

UNIVERSIDADE FRANCISCANA
CURSO DE BIOMEDICINA

BETHINA LUIZ DORNELES

ESTUDO *in silico* DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DA MATRIZ QUÍMICA DO AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.)

SANTA MARIA – RS

2020

BETHINA LUIZ DORNELES

ESTUDO *in silico* DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DA MATRIZ QUÍMICA DO AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.)

Projeto de trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG II

Orientador: Prof. Dr. Alencar Kolinski Machado

SANTA MARIA – RS

2020

**ESTUDO *in silico* DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DA MATRIZ QUÍMICA DO AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.)¹**

In silico STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE CHEMICAL MATRIX OF AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.)

Bethina Luiz Dorneles²; Alencar Kolinski Machado³

RESUMO

Nos dias de hoje, sabe-se que incontáveis estudos sobre produtos de origem natural e seus benefícios são realizados. Nesse contexto, insere-se o açaí (*Euterpe oleracea* Mart.), um fruto com inúmeras moléculas bioativas e importante papel atribuído ao efeito antioxidante e potencial anti-inflamatório. Devido a isso, é de extrema importância a análise prévia a ensaios *in vivo* de seus efeitos bioativos cientificamente já identificados, pelo uso de ferramentas computacionais. No presente trabalho, tal avaliação foi feita utilizando o modelo de estudo *in silico*, através da plataforma *PASS Online*®, onde a matriz química do açaí foi o objeto de estudo, com finalidade de reunir dados referentes ao seu metabolismo celular, suas propriedades anti-inflamatórias e suas atividades farmacológicas. Os resultados obtidos em relação ao metabolismo celular oxidativo demonstraram a orientina como o composto que mais se destacou, com elevada capacidade de eliminar radicais livres, mantendo-se acima de 90%, e maior potencial antioxidante, que permaneceu acima de 80%. Já em relação às propriedades anti-inflamatórias, ácido cafeico e ácido p-cumárico se destacaram e ambos se mantiveram acima de 70%, quando avaliados quanto ao seu efeito inibidor de fator de necrose tumoral. Ainda, em relação a questões farmacológicas, suas atividades atuantes nos cânceres chamam a atenção: potencial anticarcinogênico e antineoplásico apresentaram compostos com efeitos acima de 80% e o potencial antimutagênico superou 90%. Conclui-se que o açaí é uma excelente alternativa a estudos que buscam pelo desenvolvimento de novos métodos terapêuticos e seus efeitos bioativos se devem a variedade de moléculas encontradas em sua matriz química.

Palavras-chave: Compostos orgânicos, Efeitos bioativos, Moléculas bioativas, Produtos naturais.

ABSTRACT

Nowadays, it is known that countless studies on products of natural origin and their benefits are carried out. In this context, açai (Euterpe oleracea Mart.) Is inserted, a fruit with numerous bioactive molecules and an important role attributed to the antioxidant effect and anti-inflammatory potential. Because of this, it's extremely important to analyze prior to in vivo tests its bioactive effects scientifically identified, using computational tools. In the present work, such an assessment was made using the in silico study model, through the PASS Online® platform, where the chemical matrix of açai was the object of study, with the purpose of gathering data related to its cellular metabolism, its anti-inflammatory diseases and their pharmacological activities. The results obtained in relation to oxidative cell metabolism demonstrated orientin as the compound that stood out the most, with a high capacity to eliminate free radicals, remaining above 90%, and greater antioxidant potential,

1 – Trabalho final de graduação.

2 – Acadêmica do curso de Biomedicina – Universidade Franciscana. Email: bethinaluiz@hotmail.com

3 – Orientador e professor do curso de Biomedicina – Universidade Franciscana. Email: alencarkolinski@gmail.com

which remained above 80%. Regarding the anti-inflammatory properties, caffeic acid and p-cumaric acid stood out and both remained above 70%, when evaluated for their inhibitory effect on tumor necrosis factor. Still, in relation to pharmacological issues, their activities in cancers call attention: anticarcinogenic and antineoplastic potential presented compounds with effects above 80% and the antimutagenic potential exceeded 90%. It's concluded that açai is an excellent alternative to studies that seek to develop new therapeutic methods and their bioactive effects are due to the variety of molecules found in its chemical matrix.

Keywords: *Organic compounds, Bioactive effects, Bioactive molecules, Natural products.*

INTRODUÇÃO

Inúmeras foram as transformações que ocorreram em meados do século XX e que vêm se potencializando, atualmente, na área da saúde. Isso se deve por conta das evoluções tecnológicas que acarretaram várias mudanças de cunho político, econômico, social e cultural, interferindo diretamente no modo de vida da população. Todavia, apesar de vários avanços positivos, existem também pontos negativos que acompanham a evolução, evidenciando-se, por exemplo, o surgimento, em maior escala, e desenvolvimento de doenças de complexa fisiopatologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Além disso, considerando a terapêutica de tais doenças, em algumas situações, os métodos de tratamento existentes acabam não possuindo finalidade curativa, mas atuando de forma a amenizar sinais e sintomas (ADÃO et al., 2013; MACHADO et al., 2016; MANCINI, 2001). Dentre as doenças que ainda instigam profissionais pesquisadores, na melhor compreensão fisiopatológica, estão: câncer (NUSSBAUM et al., 2008; FERLAY et al., 2015), doenças neuropsiquiátricas (ANDREAZZA et al., 2013; MACHADO et al., 2016), algumas doenças metabólicas (BOCKENHAUER; BICHET, 2015) e até mesmo infecções virais (WANG et al., 2020).

Por outro lado, a qualidade dos alimentos funcionais tem sido alvo de estudos em todo o mundo, não apenas por seu valor nutricional, mas também pelos efeitos bioativos que eles exercem em um organismo vivo. Neste campo de investigação, o uso de produtos naturais e seus derivados vem se destacando tanto no sentido de eficácia, quanto de segurança (SAGRILLO et al., 2015; MACHADO et al., 2016; CADONÁ et al., 2016; CADONÁ et al., 2017; NEWMAN; CRAGG, 2016; LAJOLO, 2002).

Pesquisadores de vários continentes buscam, cada vez mais, alternativas naturais que possam ser inseridas no exercício da medicina tradicional. Até o momento, muitos foram os avanços quanto a tratamentos e intervenções terapêuticas e de prevenção de doenças que possuem grande impacto à saúde pública mundial, bem como para doenças mais raras que afetam uma parcela mais reduzida da população (GRUNZE et al., 2010).

Dentre os produtos naturais que têm ganhado destaque em pesquisas científicas, pode-se citar o guaraná (MACHADO et al., 2014; CADONÁ et al., 2016; 2017), o butiá (FONSECA, 2011; HARBORNE; WILLIAMS, 2000), o tucumã (SAGRILLO et al., 2015) e o açai (MACHADO et al., 2016; 2019; DE SOUZA et al., 2020), sendo este último o objeto de estudo deste trabalho.

O açai (*Euterpe oleracea* Mart.), é um fruto oriundo da região amazônica do Brasil, altamente consumido no país e que também tem ganho o mercado internacional. Sua polpa apresenta alto valor energético com lipídeos, como Omegas 6 e 9, carboidratos, fibras, vitamina E, proteínas e minerais (como ferro, zinco, cobre, manganês e cromo) em sua composição. Possui uma matriz química rica em moléculas com efeitos bioativos, como antioxidante, analgésico e neuroprotetores, que são capazes de interagir positivamente com as

células do metabolismo celular oxidativo, além de atuar no perfil imunológico, em dislipidemias, cânceres e no envelhecimento (PORTINHO; ZIMMERMANN; BRUCK, 2012; MACHADO et al., 2016).

Machado e colaboradores (2016) demonstraram que o extrato hidroalcoólico de açaí é capaz de induzir um efeito nutrigenômico em neurônios com disfunção mitocondrial, provocada pela exposição à rotenona. Dessa forma, o extrato foi capaz de recuperar a atividade do complexo mitocondrial I, reduzindo os efeitos deletérios do estresse oxidativo.

Ademais, já se tem conhecimento de que o açaí possui potencial anti-inflamatório. Machado e colaboradores (2019), por exemplo, sugeriram tal efeito em macrófagos induzidos à inflamação com fitohemaglutinina, sendo evidenciado que tal efeito se deve à modulação do inflamassoma NLRP3. Adicionalmente, de Souza e colaboradores (2020) também demonstraram o efeito anti-neuroinflamatório *in vitro* em micróglia ativadas com lipopolissacarídeo (LPS).

Contudo, apesar dos vários estudos envolvendo o açaí, ainda não há relatos de uma análise *in silico* complementar que confirme os efeitos já descritos, bem como exponha novas propriedades de tal fruto através de uma avaliação computacional. A partir disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma análise *in silico* da matriz química de um extrato hidroalcoólico de açaí utilizando recurso computacional.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados da caracterização do extrato hidroalcoólico de *Euterpe oleracea* Mart. foram obtidos do estudo de Machado e colaboradores (2016), onde tal extrato foi submetido à cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), conforme descrito por Boligon e colaboradores (2015). A concentração do extrato para caracterização foi de 10 mg/mL e o processo conduzido utilizou o aparelho modelo SIL-20^A Shimadzu Auto Sampler® e a coluna de separação Phenomenex C₁₈®.

As quantificações da matriz química foram conduzidas pela integração dos picos, utilizando padrões externos, adquiridos através da empresa Sigma-Aldrich® (São Paulo, SP, Brasil). Os picos cromatográficos foram confirmados comparando os tempos de retenção com a mesma variável dos padrões descritos. Os componentes encontrados na matriz química do extrato do fruto foram: ácido gálico, catequina, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, epicatequina, cianeto-3-O-glucosídeo, orientina, luteolina e apigenina.

O estudo *in silico* foi realizado através do banco de dados PubChem® do NIH (National Institutes of Health) (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), usado para obtenção da forma *canonical SMILE* das moléculas do extrato hidroalcoólico do açaí, e do *software* gratuito PASS Online® (Prediction of Activity Spectra for Substances) do portal Way2Drug (<http://www.way2drug.com/PassOnline/>), que fornece previsões simultâneas de muitos tipos de atividade biológica, com base na estrutura dos compostos orgânicos.

A plataforma PASS provê o espectro de atividade biológica de um composto químico, onde o conjunto de diferentes tipos de atividade biológica refletem os resultados da interação do composto com várias entidades biológicas, possibilitando estimar o potencial de atividade de uma substância, sendo classificadas como Pa (probabilidade do composto “ser ativo”) e Pi (probabilidade do composto “ser inativo”), descritos em porcentagem. A plataforma representa a propriedade “intrínseca” de uma substância, dependendo apenas de sua estrutura e características físico-químicas e possui a possibilidade de combinação de várias fontes diferentes no mesmo conjunto, já que apenas uma publicação não consegue abranger todas as características de ação biológica de compostos.

Os compostos orgânicos foram avaliados conforme seu metabolismo oxidativo celular (inibidor da permeabilidade de membrana, eliminador de radicais livres, inibidor da peroxidase lipídica, inibidor da enzima oxirredutase, antioxidante, inibidor da expressão de óxido nítrico sintase-2 (NOS2) e antagonista de óxido nítrico), potencial anti-inflamatório (estimulante de enzima caspase 3, estimulante da enzima caspase 8, estimulante do fator de transcrição NF kappa B, inibidor da expressão de fator de necrose tumoral (TNF), inibidor da enzima ATPase, antagonista de Interferon gamma) e atividades farmacológicas (radioprotetor, antimutagênico, vasoprotetor, retinoprotetor, estimulante de eritropoiese, anticarcinogênico, quimiopreventivo, imunossupressor, antineoplásico, antifúngico, anti-inflamatório, hepatoprotetor, antimetastático e citoprotetor).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

METABOLISMO CELULAR OXIDATIVO

Em relação ao metabolismo celular oxidativo dos compostos encontrados na matriz química do açaí, pode-se observar que os mesmos apresentaram relevantes efeitos bioativos (Tabela 1). Em todos eles, a probabilidade de ser ativa (Pa) se mostrou superior à probabilidade de ser inativa (Pi).

A orientina, molécula majoritária da matriz química do extrato de açaí, mostrou elevada capacidade de eliminar radicais livres (Pa: 0,955 / Pi: 0,001), sendo também a que apresentou maior potencial antioxidante (Pa: 0,828 / Pi: 0,003) e ambos os parâmetros estão relacionados à captura de radicais livres que estão à procura de alvos celulares para corrigirem o seu desemparelhamento de elétrons, interferindo diretamente no processo de estresse oxidativo, confirmando o que se observa no estudo de Lobo e Velasque (2016).

Além disso, o produto da ação da enzima peroxidase lipídica é responsável pela formação de compostos instáveis e, como resultado positivo, a maioria dos compostos encontrados na matriz química do açaí mostraram expressivos resultados quanto à capacidade de inibição dessa enzima.

Galleano, Pechanova e Fraga (2010) desenvolveram um estudo que demonstrou que polifenóis, incluindo catequina e epicatequina, possuem capacidade de atenuar a hipertensão, especialmente através da redução de produção de óxido nítrico. Adicionalmente, Gentile e colaboradores (2018) também observaram que a luteolina é capaz de modular a produção de óxido nítrico, no sentido de reduzir os níveis de tal molécula. Ainda, em um estudo realizado por Machado e colaboradores (2019), os autores descrevem que o extrato hidroalcolico de açaí foi capaz de reduzir significativamente os níveis excessivos de óxido nítrico. Estas pesquisas vêm a corroborar com os achados *in silico* aqui descritos.

O óxido nítrico é uma molécula instável, com tempo de meia-vida curto, que age como molécula mensageira, sendo responsável por mediar diversas funções biológicas, como resposta inflamatória. Em altas concentrações, este composto pode ser prejudicial ao corpo humano. Conforme descrito (Tabela 1), os compostos químicos do açaí que apresentaram maior efeito antagonista de óxido nítrico, ou seja, bloqueando a ação dele, foram: catequina (Pa: 0,541 / Pi: 0,004), epicatequina (Pa: 0,541 / Pi: 0,004) e luteolina (Pa: 0,551 / Pi: 0,004).

Dessa forma, observa-se que neste parâmetro de avaliação, tais valores podem ser considerados menos expressivos se comparados aos estudos citados anteriormente, que mostram a redução da produção dos níveis excessivos de óxido nítrico, já que todos os resultados se mantiveram em torno de 50%.

Tabela 1 – Avaliação *in silico* da modulação de parâmetros do metabolismo celular oxidativo pela matriz química do extrato de açaí.

Matriz Química		Ácido gálico	Catequina	Ácido clorogênico	Ácido cafeico	Ácido p-cumárico	Epicatequina	Orientina	Cianeto-3-O-glucosídeo	Luteolina	Apigenina
Inibidor permeabilidade de membrana	Pa	0,815	0,790	0,865	0,809	0,809	0,790	0,904	ND	0,953	0,946
	Pi	0,008	0,011	0,004	0,009	0,009	0,011	0,004	ND	0,002	0,002
Eliminador de radicais livres	Pa	0,570	0,842	0,856	0,647	0,627	0,842	0,955	ND	0,755	0,719
	Pi	0,007	0,002	0,002	0,005	0,005	0,002	0,001	ND	0,003	0,004
Inibidor da peroxidase lipídica	Pa	0,554	0,888	0,855	0,570	0,529	0,888	0,760	ND	0,740	0,695
	Pi	0,012	0,003	0,003	0,011	0,014	0,003	0,004	ND	0,004	0,005
Inibidor da oxirredutase	Pa	0,717	0,571	0,846	0,654	0,667	0,571	0,578	ND	0,693	0,692
	Pi	0,013	0,047	0,004	0,023	0,020	0,047	0,044	ND	0,016	0,016
Antioxidante	Pa	0,520	0,810	0,785	0,603	0,553	0,810	0,828	ND	0,755	0,732
	Pi	0,006	0,003	0,004	0,005	0,005	0,003	0,003	ND	0,004	0,004
Inibidor da expressão de NOS2	Pa	0,382	0,631	0,331	0,508	0,490	0,631	0,559	ND	0,798	0,732
	Pi	0,022	0,003	0,033	0,008	0,010	0,003	0,005	ND	0,002	0,002
Antagonista de óxido nítrico	Pa	0,291	0,541	0,266	0,338	0,310	0,541	0,420	ND	0,551	0,444
	Pi	0,015	0,004	0,016	0,010	0,013	0,004	0,006	ND	0,004	0,006

Fonte: o próprio autor

Potencial de ser ativo >50%: VERDE
Potencial de ser ativo <50%: VERMELHO

PROPRIEDADES ANTI-INFLAMATÓRIAS

Quanto ao efeito das diferentes moléculas da matriz química do extrato de açaí sobre o sistema inflamatório, foram avaliados diferentes parâmetros vinculados à ativação inflamatória, incluindo diferentes caspases, citocinas pró-inflamatórias e a ATPase, já que tais moléculas estão intimamente vinculadas à cascata inflamatória.

As caspases são um grupo de proteases relacionadas à morte programada das células. A caspase 3 está diretamente ligada aos efeitos celulares deletérios da apoptose (Crowley e Waterhouse, 2016). Como aparece na Tabela 2, catequina e epicatequina mostraram resultados significativos em relação à estimulação de caspase 3, onde: catequina (Pa: 0,661 / Pi: 0,013) e epicatequina (Pa: 0,661 / Pi: 0,013). Estes resultados estão de acordo com o que diz o estudo de Del Pozo-Insfran, Percival e Talcott (2006), que sugerem que a apoptose induzida pelo açaí, envolve um mecanismo mediado pela caspase 3, sendo capaz de reduzir a proliferação de células leucêmicas HL-60, por exemplo.

O inibidor de TNF é outro parâmetro que merece atenção nesta avaliação. O TNF possui uma atividade necrotizante contra linhagens de células (DeCS, 2017). Entretanto, produções excessivas de TNF resultam em maior liberação da cascata de inflamação, podendo acarretar um processo citotóxico. Por este motivo, é preciso que se tenha controle da produção de fator de necrose tumoral, através de inibidores de TNF. Como mostrado (Tabela 2), em relação à inibição da expressão de TNF, ácido cafeico e ácido p-cumárico são os que mais se destacam (Pa: 0,765 / Pi: 0,004 e Pa: 0,737 / Pi: 0,005, respectivamente). Tal fato está de acordo com o que diz o estudo de De Lima (2017), onde a autora demonstra que o uso do extrato do açaí pode ser uma estratégia protetora adicional, pois é capaz de suprimir a sinalização de mediadores inflamatórios como o TNF alfa.

Já o Interferon gamma (IFN- γ) é uma citocina pró-inflamatória envolvida nas respostas imunes dirigidas por células Th1. Em relação ao parâmetro de avaliação “Antagonista de Interferon gamma”, observa-se que houve uma baixa nos valores, onde todos

se mantiveram abaixo de 20%. Isso está de acordo com o que diz o estudo de Machado e colaboradores (2019), onde os pesquisadores comprovaram um aumento nos níveis de todas as citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 e 6, mas não o IFN- γ .

Tabela 2 – Avaliação do potencial anti-inflamatório da matriz química do extrato de açaí.

Matriz Química		Ácido gálico	Catequina	Ácido clorogênico	Ácido cafeico	Ácido p-cumárico	Epicatequina	Orientina	Cianeto-3-O-glucosídeo	Luteolina	Apigenina
Estimulante da caspase 3	Pa	0,413	0,661	0,599	0,579	0,496	0,661	0,587	ND	0,632	0,577
	Pi	0,046	0,013	0,017	0,018	0,028	0,013	0,018	ND	0,015	0,019
Estimulante da caspase 8	Pa	0,492	0,469	0,534	0,495	0,438	0,469	0,601	ND	0,480	0,450
	Pi	0,019	0,024	0,012	0,018	0,034	0,024	0,007	ND	0,022	0,030
Estimulante do fator de transcrição NF kappa B	Pa	0,388	0,302	0,524	0,458	0,501	0,302	0,422	ND	0,278	0,280
	Pi	0,057	0,110	0,018	0,033	0,022	0,110	0,044	ND	0,134	0,132
Inibidor da expressão de TNF	Pa	0,560	0,517	0,519	0,765	0,737	0,517	0,345	ND	0,635	0,609
	Pi	0,018	0,026	0,025	0,004	0,005	0,026	0,077	ND	0,010	0,012
Inibidor de ATPase	Pa	0,344	0,186	0,427	0,297	0,273	0,186	0,207	ND	0,275	0,286
	Pi	0,007	0,093	0,004	0,014	0,021	0,093	0,069	ND	0,020	0,016
Antagonista de Interferon gamma	Pa	0,199	0,138	0,231	0,176	0,188	0,138	0,150	ND	0,144	0,148
	Pi	0,017	0,056	0,012	0,025	0,020	0,056	0,044	ND	0,050	0,046

Fonte: o próprio autor

Potencial de ser ativo >50%: VERDE
Potencial de ser ativo <50%: VERMELHO

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Em relação aos cânceres, o presente estudo se mostrou de grande valia. Como descrito na Tabela 3, observou-se o potencial anticarcinogênico através do ácido clorogênico (Pa: 0,846 / Pi: 0,004) e da orientina (Pa: 0,872 / Pi: 0,003), além do efeito antineoplásico por meio da orientina (Pa: 0,844 / Pi: 0,007). Esta análise corresponde ao que foi constatado por Portinho, Zimmermann e Bruck (2017) que após estudos *in vitro*, foram capazes de demonstrar que frações polifenólicas da polpa do açaí eram capazes de reduzir a proliferação das células leucêmicas HL-60 e atenuar a proliferação celular e o tamanho dos tumores.

Outrossim, o efeito antimutagênico foi mais um parâmetro usado nesta avaliação. Em relação à luteolina, pertencente à família dos flavonoides, conhecidos por suas diversas atividades biológicas, o trabalho de Resende (2011) foi capaz de demonstrar um efeito protetor contra todos os mutágenos testados, exibindo, dessa maneira, atividade antimutagênica de moderada a forte, indo de acordo com o que foi descrito pela plataforma *PASS Online*[®] que descreveu um Pa de 0,940 e um Pi de 0,001. Isso indica que é um passo positivo na determinação do uso seguro desses flavonoides.

Ainda, há o efeito quimiopreventivo. Um estudo realizado em modelo de endometriose por Baptista (2018), sugeriu que o açaí pudesse ser utilizado como agente seguro e quimiopreventivo. Neste estudo, ácido clorogênico e orientina foram os compostos com números mais expressivos quando relacionados à utilização de agentes químicos naturais ou sintéticos na reversão, bloqueio ou prevenção do surgimento do câncer, com Pa: 0,833 / Pi: 0,003 e Pa: 0,881 / Pi: 0,003, respectivamente.

Além disso, outras propriedades farmacológicas foram encontradas, conforme descrito abaixo, a luteolina e a apigenina foram os compostos químicos que mais se destacaram como vasoprotetores (Pa: 0,901 / Pi: 0,003, Pa: 0,891 / Pi: 0,003, respectivamente). Substâncias vasoprotetoras melhoram a circulação sanguínea no corpo humano, aumentando a oxigenação

e, por isso, são de extrema importância para auxiliar em zumbidos, labirintites, edemas, varizes e até mesmo câimbras. Rocha e colaboradores (2007) sugerem que o efeito vasodilatador pode ser alcançado com o uso do açaí, podendo ser inserido no tratamento destes problemas, assim como em doenças cardiovasculares.

Por fim, a orientina demonstrou alta taxa de capacidade hepatoprotetora (Pa: 0,927 / Pi: 0,002). Tal fato está de acordo com o que diz um estudo conduzido com modelo de camundongos alimentados com uma dieta rica em gorduras e que possuíam adiposidade, obesidade e esteatose hepática, por De Oliveira e colaboradores (2015). Os pesquisadores constataram que um extrato de semente de *Euterpe oleracea* Mart. foi capaz de reduzir os níveis de glicose, acúmulo de colesterol e triglicerídeos no fígado, além de uma redução de ganho de peso corporal e, tudo isso, estava associado a uma redução da esteatose. Para mais, o efeito antioxidante do extrato foi demonstrado pela restauração das atividades de SOD, CAT e GPx e redução dos níveis aumentados de malondialdeído e carbonilação de proteínas, melhorando o estresse oxidativo hepático.

Tabela 3 – Avaliação das atividades farmacológicas da matriz química do extrato de açaí.

Matriz Química		Ácido gálico	Catequina	Ácido clorogênico	Ácido cafeico	Ácido p-cumárico	Epicatequina	Orientina	Cianeto-3-0-glucosídeo	Luteolina	Apigenina
Radioprotetor	P.a	0,620	0,402	0,469	0,611	0,573	0,402	0,616	ND	0,567	0,564
	P.i	0,014	0,043	0,029	0,015	0,018	0,043	0,014	ND	0,019	0,019
Antimutagênico	P.a	0,597	0,571	0,409	0,845	0,886	0,571	0,835	ND	0,940	0,921
	P.i	0,010	0,011	0,022	0,003	0,002	0,011	0,003	ND	0,001	0,002
Vasoprotetor	P.a	0,565	0,652	0,442	0,782	0,735	0,652	0,884	ND	0,901	0,891
	P.i	0,025	0,014	0,059	0,006	0,008	0,014	0,003	ND	0,003	0,003
Retinoprotetor	P.a	0,297	0,233	0,324	0,305	0,302	0,233	0,222	ND	ND	0,216
	P.i	0,032	0,148	0,018	0,027	0,028	0,148	0,192	ND	ND	0,214
Estimulante de eritropoiese	P.a	0,700	0,299	0,367	0,600	0,624	0,299	ND	ND	0,377	0,432
	P.i	0,005	0,182	0,113	0,013	0,010	0,182	ND	ND	0,105	0,069
Anticarcinogênico	P.a	0,395	0,795	0,846	0,571	0,559	0,795	0,872	ND	0,690	0,641
	P.i	0,031	0,005	0,004	0,014	0,015	0,005	0,003	ND	0,009	0,011
Quimiopreventivo	P.a	0,406	0,788	0,833	0,551	0,516	0,788	0,881	ND	0,648	0,593
	P.i	0,022	0,004	0,003	0,012	0,014	0,004	0,003	ND	0,008	0,010
Imunossupressor	P.a	0,351	0,348	0,700	0,379	0,401	0,348	0,509	ND	0,243	0,252
	P.i	0,084	0,086	0,017	0,071	0,065	0,086	0,041	ND	0,153	0,147
Antineoplásico	P.a	0,313	0,675	0,778	0,530	0,520	0,675	0,844	ND	0,783	0,774
	P.i	0,145	0,030	0,014	0,063	0,065	0,030	0,007	ND	0,014	0,015
Antifúgico	P.a	0,398	0,552	0,638	0,450	0,451	0,552	0,714	ND	0,520	0,524
	P.i	0,050	0,023	0,014	0,039	0,039	0,023	0,009	ND	0,027	0,027
Anti-inflamatório	P.a	0,548	0,548	0,598	0,651	0,641	0,548	0,626	ND	0,661	0,644
	P.i	0,044	0,044	0,032	0,023	0,024	0,044	0,027	ND	0,021	0,024
Hepatoprotetor	P.a	0,504	0,679	0,584	0,461	0,553	0,679	0,927	ND	0,658	0,627
	P.i	0,020	0,008	0,014	0,024	0,016	0,008	0,002	ND	0,009	0,010
Antimetastático	P.a	ND	0,290	0,542	0,443	0,464	0,290	0,455	ND	ND	ND
	P.i	ND	0,086	0,012	0,034	0,028	0,086	0,031	ND	ND	ND
Citoprotetor	P.a	0,680	0,652	0,513	0,702	0,693	0,652	0,569	ND	0,706	0,694
	P.i	0,007	0,014	0,059	0,005	0,005	0,014	0,042	ND	0,005	0,005

Fonte: o próprio autor

Potencial de ser ativo >50%: VERDE
Potencial de ser ativo <50%: VERMELHO

Algumas moléculas não possuíam certas atividades farmacológicas disponíveis na plataforma *PASS Online*®. A seguir, estão descritas as avaliações que se encontravam indisponíveis, acompanhadas de tais moléculas, respectivamente:

- Retinoprotetor – luteolina
- Estimulante de eritropoiese – orientina
- Antimetastático – ácido gálico, luteolina e apigenina

Conforme descrito nas tabelas 1, 2 e 3, nenhuma avaliação do composto Cianeto-3-O-glucosídeo encontrava-se disponível na plataforma *PASS Online*®. Vale ressaltar que este estudo apresenta, por limitação, a não utilização de outras plataformas de análise computacional, o que pode vir a ser complementado, futuramente, para elucidar e demonstrar, ainda mais, a associação dos efeitos bioativos do extrato de açaí com sua matriz química.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, pode-se confirmar que as moléculas presentes no extrato hidroalcolico de *Euterpe oleracea* Mart. (açaí), possuem intensa atividade biológica relacionada ao estresse oxidativo, sendo capaz de atuar a nível de emparelhamento de elétrons, eliminando radicais livres com probabilidade de ser ativo (Pa) acima de 90%.

Em relação a suas atividades anti-inflamatórias, destaca-se a expressiva supressão de mediadores inflamatórios como o TNF, impedindo que um processo citotóxico se estabeleça com a liberação excessiva da cascata de inflamação, já que as taxas de Pa se mantiveram acima de 70%, quando avaliados quanto ao seu efeito inibidor de TNF. Ainda, na avaliação das propriedades farmacológicas desse fruto, os efeitos benéficos nos cânceres chamam a atenção, visto que em relação aos potenciais anticarcinogênico e antineoplásico houve moléculas com efeitos acima de 80% e o potencial antimutagênico superou 90%.

Ao final, este estudo *in silico* sugere que, de fato, os efeitos biológicos do açaí, que vêm sendo descritos em estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, se devem a sua matriz química, pois a mesma é composta por uma variedade de moléculas bioativas que podem interagir positivamente com células, tecidos e mecanismos diversos, podendo, então, ser uma excelente alternativa a estudos que buscam pelo desenvolvimento de novos métodos terapêuticos em geral.

REFERÊNCIAS

- ADÃO, R. et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v. 32, p. 395-409, 2013.
- ANDREAZZA, A. C. et al. *Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder*. **Journal of Neurochemistry**. v. 127, p. 552 – 561, 2013.
- BAPTISTA, K. C. R. Avaliação do efeito do açaí (*Euterpe oleracea*) em modelo de endometriose, e descrição dos dados de toxicidade e do efeito anticancerígeno do açaí em modelos experimentais. 126 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**, Fundação Oswaldo Cruz, 2018.
- BOCKENHAUER, D.; BICHET, D. G.; *Pathophysiology, Diagnosis and Management of Nephrogenic Diabetes Insipidus*. **Nature Reviews. Nephrology**. v. 11, p. 576-588, 2015.
- BOLIGON, A. A. et al. *HPLC analysis and antimicrobial, antimycobacterial and antiviral activities of Tabernaemontana catharinensis*. **Journal of Applied Biomedicine**. v. 3, p. 7-18, 2015.
- CADONÁ, F. C. et al. *Guaraná a Caffeine-Rich Food Increases Oxaliplatin Sensitivity of Colorectal HT-29 Cells by Apoptosis Pathway Modulation*. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**. v. 16, p. 1055-1065, 2016.
- CADONÁ, F. C. et al. *Guaraná, a Highly Caffeinated Food, Presents in vitro Antitumor Activity in Colorectal and Breast Cancer Cell Lines by Inhibiting AKT/mTOR/S6K and MAPKs Pathways*. **Nutrition And Cancer-An International Journal**, v. 69, p. 1-11, 2017.
- CROWLEY, L. C.; WATERHOUSE, N. J. *Detecting Cleaved Caspase-3 in Apoptotic Cells by Flow Cytometry*. **Cold Spring Harbor Protocols**. 2016 (11) doi: 10.1101/pdb.prot087312.
- DeCS – DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Fator de Necrose Tumoral Alfa. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Disponível em <<https://decs.bvsalud.org/>> Acesso em: 13/12/2020
- DE OLIVEIRA, P. R. B. et al. *Euterpe oleracea Mart.-Derived Polyphenols Protect Mice from Diet-Induced Obesity and Fatty Liver by Regulating Hepatic Lipogenesis and Cholesterol Excretion*. **PLoS ONE**. 10 (12), 2015.
- DE LIMA, D. Y. Efeitos do extrato de açaí (*Euterpe oleracea*) sobre o estresse oxidativo e a inflamação em célula mesangial imortalizada de camundongo cultivada em meio com alta concentração de glicose. **Plataforma Sucupira**. Dissertação de mestrado – UNIFESP. 2017
- DEL POZO-INSFRAN, D.; PERCIVAL, S. S.; TALCOTT, S. T.; *Acai (Euterpe oleracea Mart.) Polyphenolics in Their Glycoside and Aglycone Forms Induce Apoptosis of HL-60 Leukemia Cells*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 54, p. 1222-1229, 2006.

FERLAY, J. et al. *Global Cancer Statistics, 2012. CA: Cancer Journal for Clinicians*. v.65, n. 2, p. 87-108, 2015.

FONSECA, L. X. et al. Caracterização química e física de frutos de butiá (*Butia capitata*). In: **XIII Congresso Argentino de Ciencia y Tecnologia de Alimentos**. Buenos Aires, v. 1. p. 1-1. 2011.

GALLEANO, M.; PECHANOVA, O.; FRAGA, C. G. *Hypertension, nitric oxide, oxidants, and dietary plant polyphenols. Current Pharmaceutical Biotechnology*. v. 11, p. 837-848, 2010.

GENTILE D. et al. *Luteolin Prevents Cardiometabolic Alterations and Vascular Dysfunction in Mice With HFD-Induced Obesity. Frontiers in Pharmacology*. v. 9, article 1094, 2018.

GRUNZE, H. et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. The World Journal of Biological Psychiatry*. v. 11, n. 2, p. 81 – 109, 2010.

HARBONE, J. B.; WILLIAMS, C. A. *Advances in flavonoid research since 1992. Phytochemistry*. v. 55, p. 481 – 504, 2000.

LAJOLO, F. M. Alimentos funcionais: aspectos científicos e normativos. **Dieta e saúde**. 2002.

LOBO, A. C. M.; VELASQUE, L. F. L. Revisão de literatura sobre os efeitos terapêuticos do açaí e sua importância na alimentação. **Biosaúde**. Londrina. v. 18, n. 2, 2016.

MACHADO, A. K. et al. *Guaraná (Paullinia cupana) improves the proliferation and oxidative metabolism of senescent adipocyte stem cells derived from human lipoaspirates. Food Research International*. v. 67, p. 426 – 433, 2014.

MACHADO, A. K. et al. *Neuroprotective Effects of Açaí (Euterpe oleracea Mart.) against Rotenone In Vitro Exposure. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. v. 2016, article ID 8940850.

MACHADO, A. K. et al. *Açaí (Euterpe oleracea Mart.) has anti-inflammatory potential through NLRP3-inflammasome modulation. Journal of Functional Foods*. v. 56, p. 364 – 371, 2019.

MACHADO, A. K. et al. *Upstream pathways controlling mitochondrial function in major psychosis: a focus on bipolar disorder. The Canadian Journal of Psychiatry*. v. 61, p. 446-456, 2016.

MANCINI, M. C. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 45, p. 584-608, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2. ed., 1. reimpr. – Brasília, Ministério da Saúde, 2014.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. *Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. Journal of Natural Products.* v. 79, p. 629 – 661, 2016.

NUSSBAUM, R. L. et al. Thompson & Thompson Genética Médica. **Genômica e Genética do Câncer.** 7.ed. São Paulo: Elsevier, 2008. p.1204-1219.

PORTINHO, J. A.; ZIMMERMANN, L. M.; BRUCK, M. R. *Beneficial effects of açai. International Journal of Nutrology.* v.5, n.1, p. 15-20, 2012.

RESENDE, F. A. Estudo do potencial antimutagênico, mutagênico, estrogênico e antibacteriano de flavonoides. 2011. 181 f. Tese (doutorado) - **Universidade Estadual Paulista**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/104031>>.

ROCHA, A. P. M. et al. *Endothelium-dependent vasodilator effect of Euterpe oleracea Mart. (Açaí) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. Vascul Pharmacol.* v. 46(2), p. 97 – 104, 2007.

SAGRILLO, M. R. et al. *Tucumã fruit extracts (Astrocaryum aculeatum Meyer) decrease cytotoxic effects of hydrogen peroxide on human lymphocytes. Food Chemistry.* v. 173, p. 741 – 748, 2015.

WANG, D. et al. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA - Journal of the American Medical Association.* v. 323, p. 1061-1069, 2020.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA *Disciplinarum Scientia* - Série: Ciências da Saúde:

1. Os trabalhos devem ser redigidos no Microsoft Word com espaçamento simples, margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5 cm, fonte Times New Roman tamanho 12; folhas paginadas no lado inferior direito. O máximo de páginas será 15 para artigo, 20 para reflexão teórica e 12 para relato de experiência, incluindo tabelas, quadros, gráficos e figuras. Figuras devem ser enviadas em formato jpg, png ou tiff. Tabelas, quadros e gráficos não poderão estar com apresentação paisagem e devem ser enviados em arquivos editáveis do Microsoft Word ou Excel. Os créditos acadêmicos (tipo de trabalho, autor, coautor, colaborador, coorientador, orientador - todos com respectiva instituição e e-mail) devem constar em nota de rodapé.

1.1. Artigo (inclui Estudos de Caso) - O Artigo deve conter Título; Resumo; Palavras-chave; Introdução; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão ou Considerações Finais; Agradecimento(s) (se houver); Referências.

2. O Título do manuscrito, com no máximo duas linhas, deve ser centralizado e em negrito, com letras maiúsculas, redigido em dois idiomas, sendo um deles o inglês. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário.

3. O Resumo deve ser redigido em dois idiomas, sendo um deles o inglês, com título em letras maiúsculas e alinhado à esquerda, em bloco único contendo, no máximo, 250 palavras, contendo objetivo, metodologia, resultados e conclusão (se for o caso). Não poderá conter fórmulas matemáticas, citações, ilustrações e tabelas.

4. As Palavras-chave devem ser incluídas logo após o texto do Resumo, em negrito, com inicial maiúscula e alinhamento à esquerda, contendo de três a cinco termos, os quais não devem constar no título, separados por vírgula e em ordem alfabética.

5. Os itens devem ser alinhados à esquerda, redigidos da seguinte forma: item primário - todo em maiúsculas e negrito; item secundário - todo em maiúsculas sem negrito; item terciário - só a inicial maiúscula, em negrito; e item quaternário - só a inicial maiúscula, em itálico.

6. As siglas e abreviaturas, ao aparecerem pela primeira vez no trabalho, devem ser colocadas entre parênteses, precedidas do nome por extenso.

7. As ilustrações (gráfico, desenho, organograma, fotografia, mapa, quadro, etc.) têm suas identificações na parte superior composta de designação (Gráfico, Figura, Quadro, Tabela etc.), de acordo com a NBR 2013.01 da ABNT.

8. No caso de imagem(ns) de pessoa(s), o(s) autor(es) deve(m) anexar ao trabalho uma autorização para uso dela(s).

9. As citações e as Referências devem ser redigidas de acordo com a ABNT. As Referências devem restringir-se às obras citadas no texto, sendo que na RDS utiliza-se o negrito ao destacar a referência.