na extração, identificação e quantificação de compostos fenólicos como moléculas medicinais e/ou dietéticas (Khoddami; Wilkes; Roberts, 2013; Rahaiee *et al.*, 2020). Porém a baixa estabilidade contra condições ambientais adversas, a liberação não direcionada, a baixa solubilidade e a baixa absorção de moléculas fenólicas puras são barreiras significativas que diminuem as funções dos polifenóis. Recentemente, os processos de nanoencapsulação têm sido aplicados para superar estas restrições, nos quais a atividade anticancerígena dos polifenóis tem sido visivelmente aumentada (Rahaiee *et al.*, 2020)

A seguir o cromatograma correspondente a cada EP e seus compostos encontrados:

1. *Pennisetum purpureum* - (EP-PPCE)

Figura 2 - Cromatograma do o EP-PPCE



Notas: Cromatograma de corrente iônica total (TIC) para o extrato pirolenhoso do *Pennisetum purpureum* - Capim Elefante (EP-PPCE) a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h. Fonte: Autora, 2024.

No EP proveniente de *Pennisetum purpureum* - (EP-PPCE) foram identificados 48 compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 1.

Tabela 1 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de

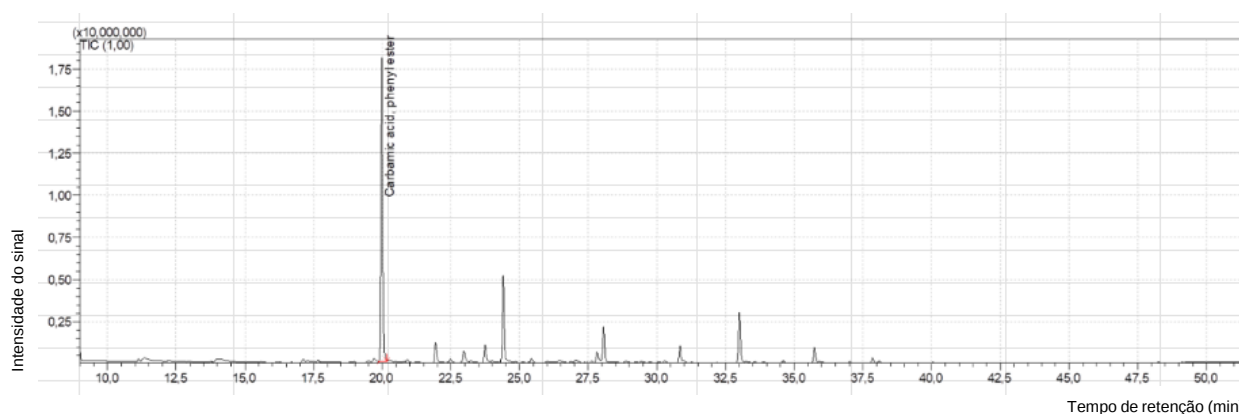
Pennisetum purpureum.

Compostos	área %
Toluene	0,34
n-Butyl nitrite	2,66
Butanoic acid, 3-methyl-	0,15
Pentanoic acid	0,32
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-	1,36
Ethanone, 1-(2-furanyl)-	1,55
Butanoic acid, anhydride	0,05
2-Ethyl-3-vinyloxirane	0,26
p-Benzoquinone	0,08
2-Cyclohexen-1-one	0,08
3,3-Dimethyl-2-pentanol	0,15
2-Pentene, 2,3,4-trimethyl-	0,13
2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-	1,05
2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-	2,38
Phenol	24,45
2-Cyclopenten-1-one, 3,4-dimethyl-	0,29
3-Hexen-2-one, 3-methyl-	0,81
2-Furanmethanol, tetrahydro-	0,31
3-Methylcyclopentane-1,2-dione	5,46
2-Acetyl-5-methylfuran	0,16
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-	1,6
Phenol, 2-methyl-	4,1
Butanoic acid, anhydride	1,63
Ethanone, 1-(1-cyclohexen-1-yl)-	0,3
Phenol, 2-methyl-	7,46
Cyclopentane, 1-acetyl-1,2-epoxy-	0,08
Phenol, 2-methoxy-	8,6
4-Hexen-3-one, 4,5-dimethyl-	0,16
Cyclohexanecarboxylic acid, 2-tetrahydrofurylmethyl ester	0,72
3-Nonen-2-ol, (Z)-	0,45
Phenol, 2,6-dimethyl-	0,12
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-	1,56
Phenol, 2-ethyl-	0,26
Cyclopentane, 1-acetyl-1,2-epoxy-	0,15
2(3H)-Furanone, 5-methyl-	0,47
Phenol, 2,6-dimethyl-	0,74
Phenol, 4-ethyl-	5,68
Phenol, 2,6-dimethyl-	0,19
Catechol	1,54
Phenol, 2-methoxy-4-methyl-	2,28

2-Hydroxy-3-propyl-2-cyclopenten-1-one		0,22
1,4:3,6-Dianhydro-.alpha.-d-glucopyranose		1,08
2,3-Anhydro-d-mannosan		0,24
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-		0,64
Phenol, 2,6-dimethoxy-		4,18
Vinyl 2-ethylhexanoate		0,24
Vanillin, acetate		0,17
2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-		0,1
	total dos compostos:	87%

2. *Cocos nucifera* endocarpo (EP-CNend)

Figura 3 - Cromatograma do EP-CNend.



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso do EP-CNend a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h. Fonte: AUTORA, 2024.

No EP proveniente de *Cocos nucifera* endocarpo foram identificados 41 compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 2.

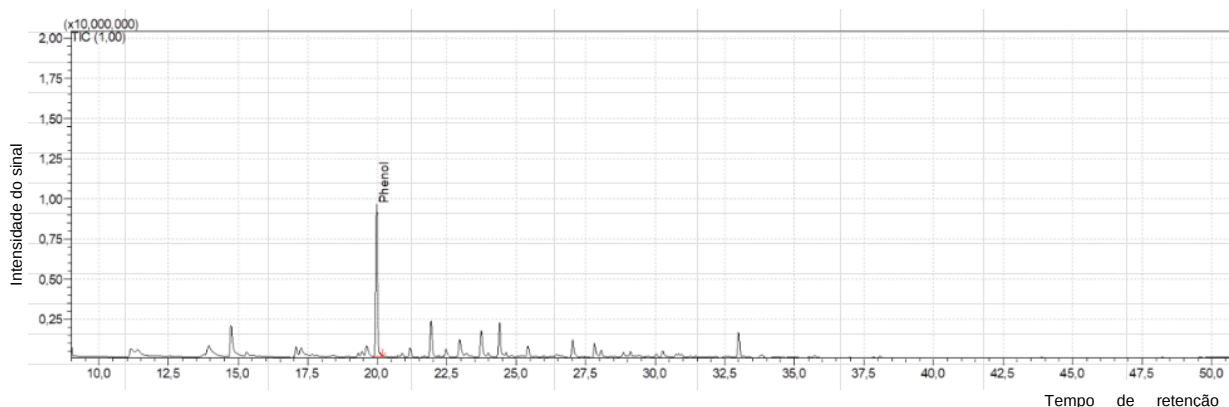
Tabela 2 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Cocos nucifera* endocarpo

Compostos		área %
Toluene		0,33
Isoamyl nitrite		1,17
Furfural		0,55
2-Cyclopenten-1-one		1,05
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-		0,6
Ethanone, 1-(2-furanyl)-		0,2

Cyclopentane-1,2-diol		0,2
Diisoamyl ether		0,05
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-		0,15
Piperidine-4-carbonitrile		0,41
2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-		0,73
Carbamic acid, phenyl ester		44,89
2-Cyclopenten-1-one, 3,4-dimethyl-		0,09
3-Hexen-2-one, 3-methyl-		0,39
Butanoic acid, anhydride		0,09
3-Methylcyclopentane-1,2-dione		3,3
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-		0,47
Phenol, 2-methyl-		1,98
Butanoic acid, anhydride		0,16
Phenol, 2-methyl-		3,12
Phenol, 2-methoxy-		12,84
Phenol, 2,6-dimethyl-		0,07
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-		0,52
Cyclopentane, 1-acetyl-1,2-epoxy-		0,05
Phenol, 2,4-dimethyl-		0,18
Octanoic acid		0,2
Phenol, 2-ethyl-		0,37
2-Methoxy-6-methylphenol		0,23
1,2-Benzenediol		1,6
Creosol		5,19
1,4:3,6-Dianhydro-.alpha.-d-glucopyranose		0,22
1,2-Benzenediol, 3-methyl-		0,1
1,2-Benzenediol, 3-methoxy-		0,32
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-		2,6
Phenol, 2,6-dimethoxy-		7,63
Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetate		0,13
Phenol, 2-methoxy-4-propyl-		0,15
Vanillin		0,23
3-Hydroxybenzhydrazide		0,12
Apocynin		0,25
2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-		0,09
	total de compostos	93,02

3. EP do EP-CPCK

Figura 4 – Cromatograma do EP-CPCK.



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso EP-CPCK a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h. Fonte: AUTORA, 2024.

No EP proveniente de *Cenchrus purpureus* (EP-CPCK) foram identificados 59 compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 3.

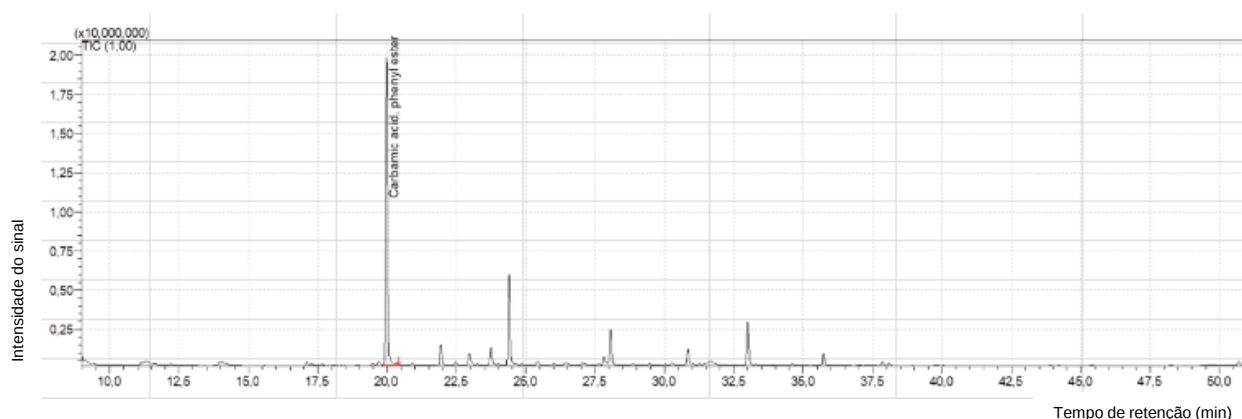
Tabela 3 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Cenchrus purpureus*.

Compostos		área %
Propanoic acid, 2-methyl-		0,05
1-Phenyl-2-butanone		2,01
Butanoic acid		2,09
4-Hydroxy-3-hexanone		0,1
Thiirane		0,26
3-Cyclopentene-1-acetaldehyde, 2-oxo-		4,09
2-Furanmethanol		6,34
n-Butylethylenediamine		0,68
Pentanoic acid		0,24
2-Butanone, 3,3-dimethyl-		0,09
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-		1,8
Butanoic acid, 4-hydroxy-		1,49
Cyclopentane-1,2-diol		0,19
2(3H)-Furanone, 5-methyl-		0,28
Heptane, 2,3,4-trimethyl-		0,03
1-Heptene, 4-methyl-		0,13
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-		0,14
Propanoic acid, ethenyl ester		0,55
Piperidine-4-carbonitrile		0,62
2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-		2,08
Phenol		21,17

2-Furanmethanol, acetate		0,05
2-Cyclopenten-1-one, 3,4-dimethyl-		0,21
3-Hexen-2-one, 3-methyl-		0,7
2-Furanmethanol, tetrahydro-		1,21
p-Benzoquinone, 2-methyl-		0,14
3-Methylcyclopentane-1,2-dione		5,56
2-Acetyl-5-methylfuran		0,14
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-		1,45
Phenol, 2-methyl-		3,19
Butanoic acid, anhydride		0,42
Phenol, 2-methyl-		4,72
1-Ethyl-2-trifluoroacetoxycyclohexane		0,54
Phenol, 2-methoxy-		4,97
Octanoic acid, 2-tetrahydrofurylmethyl ester		0,71
3-Nonen-2-ol, (E)-		0,42
Phenol, 2,6-dimethyl-		0,27
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-		1,92
Valeric anhydride		0,23
Phenol, 2-ethyl-		0,16
Phenol, 2,6-dimethyl-		1,04
Phenol, 4-ethyl-		3,16
Catechol		2,45
2-Hydroxy-3-propyl-2-cyclopenten-1-one		0,28
1,4:3,6-Dianhydro-.alpha.-d-glucopyranose		1,32
2-Butanone, 1-(2-furanyl)-3-methyl-		1,12
2,3-Anhydro-d-mannosan		0,76
2,4-Dimethylfuran		0,19
1,2-Benzenediol, 3-methoxy-		1,15
2-Butenoic acid, 2-methyl-, (E)-		0,57
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-		0,58
1,2-Benzenediol, 3-methyl-		0,68
(S)-(+)-2',3'-Dideoxyribonolactone		0,36
1,4-Benzenediol, 2-methyl-		0,33
Phenol, 2,6-dimethoxy-		3,5
Benzaldehyde, 4-hydroxy-		0,16
2-Buten-1-ol, propanoate		0,46
Vanillin, acetate		0,09
2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-		0,35
	total dos compostos	89,99

4. EP do *Cocos nucifera mesocarpo* (EP-CN_{mes})

Figura 5 – Cromatograma do EP-CNmes



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso do *Cocos nucifera* mesocarpo (EP-CNmes) a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h. Fonte: AUTORA, 2024

No EP proveniente de *Cocos nucifera mesocarpo* (EP-CNmes) foram identificados 38 compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 4.

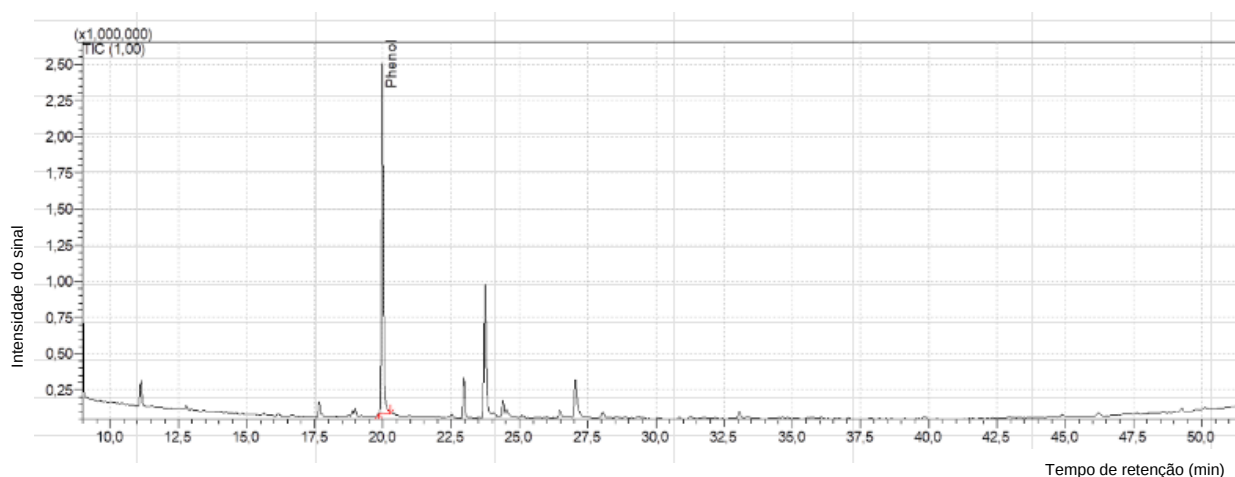
Tabela 4 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Cocos nucifera mesocarpo*.

Compostos	área %
Toluene	0,35
Butanoic acid	0,75
Cyclopentanone	0,04
Furfural	0,47
2-Cyclopenten-1-one	0,53
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-	0,71
Ethanone, 1-(2-furanyl)-	0,21
Cyclopentane-1,2-diol	0,19
Diisoamyl ether	0,06
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-	0,12
2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-	0,76
Carbamic acid, phenyl ester	43,27
4,4-Dimethyl-2-cyclopenten-1-one	0,1
4-Hexen-2-one, 3-methyl-	0,38
Butanoic acid, anhydride	0,09
p-Benzoquinone, 2-methyl-	0,1
3-Methylcyclopentane-1,2-dione	2,98
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-	0,42
Phenol, 2-methyl-	1,92

Propanoic acid, 2-methyl-, anhydride		0,11
Phenol, 2-methyl-		2,94
Phenol, 2-methoxy-		12,15
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-		0,51
Octanoic acid		0,42
Phenol, 4-ethyl-		0,16
2-Methoxy-6-methylphenol		0,22
1,2-Benzenediol		1,1
Creosol		4,71
1,2-Benzenediol, 3-methyl-		0,21
1,2-Benzenediol, 3-methoxy-		0,42
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-		2,71
5,10-Diethoxy-2,3,7,8-tetrahydro-1H,6H-dipyrrolo[1,2-a		1,47
Phenol, 2,6-dimethoxy-		6,09
Phenol, 2-methoxy-4-propyl-		0,14
Vanillin, acetate		0,31
Benzene, 1,2,3-trimethoxy-5-methyl-		0,61
2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-		0,52
Di-n-octyl phthalate		0,78
	total compostos:	89,03

5. EP do *Saccharum lignina* (EP-SCLG)

Figura 6 - Cromatograma do EP-SCLG.



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso do *Saccharum lignina* (EP-SCLG) a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h.

Fonte: AUTORA, 2024.

No EP proveniente de *Saccharum lignina* (EP-SCLG) foram identificados 15

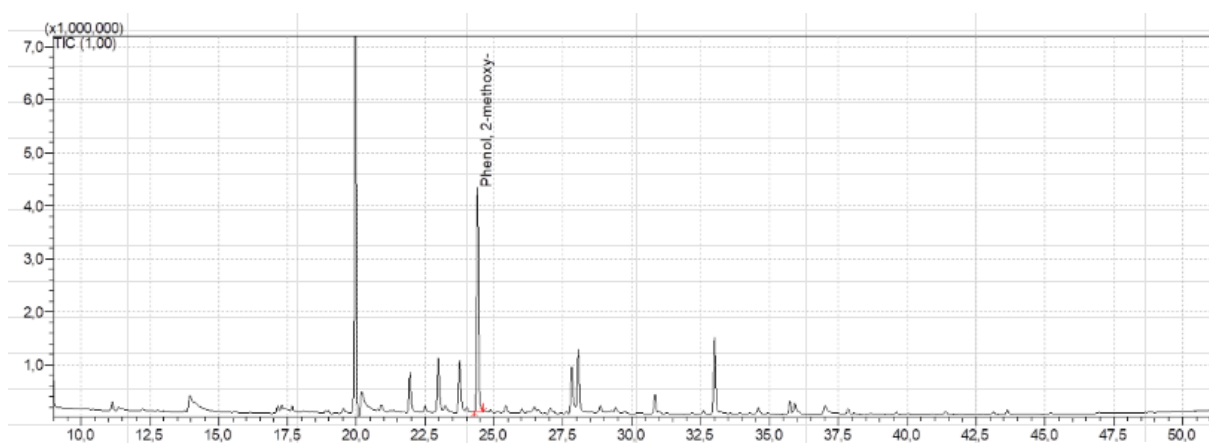
compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 5.

Tabela 5 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Saccharum lignina* (EP-SCLG).

Compostos		área %
Toluene		2,76
Tetrachloroethylene		0,42
3-Decene, 2,2-dimethyl-, (E)-		0,23
Cyclopentane-1,2-diol		1,64
Pentane, 3-ethyl-		0,61
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-		0,88
Phenol		43,62
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-		0,4
Phenol, 2-methyl-		4,87
Phenol, 2-methyl-		20,11
Phenol, 2-methoxy-		1,87
2,5-Pyrrolidinedione, 1-methyl-		1,11
Phenol, 2,6-dimethyl-		1,07
Phenol, 4-ethyl-		7,17
Phenol, 2,6-dimethoxy-		0,99
	total compostos:	87,75

6. EP do *Elaeis guineenses* (EP-EGDD)

Figura 7 - Cromatograma do EP-EGDD.



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso do *Elaeis guineenses* (EP-
pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h.

Fonte: AUTORA, 2024.

No EP proveniente de *Elaeis guineenses* (EP-EGDD) foram identificados 36

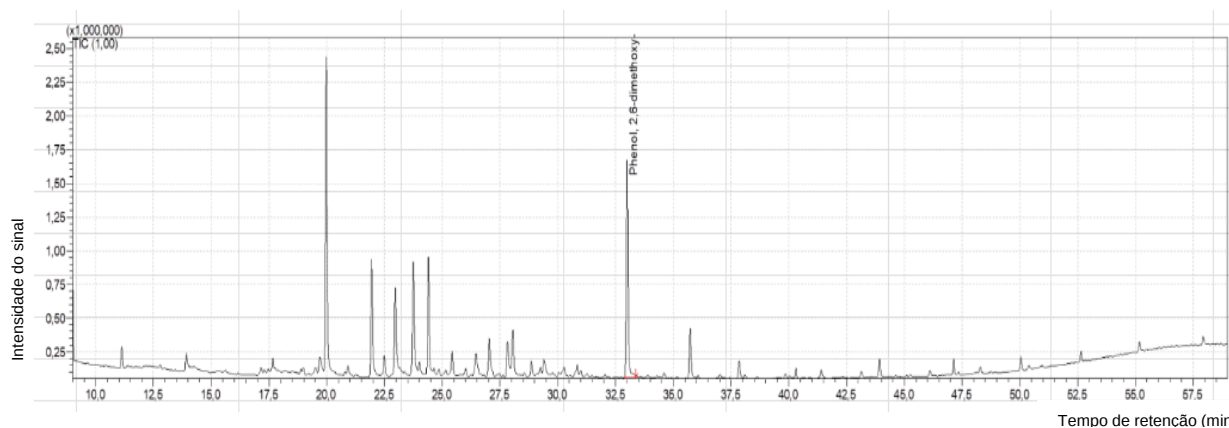
compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 6.

Tabela 6 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Elaeis guineenses* (EP-EGDD).

Compostos		área %
Toluene		0,56
Butanoic acid		0,48
Cyclopentanone		0,16
Furfural		1,99
2-Cyclopenten-1-one		2,28
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-		0,61
Ethanone, 1-(2-furanyl)-		0,33
Butyrolactone		0,11
Cyclopentane-1,2-diol		0,31
Cyclohexane, (1,2,2-trimethylbutyl)-		0,19
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-		0,21
2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-		0,46
Carbonic acid, octyl phenyl ester		30,77
4-Hexen-2-one, 3-methyl-		0,45
3-Methylcyclopentane-1,2-dione		3,29
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-		0,4
Phenol, 2-methyl-		4,39
Furan, 2-butyltetrahydro-		0,3
Phenol, 2-methyl-		4,6
1,4-Hexadiene, 3,3,5-trimethyl-		0,15
Phenol, 2-methoxy-		16,83
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-		0,43
Phenol, 2-ethyl-		0,22
Phenol, 2,3-dimethyl-		0,66
Benzoic acid, 3-pyridyl ester		0,3
Phenol, 4-ethyl-		0,73
Phenol, 2-methoxy-4-methyl-		0,12
1,2-Benzenediol		4,33
Creosol		4,61
1,4:3,6-Dianhydro-.alpha.-d-glucopyranose		0,47
2,3-Anhydro-d-mannosan		0,39
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-		1,45
Phenyl isobutyrate		0,27
Phenol, 2,6-dimethoxy-		6,18
4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde		0,49
3-Hydroxybenzhydrazide		1,2
	total compostos:	90,72

7. EP do *Eucalyptus* (EP-EUCL)

Figura 8 - Cromatograma do EP-EUCL.



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso do *Eucalyptus* (EP-EUCL) a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h.

Fonte: AUTORA, 2024.

No EP proveniente de *Eucalyptus* (EP-EUCL) foram identificados 34 compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 7.

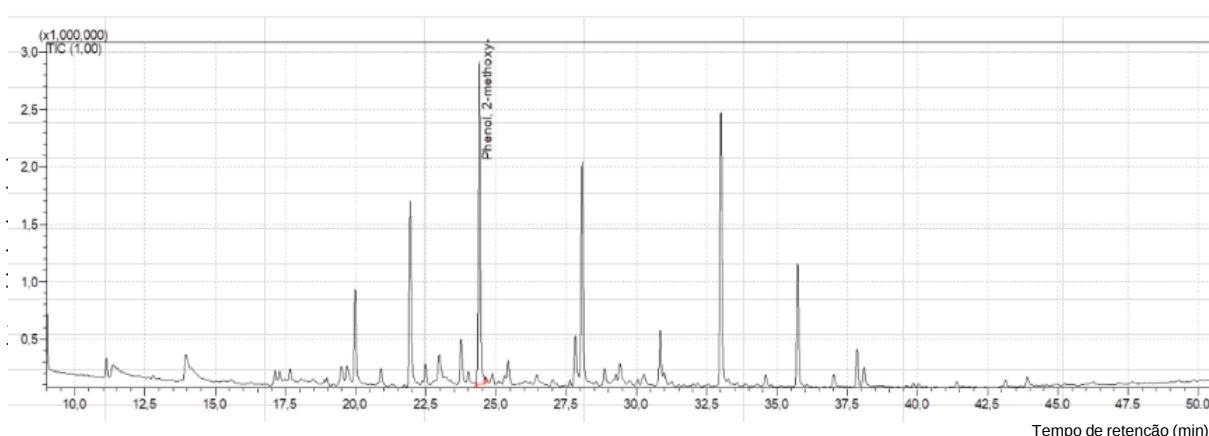
Tabela 7 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Eucalyptus* (EP-EUCL).

Compostos	área %
Toluene	0,88
Tetrachloroethylene	0,2
Propanoic acid, 2-methyl-, anhydride	1,22
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-	0,21
Ethanone, 1-(2-furanyl)-	0,37
Cyclopentane-1,2-diol	1,16
Cyclohexane, (1,1-dimethylpropyl)-	0,17
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-	0,37
2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-	0,29
2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-	1,21
Phenol	15,95
4,4-Dimethyl-2-cyclopenten-1-one	0,17
4-Hexen-2-one, 3-methyl-	0,49
3-Methylcyclopentane-1,2-dione	6,94

2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-	1,17
Phenol, 2-methyl-	4,85
Phenol, 2-methyl-	6,89
Phenol, 2-methoxy-	5,86
Phenol, 2,6-dimethyl-	0,23
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-	1,34
Phenol, 2,6-dimethyl-	2,22
Phenol, 2-ethyl-	2,82
Phenol, 2,6-dimethyl-	0,27
1,2-Benzenediol	2,4
Creosol	2,93
1,4:3,6-Dianhydro-.alpha.-d-glucopyranose	1,14
2,3-Anhydro-d-galactosan	0,73
2,3-Anhydro-d-mannosan	0,7
1,2-Benzenediol, 3-methoxy-	0,52
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-	0,42
Phenol, 2,6-dimethoxy-	12,31
Vanillin	0,31
2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-	0,17
1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) ester	0,27
total de compostos:	77,18

8. EP do *Dipteryx alata* (EP-DABR)

Figura 9 - Cromatograma do EP-DABR.



Notas: Cromatograma de TIC para o extrato pirolenhoso do *Dipteryx alata* (EP-DABR) a partir da pirólise numa temperatura de 300 °C, taxa de aquecimento de 10°C/min e tempo de residência de 2h. Fonte: AUTORA, 2024.

No EP proveniente de *Dipteryx alata* (EP-DABR) foram identificados 35 compostos de forma semi-quantitativa observados na tabela 8.

Tabela 8 – Compostos identificados de forma semi-quantitativa no EP proveniente de *Dipteryx alata* (EP-DABR).

Compostos		área %
Toluene		0,7
Isoamyl nitrite		1,07
Furfural		2,25
2-Cyclopenten-1-one, 2-methyl-		0,59
Ethanone, 1-(2-furanyl)-		0,4
Cyclopentane-1,2-diol		0,39
Propanoic acid, 2-methyl-, 3-methylbutyl ester		0,14
Cyclohexane, 1-methyl-2-propyl-		0,27
2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-		1,18
2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-		0,98
Phenol		4,21
4-Hexen-2-one, 3-methyl-		0,85
3-Methylcyclopentane-1,2-dione		8,53
2-Cyclopenten-1-one, 2,3-dimethyl-		0,78
Phenol, 2-methyl-		1,5
Butanoic acid, anhydride		0,12
Phenol, 2-methyl-		2,49
4-Hexen-2-one, 3-methyl-		0,73
Phenol, 2-methoxy-		13,49
4-Hexen-3-one, 4-methyl-		0,12
2-Cyclopenten-1-one, 3-ethyl-2-hydroxy-		1,12
Cyclopentane, 1-acetyl-1,2-epoxy-		0,22
2-Methoxy-6-methylphenol		0,25
1,2-Benzenediol		2,69
Creosol		10,09
1,4:3,6-Dianhydro-.alpha.-d-glucopyranose		0,97
2,3-Anhydro-d-galactosan		0,24
2,3-Anhydro-d-mannosan		1,49
1,2-Benzenediol, 3-methyl-		0,31
1,2-Benzenediol, 3-methoxy-		0,44
Phenol, 4-ethyl-2-methoxy-		2,59
Phenol, 2,6-dimethoxy-		12,2
Vanillin, acetate		0,47
Benzene, 1,2,3-trimethoxy-5-methyl-		1,74
2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-		0,87
	total compostos:	76,48

Pode-se observar que houveram semelhanças ao analisarmos os perfis químicos nos cromatogramas das diferentes biomassas analisadas. Os grupos identificados foram fenóis, compostos de função mista, aromáticos, aldeídos, éteres, cetonas, furanos, compostos nitrogenados e ácidos carboxílicos. Os compostos majoritários identificados por similaridade pertencem ao grupo dos fenóis, e esse achado foi corroborado por FARIAS et al., 2022.

3.2 Ensaio da Viabilidade de GBM-02

Todos os extratos apresentaram atividade inibitória sobre GBM02, quando comparados ao grupo controle DMEM-F12. Os EPs que inibiram significativamente o desenvolvimento celular tumoral, foram EP-EUCL ($57,19 \pm 2,66\%$), EP-DABR ($56,93 \pm 2,77\%$), EP-PPCE ($55,44 \pm 2,57\%$), EP-CPCK ($51,08 \pm 3,11\%$), e os que apresentaram maior potência foram: EP-EUCL ($0,132\% [\pm 0,007]$), EP-CPCK ($0,175\% [\pm 0,019]$) e EP-DABR ($0,179\% [\pm 0,023]$) (tabela 11).

Tabela 10 - Atividade dos EP's sobre GBM-02

Tratamento	CI ₅₀ (% $\pm$ DP)	Efeito máximo $\pm$ DP**
EP-PPCE <i>Pennisetum purpureum</i>	0,186% ($\pm 0,028$)	55,44 $\pm$ 2,57 ****
EP-CN _{end} <i>Cocos nucifera</i> endocarpo	1,293% ($\pm 0,762$)	53,72 $\pm$ 0,25 ****
EP-CPCK <i>Cenchrus purpureus</i>	0,175% ($\pm 0,019$)	51,08 $\pm$ 3,11 ****
EP-CN _{mes} <i>Cocos nucifera</i> mesocarpo	1,200% ($\pm 0,538$)	51,02 $\pm$ 0,72 ****
EP-SCLG <i>Saccharum</i> lignina	2,776% ($\pm 1,312$)	29,93 $\pm$ 10,62 **
EP-EGDD <i>Elaeis guineenses</i>	0,925% ($\pm 0,036$)	46,03 $\pm$ 3,71 ****
EP-EUCL <i>Eucalyptus</i>	0,132% ($\pm 0,007$)	57,19 $\pm$ 2,66 ****
EP-DABR <i>Dipteryx alata</i>	0,179% ($\pm 0,023$)	56,93 $\pm$ 2,77 ****

Nota: *Concentração inibitória de 50% (concentração percentual v/v) de GBM02, calculada por meio de curvas concentração resposta. **Média $\pm$ desvio padrão da média do efeito máximo sobre a viabilidade de GBM02, em triplicatas de um experimento representativo. Os valores do efeito máximo foram significativos quando **p < 0,01, ***p < 0,001 e ****p < 0,0001 em relação ao grupo DMEM F12. ND: efeito máximo não determinado até a concentração máxima testada, quando comparado ao grupo DMEM F12. Fonte: AUTORA, 2024.

3.3 Ensaio da Viabilidade de células mononucleares sanguíneas (PBMC's)

Foi realizado o ensaio de viabilidade celular dos EPs sobre monócitos e linfócitos através do método MTT, avaliando-se o nível de citotoxicidade para as células mononucleares sanguíneas (PBMC's) nas concentrações testadas (tabela 10).

Tabela 11 - Efeito dos EP's sobre a viabilidade de PBMCs.

Tratamento	CC ₅₀	Citotoxicidade Máxima (%)
EP-PPCE <i>Pennisetum purpureum</i>	>1%	ND
EP-CNend <i>Cocos nucifera</i> endocarpo	>1%	ND
EP-CPCK <i>Cenchrus purpureus</i>	>1%	ND
EP-CNmes <i>Cocos nucifera</i> mesoderma	>1%	ND
EP-SCLG <i>Saccharum</i> lignina	>1%	ND
EP-EGDD <i>Elaeis guineenses</i>	>1%	ND
EP-EUCL <i>Eucalyptus</i>	>1%	ND
EP-DABR <i>Dipteryx alata</i>	>1%	ND

Nota: Concentração citotóxica de 50% de monócitos e linfócitos, calculada por meio de de curvas concentração-resposta. Citotoxicidade máxima expressa como média $\pm$ desvio padrão da média. Fonte: AUTORA, 2024.

Todos os EPs utilizados no ensaio não apresentaram atividade citotóxica para monócitos e linfócitos nas concentrações testadas em relação às células tratadas com meio específico para o desenvolvimento celular.

3.4 Seletividade dos EP's

As análises dos efeitos antitumoral e citotóxico, com a demonstração dos parâmetros farmacológicos Cl₅₀, CC₅₀ e E_{máx}, permitiram determinar o índice de seletividade dos EP's (tabela 12).

Tabela 12 - Índice de seletividade dos EP's e da TMZ

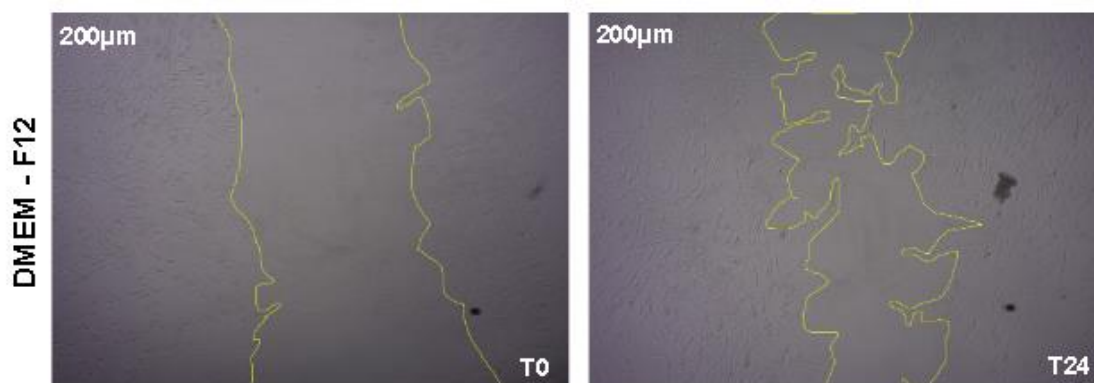
Tratamento	Cálculo do índice de seletividade (CC ₅₀ /Cl ₅₀)	Índice de Seletividade
EP-PPCE <i>Pennisetum purpureum</i>	>1 / 0,186	>5,376
EP-CNend <i>Cocos nucifera</i> endocarpo	>1 / 1,293	>0,773
EP-CPCK <i>Cenchrus purpureus</i>	>1 / 0,175	>5,714
EP-CNmes <i>Cocos nucifera</i> mesocarpo	>1 / 1,200	>0,833
EP-SCLG <i>Saccharum</i> lignina	>1 / 2,776	>0,360
EP-EGDD <i>Elaeis guineenses</i>	>1 / 0,925	>1,081
EP-EUCL <i>Eucalyptus</i>	>1 / 0,132	>7,575
EP-DABR <i>Dipteryx alata</i>	>1 / 0,179	>5,586

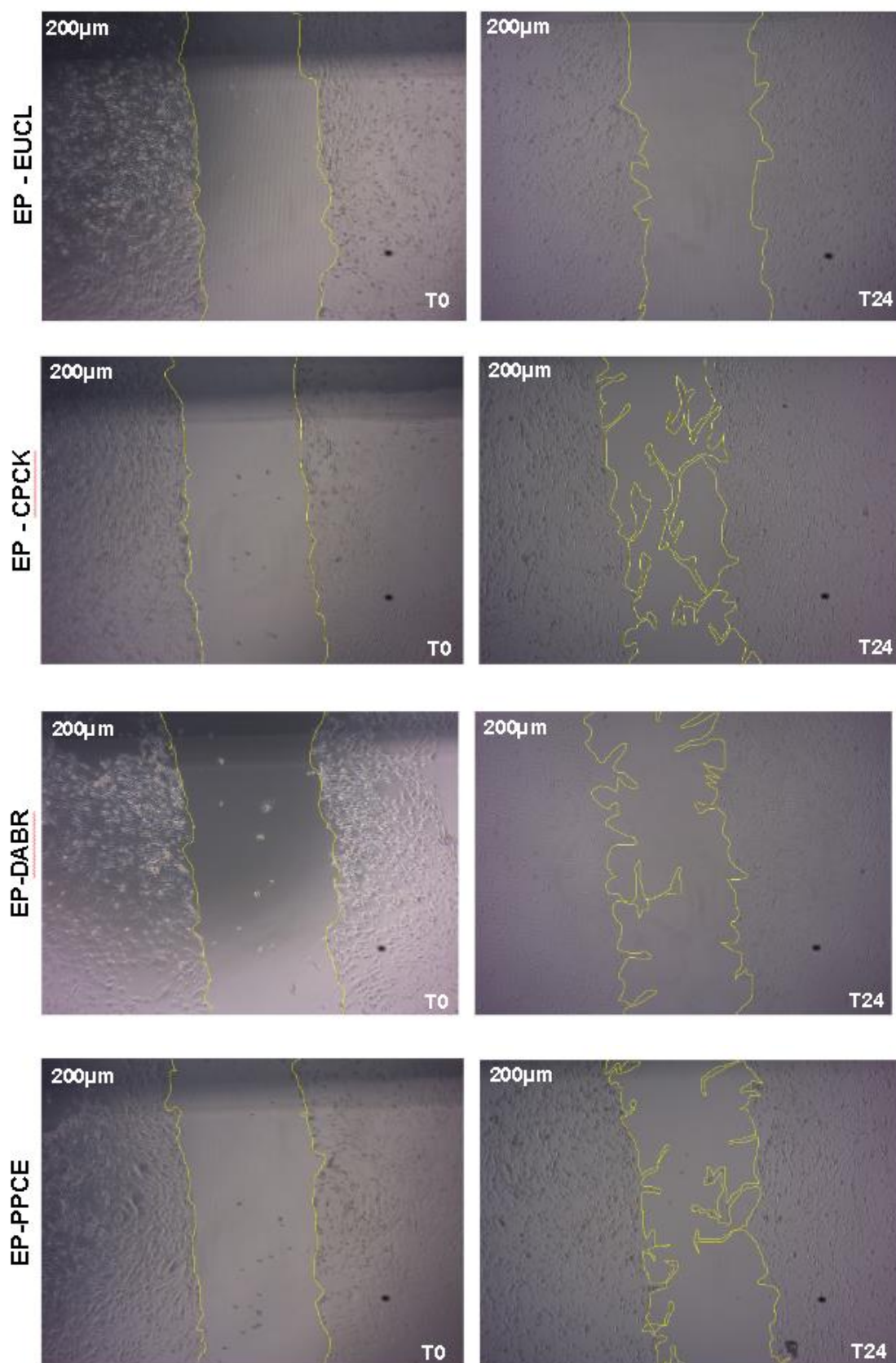
Todos os extratos tiveram seus índices de seletividade determinados. Os EP-EUCL (>7,575), EP-CPCK (>5,714), EP-DABR (>5,586) e EP-PPCE (>5,376) apresentaram-se mais seletivos para GBM02 do que para as células mononucleares sanguíneas, com destaque para os EUCL (>7,575). É importante salientar que quanto maior o valor numérico do IS, mais seletivo para GBM02 é o extrato.

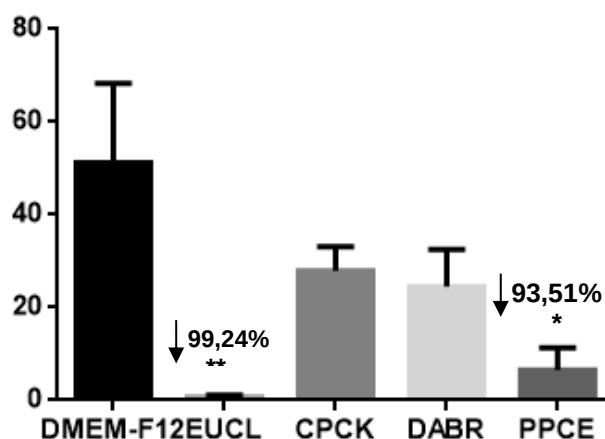
3.5 Avaliação do efeito antimigratório dos extratos pirolenhosos

O efeito antimigratório sobre GBM02 foram avaliados nos EP-DABR, EP-CPCK, EP-EUCL e EP-PPCE, pois apresentarem ausência de citotoxicidade em células mononucleares sanguíneas, melhores efeitos de inibição da viabilidade celular de GBM02, e os que se demonstraram mais seletivos para as células neoplásicas do que para células sanguíneas. Visualmente, conseguimos observar que os EPs avaliados foram capazes de apresentar uma diminuição da migração celular de T0 para T24, quando comparados ao grupo controle DMEM-F-12. Ao observarmos as microfotografias representativas do extrato EP-CPCK e EP-DABR visualizamos um aumento da migração das células neoplásicas e em relação aos extratos EP-EUCL e EP-PPCE. Quando analisamos de forma quantitativa (figura 10), os extratos EP-EUCL (99,24%) e EP-PPCE (93,51%) inibiram de forma significativa a migração de GBM02. Os demais EP-DABR (75,47%) e o CPCK (72,09%) apresentaram uma forte tendência de inibição, embora não tenham dado significativo.

Figura 10 – Microfotografias representativas dos efeitos dos EPs sobre a migração de GBM02







Notas: Análise quantitativa da migração de GBM02. Os resultados foram expressos como a média $\pm$ desvio padrão da média da porcentagem de migração de GBM02, em duplicata de um experimento representativo. Os valores de porcentagem de migração de GBM02 foram significativos quando $*p < 0,05$ em relação ao grupo DMEM-F12. Fonte: Autora (2024).

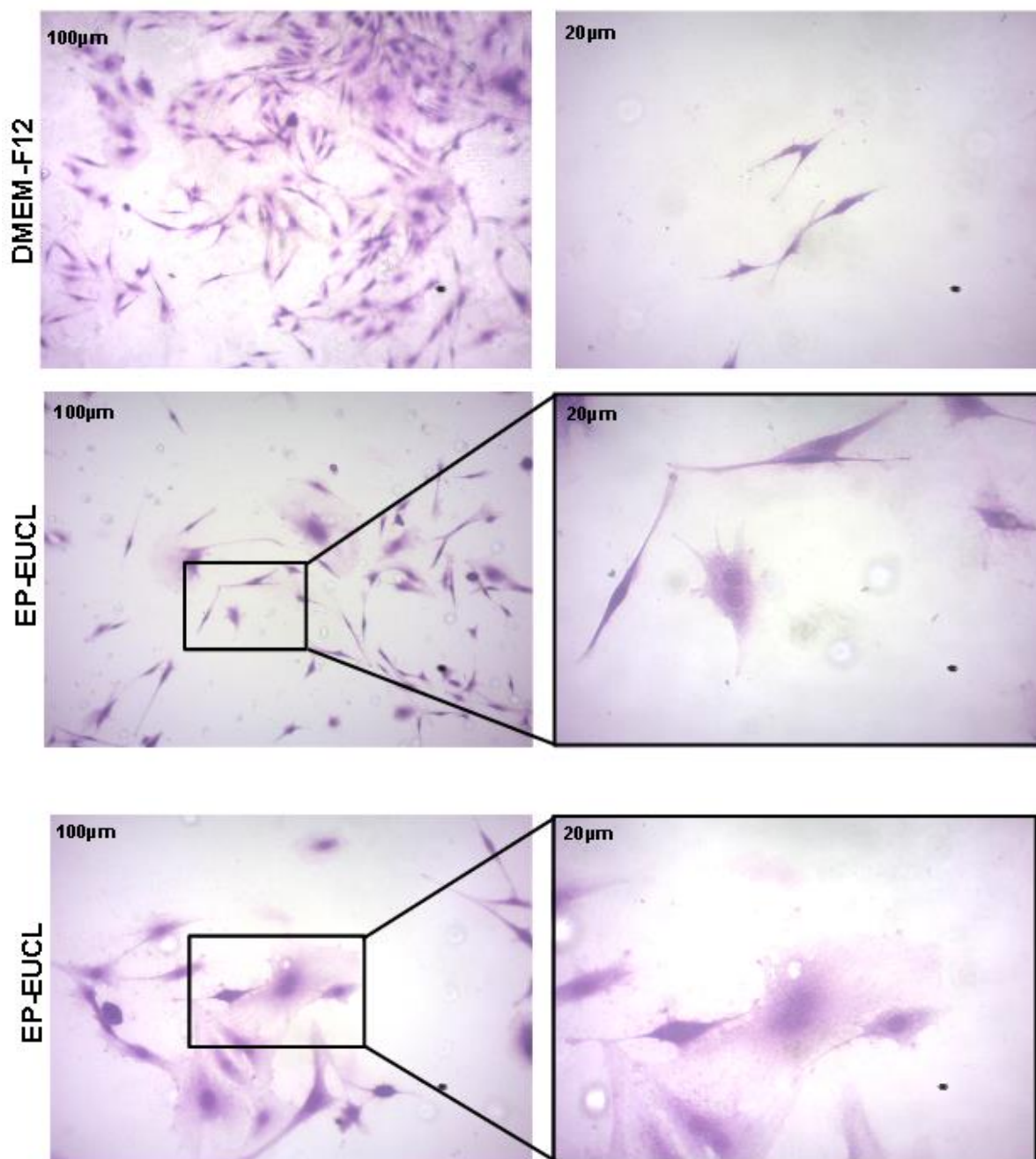
3.6 Avaliação do efeito dos extratos pirolenhosos sobre a morfologia de GBM02

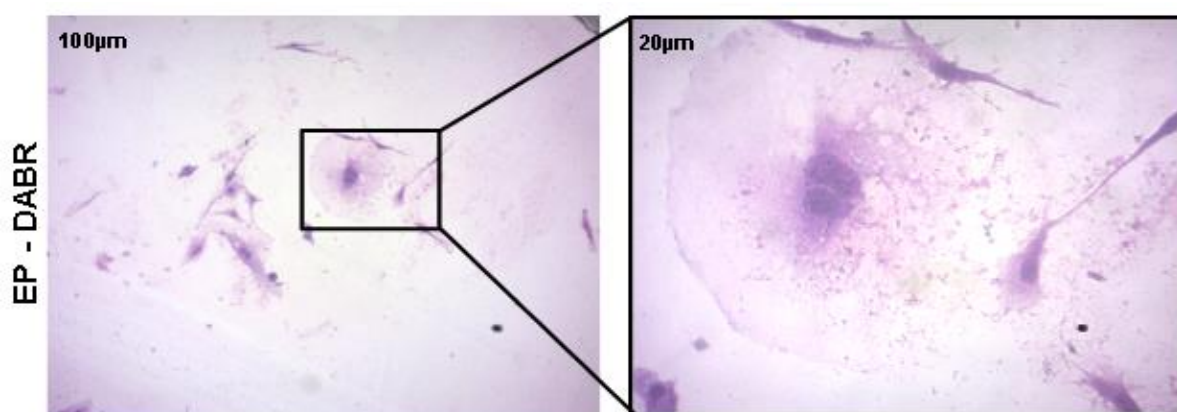
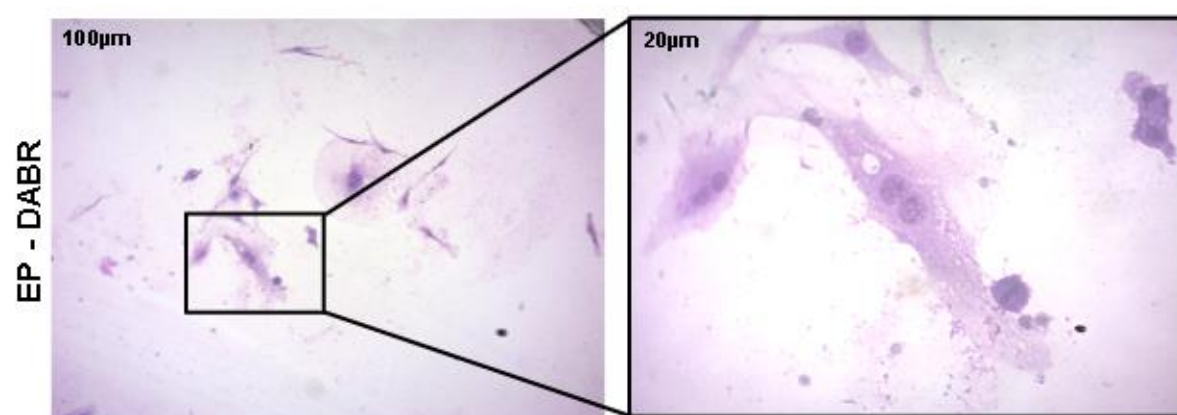
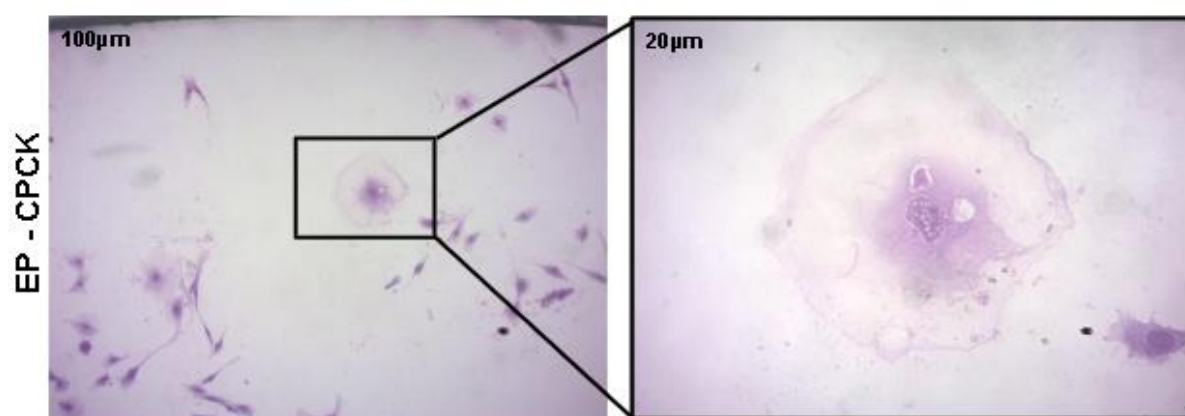
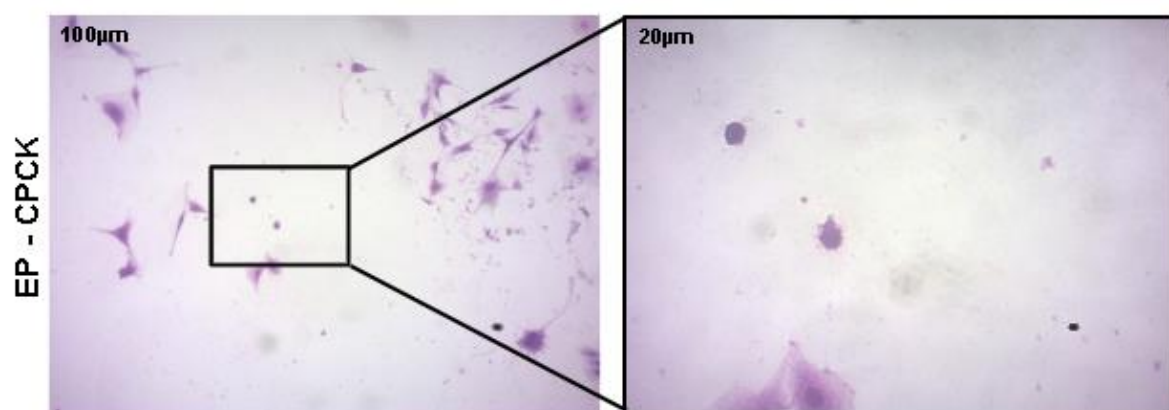
A morfologia protoplasmática, característica de GBM foi observada nas células tratadas com DMEM-F12 e nos tratamentos com os extratos houve o surgimento de células com citoplasma arredondado, formação de vacúolos citoplasmáticos e rompimento de membrana celular e nuclear, típico de células em morte celular.

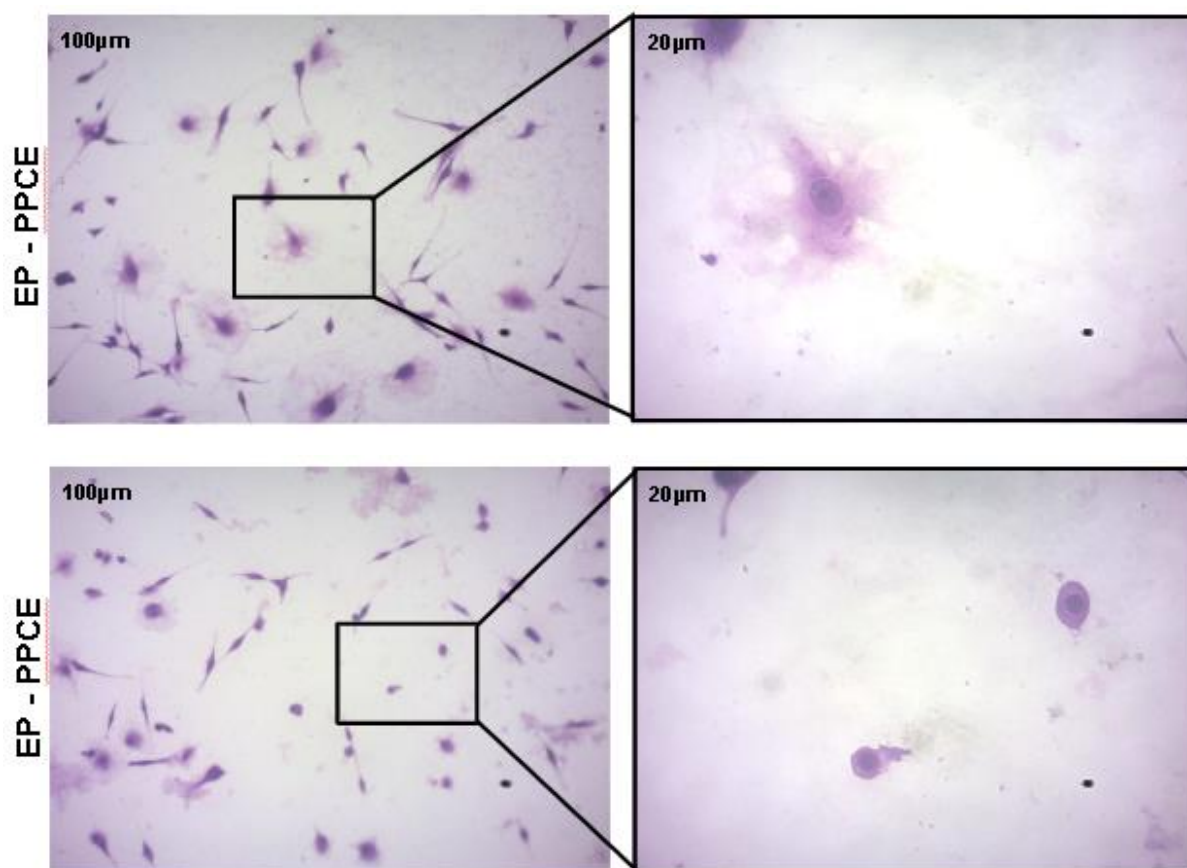
As alterações dos aspectos morfológicos foram avaliadas após o tratamento das células de GBM02 por 48 horas, com os EPs selecionados por apresentarem o melhor perfil de resposta, com ausência de citotoxicidade em monócitos e linfócitos, maior efeito antitumoral sobre GBM02, maior seletividade para GBM02 e inibição da migração das células neoplásicas.

As células tratadas com DMEM-F12 apresentaram morfologia protoplasmática, com prolongamentos alongados característicos de GBM02. Os tratamentos com todos os extratos, EP-CPCK, EP-EUCL, EP-DABR e EP-PPCE, utilizando a CI_{50} , reduziram o número de células e houve o surgimento de células com citoplasmas arredondados ou morfologia atípica. Essas alterações ocorreram em todos os EPs avaliados. Além disso, todos os EPs promoveram a formação de vacúolos citoplasmáticos, perda de conteúdo citoplasmático, rompimento de membrana nuclear e extravasamento de seu conteúdo nas células tumorais.

Figura 11 – Microfotografias representativas dos efeitos do DMEM-F12, EP-EUCL, EP- CPCK e EP-DABR sobre a morfologia de GBM02.







Notas: Análise dos aspectos morfológicos de GBM02. Microfotografias da morfologia de GBM02 após os tratamentos, obtidas por meio de microscópio óptico nos aumentos de 10x e 40x Fonte: Autora (2024).

4 DISCUSSÃO

O glioblastoma (GB) se destaca como a forma mais prevalente e letal de câncer cerebral. Embora grandes esforços tenham sido feitos por clínicos e pesquisadores, nenhuma melhora significativa na sobrevivência foi alcançada desde que o protocolo Stupp se tornou o padrão de tratamento (Obrador *et al.*, 2024). Apesar dos tratamentos multimodais, a recorrência é quase universal, com taxas de sobrevivência abaixo de 2 anos após o diagnóstico (Sadowski *et al.*, 2024). Portanto, a pesquisa de extratos que apresentem atividade sobre GBM é de fundamental importância para a indústria farmacêutica e órgãos de saúde pública.

As plantas são fontes essenciais para produção de fármacos devido a sua diversidade na composição química, responsável pela atividade biológica (Al-Hadid *et al.*, 2022). A vincristina e vinblastina, são exemplos de quimioterápicos de origem vegetal, derivado da flor da pervinca de Madagascar, que é amplamente usada em leucemias e no tratamento de outros tipos de câncer, incluindo linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, retinoblastoma, neuroblastoma, glioma e uma variedade de tumores cerebrais (Chunarkar-Patil *et al.*, 2024; Taub *et al.*, 2024). No entanto extratos, especialmente EPs ainda é um tipo pouco explorado, apesar de possuir uma série de atividades biológicas, destacando o potencial para fornecimento de compostos para diversas condições médicas (Theapparath *et al.*, 2023). Muitos avanços tem sido realizados onde vários derivados semi-sintéticos e sintéticos foram originados de moléculas naturais, a exemplo dos fenóis, principal classe química presente nos EPs de acordo com a literatura e confirmada por meio de GC/MS em todos os EPs avaliados nesta tese.

O fenol ocupa um lugar singular no arsenal terapêutico médico em múltiplas especialidades como a urologia, coloproctologia, dermatologia, otorrinolaringologia e outros. Em relação ao campo de cancerização e o tratamento de queratoses actínicas, a aplicação sobre as lesões elimina as células pré-malignas, prevenindo a sua evolução para o câncer de pele não melanoma. Em oncologia, pode ser utilizado após curetagem para tumores de células gigantes, ablação de células tumorais em metástases ósseas e tumores ósseos primários, reduzindo a recidiva e melhorando o controle local da doença (Tavares, 2024).

Compostos fenólicos são reconhecidos como os principais contribuintes para seus efeitos biológicos e se destacam devido às suas propriedades antioxidantes,

anti-inflamatórias, antiangiogênicas e anticâncer. Apesar dos avanços substanciais na compreensão da natureza do câncer, a incidência persistentemente alta desta doença ressalta a necessidade de abordagens inovadoras que complementem as intervenções tradicionais. Nas últimas décadas, a atenção tem se voltado para a quimioprevenção do câncer abrangendo o uso de agentes naturais, sintéticos ou biológicos para reverter, suprimir ou prevenir a progressão do tumor (Quesada, 2024). Nesse contexto, os compostos fenólicos naturais ganharam força significativa, impulsionada por suas várias atividades biológicas e eficácia terapêutica (Tavan *et al.*, 2024).

O fenol (ácido carbólico ou ácido fênico) é um composto orgânico com a fórmula química C_6H_5OH , conhecido como ácido fênico ou hidroxibenzeno. É encontrado na natureza como um sólido cristalino incolor ou branco à temperatura ambiente, moderadamente solúvel em água, altamente solúvel em solventes orgânicos como etanol e éter. Pequenas quantidades de fenol ocorrem naturalmente em alguns vegetais e como subproduto da decomposição de matéria orgânica. Em baixas concentrações, o fenol exerce efeitos anestésicos locais obtidos através da denervação; em altas concentrações, ele exerce um potente efeito desnaturante de proteínas que induz a apoptose, podendo inclusive ser utilizado em tratamentos de feridas com efetividade, segurança e baixo custo, poupando procedimentos cirúrgicos agressivos (Tavares, 2024).

Recentemente foi descoberto um novo tipo de morte celular programada, a ferroptose, que é mecanicamente diferente dos outros tipos de morte celular programada, como apoptose, necroptose e autofagia. É caracterizada pelo acúmulo de ferro intracelular, superprodução de espécies reativas de oxigênio, depleção de glutatona e extensa peroxidação lipídica de lipídios na membrana celular. Foi descoberto que a ferroptose está interconectada com muitas doenças, como doenças neurodegenerativas e câncer (Lesjak; Simin; Srai, 2022; Živanović *et al.*, 2024).

Os fenóis surgiram como indutores potentes de ferroptose em cânceres. Sendo assim, os fenóis tem a capacidade de impedir o crescimento do tumor, conter a proliferação celular excessiva e suprimir tendências invasivas, tudo isso enquanto aumenta a sensibilidade à quimioterapia (Lesjak; Simin; Srai, 2022; Zhang; Xie, 2024; Živanović *et al.*, 2024). A característica distintiva dos fenóis no contexto da terapia do câncer reside em sua capacidade seletiva de induzir ferroptose, visando seletivamente

células cancerígenas enquanto minimiza os efeitos citotóxicos em células normais (Zhang; Xie, 2024).

Neste estudo os ensaios de viabilidade celular de GBM02 demonstraram que todos os EPs foram capazes de reduzir a atividade metabólica mitocondrial e a quantidade de células tumorais viáveis após 48 horas dos tratamentos. Nosso grupo de pesquisa só observou ação da TMZ sobre a célula tumoral no tempo de 72 horas, onde alcançou um Em₅₀ de $47,3 \pm 2,7\%$ em 900 μM (Viana, 2019). Os polifenóis modulam diferentes funções celulares e podem neutralizar os efeitos do estresse oxidativo, inflamação e apoptose (Tavan *et al.*, 2024). Cerca de 75% dos novos fármacos anticâncer desenvolvidos e comercializados entre 1981 e 2010 foram derivados diretamente de fontes naturais. Propriedades anticâncer tanto em estudos *in vitro* como *in vivo* demonstraram características anticâncer de diferentes compostos fenólicos derivados de plantas (Bhuyan *et al.*, 2018).

Castañeda *et al.*, 2024 avaliou a associação entre a ingestão total de polifenóis e o risco de mortalidade por todas as causas e por cancer em uma coorte mexicana e verificou que a ingestão total de polifenol foi associada a menor risco de mortalidade por todas as causas [razão de risco (RR)_{Q4vs.Q1}: 0,88; IC de 95%: 0,76, 0,99; *P*-tendência = 0,01] e câncer (RR_{Q4vs.Q1}: 0,81; IC de 95%: 0,64, 0,99; *P*-tendência = 0,02). Entre as classes de polifenóis, os ácidos fenólicos, particularmente os ácidos hidroxicinâmicos do café, mostraram uma associação inversa com todas as causas (HR_{Q4vs.Q1}: 0,79; IC de 95%: 0,69, 0,91; *P*-tendência = 0,002) e mortalidade por câncer (HR_{Q4vs.Q1}: 0,75; IC de 95%: 0,61, 0,94; *P*-tendência = 0,03). Sugerindo que a alta ingestão de polifenol, principalmente de ácidos fenólicos, como ácidos hidroxicinâmicos, pode ter um efeito protetor na mortalidade geral e por câncer (Castañeda *et al.*, 2024).

O conteúdo polifenólico presente no caroço do coco (CKf) é de particular interesse devido aos seus numerosos efeitos benéficos relatados, como redução do estresse oxidativo, combate ao câncer e modulação de vias anti-inflamatórias. As atividades anticâncer de CKf em células de câncer de próstata (DU-145) em diferentes concentrações foram testadas usando o ensaio MTT, e foi observado uma citotoxicidade significativa de maneira dose-dependente (Dhanyakrishnan *et al.*, 2018) corroborando com os resultados de viabilidade encontrados nos dois EPs de *C. nucifera* (EP-CNend e EP-CNmes) testados.

O extrato metanólico de *Pennisetum purpureum* (EP-PPCE), apresentou citotoxicidade contra células de leucemia (CCRF-CEM) e pode representar uma fonte para o desenvolvimento de novos medicamentos anticâncer (Kuate *et al.*, 2016).

Shapira *et al.*, (2016) observaram que compostos bioativos como terpinen-4-ol, α -pineno e γ -terpieno promovem propriedades anticancerígenas ao óleo de eucalipto. O terpinen-4-ol exibe atividade antitumoral em células de melanoma causando seletivamente necrose e parada do ciclo celular. Também foi observada a inibição do crescimento do câncer colorretal, pancreático, gástrico e de próstata por terpinen-4-ol de maneira dose-dependente (0,005–0,1%). Nanopartículas de prata (AgNPs) foram sintetizadas usando extrato de folhas de *Eucalyptus tereticornis* (AgNPs) não apenas exibiram efeitos inibitórios bacterianos comparáveis à ciprofloxacina, como também demonstraram potencial atividade anticâncer contra linhagem celular MCF-7 em estudos de viabilidade. (Kiran, M. S. *et al.*, 2020).

Extratos de folhas de *Eucalyptus brevifolia* e *Eucalyptus stricklandii* foram os ricos em compostos fenólicos totais e revelaram potência antiproliferativa contra as linhagens celulares de câncer humano HCT-116, MCF-7 e OVCAR, com percentual de inibição de até 96% (Hassine *et al.*, 2022). Através do estudo de características químicas e biológicas do extrato casca do *Eucalyptus globulus* utilizando softwares de quimioinformática descobriu-se que o extrato apresenta potente atividade citotóxica contra as linhagens celulares de câncer de fígado HEPG2 e HUH-7 (Nematallah *et al.*, 2022). Noutro estudo nanopartículas de ouro foram produzidas a partir do extrato de folhas de *Eucalyptus tereticornis* (Et-AuNPs) e apresentaram efeito anticancerígeno significativo nas linhagens celulares MCF-7 de maneira dependente da dose, com valor IC₅₀ de 52,0 μgml^{-1} (Kiran, M S *et al.*, 2020). BHUYAN *et al.*, 2018 avaliaram *Eucalyptus microcorys* quanto à sua atividade antioxidante e citotoxicidade contra linhagens celulares de câncer pancreático.

Os mecanismos moleculares associados à citotoxicidade foram caracterizados estudando os efeitos da fração 1 mais potente (F1) na apoptose e nos perfis do ciclo celular, bem como seus constituintes fitoquímicos por LC-ESI/MS/MS. F1 apresentou atividade antioxidante significativamente maior em três ensaios diferentes ($p < 0,05$). Além disso, F1 exibiu atividade antiproliferativa significativamente maior (IC₅₀ = 93,11 $\pm$ 3,43 $\mu\text{g/mL}$) contra células MIA PaCa-2 em comparação com as outras quatro frações ($p < 0,05$). F1 induziu apoptose regulando as principais proteínas apoptóticas - Bcl-2, Bak, Bax, PARP clivada, procaspase-3 e caspase-3 clivada em células MIA

PaCa-2, sugerindo o envolvimento da via apoptótica mitocondrial intrínseca e células na fase G2/M. Uma combinação de gencitabina e F1 exerceu um efeito maior na apoptose e na parada do ciclo celular do que F1 ou gencitabina isoladamente ($p < 0,05$). LC-ESI/MS/MS revelou as identidades provisórias dos fitoquímicos presentes em F1 e suas semelhanças com os compostos fenólicos previamente relatados em *Eucalyptus* com atividade anticâncer pancreática.

O extrato aquoso de folhas de *Eucalyptus camaldulensis* foi usado para sintetizar nanopartículas de óxido de cério (CNPs) que demonstrou potencial para inibir células cancerígenas de mama (MCF-7) (Tameh *et al.*, 2024). Atividades antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena foram avaliadas em uma formulação de nanoemulsão (NE) de óleo essencial de *Eucalyptus cladocalyx* (EO) e aumentou a eficiência e EROs exigindo concentrações mais baixas. Os resultados mostraram que as atividades antioxidantes e anticâncer do NE foram aumentadas em comparação ao EROs livre. Além disso, NE e EO exibiram fortes efeitos anti-inflamatórios ao inibir a produção de óxido nítrico (NO), interleucina 6 (IL-6) e fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Dakhlaoui *et al.*, 2024).

EPs são associados a várias atividades biológicas, dentre elas, a anticâncer (Kimura; Suto; Tatsuka, 2002; Moura *et al.*, 2023). Sendo assim os compostos fenólicos são candidatos a demonstrarem atividade contra o GBM. A quimioterapia, no geral, podem ser tão tóxica ao ponto de existir a necessidade de redução da dose, atraso e até mesmo na interrupção precoce do tratamento, o que causa sofrimento ao paciente e pode reduzir o efeito terapêutico (Lewis *et al.*, 2024). A toxicidade é um problema significativo em pacientes que recebem quimioterapia sistêmica em determinados tipos de câncer com até 60% de toxicidade hematológica e 14% não hematológica (Lewis *et al.*, 2024). Posto isso, é importante a realização de testes experimentais que forneçam informações de como EPs candidatos interage com as células normais do organismo, para assim serem identificados alguns dos possíveis riscos de sua utilização ou até mesmo se fazer uma triagem de quais extratos devem ser submetidos a ensaios mais avançados na cadeia de desenvolvimento de fármacos.

Diante disso, decidiu-se avaliar a toxicidade dos EPs sobre às células mononucleares sanguíneas, monócitos e linfócitos, por meio do ensaio colorimétrico do MTT. Estas células participam ativamente da resposta imune no processo

inflamatório associado a várias neoplasias, e com isso detêm de grande importância no combate à progressão do tumor (Hu *et al.*, 2024).

Um elevado conteúdo fenólico total e atividade antioxidante robusta foi demonstrada no extrato de bagaço de vinho, que foi avaliado em células mononucleares do sangue periférico, monócitos e linfócitos, e células cancerígenas TPC-1, sendo expostas ao extrato na concentração de 10 mg/mL e exibiram viabilidade aumentada, enquanto as células cancerígenas exibiram respostas citotóxicas dependentes da concentração, indicando um efeito anticâncer seletivo. (Bohn *et al.*, 2024).

Nos EPs avaliados neste estudo, após 48 horas dos tratamentos, nenhum deles foram citotóxicos para monócitos e linfócitos. Estes dados são extremamente importantes pois a ausência ou baixa toxicidade em células saudáveis na fase de investigação pré-clínica é essencial para continuidade da pesquisa de um novo fármaco.

Outro princípio importante no desenvolvimento de medicamentos anticancerígenos, é o da seletividade (IS). Candidatos a fármacos naturais têm sido explorados como potenciais agentes anticâncer devido à sua capacidade de atingir seletivamente células cancerígenas, ao invés de células normais (Manzari-Tavakoli *et al.*, 2024). O IS é empregado em estudos *in vitro* que avaliam atividades antitumorais de determinadas substâncias, e por meio dele são obtidas as seletividades dos compostos entre culturas de células diferentes, relacionando as suas concentrações ativas. Sendo assim, um composto é declarado seletivo contra células cancerígenas se IS for ≥ 2 (Aliabadi *et al.*, 2024; Vilková *et al.*, 2022; Widiandani *et al.*, 2023). O IS dos EPs avaliados foram calculados por meio das razões entre as CC₅₀ (monócitos e linfócitos) e CI₅₀ (GBM02). Os EPs mais seletivos para GBM02 do que para monócitos e linfócitos, foram EP-EUCL (>7,57), EP-CPCK (>5,71), EP-DABR (>5,586) e EP-PPCE (>5,37). Esses resultados nos levaram a investigar a capacidade migratória nesses EPs.

A principal razão para o prognóstico ruim de pacientes com GBM é a natureza altamente invasiva do tumor. Vencer essa invasividade seria muito benéfico para os pacientes, aumentando consideravelmente sua sobrevida. A invasividade do GBM causa um prognóstico péssimo devido as células de GBM que se infiltram no tecido cerebral normal peritumoral, escapando da ressecção do tumor e da quimiorradioterapia subsequente, deixando as células tumorais para permitir a

recorrência precoce do tumor. Em particular, as células-tronco semelhantes ao glioma, como células iniciadoras do glioma que, residem no nicho da borda do tumor, podem migrar difusamente para o tecido cerebral normal ao redor da massa tumoral e adquirir resistência muito maior à radioquimioterapia, promovendo uma transição fenotípica para um tipo mesenquimal (Ohnishi, 2024). A pesquisa da migração celular é de interesse em cânceres altamente invasivos, como GBMs, pois visa evitar a disseminação e o recrescimento do tumor. Um objetivo atual dos ensaios se concentra na avaliação das propriedades antimigratórias de novos inibidores ou reaproveitados, incluindo medicamentos à base de plantas (Thompson; Prior; Brüning-Richardson, 2024). Em vista disso foi avaliado o efeito dos EPs sobre a migração de GBM02, por meio do ensaio de *Scratch*. Para a realização desse protocolo experimental foram selecionados EP-EUCL, EP-CPCK, EP-DABR e EP-PPCE devido ao melhor desempenho em inibir a viabilidade celular de GBM02 e os IS mais satisfatórios nos ensaios iniciais de triagem farmacológica. Pode-se observar que EP-EUCL e EP-PPCE demonstraram atividade antimigratória significativa sobre GBM02, após 24 horas dos tratamentos. Os demais derivados, EP-CPCK e EP-DABR apresentaram uma forte tendência de diminuição de migração celular.

Não foi possível encontrar estudos relacionados ao efeito antimigratório com EPs devido a escassez de ensaios realizados, no entanto há dados na literatura que avaliaram o potencial antimigratório do eucaliptol (UE), um monoterpenóide ativo de muitas plantas, encontrado como um constituinte principal no óleo de eucalipto que inibiu a migração em células de melanoma (A375), carcinoma de células escamosas (A431) e células de melanoma de camundongo (B16F10) em comparação ao controle. Além disso, foi realizado ensaio de Zimografia de Gelatina para detectar a atividade de MMPs. O UE também diminuiu a atividade das MMPs em todas as células avaliadas em comparação ao controle. O efeito antimetastático da UE em células de câncer de pele também foi verificado pelo ensaio de migração e invasão trans-well.

O estudo de migração trans-well sugeriu que a UE reduziu a migração em $3 \pm 0,31$ -, $3,03 \pm 0,54$ - e $4,2 \pm 0,61$ vezes em comparação com seus respectivos controles em todas as linhas de células de câncer de pele. A invasão também foi reduzida em $2,62 \pm 0,19$ -, $2,18 \pm 0,29$ - e $3,38 \pm 0,53$ vezes (Rahaman *et al.*, 2022). Noutro estudo o óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* foi avaliado contra a linhagem de células de carcinoma hepático (HepG2) e exibiu resultados promissores ao restringir o

crescimento celular em 96% em ambas as concentrações de 200 µg/ml and 100 µg/ml após 24 horas de tratamento em comparação ao controle (Javed *et al.*, 2023).

Por fim, o último protocolo experimental realizado foi a análise dos aspectos morfológicos de células tumorais, pois é de fundamental importância conhecer as principais alterações morfológicas consequentes dos tratamentos realizados com EPs, com o objetivo de se traçar uma provável linha de investigação do mecanismo de ação da molécula sobre a célula neoplásica. Portanto, analisamos as mudanças na morfologia de GBM02, após 48 horas dos tratamentos com EP-EUCL, EP-CPCK, EP-DABR e EP-PPCE. Estes, foram selecionados por terem apresentado os resultados mais satisfatórios nos ensaios experimentais antecedentes e a concentração utilizada foi a CI_{50} correspondente.

Em todas os EPs testados (EP-EUCL, EP-CPCK, EP-DABR e EP-PPCE) houve redução do número de GBM02, o que confirma a capacidade deles de induzirem morte deste tumor. Os efeitos antimigratórios observados podem ser devido a alteração do padrão morfológico de GBM02, de células alongadas para arredondadas ou amorfas, já que a morfologia padrão alongada influencia no processo de migração celular. No geral os EPs foram capazes formar vacúolos, romper e desorganizar o citoesqueleto celular, induzir a fragmentação e condensação nuclear, características que são consistentes com morte celular apoptótica (Budu *et al.*, 2024).

Em suma, foi observado que, EP-CPCK, EP-DABR, EP-EUCL e EP-PPCE inibiram de forma eficaz a viabilidade de GBM02 e foram mais seletivos para a célula tumoral do que para monócitos e linfócitos. Dentre eles, somente EP-EUCL e EP-PPCE apresentaram atividade antimigratória significativa sobre GBM02. Em conjunto, podemos inferir que EP-EUCL e EP-PPCE são EPs candidatos potenciais a quimioterapia antitumoral de GBM, atualmente o câncer com tratamento incapaz de proporcionar cura, longevidade e qualidade de vida digna aos pacientes.

5 CONCLUSÃO

A cromatografia gasosa possibilitou a identificação dos compostos presentes nos EPs confeccionados a partir das diferentes plantas, onde realizamos uma semi-quantificação por meio da área relativa. Os compostos majoritariamente identificados pertencem ao grupo dos fenóis, com áreas relativas superiores a até 44% e oxigenados como álcoois, aldeídos, cetonas, éteres, ésteres também foram identificados. A semelhança cromatográfica entre as biomassas estudadas foi particularmente nos grupos funcionais.

Entre todos os extratos EP-EUCL e EP-PPCE foram os que apresentaram maior atividade antitumoral. Sendo assim, estes EPs são promissores para avançar para as etapas de estudo antitumorais. Desse modo, foi possível inferir que os EPs de biomassas naturais são uma possível alternativa ao tratamento antitumoral *in vitro* devido a atividade frente as células de GBM02 e esta atividade pode estar associada ao percentual dos compostos fenólicos e ao efeito sinérgico dos demais compostos presentes nos EPs. Embora estudos *in vivo* também sejam necessários para confirmar a biodisponibilidade e a dosagem terapêutica.

Como a variedade das plantas analisadas é amplamente cultivada no Brasil, os resultados obtidos no presente estudo sugerem que essas plantas podem ser uma fonte acessível de novos medicamentos antineoplásicos que justificam investigação aprofundada.

6 REFERÊNCIAS

ABIRI, Rambod *et al.* New Insights into the Biological Properties of Eucalyptus-Derived Essential Oil: A Promising Green Anti-Cancer Drug. **Food Reviews International**, [s. l.], v. 38, n. S1, p. 598–633, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1877300>.

ABU, Thomas *et al.* Cytotoxic effects of Nigerian Ethnomedicinal Plant Extracts on Three Cancer Cell Lines and their Antioxidant Properties. **Trends in Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 135–146, 2023.

AL-HADID, Khaldoun J. *et al.* Antibacterial, Antifungal, Antioxidant, and Anti-Proliferative Effects of Eucalyptus camaldulensis and Pistacia atlantica Ethanol Extracts. **Tropical Journal of Natural Product Research**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 207–212, 2022.

ALHAJI, Adamu Muhammad *et al.* Palm Oil (*Elaeis guineensis*): A Journey through Sustainability, Processing, and Utilization. **Foods**, v. 13, n. 17, p. 2814, 2024.

ALEME, Melkam; TULU, Dereje; DEJENE, Mesfin. Biomass production, growth performance and character relationship of six varieties of Napier (*Pennisetum purpureum* L schumach.) grass at Teppi south west Ethiopia. **Heliyon**, 2024.

Alves, M. B. B. (2022). Terapias avançadas para o glioblastoma [Advanced therapies for glioblastoma] (Dissertação de Mestrado [Master's thesis]). Universidade de Coimbra. <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/105779/1/Terapias%20Avan%C3%A7adas%20para%20o%20Glioblastoma.pdf>

ALIABADI, Amin *et al.* Promising anticancer activity of cromolyn in colon cancer: in vitro and in vivo analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 150, n. 4, p. 1–8, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05741-2>.

ALMEIDA, R.S.R. *et al.* Potential of Pyroligneous Extract of Eucalyptus Wood as a

Preservative of Cosmetic and Sanitizing Products. **Waste and Biomass Valorization**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1111–1118, 2019.

ALOTAIBI, Hadil Faris *et al.* Anticancer potentials of metformin loaded coconut oil nanoemulsion on MCF-7, HepG2 and HCT-116 cell lines. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 419–427, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2246145>.

ALVES E SILVA, S. *et al.* Enhancing sustainability in charcoal production: Integrated Life Cycle Assessment and by-product utilization to promote circular systems and minimize energy loss. **Biomass and Bioenergy**, [s. l.], v. 182, 2024.

ANAYA, Katya *et al.* Development and validation of a rapid reversed-phase liquid chromatography method for CnAMP1 peptide quantification in human intestinal cell lines. **Amino Acids**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 407–418, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2675-7>.

ANSOR, N. M. *et al.* Chemopreventive Activity of Two Varieties of Freeze-Dried Coconut Water Against Cervical Cancer Cells, Hela. **Journal of Health and Translational Medicine**, [s. l.], v. 2023, n. Special Issue 1, p. 122–132, 2023.

ANTHONY V. BRIDGWATER. Biomass Fast Pyrolysis. **Bioresource technology**, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 21–49, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232946>.

ARHIN, Linda *et al.* Conventional and modern breeding technologies for improving dwarf coconut cultivars: A review. **Journal of Horticultural Science and Biotechnology**, [s. l.], v. 98, n. 5, p. 551–562, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14620316.2023.2195863>.

ATANASOV, Atanas G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.

BABU, Punuri Jayasekhar *et al.* Microwave-mediated synthesis of gold nanoparticles using coconut water. **International Journal of Green Nanotechnology: Biomedicine**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 13–21, 2011.

BARATI, Mohammad; MODARRESI CHAHARDEHI, Amir; HOSSEINI, Yasaman. Finding Integrative Medication for Neuroblastoma and Glioblastoma through Zebrafish as A Model of Organism. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 30, p. 2807-2820, 2023.

BALAT, M. Mechanisms of thermochemical biomass conversion processes. Part 1: Reactions of pyrolysis. **Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization and Environmental Effects**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 620–635, 2008.

BALOGUN, Elizabeth Abidemi *et al.* In vivo antimalarial activity and toxicological effects of methanolic extract of Cocos nucifera (Dwarf red variety) husk fibre. **Journal of Integrative Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 504–511, 2014. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2095-4964\(14\)60054-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2095-4964(14)60054-6).

BATISTELLA, Gabriel Novaes de Rezende *et al.* Approaching glioblastoma during COVID-19 pandemic: Current recommendations and considerations in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 167–172, 2021.

BHUYAN, Deep Jyoti *et al.* Eucalyptus microcorys leaf extract derived HPLC-fraction reduces the viability of MIA PaCa-2 cells by inducing apoptosis and arresting cell cycle. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 105, n. February, p. 449–460, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.150>.

BOHN, L.R. *et al.* Antiproliferative effect of phenolic compounds extracted from winery pomace on TPC-1 thyroid cancer cells. **Food Bioscience**, [s. l.], v. 60, 2024.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], n. February, p. 1–35, 2024.

BRYUKHOVETSKIY, I. Cell-based immunotherapy of glioblastoma multiforme (Review). **Oncology Letters**, [s. l.], v. 23, n. 4, 2022.

BUDU, Oana *et al.* Lactiplantibacillus plantarum Induces Apoptosis in Melanoma and Breast Cancer Cells. **Microorganisms**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2024.

BUDIYANTO, M. *et al.* In vitro investigation on Pennisetum purpureum leaf extracts

grown in Indonesia of phytochemical components, optical characteristics, and antioxidant-antibacterial activities. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e280855, 2024.

CÂNDIDO, N.R. *et al.* Understanding the multifunctionality of pyroligneous acid from waste biomass and the potential applications in agriculture. **Science of the Total Environment**, [s. l.], v. 881, 2023.

Cadena-Cadena, F., Ochoa-Meza, AR, & Arias-Moscoso, JL (2024). Eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*) e seus antioxidantes contra micróbios. **Revista IBIO Scientific Dissemination**, 6 (2), 187. Obtido em <http://revistaibio.com/ojs33/index.php/main/article/view/187>

CAMPOS, Stéphanie Borges *et al.* Daily intake of baru (*Dipteryx alata* Vog.), a Cerrado native almond, promotes changes in the intestinal microbiota of individuals with obesity: A pilot study. **Food Research International**, v. 187, p. 114370, 2024.

Castro, L. Nicolas Gonzalez. **Glioma**. <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/729> acessado em 13/11/2024

CARVALHO HEEMANN, Gabriel; CARLOS, Antônio; HEEMANN, Cunha. Glioblastoma Multiforme Recém-Diagnosticado: Diagnóstico E Tratamento Cirúrgico Inicial Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: Diagnosis and Initial Surgical Treatment. **Acta Medica**, [s. l.], v. 39, p. 163–172, 2018.

CASTAÑEDA, J. *et al.* Dietary Intake of (Poly)phenols and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in the Mexican Teachers' Cohort Study. **Journal of Nutrition**, [s. l.], 2024.

CHAACHOUAY, Noureddine; ZIDANE, Lahcen. Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. **Drugs and Drug Candidates**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 184–207, 2024.

CHAVDA, V. *et al.* Therapeutics and research related to glioblastoma: Advancements and future targets. **Current Drug Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 186–198, 2020.

CHUNARKAR-PATIL, Pritee *et al.* Anticancer Drug Discovery Based on Natural

Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. **Biomedicines**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–35, 2024.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC**, [s. l.], v. 104, p. 1–30, 2014.

CRUZ, Janeea Myles D.Dela *et al.* Molecular Docking and in silico Pharmacological Screening of Oleosin from Cocos Nucifera Complexed with Tamoxifen in Developing Potential Breast Chemotherapeutic Leads. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 2421–2430, 2022.

DAKHLAOUI, Sarra *et al.* Essential oil and its nanoemulsion of Eucalyptus cladocalyx: chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. **International Journal of Environmental Health Research**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 2899–2912, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09603123.2023.2280119>.

DA SILVA, Luciana Ferreira *et al.* **Tensões de crescimento, desdobro, secagem natural e desafios da industrialização da madeira de eucalipto**. Editora Licuri, p. 61-72, 2024.

DEMISSE, Tadelech Bizuneh; KASSIA, Messele Molla. **Economic Importance and Production Constraints of Napier (Cenchrus purpureus) Grass in Africa**. 2024.

DOS SANTOS SOUZA, Beatriz *et al.* Desenvolvimento e estudo da estabilidade de creme hidratante à base de azeite de dendê (*Elaeis guineensis*). **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. e9412842837-e9412842837, 2023.

DOS SANTOS, J. M. *et al.* Baru (*Dipteryx alata*): uma revisão abrangente do seu valor nutricional, alimentos funcionais, composição química, etnofarmacologia, atividades farmacológicas e benefícios para a saúde humana. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e278932, 2024.

DE FARIAS, Sara Padilha *et al.* In vitro and in vivo control of yam dry rot nematodes using pyroligneous extracts from palm trees. **Revista Ceres**, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 482–490, 2020.

DEBMANDAL, Manisha; MANDAL, Shyamapada. Coconut (*Cocos nucifera* L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 241–247, 2011. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60078-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60078-3).

DELAVAR, A. *et al.* Racial and ethnic disparities in brain tumour survival by age group and tumour type. **British Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 705–711, 2022.

DEVI, Mamta; RAWAT, Sachin. A comprehensive review of the pyrolysis process: From carbon nanomaterial synthesis to waste treatment. **Oxford Open Materials Science**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1–30, 2021.

DHANYAKRISHNAN, Radhakrishnan *et al.* EVALUATION OF IN-VITRO ANTIOXIDANT AND ANTI-PROLIFERATIVE EFFECT OF DEFATTED EXTRACT OF COCOS NUCIFERA KERNEL ON HUMAN BREAST CANCER CELL LINE. **International Journal of Pharmacognosy**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 186–193, 2018.

DHANYAKRISHNAN, Radhakrishnan *et al.* Morphological and molecular effects of phenolic extract from coconut kernel on human prostate cancer cell growth in vitro. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 21–36, 2018.

EL ORFI, Nadia *et al.* Use of Medicinal Plants by Cancer Patients Under Chemotherapy in the Northwest of Morocco (Rabat Area): Cross-Sectional Study. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, [s. l.], v. 27, p. 1–9, 2022.

ELANGO VAN, Shakthi; MUDGIL, Poonam. Antibacterial properties of Eucalyptus globulus essential oil against MRSA: A systematic review. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 474, 2023.

Embrapa. **A cultura do dendê/empresa brasileira de pesquisa agropecuária, Centro de Pesquisa Agroflorestal da Amazônia Oriental** – Brasília: SPI, 1995 68p (coleção plantar, 32)

ELSBAEY, Marwa *et al.* Nuciferol C , a new sesquieneolignan dimer from *Cocos nucifera* L. : bioactivity and theoretical. **RSC Advances**, [s. l.], v. 14, p. 25900–25907,

2024.

FARIAS, Rodrigo Oliveira *et al.* Pyrolysis of Coconut Inflorescence Wastes: Production, Effects of Parameters, Characterization and Optimization of Phenolic-Rich Bio-Oil. **International Journal of Environmental Research**, [s. l.], v. 16, n. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s41742-022-00393-x>.

FERGUSON, Lynnette R. *et al.* Inhibition or enhancement by 4 Pacific Island food plants against cancers induced by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in male Fischer 344 rats. **Nutrition and cancer**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 218–227, 2012.

FARAMAYUDA, Fahrauk *et al.* Effect of extraction method on antioxidant activity of palm leaves (*elaeis guineensis* jacq.). **Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian**, v. 9, n. 1, p. 67-76, 2024.

FITRI, Nadya Keumala *et al.* Analysis of Antihyperlipidemia and Antioxidant Activity of Red Palm Oil (*Elaeis guineensis*), Koja Bay Leaves (*Murraya koenigii* L Spreng), and Passion Fruit Seeds (*Passiflora edulis* f. *edulis* Sims) Formulations in Sprague-Dawley Rats. **Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences**, v. 20, 2024.

Gritsch, S., Batchelor, T. T., & Gonzalez Castro, L. N. (2022). Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. **Cancer**, 128(1), 47–58. <https://doi.org/10.1002/cncr.33918>

HALASZ, Lia M. *et al.* Radiation therapy for IDH-mutant grade 2 and grade 3 diffuse glioma: an ASTRO clinical practice guideline. **Practical radiation oncology**, v. 12, n. 5, p. 370-386, 2022.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

FERLAY, Jacques *et al.* **Global cancer observatory: Cancer today - BRAZIL**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>,. Acesso em: 1 maio 2024.

FERNANDES, Renata Tarraf *et al.* Nova classificação das neoplasias gliais segundo

a Organização Mundial da Saúde 2021, com enfoque radiológico. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 157–161, 2023.

FERRACIOLLI, Clarissa de Jesus; PIRES, Lívia Márcia Vidal. Characterization of Paclitaxel -associated hypersensitivity reactions in cancer patients. **Revista de Enfermagem UFJF**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–14, 2024.

GACH-JANCZAK, Katarzyna *et al.* Historical Perspective and Current Trends in Anticancer Drug Development. **Cancers**, [s. l.], v. 16, n. 1878, p. 2–18, 2024.

GAO, Wei *et al.* Exploring the resistance mechanism of triplenegative breast cancer to paclitaxel through the scRNA-seq analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 19, n. 1 January, p. 1–19, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0297260>.

GATASHEH, Mansour K. Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles From Cocos Nucifera L. Male Flowers: an Investigation Into Their Potent Antibacterial and Anticancer Efficacy. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 715–724, 2024.

GHARPURE, Saee *et al.* Bioactive properties of ZnO nanoparticles synthesized using Cocos nucifera leaves. **3 Biotech**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 1–17, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03110-9>.

GRACE, V. M. Berlin; MONISHA, M. In Vitro Evaluation of Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Activities of the Cocos nucifera Flower Extract and the Phytochemical Identification by Gas Chromatography/Mass Spectrometry Analysis. **Indian Journal of Pharmaceutical sciences**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.ijpsonline.com/articles/emin-vitroem-evaluation-of-antiinflammatory-and-anticancer-activities-of-the-emcocos-nuciferaem-flower-extract-and-the-phytochemic-4562.html>.

HAMAD, Miral *et al.* Study of the Polyphenolic Constituents, In-Vitro Anti-Glycation, Antioxidant and Antibacterial Activities of Eucalyptus globulus Leaves Extracts. **Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants**, p. 1-17, 2024.

HASSAN, Ahmad *et al.* A comprehensive review of Saccharum spontaneum, its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Ethnobotany Research and**

Applications, v. 29, p. 1-13, 2024

HASSINE, Dorsaf Ben *et al.* Eucalyptus brevifolia F. Muell and Eucalyptus stricklandii Maiden leaves extracts: HPLC-DAD, GC-MS analysis and in vitro biological activities, combined with the principal component analysis. **South African Journal of Botany**, [s. l.], v. 147, p. 826–839, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.03.027>.

HERRLINGER, Ulrich. News on the horizon in glioblastoma therapy. **ESMO Open**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 2020, 2020.

HU, Mengyuan *et al.* The crosstalk between immune cells and tumor pyroptosis: advancing cancer immunotherapy strategies. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 1–15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03115-7>.

IGNACIO, Islas Flores; MIGUEL, Tzec Simá. Research opportunities on the coconut (Cocos nucifera L.) using new technologies. **South African Journal of Botany**, [s. l.], v. 141, n. September 2021, p. 414–420, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.030>.

IVERSON, Brent L; DERVAN, Peter B. Evaluation of the cytotoxic effects of coconut juice, coconut oil and methotrexate on human breast cancer cell line MCF-7. **Life Science Journal**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 7823–7830, 2020.

JAIN, Shalini *et al.* Metal nanoparticles and medicinal plants: Present status and future prospects in cancer therapy. **Materials Today: Proceedings**, [s. l.], v. 31, n. xxxx, p. 662–673, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.06.602>.

JAVED, Shabnam *et al.* Rose and eucalyptus essential oil as potent anti-liver cancer agents. **Asian Journal of Agriculture and Biology**, [s. l.], v. 2023, n. 2, p. 2–7, 2023.

JAWAD, Alzeer *et al.* The influence of extraction solvents on the anticancer activities of Palestinian medicinal plants. **Journal of Medicinal Plants Research**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 408–415, 2014.

JOSHI, Preeti Nigam; MATHIAS, Anjelica; MISHRA, Abhishek. Synthesis of

ecofriendly fluorescent carbon dots and their biomedical and environmental applications. **Materials Technology**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 672–680, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10667857.2018.1492683>.

KHAN, Sameer Ullah *et al.* Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. **Cell Communication and Signaling**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–26, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01302-1>.

KHAZRAEI, Hajar; SHAMSDIN, Seyede Azra; ZAMANI, Mozhdeh. In Vitro Cytotoxicity and Apoptotic Assay of Eucalyptus globulus Essential Oil in Colon and Liver Cancer Cell Lines. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 363–369, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00601-5>.

KHODDAMI, Ali; WILKES, Meredith A.; ROBERTS, Thomas H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 2328–2375, 2013.

KHONKARN, Ruttiros *et al.* Investigation of fruit peel extracts as sources for compounds with antioxidant and antiproliferative activities against human cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 48, n. 8–9, p. 2122–2129, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.014>.

KIMURA, Yuki; SUTO, Shiho; TATSUKA, Masaaki. Evaluation of carcinogenic/co-carcinogenic activity of chikusaku-eki, a bamboo charcoal by-product used as a folk remedy, in BALB/c 3T3 cells. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 1026–1029, 2002.

KIRAN, M. S. *et al.* In-Vitro Antibacterial, Antioxidant and Cytotoxic Potential of Silver Nanoparticles Synthesized Using Novel Eucalyptus tereticornis Leaves Extract. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 2916–2925, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10904-020-01443-7>.

KIRAN, M S *et al.* Synthesis of gold nanoparticles using novel Eucalyptus tereticornis and their in-vitro antibacterial, antioxidant and anticancer studies. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology**, [s. l.], v. 11, n. 4, 2020.

KIRSZBERG, Clarice *et al.* The Effect of a Catechin-rich Extract of Cocos nucifera on

Lymphocytes Proliferation. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 1054–1058, 2003.

KORBECKI, Jan *et al.* Epidemiology of Glioblastoma Multiforme – Literature Review. **Cancers**, [s. l.], v. 14, n. 2412, p. 2–32, 2022.

KORKALO, Pasi *et al.* Pyroligneous Acids of Differently Pretreated Hybrid Aspen Biomass: Herbicide and Fungicide Performance. **Frontiers in Chemistry**, [s. l.], v. 9, 2022.

KOSCHEK, P. R. *et al.* The husk fiber of *Cocos nucifera* L. (Palmae) is a source of anti-neoplastic activity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 1339–1343, 2007.

KOSIANOVA, A.; PAK, O.; BRYUKHOVETSKIY, I. Regulation of cancer stem cells and immunotherapy of glioblastoma (Review). **Biomedical Reports**, [s. l.], v. 20, n. 2, 2024.

KUETE, Victor *et al.* Cytotoxicity of methanol extracts of 10 Cameroonian medicinal plants towards multi-factorial drug-resistant cancer cell lines. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1253-3>.

KUMAR, DAMU SUNIL *et al.* Coconut shell derived bioactive compound Oxyresveratrol mediates regulation of Matrix metalloproteinase 9. **International Journal of pharma and Bio Science**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2017.

KUMAR, Sunil *et al.* Potential use of Sugarcane leaves in the management of Diabetes mellitus. **International Journal of Science and Research Archive**, v. 12, n. 2, p. 2889-2900, 2024.

LESJAK, Marija; SIMIN, Nataša; SRAI, Surjit K.S. Can Polyphenols Inhibit Ferroptosis?. **Antioxidants**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–28, 2022.

LEWIS, Lori *et al.* Body composition and chemotherapy toxicities in breast cancer: a systematic review of the literature. **Journal of Cancer Survivorship**, [s. l.], n. 0123456789, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01512-z>.

LIANG, Chun Chi; PARK, Ann Y.; GUAN, Jun Lin. In vitro scratch assay: A convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 329–333, 2007.

LIMA, E. B.C. *et al.* Cocos nucifera (L.) (arecaceae): A phytochemical and pharmacological review. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 48, n. 11, p. 953–964, 2015.

LOUIS, David N. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. **Neuro-Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2021.

LUO, C. *et al.* The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. **British Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 555–561, 2021.

MANOJ, G. *et al.* Effect of dietary fiber on the activity of intestinal and fecal beta-glucuronidase activity during 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. **Plant Foods for Human Nutrition**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 13–21, 2001.

MANZARI-TAVAKOLI, Asma *et al.* Integrating natural compounds and nanoparticle-based drug delivery systems: A novel strategy for enhanced efficacy and selectivity in cancer therapy. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1–19, 2024.

MARTÍNEZ-BARBOSA, M.E.; FIGUEROA-PIZANO, M.D. **Green synthesis and methodologies of nanomaterials: State of the art**. [S. l.: s. n.], 2023.

MATHEW, Sindhu; ZAKARIA, Zainul Akmar. **Pyroligneous acid—the smoky acidic liquid from plant biomass**. [S. l.]: Springer Verlag, 2015.

MIGLIORINI, Marcelo Vieira *et al.* Caracterização de fenóis no bio-óleo da pirólise de caroço de pêssgo por GC / MS e GC × GC / TOFMS. **Scientia Chromatographica**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 47–65, 2013.

MOHAMAD, Nurul Elyani *et al.* In vitro and in vivo antitumour effects of coconut water vinegar on 4T1. **Food & Nutrition Research**, [s. l.], v. 1, n. January 2019, p. 1–11, 2019.

MONICA, R.D. *et al.* MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme. **International Journal**

of **Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 13, 2022.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **The Journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, p. 55–63, 1983.

MOURA, Fábio Souza *et al.* Pyroligneous extracts with therapeutic action: A technological prospect. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 59, p. 1–21, 2023.

MARTINS, Ana Bárbara Inácio *et al.* Atividade antifúngica de óleos essenciais frente espécies de *Candida* spp: uma revisão integrativa. **Tópicos Integradores em Ciências Farmacêuticas** Volume, p. 18.

NUNES, Bruna Vieira *et al.* Investigating the Chemical Profile of Underexplored Parts of *Dipteryx alata* (Baru) Using the PS–MS Technique. **Plants**, v. 13, n. 13, p. 1833, 2024.

NALINI, Namasivayam; MANJU, Vaiyapuri; MENON, Venugopal P. Effect of coconut cake on the bacterial enzyme activity in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 342, n. 1–2, p. 203–210, 2004.

NEMATALLAH, Khaled A. *et al.* Cheminformatics Application in the Phytochemical and Biological Study of *Eucalyptus globulus* L. Bark as a Potential Hepatoprotective Drug. **ACS Omega**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. 7945–7956, 2022.

OUATTARA, Nangouban *et al.* Anti-Toxoplasma gondii screening of eight species and bio-guided identification of metabolites of *Elaeis guineensis* leaves, a preliminary study. **bioRxiv**, p. 2024.06. 24.600452, 2024.

OJO, Oluwafemi Adeleke *et al.* Antidiabetic activity of Elephant grass (*Cenchrus purpureus* (Schumach.) Morrone) via activation of PI3K/AkT signaling pathway, oxidative stress inhibition, and apoptosis in Wistar rats. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 845196, 2022.

OBRADOR, Elena *et al.* Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 1–104, 2024.

OHNISHI, Takanori. Current Status and Future Perspective in Glioma Invasion Research. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 4, 2024.

OMS. **Global cancer observatory: Estimated numbers from 2022 to 2050, Males and Females, age [0-85+] - Brain, central nervous system**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int>. Acesso em: 1 maio 2024.

OMURO, A.; DEANGELIS, L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. **JAMA**, [s. l.], v. 310, n. 17, p. 1842–1850, 2013.

PACHAURI, Ankur *et al.* Permeability-Enhanced Liposomal Emulgel Formulation of 5-Fluorouracil for the Treatment of Skin Cancer. **Gels**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2023.

PADUMADASA, Chayanika *et al.* In vitro antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of ethyl acetate soluble proanthocyanidins of the inflorescence of *Cocos nucifera* L. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 4–9, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1335-2>.

PARHAM, Shokoh *et al.* Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. **Antioxidants**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1–36, 2020.

PASON, Patthra *et al.* Anticancer and anti-angiogenic activity of mannoooligosaccharides extracted from coconut meal on colorectal carcinoma cells in vitro. **Toxicology Reports**, [s. l.], v. 12, n. December 2023, p. 82–90, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.12.010>.

PAUL, Koushik; BAG, Braja Gopal; SAMANTA, Kousik. Green coconut (*Cocos nucifera* Linn) shell extract mediated size controlled green synthesis of polyshaped gold nanoparticles and its application in catalysis. **Applied Nanoscience (Switzerland)**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 769–775, 2014.

PEPPER, N.B.; STUMMER, W.; EICH, H.T. The use of radiosensitizing agents in the therapy of glioblastoma multiforme—a comprehensive review. **Strahlentherapie und Onkologie**, [s. l.], v. 198, n. 6, p. 507–526, 2022.

PEREIRA, Emanuele Graciosa *et al.* Potential use of wood pyrolysis coproducts: A review. **Environmental Progress and Sustainable Energy**, [s. l.], v. 41, n. 1, 2021.

PERRY, Matthew J.; WANGCHUK, Phurpa. The Ethnopharmacology, Phytochemistry and Bioactivities of the *Corymbia* Genus (Myrtaceae). **Plants**, [s. l.], v. 12, n. 21, 2023.

PERTILE, Giorgia; FRĂC, Magdalena. The Antifungal Effect of Pyroligneous Acid on the Phytopathogenic Fungus *Botrytis cinerea*. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 4, 2023.

PIGHINELLE, Anna Leticia. Bio-óleo o combustível da sustentabilidade. **Revista Campo e Negocios, Floresta**, [s. l.], p. 22–23, 2014.

PRABHU, Saurabh *et al.* Cn-AMP2 from green coconut water is an anionic anticancer peptide. **Journal of Peptide Science**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 909–915, 2014.

QUESADA, Ana R. Key Phenolic Compounds from Virgin Olive Oil. **Nutrients**, [s. l.], v. 16, n. 1283, p. 1–22, 2024.

RABIU, Zainab *et al.* Characterization and antiinflammatory properties of fractionated pyroligneous acid from palm kernel shell. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 28, n. 30, p. 40535–40543, 2021.

RAHAIEE, S. *et al.* Application of nano/microencapsulated phenolic compounds against cancer. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 279, 2020.

RAHAMAN, Ashikur *et al.* Eucalyptol targets PI3K/Akt/mTOR pathway to inhibit skin cancer metastasis. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 571–583, 2022.

RIBELLES, Nuria *et al.* Increasing Annual Cancer Incidence in Patients Age 20-49 Years: A Real-Data Study. **JCO Global Oncology**, [s. l.], n. 10, p. 1–12, 2024.

ROOPAN, Selvaraj Mohana. An Overview of Phytoconstituents, Biotechnological Applications, and Nutritive Aspects of Coconut (*Cocos nucifera*). **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s. l.], v. 179, n. 8, p. 1309–1324, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-016-2067-y>.

ROOPAN, Selvaraj Mohana; ELANGO, Ganesh. Exploitation of *Cocos nucifera* a non-food toward the biological and nanobiotechnology field. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 67, p. 130–136, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.01.008>.

RAHMAN, M. M.; MONI, Z. R.; HUSSEN, M. A. M. Investigation of Antioxidant Activities of *Cenchrus purpureus* Extracts using. **Paul B McNulty**, p. 42-46, 2023.

Rani, Jancy e Pappanghat Vinod, Nikhila, **Atividade antiinflamatória e antidiabética da inflorescência de *Cocos nucifera*** (17 de abril de 2024). Disponível em SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4929211>

SREEKALA, V.; DWIVEDI, Kamal Nayan; RAJESH, R. Screening of Coconut (*Cocos nucifera* Linn.) Shell for its Bioactive Secondary Metabolites and Analogous Pharmacotherapeutic Prospective. **Ancient Science of Life**, v. 38, n. 3&4, p. 93-100, 2024.

SILVA, Christiane Nazareth et al. Analysis of the Epidemiological Profile of Glioblastomas in Brazil Between 2012 and 2021: evidence and challenges for public health. **J Bras Neurocirur**, v. 35, n. 1, p. 66-74, 2024.

Shiekh, RAE, Atwa, AM, Elgindy, AM et al. Aplicações terapêuticas de óleos essenciais de eucalipto. **Inflammopharmacol** (2024). <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01588-8>

Singh, Jyoti Et Al. Review on eucalyptus: phytochemical profile, Extraction Techniques, And Pharmacological Applications In Food And Medicine. **Acta Biomed** 2024; Vol. 95, N. 1: ISSN: 0392-4203 | eISSN: 2531-6745

SADOWSKI, Karol *et al.* Revolutionizing Glioblastoma Treatment: A Comprehensive Overview of Modern Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 11, 2024.

SANDES, L. V. O *et al.* Pyrolysis of Lignocellulosic Waste from Second-Generation Ethanol Industry. **Sugar Tech**, [s. l.], v. 1, p. 1, 2021.

SCHAFF, L.R.; MELLINGHOFF, I.K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. **JAMA**, [s. l.], v. 329, n. 7, p. 574–587, 2023.

SEWWANDI, B. G. N. *et al.* Adsorption of Cd(II) and Pb(II) onto Humic Acid–Treated Coconut (*Cocos nucifera*) Husk . **Journal of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 1–10, 2014.

SHAPIRA, Shiran *et al.* Terpinen-4-ol: A novel and promising therapeutic agent for human gastrointestinal cancers. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1–13, 2016.

SILVA, Elisabete Cruz Da *et al.* A systematic review of glioblastoma-targeted therapies in phases II, III, IV clinical trials. **Cancers**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1–60, 2021.

SILVA, Rafaela Ribeiro *et al.* Anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial activities of *Cocos nucifera* var. *typica*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 13, 2013.

SMITH, Lillian F. *et al.* Antioxidant potential of coconut flour in caco-2 colon cancer cells. **International Journal of Cancer Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 29–39, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3923/ijcr.2016.29.39>.

SOLDATELLI, Jéssica S. *et al.* **Gliomas molecular markers: importance in treatment, prognosis and applicability in brazilian health system.** [S. l.: s. n.], 2022-. ISSN 16782690.v. 94

SOUZA, Juliana Leitzke Santos de *et al.* **Antimicrobial potential of pyroligneous extracts – a systematic review and technological prospecting.** [S. l.]: Elsevier Editora Ltda, 2018.

STORME, Guy. Are We Losing the Final Fight against Cancer?. **Cancers**, [s. l.], v. 16, n. 2, 2024.

TAKEDA, Shuso *et al.* Bongkreikic acid as a warburg effect modulator in long-term estradiol-deprived mcf-7 breast cancer cells. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 36, n. 10, p. 5171–5182, 2016.

THAISUNGNOEN, K. *et al.* Ultrasonic-assisted extraction of bioactive extract from napier grass (*Pennisetum purpureum*), evaluation of its bioactivity, antimutagenicity and cytotoxicity. **Natural and Life Sciences Communications**, v. 23, n. 1, p. e2024014, 2024

TAMEH, Fatemeh Abedi *et al.* In-vitro cytotoxicity of biosynthesized nanoceria using *Eucalyptus camaldulensis* leaves extract against MCF-7 breast cancer cell line. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–15, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-68272-3>.

TARANNUM, Nazia; DIVYA; GAUTAM, Yogendra K. Facile green synthesis and applications of silver nanoparticles: A state-of-the-art review. **RSC Advances**, [s. l.], v. 9, n. 60, p. 34926–34948, 2019.

TASDAN, Zeynep; AVCI, Gülçin Alp; AVCI, Emre. Evaluation of effects on hepatocellular carcinoma cell line of *Cocos nucifera*: In vitro study. **Acta Marisiensis - Seria Medica**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 45–49, 2023.

TAUB, Jeffrey W. *et al.* The evolution and history of Vinca alkaloids: From the Big Bang to the treatment of pediatric acute leukemia. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], n. May, p. 1–8, 2024.

TAVAN, M. *et al.* Natural Phenolic Compounds with Neuroprotective Effects. **Neurochemical Research**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 306–326, 2024.

TAVARES, Glaysson Tassara. **ENTIDADES BRASILEIRAS DE MEDICINA ALERTAM SOBRE O USO DO FENOL**. Brasília: [s. n.], 2024.

TAYLER, Nicole M. *et al.* Analysis of the antiparasitic and anticancer activity of the coconut palm (*Cocos nucifera* L. ARECACEAE) from the natural reserve of Punta Patiño, Darién. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1–18, 2019.

TEWARIE, I.A. *et al.* Survival prediction of glioblastoma patients—are we there yet? A systematic review of prognostic modeling for glioblastoma and its clinical potential. **Neurosurgical Review**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 2047–2057, 2021.

THEAPPARAT, Yongyuth *et al.* Wound healing activity: A novel benefit of pyroligneous extract derived from pyrolytic palm kernel shell wood vinegar. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 192, 2023.

THOMPSON, Evan; PRIOR, Sally; BRÜNING-RICHARDSON, Anke. Traditional Plant-Derived Compounds Inhibit Cell Migration and Induce Novel Cytoskeletal Effects in Glioblastoma Cells. **Journal of Xenobiotics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 613–633, 2024.

UWAMUSI, Marvellous. Anti-Inflammatory Activities Of The Methanol Leaf Extract And Fractions Of *Elaeis Guineensis* In In-Vivo **Animals**. RPS Pharmacy and

Pharmacology Reports, p. rqa027, 2024.

ULMER, A.J. *et al.* Isolation and subfractionation of human peripheral blood Percoll., mononuclear cells (PBMC) by density gradient centrifugation on percoll. **Immunobiology**, [s. l.], v. 166, p. 238 – 250, 1984.

VIANA, M D M. **Atividade imunomoduladora de derivado sintético**. 2019. - UFAL, [s. l.], 2019.

VILKOVÁ, Mária *et al.* Acridine Based N-Acylhydrazone Derivatives as Potential Anticancer Agents: Synthesis, Characterization and ctDNA/HSA Spectroscopic Binding Properties. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 2883, p. 1–31, 2022.

VINOD, Nikhila; RANI, Jancy. Nutrient, Phytonutrient Composition, and Antioxidant Activity Analysis of Fresh and Cabinet Dried Coconut (*Cocos nucifera* L.) Inflorescence. **European Journal of Medicinal Plants**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 1–9, 2024.

WANG, Ruojiao *et al.* Biosynthesis of AgNPs and their synergistic effect in combination with ultrasound waves on breast cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 60, n. August, p. 101975, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101975>.

WANG, Z. *et al.* State-of-the-art on the production and application of carbon nanomaterials from biomass. **Green Chemistry**, [s. l.], v. 20, n. 22, p. 5031–5057, 2018.

WIDIANDANI, Tri *et al.* In vitro study of pinostrobin propionate and pinostrobin butyrate: Cytotoxic activity against breast cancer cell T47D and its selectivity index. **Journal of Public Health in Africa**, [s. l.], v. 14, n. S1, p. 97–102, 2023.

WIRSCHING, H.-G.; GALANIS, E.; WELLER, M. **Glioblastoma**. [S. l.: s. n.], 2016. v. 134

WIRSCHING, H.-G.; WELLER, M. **Glioblastoma**. [S. l.: s. n.], 2016.

WU, Gang *et al.* Coconut-shell-derived activated carbon for NIR photo-activated synergistic photothermal-chemodynamic cancer therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 2447–2456, 2021.

YADAV, Rahul Deo *et al.* Phytochemical, Toxicological, and Anti-Hyperglycemic Evaluation of *Pennisetum purpureum* in Sprague-Dawley Rats. **Current Trends in Biotechnology and Pharmacy**, v. 18, n. 2, p. 1697-1704, 2024.

YASA, Sathyam Reddy *et al.* Synthesis, characterization and evaluation of antiproliferative activity of diisopropylphenyl esters of fatty acids from selected oils. **Medicinal Chemistry Research**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 1299–1307, 2016.

ZHANG, Yiping; XIE, Jun. Induction of ferroptosis by natural phenols: A promising strategy for cancer therapy. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 2041–2076, 2024.

ZHAO, Jixing *et al.* A novel compound EPIC-0412 reverses temozolomide resistance via inhibiting DNA repair/MGMT in glioblastoma. **Neuro-Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 857–870, 2023.

ŽIVANOVIĆ, Nemanja *et al.* Beyond Mortality: Exploring the Influence of Plant Phenolics on Modulating Ferroptosis—A Systematic Review. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 3, 2024.