



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

MICHELLE GONÇALVES SANTANA

**ARAÇÁ-BOI DE DIFERENTES ÁREAS DE CULTIVO:
PERFIL FITOQUÍMICO, BIOACESSIBILIDADE, CAPACIDADE ANTIOXIDANTE
E EFEITO ANTIPROLIFERATIVO EM LINHAGENS CELULARES DE CÂNCER**

**ARAÇÁ-BOI FROM DIFFERENT CULTIVATION AREAS:
PHYTOCHEMICAL PROFILE, BIOACCESSIBILITY, ANTIOXIDANT CAPACITY,
AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECT IN CANCER CELL LINES**

Rio de Janeiro

Julho/2025

MICHELLE GONÇALVES SANTANA

**ARAÇÁ-BOI DE DIFERENTES ÁREAS DE CULTIVO:
PERFIL FITOQUÍMICO, BIOACCESSIBILIDADE, CAPACIDADE
ANTIOXIDANTE E EFEITO ANTIPROLIFERATIVO EM LINHAGENS
CELULARES DE CÂNCER**

**ARAÇÁ-BOI FROM DIFFERENT CULTIVATION AREAS:
PHYTOCHEMICAL PROFILE, BIOACCESSIBILITY, ANTIOXIDANT
CAPACITY, AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECT IN CANCER CELL LINES**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção de título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

Orientador: Dr. Anderson Junger Teodoro

Coorientador: Dra. Lilian Regina Barros Mariutti

Rio de Janeiro

Julho/2025

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

S231 Santana, Michelle Gonçalves
Araçá-boi de diferentes áreas de cultivo: perfil fitoquímico, bioacessibilidade, capacidade antioxidante e efeito antiproliferativo em linhagens celulares de câncer / Michelle Gonçalves Santana. -- Rio de Janeiro : UNIRIO, 2025.
163 f

Orientador: Anderson Junger Teodoro.
Coorientadora: Lilian Regina Barros Mariutti.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2025.

1. Eugenia stipitata. 2. Compostos bioativos. 3. Câncer . I. Teodoro, Anderson Junger , orient. II. Mariutti, Lilian Regina Barros , coorient. III. Título.

MICHELLE GONÇALVES SANTANA

**ARAÇÁ-BOI DE DIFERENTES ÁREAS DE CULTIVO:
PERFIL FITOQUÍMICO, BIOACESSIBILIDADE, CAPACIDADE
ANTIOXIDANTE E EFEITO ANTIPROLIFERATIVO EM LINHAGENS
CELULARES DE CÂNCER**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção de título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

Aprovado em 02 de julho de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



ANDERSON JUNGER TEODORO
Data: 30/07/2025 09:58:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Anderson Junger Teodoro – PPGAN/UNIRIO

Documento assinado digitalmente



JULIANA CORTES NUNES DA FONSECA
Data: 17/07/2025 12:29:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.ª Dra. Juliana Côrtes Nunes da Fonseca – PPGAN/UNIRIO

Documento assinado digitalmente



OTNIEL FREITAS SILVA
Data: 16/07/2025 22:12:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Otniel Freitas Silva – PPGAN/UNIRIO

Documento assinado digitalmente



MARIANA SARTO FIGUEIREDO
Data: 23/07/2025 09:21:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.ª Dra. Mariana Sarto Figueiredo – UFF

Documento assinado digitalmente



NATHALIA MOURA NUNES
Data: 23/07/2025 12:20:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.ª Dra. Nathália Moura Nunes – UERJ

AGRADECIMENTOS

À intercessão do meu glorioso São José junto a Deus Pai que me socorreu nas maiores aflições e tribulações! Deus colocou cuidadosamente em meu caminho pessoas incríveis que me auxiliaram em muitos momentos desta desafiadora jornada...

Ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição pela oportunidade e suporte na realização deste estudo, bem como aos órgãos de fomento pelo apoio financeiro que tornou viável o desenvolvimento deste trabalho, assim como a experiência enriquecedora de mobilidade acadêmica para a Universidade Estadual de Campinas;

Ao meu orientador Prof. Dr. Anderson Teodoro que aceitou me orientar, confiante de que eu poderia desenvolver um bom trabalho mesmo após tantos anos afastada da área acadêmica. Obrigada pela parceria, pelo conhecimento compartilhado e pelas vezes em que compreendeu meus necessários momentos de pausa. À minha coorientadora Profa. Dra. Lilian Mariutti que me acolheu tão carinhosamente na UNICAMP. Obrigada pelo incentivo, suporte, ensinamento, amizade construída, e, sobretudo, sua confiança em mim;

À Profa. Dra. Flavia Netto que sempre me tratou de forma acolhedora desde minha chegada ao Laboratório de Bioquímica Nutricional na UNICAMP e a quem eu devo um agradecimento especial. Em uma conversa, ela me lembrou da importância da realização dos controles no ensaio de digestão *in vitro*, considerando a especificidade dos ensaios celulares que viriam a seguir. Sem eles, eu não teria conseguido avançar nos ensaios com células, muito obrigada;

Ao Prof. Dr. Antônio Palumbo Jr. que abriu as portas do Laboratório de Interações Celulares na UFRJ para que eu pudesse finalizar minhas análises celulares e a todos os amigos que fiz por lá;

Aos amigos queridos que encontrei na UNIRIO, UFF e UNICAMP pelo apoio, carinho e auxílio em muitos momentos dessa jornada. Não caberiam aqui todos os nomes e as histórias que vivemos, mas em meu coração guardo, com ternura, cada laço construído ao longo do caminho. Esse pensamento de Ernest Hemingway define muito bem o quanto fui agraciada: “– Quem estará nas trincheiras ao teu lado? – E isso importa? – Mais do que a própria guerra!”;

À minha família amada e aos meus amigos-irmãos que compreenderam todas as minhas ausências e mesmo assim carinhosamente me deram o suporte necessário para cumprir meus compromissos. Especial agradecimento ao meu companheiro de vida, Leandro, que sempre me apoiou, incentivou, que riu e chorou comigo tantas vezes e tornou o caminho mais leve. À minha mãe Célia que se preocupava comigo e, mesmo não entendendo muito bem o trabalho, ouvia meus dramas, me levava mil chás de ervas e me fazia rir. À minha sogra Marcia que me ajudou tanto, que sabia reconhecer cada etapa do que eu vivia por experiência própria, e fez com que o caminho fosse muito mais leve, sejam pelos cuidados práticos, sejam pelas orientações profissionais e amizade. E, por último, ao meu grande companheiro ao longo de 17 anos, Lucky, meu filhote e agora anjinho de quatro patas pelo amor, o amor mais bonito e puro que já vivi!

*“A educação é um processo social,
é desenvolvimento.
Não é a preparação para a vida,
é a própria vida.”*

John Dewey

SANTANA, Michelle Gonçalves. **Araçá-boi de diferentes áreas de cultivo: perfil fitoquímico, bioacessibilidade, capacidade antioxidante e efeito antiproliferativo em linhagens celulares de câncer**. 2025. 163 f. Tese (Doutorado em Alimentos e Nutrição) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

RESUMO

Um estilo de vida saudável inequivocamente permeia hábitos como exposição zero ao tabaco, prática regular de atividade física e adoção de alimentação adequada. Modelos dietéticos recentes que priorizam o consumo de alimentos industrializados em substituição a alimentos *in natura* contribuem para maior prevalência de doenças crônicas, como câncer, segunda principal causa de morte global. Neste contexto, uma dieta adequada inclui frutas, legumes e verduras, ricos em compostos bioativos como os fenólicos que são reconhecidos pelas propriedades antioxidante e anticarcinogênica. Pertencente ao maior bioma brasileiro, as árvores frutíferas amazônicas representam uma valiosa fonte de fitoquímicos com potencial benefício à saúde. Entre os frutos, destaca-se o araçá-boi (*Eugenia stipitata*) como espécie nativa de uso potencial, apreciada pelos habitantes locais. Estudos experimentais têm demonstrado o efeito antitumoral de extratos de frutos amazônicos em células humanas de câncer. Entretanto, para o aproveitamento desses fitoquímicos, é necessária liberação da matriz alimentar, seguida de absorção e metabolização. Ademais, dada a perecibilidade dos frutos tropicais e a importância de sistemas alimentares mais sustentáveis, o cultivo adaptado de frutíferas da Amazônia tem sido recomendado. Assim, esta tese investiga como o local de plantio e os métodos de extração influenciam características físico-químicas, capacidade antioxidante, perfil fitoquímico e potencial antitumoral do araçá-boi em células humanas de câncer de próstata e colorretal. A tese inclui três artigos: um de revisão e dois originais. O primeiro revisa métodos de avaliação da bioacessibilidade *in vitro* de fenólicos em frutos tropicais e evidencia a ainda escassa aplicação de protocolos padronizados. No segundo, foi realizada comparação do araçá-boi de cultivo nativo e adaptado, revelando a superioridade do fruto nativo em parâmetros físico-químicos, conteúdo de compostos bioativos e atividade antioxidante, destacando-se os teores de flavonoides, carotenoides e vitamina C. Até onde sabemos, foi realizada pela primeira vez análise metabolômica não direcionada (UHPLC-HMRS) para o araçá-boi, com anotação de 94 metabólitos para o fruto nativo e 100 para o adaptado, dos quais 65 ocorreram concomitantemente nos frutos. A metabolômica, neste contexto, indicou a influência das condições edafoclimáticas no perfil químico da espécie. Já o terceiro artigo visou investigar o impacto da extração química e digestão simulada sobre o conteúdo de polifenóis e atividade antioxidante do fruto cultivado em diferentes áreas, comparando seus efeitos na atividade antitumoral em células humanas de câncer. Digestão simulada e extração química afetaram distintamente o perfil fenólico e a atividade antitumoral do fruto. Os extratos etanólicos apresentaram maior teor de polifenóis e atividade sequestradora de radicais livres, em especial nos frutos cultivados em local nativo. Enquanto isso, a digestão *in vitro* potencializou os efeitos antitumorais marcadamente em células humanas de câncer de próstata DU-145, promovendo a apoptose e a parada do ciclo celular especialmente devido à elevada bioacessibilidade da catequina na digesta de ambos os frutos e a despeito das diferenças iniciais observadas para a atividade antioxidante e o perfil quali-quantitativo de fenólicos relacionados com o local de plantio. Tais achados destacam, portanto, o papel da digestão na modulação da atividade funcional desses fitoquímicos.

Palavras-chave: Myrtaceae; Extração Assistida por Ultrassom; INFOGEST 2.0; Polifenóis.

SANTANA, Michelle Gonçalves. **Araçá-boi from different cultivation areas: phytochemical profile, bioaccessibility, antioxidant capacity, and antiproliferative effect in cancer cell lines.** 2025. 163 f. Thesis (PhD in Food and Nutrition) – Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

ABSTRACT

A healthy lifestyle unequivocally permeates habits such as zero exposure to tobacco, regular physical activity, and the adoption of an adequate diet. Recent dietary models that prioritize the consumption of processed foods instead of *in natura* foods contribute to a higher prevalence of chronic diseases, such as cancer, the second leading cause of death globally. In this context, an adequate diet includes fruits and vegetables, rich in bioactive compounds such as phenolics that are recognized for their antioxidant and anticarcinogenic properties. Belonging to the largest Brazilian biome, Amazonian fruit trees represent a valuable source of phytochemicals with potential health benefits. Among the fruits, the araçá-boi (*Eugenia stipitata*) stands out as a native species of potential use, appreciated by the local inhabitants. Experimental studies have demonstrated the antitumor effect of Amazonian fruit extracts on human cancer cells. However, for the use of these phytochemicals, it is necessary to release the food matrix, followed by absorption and metabolization. Furthermore, given the perishability of tropical fruits and the importance of more sustainable food systems, the adapted cultivation of fruit trees from the Amazon has been recommended. Thus, this thesis investigates how the planting site and extraction methods influence physicochemical characteristics, antioxidant capacity, phytochemical profile, and antitumor potential of araçá-boi in human prostate and colorectal cancer cells. The thesis includes three manuscripts: one review and two originals. The first reviews methods for evaluating the *in vitro* bioaccessibility of phenolics in tropical fruits and highlights the still scarce application of standardized protocols. In the second, a comparison of native and adapted araçá-boi was carried out, revealing the superiority of the native fruit in physicochemical parameters, content of bioactive compounds and antioxidant activity, highlighting the levels of flavonoids, carotenoids, and vitamin C. To our knowledge, untargeted metabolomic analysis (UHPLC-HMRS) was performed for the first time for araçá-boi, with annotation of 94 metabolites for the native fruit and 100 for the adapted fruit, of which 65 occurred concomitantly in the fruits. Metabolomics, in this context, indicated the influence of edaphoclimatic conditions on the chemical profile of the species. The third manuscript aimed to investigate the impact of chemical extraction and simulated digestion on the polyphenol content and antioxidant activity of the fruit grown in different areas, comparing its effects on the antitumor activity in human cancer cells. Simulated digestion and chemical extraction distinctly affected the phenolic profile and antitumor activity of the fruit. The ethanolic extracts showed higher polyphenol content and free radical scavenging activity, especially in fruits grown in native sites. Meanwhile, *in vitro* digestion potentiated the antitumor effects markedly in human DU-145 prostate cancer cells, promoting apoptosis and cell cycle arrest, especially due to the high bioaccessibility of catechin in the digesta of both fruits, despite the initial differences observed for the antioxidant activity and the phenolic profile related to the planting site. Such findings highlight, therefore, the role of digestion in modulating the functional activity of these phytochemicals.

Keywords: Myrtaceae; Ultrasound-Assisted Extraction; INFOGEST 2.0; Polyphenols.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVO GERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
1. Câncer	19
1.1. Câncer colorretal	21
1.2. Câncer de próstata	23
1.3. Linhagens celulares de câncer colorretal e próstata	25
2. Estilo de vida e câncer	27
2.1. Dieta, consumo de frutas, legumes e verduras e câncer	29
3. Frutos amazônicos e câncer	30
3.1. Araçá-boi (<i>Eugenia stipitata</i>)	31
4. Bioacessibilidade de compostos fenólicos e digestão <i>in vitro</i>	35
CAPÍTULO I – Artigo de revisão “A review of <i>in vitro</i> methods to evaluate the bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits”	38
CAPÍTULO II – Artigo original “Untargeted UHPLC-HRMS metabolomics and phenolic mapping of araçá-boi: influence of planting region on fruit quality”	70
CAPÍTULO III – Artigo original “Chemical extraction and simulated digestion modulate polyphenol profile and anticancer potential of araçá-boi”	116
CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS FUTURAS	153
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	155

INTRODUÇÃO

O consumo de alimentos *in natura*, como legumes, verduras e frutas, é a base para uma alimentação balanceada e assegura o funcionamento adequado do organismo. No entanto, novos padrões alimentares que envolvem a substituição de alimentos *in natura* por produtos industrializados prontos para consumo emergiram. Intensamente observadas no Brasil, essas mudanças apontam para o desequilíbrio na oferta de nutrientes e a ingestão excessiva de energia, culminando no aumento da frequência de doenças crônicas como obesidade, diabetes e certos tipos de câncer (Brasil, 2014).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 2025), a doença é a segunda causa mais comum de morte em todo mundo, sendo o câncer colorretal o terceiro mais incidente em ambos os sexos, ocupando o segundo lugar em termos de mortalidade, enquanto o câncer de próstata destaca-se logo abaixo na quarta posição em número de novos casos e, em quinto, entre os tipos de câncer que mais matam homens no mundo.

Este último apresenta como fatores de risco hereditariedade (história familiar progressiva), raça negra e idade avançada. Embora não sejam elencados como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de próstata, condições de estilo de vida relacionados à obesidade parecem estar associados a desfechos negativos em homens com diagnóstico de câncer de próstata. Já o câncer colorretal é uma enfermidade com característica heterogênea que, na maioria dos casos, manifesta-se sob a forma de tumores esporádicos, ou seja, não causados por alterações herdadas. Como fatores de risco para esta neoplasia maligna, podem-se incluir, além da falta de atividade física e aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, a má alimentação, caracterizada pelo alto consumo de carnes vermelhas e processadas e pelo baixo consumo de frutas, vegetais e fibras (IARC, 2020).

Dada a importância do consumo de alimentos *in natura* de origem vegetal, as Nações Unidas declararam 2021 como o Ano Internacional das Frutas e Vegetais, visando conscientizar a população sobre a redução de perdas e desperdícios e, sobretudo, chamar atenção para os benefícios à saúde creditados às substâncias bioativas presentes abundantemente nestes alimentos (FAO, 2020). Além da presença de nutrientes essenciais, os alimentos de origem vegetal, como frutas e vegetais, são ricos em compostos bioativos, caracterizados como compostos não-nutrientes, que apresentam

atividades biológicas diversas como ação anti-inflamatória, antioxidante e anticarcinogênica (Teodoro, 2019).

Abrigando aproximadamente 20% de todas as espécies de vegetais do mundo, a região amazônica, cuja área em território brasileiro compreende mais da metade de sua extensão, apresenta árvores frutíferas com propriedades funcionais como, por exemplo, ação anti-inflamatória e antiproliferativa; sendo assim, frutos originários da região podem oferecer um grande potencial terapêutico atribuído aos seus conteúdos de compostos bioativos (Avila-Sosa et al., 2019). Dentre esses frutos, elenca-se o araçá-boi (*Eugenia stipitata* Mc Vaugh), com características sensoriais bastante apreciadas pelos habitantes locais.

É importante destacar que os frutos tropicais de modo geral apresentam elevada perecibilidade. Neste contexto, estratégias de consumo mais sustentáveis que permitam a diversificação dos sistemas alimentares, bem como a implementação de práticas de otimização do cultivo e comercialização de frutos, como colheita e logística de abastecimento, podem ser desenvolvidas a partir do estudo de espécies de plantas nativas com cultivo adaptado. De acordo com Almeida & Santos (2020), a ampliação do plantio de frutos nativos amazônicos para outros estados brasileiros, especialmente para aqueles localizados na Mata Atlântica ou próximos de centros consumidores, mostra-se como uma alternativa sustentável de grande relevância econômica, social e ambiental.

Ademais, a estratégia acima se alinha com alguns dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) no Brasil, contribuindo para a Agenda 2030, plano global da Organização das Nações Unidas para alcançar um futuro até 2030 onde a pobreza deverá ser erradicada, com promoção da dignidade humana e proteção do planeta (Nações Unidas Brasil, 2025). Logo, a adoção desta estratégia contribuiria para o alcance dos ODS nº 2 (fome zero e agricultura sustentável), 3 (saúde e bem estar), 9 (indústria, inovação e infraestrutura) e 12 (consumo e produção responsáveis).

Estudos experimentais *in vitro* sobre o efeito dos extratos de alguns frutos amazônicos na inibição do crescimento e na promoção de efeitos pró-apoptóticos de linhagens celulares de câncer humano têm sido realizados com sucesso (De Souza et al., 2019; Fidelis et al., 2020). Juntamente com abordagens terapêuticas de vanguarda contra o câncer, a exemplo das terapias hormonal e biológica e o transplante de células-tronco, novas substâncias são testadas, focando na descoberta de agentes antitumorais com

elevada resposta específica, baixa toxicidade e redução da resistência ao tratamento (Mouhid et al., 2017).

Em vista disso, compostos bioativos têm recebido grande atenção devido ao elevado efeito potencial e baixa toxicidade em comparação a agentes quimioterápicos convencionais (Liu & Feng, 2015). Em termos biológicos, porém, somente após a digestão com ação das enzimas digestivas e atuação da microbiota intestinal, em um processo denominado bioacessibilidade, os compostos bioativos liberados da matriz alimentar estarão potencialmente biodisponíveis para absorção e metabolização (Alminger et al., 2014).

Considerando o exposto acima, justifica-se a realização de pesquisas que investiguem o efeito da adaptação do local de plantio do araçá-boi sobre o perfil dos compostos bioativos e as frações bioacessíveis deste fruto amazônico, ainda pouco explorado comercial e cientificamente, com intuito de avaliar a implicação destes compostos como potenciais agentes quimiopreventivos no câncer de próstata e colorretal.

O presente trabalho segue as normas de elaboração de tese no formato de artigo científico definido pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, sendo dividida em 3 capítulos, nomeadamente:

CAPÍTULO I – Artigo de Revisão da Literatura “A review of *in vitro* methods to evaluate the bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits”. **Artigo publicado na revista Critical Reviews in Food Science and Nutrition, em 05 de setembro de 2022. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2119203>**

CAPÍTULO II – Artigo Original 1 “Untargeted UHPLC-HRMS metabolomics and phenolic mapping of araçá-boi: influence of planting region on fruit quality”. **Artigo submetido na revista Food Chemistry, em 02 de junho de 2025.**

CAPÍTULO III – Artigo Original 2 “Chemical extraction and simulated digestion modulate polyphenol profile and anticancer potential of araçá-boi”. **Artigo em preparo para submissão para revista Food & Function.**

OBJETIVO GERAL

Esta pesquisa teve como objetivo investigar como o local de cultivo e diferentes métodos de extração de substâncias bioativas influenciam parâmetros físico-químicos, atividade antioxidante, perfil fitoquímico, bioacessibilidade de fenólicos e potencial antitumoral de frutos da *Eugenia stipitata* em linhagens celulares humanas de câncer de próstata e colorretal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ☑ Analisar criticamente os avanços e as tendências nos métodos *in vitro* utilizados para a avaliação da bioacessibilidade de compostos fenólicos em frutas tropicais e seus subprodutos;
- ☑ Avaliar o efeito do local de plantio sobre os parâmetros físico-químicos, teor de fenólicos totais, carotenoides e capacidade antioxidante de frutos da *Eugenia stipitata*;
- ☑ Caracterizar o perfil fitoquímico do araçá-boi proveniente de diferentes locais de cultivo;
- ☑ Investigar o impacto de diferentes métodos de extração (extração química e digestão simulada) no conteúdo de polifenóis e na atividade antioxidante do araçá-boi cultivado em diferentes regiões brasileiras;
- ☑ Comparar os efeitos dos extratos obtidos pelos diferentes métodos de extração na atividade antitumoral em células humanas de câncer de próstata (DU-145 e PC-3) e colorretal (Caco-2 e HT-29).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Câncer

O câncer é uma doença de base genética em que alterações nos genes impactam a forma como as células funcionam, especialmente como crescem e se dividem. Essas alterações podem ocorrer por meio de erros na divisão celular, danos ao DNA ou por herança genética. Com isso, certas células passam a adquirir características de crescimento descontrolado e invasão para outros tecidos. Ademais, as células cancerígenas diferem das células saudáveis em diversos aspectos como capacidade de crescimento em ambiente adverso, aptidão para ignorar sinais de apoptose celular e habilidade para criar um microambiente tumoral de modo a driblar o sistema imunológico, impedindo a retirada de células danificadas ou anormais (National Cancer Institute, 2025).

A Organização Mundial de Saúde classifica o câncer de duas formas, seja a partir do local de desenvolvimento primário, seja histologicamente pelo tecido em que se originou. De acordo com o critério histológico, os diversos tipos de câncer podem ser agrupados em categorias principais como carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma e tipos mistos. Responsável por mais de 80% de todos os casos de câncer, os carcinomas são neoplasias malignas de origem no tecido epitelial, presente na pele, revestindo órgãos e vias aéreas internas. Podem ser subdivididos em carcinoma de células escamosas, com origem no epitélio escamoso ou em adenocarcinoma, quando se desenvolvem em um órgão ou uma glândula, a exemplo do câncer de cólon e reto, próstata, bexiga, mama e pâncreas (World Health Organization, 2013).

Dados do Observatório Global do Câncer vinculado à Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, International Agency for Research on Cancer – IARC) apontam que o câncer colorretal e o câncer de próstata figuraram entre a terceira e quarta posição entre os tipos de câncer de maior incidência na população mundial no ano de 2022, com casos de câncer de pele não melanoma enquadrados em outros tipos (Figura 1A). Ademais, também elencaram a presença do câncer colorretal em segundo lugar em termos de mortalidade para ambos os sexos (Figura 1B), estratificando em números absolutos os tipos de câncer que mais matam por sexo (Figura 1C e D) (IARC, 2025).

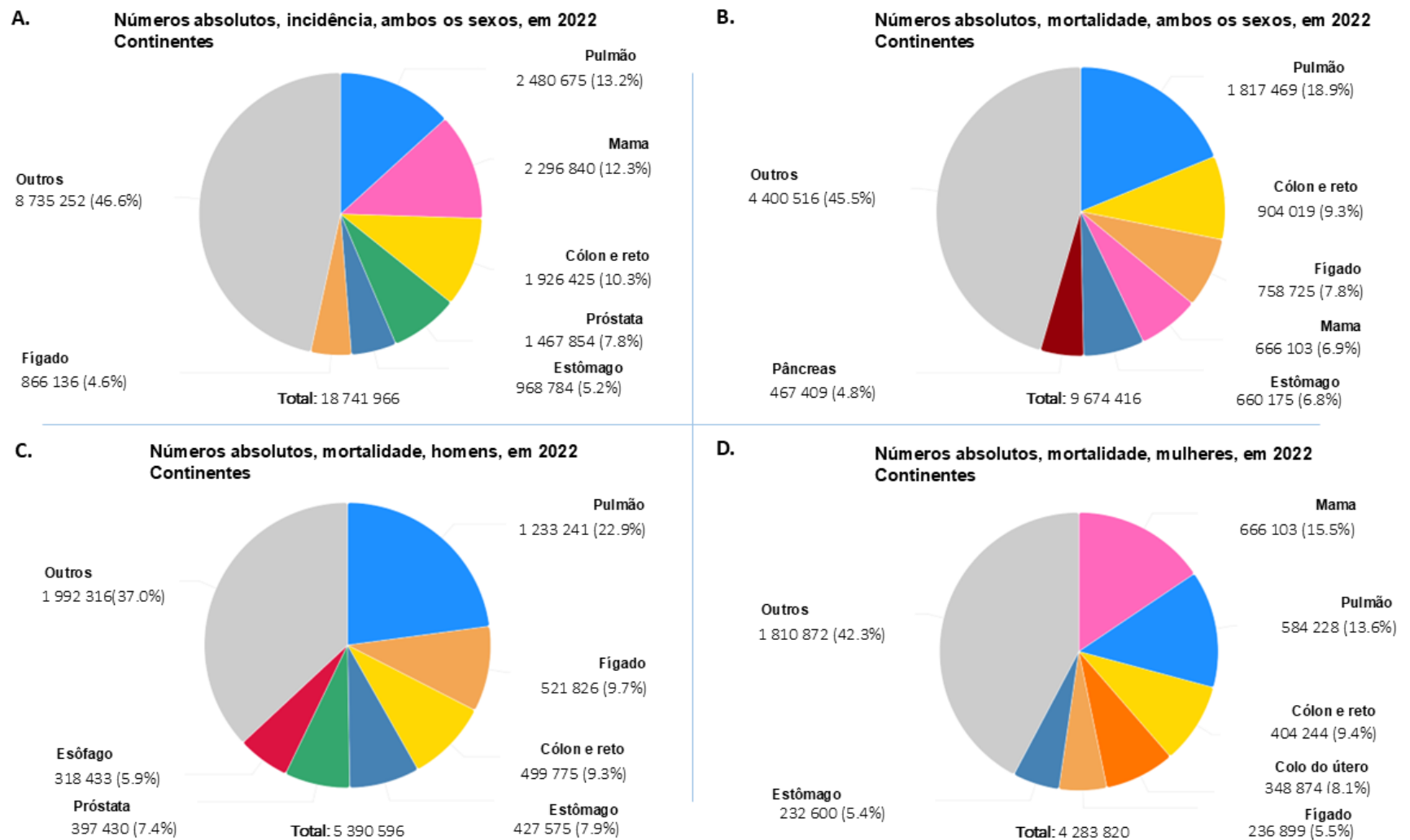


Figura 1 – Incidência e mortalidade dos principais tipos de câncer em números absolutos no mundo. Fonte: adaptado de IARC (2025).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer – INCA, com estimativa de contínuo crescimento, aguarda-se para o triênio 2023 a 2025, ocorrência de mais de 700 mil novos casos no Brasil, estando o câncer colorretal e de próstata entre os dez tipos de câncer que mais acometem a população. Esta doença figura inequivocamente como umas das principais causas de morte prematura, antes dos 70 anos, na maioria dos países, e cujo controle depende de ações continuadas de monitoramento da exposição aos fatores de risco, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos para aqueles que não alcancem a cura ou controle da doença (INCA, 2022b).

1.1. Câncer colorretal

Boca, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e reto compõem o trato digestório. Dividido em quatro partes, ceco e cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente e cólon sigmoide, o intestino grosso apresenta três funções básicas: absorção de água e eletrólitos; produção/absorção de vitaminas; e formação/propulsão de fezes. É então responsável pelo processamento da fração não digerida dos alimentos oriunda do intestino delgado, local no qual a maior parte dos nutrientes da dieta foi absorvida (Azzouz & Sharma, 2021).

Também denominados de cânceres de cólon e reto, os tumores malignos colorretais acometem o intestino grosso (cólon) e o reto (porção final do intestino imediatamente anterior ao ânus). Aproximadamente 50% dos casos ocorrem no reto e sigmoide e 30% no ceco (INCA, 2021). Desenvolve-se por meio de duas vias moleculares: i) adenocarcinoma convencional ou instabilidade cromossômica (70 a 75%), quando ocorre um acúmulo de eventos mutagênicos durante a progressão do pequeno adenoma para um carcinoma invasivo (Figura 2); ii) via serrilhada, menos comum representando cerca de 25 a 30% dos casos, caracterizada pela metilação do DNA e mutação do gene BRAF, desencadeando a regulação negativa da apoptose e positiva da proliferação celular de curso mais rápido e comportamento mais agressivo (IARC, 2020).

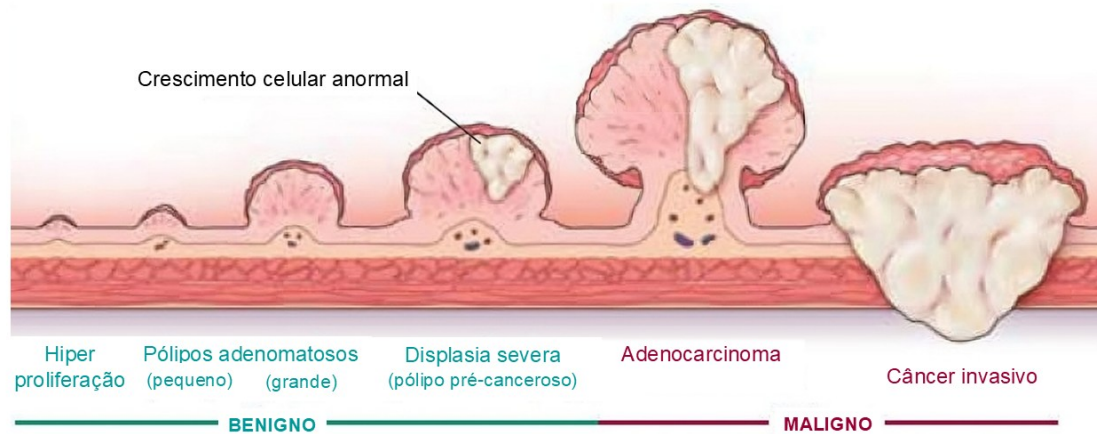


Figura 2 – Etapas de progressão de pólipo adenomatoso para câncer de cólon. Fonte: Harvard Medical School (2023).

De acordo com o INCA, os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer colorretal são: idade igual ou superior a 50 anos; sobrepeso e obesidade; e alimentação não saudável especialmente caracterizada pelo baixo consumo de alimentos de origem vegetal, a exemplo das frutas e verduras. De igual modo, a ingestão de carnes processadas e o consumo excessivo de carne vermelha (superior a 500 g/semana) estão associados com maior risco de desenvolvimento da doença. História familiar de câncer de intestino, história pessoal de outros tipos de cânceres como câncer de ovário, útero e mama e de doenças inflamatórias intestinais, além de inatividade física, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, também aumentam o risco (INCA, 2021, 2022a).

Os principais sinais e sintomas da doença incluem mudanças no hábito intestinal (diarreia e constipação), presença de sangue nas fezes, sensação de que o intestino não foi completamente esvaziado após evacuação, dor abdominal e perda de peso sem motivo aparente. No entanto, a ausência de sintomas não é incomum e, para tal, testes que permitam detectar alterações compatíveis com as fases iniciais do desenvolvimento do câncer de intestino podem ser utilizados. Nos Estados Unidos, o rastreamento a partir dos 45 anos tem sido recomendado como importante ferramenta para prevenção e detecção precoce do câncer colorretal. Investigação sobre a história pessoal progressiva ou familiar de pólipos intestinais ou câncer de intestino, doenças inflamatórias intestinais e síndromes genéticas como Polipose Adenomatosa Familiar ou Síndrome de Lynch (Câncer

Colorretal Hereditário Não-Poliposo) são os pilares do rastreamento sem sintomas manifestos (CDC, 2021).

A respeito dos testes diagnósticos, que são utilizados na presença de sintomas, o INCA inclui os seguintes exames: pesquisa de sangue oculto nas fezes, que se configura como o primeiro teste de suspeição, necessitando de exame complementar, em caso positivo; testes imunoquímicos fecais com o uso de anticorpos para detecção de hemoglobina humana e seus subprodutos, apresentando maior especificidade em comparação com o exame anterior; retossigmoidoscopia, que permite visualização da parte final do intestino grosso, o sigmoide e o reto; e, a colonoscopia, que possibilita a visualização do cólon e do reto, sendo inclusive possível a retirada de lesões durante o exame (INCA, 2021).

Dos exames acima, a colonoscopia é o método diagnóstico padrão-ouro para investigação do câncer de cólon e reto, na medida em que permite o exame de todo conteúdo do intestino grosso, bem como a remoção e biópsia de grupos de células que crescem de modo anormal na mucosa do intestino, os pólipos. Iniciado o tratamento, na maioria dos casos, tem-se a cirurgia como a escolha inicial, retirando a parte afetada do intestino e os gânglios linfáticos adjacentes, seguida por outras etapas que podem incluir a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, visando reduzir a chance de recidiva da doença (INCA, 2022a).

1.2. Câncer de próstata

Situada diretamente abaixo da bexiga e envolvendo a uretra proximal na pelve menor (Figura 3), a próstata é uma glândula fibromuscular densa que desempenha suporte ao sistema reprodutor masculino, cuja principal função é produzir uma solução alcalina protetora, permitindo que, no ambiente vaginal ácido, os espermatozoides tenham mais tempo para fertilizar os óvulos. Além disso, em função do conteúdo de proteínas e enzimas, atua de modo a fornecer nutrição aos espermatozoides, além de auxiliar sua mobilidade via propulsão mecânica pelo aumento do volume do líquido seminal na uretra (Singh & Bolla, 2023).

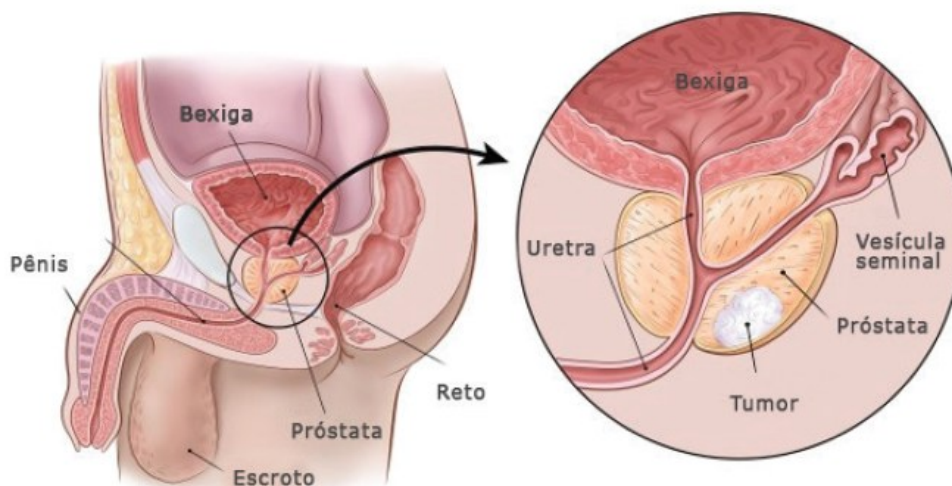


Figura 3 – Anatomia da próstata. Fonte: INCA (2021).

Proveniente de subtipos histopatológicos distintos, o câncer de próstata inclui neoplasias glandulares, carcinoma urotelial, carcinoma escamoso, carcinoma basocelular e tumores neuroendócrinos, sendo o adenocarcinoma acinar o responsável por mais de 99% de todos os tumores de próstata. Idade avançada, história familiar e ancestralidade africana estão entre os fatores de risco incontestáveis (IARC, 2020). Além disso, alterações nos genes BRCA 1 e 2 e ATM relacionam-se com o surgimento da doença em idade mais precoce e com pior evolução prognóstica. O tipo de trabalho realizado pelo homem também pode estar associado com o desenvolvimento do câncer de próstata, à medida que o expõe ocupacionalmente a substâncias tóxicas cancerígenas como aminas aromáticas (nas indústrias química, mecânica e de transformação de alumínio), arsênio (usado como conservante de madeira e como agrotóxico), petróleo e derivados, motor de escape de veículo, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, fuligem e dioxinas (subprodutos de diferentes processos industriais). Por último, embora as evidências neste campo ainda sejam limitadas, o excesso de peso corporal em homens parece estar relacionado com o aumento do risco de câncer de próstata avançado (INCA, 2023).

Em geral, o câncer de próstata especialmente nas fases iniciais tem curso silencioso. No entanto, destacam-se entre as manifestações clínicas, ainda que inespecíficas e compartilhadas com quadro de crescimento benigno da próstata, dificuldade de urinar, diminuição do volume urinário, demora em iniciar ou finalizar o jato urinário, maior frequência urinária e presença de sangue na urina. No tocante à

detecção precoce, embora os exames de investigação de antígeno prostático (do inglês Prostate-Specific Antigen – PSA) e de toque retal sejam amplamente discutidos e ponderados à luz dos benefícios e malefícios para o rastreamento da doença, as diretrizes nacionais ainda os recomendam inclusive como parte da estratégia de vigilância ativa da doença (INCA, 2021). A esses exames, soma-se a indicação de ressonância nuclear magnética visando detecção de lesões suspeitas no órgão. O diagnóstico, entretanto, só é confirmado por meio de avaliação histopatológica (classificação de Gleason) de biópsia prostática transretal, com intuito de determinar o estadiamento da doença, ajudando a planejar o tratamento e prever o prognóstico (INCA, 2023).

Cerca de 70% dos casos graves de câncer de próstata cursarão com metástase óssea, sítio favorito de colonização e proliferação dos tumores com especial tropismo pelas células osteoblásticas. Essa condição, além de criar um microambiente tumoral peculiar que favorece a manutenção e crescimento da neoplasia, está relacionada com aumento da resistência aos agentes quimioterápicos (Lin et al., 2018). Somam-se aos sinais e sintomas iniciais, neste contexto, dor óssea, comprometimento da mobilidade, anemia e caquexia do câncer (INCA, 2023).

Em linhas gerais, serão levados em conta para a proposta terapêutica o estadiamento da doença, a idade e o estado geral de saúde do paciente. Entre os tratamentos mais difundidos, utilizados isoladamente ou em combinação, estão: i) vigilância ativa com monitoramento por meio de exames de rastreamento (PSA e toque retal) e tratamento em casos de sinais e sintomas de crescimento do tumor; ii) observação cautelosa, quando nenhum teste é realizado e só se tratam os sintomas; iii) cirurgia de remoção da próstata (prostatectomia); iv) radioterapia; e v) outras terapias como crioterapia, quimioterapia, terapia biológica, ultrassom focado de alta intensidade, terapia hormonal e terapia direcionada (CDC, 2025).

1.3. Linhagens celulares de câncer colorretal e próstata: modelo de estudo

A técnica de cultivo de células foi desenvolvida, no início do século XX, com o intuito de se estudar o comportamento das células animais fora do organismo. No entanto, ao longo dos anos, seu uso não se limitou apenas ao estudo do comportamento de determinado tipo de tecido ou célula *in vitro*, apresentando papel relevante no tratamento de doenças degenerativas como o câncer (Alves & Guimarães, 2010).

As linhagens celulares HT-29 e Caco-2 foram isoladas por Jorgen Fogh em 1964 e 1974, respectivamente, a partir de carcinomas de cólon humano (Rousset, 1986). As células HT-29 apresentam alto consumo de glicose, necessitando de elevada concentração deste nutriente em meio de cultura. Sob condições padrões de crescimento, elas apresentam um fenótipo não diferenciado, com crescimento em uma monocamada de células não diferenciadas e não polarizadas, sem a presença de quaisquer características de células epiteliais intestinais, apenas expressando pequenas quantidades de enzimas hidrolases. No entanto, uma vez diferenciadas, o que ocorre em aproximadamente 30 dias em condições de cultivo e estímulo adequados, assumem a capacidade de expressar fenótipo de células intestinais maduras, tais como enterócitos ou células produtoras de muco, dando-lhes uma característica de linhagem celular pluripotente (Martínez-Maqueda et al., 2015).

A respeito da linhagem Caco-2, as células não diferenciadas expressam níveis baixos de proteínas características de colonócitos ou enterócitos (Engle et al., 1998), apresentando igualmente à HT-29 fenótipo não diferenciado e ausência de características de células absorptivas intestinais. Com a diferenciação, ocorrida após 15 a 20 dias após alcançar confluência e em condições adequadas de cultivo, espontaneamente se diferenciam em uma monocamada de células com propriedades típicas de células absorptivas intestinais com a presença da borda em escova, típica de células do intestino delgado, conferindo-lhe característica de linhagem celular altamente diferenciada semelhante a enterócitos (Lea, 2015).

Em relação ao câncer de próstata, a maioria das linhagens celulares humanas de câncer de próstata foram estabelecidas a partir de metástases. Enquanto as células DU-145 são provenientes de metástase do sistema nervoso central isoladas do cérebro de homem branco de 69 anos em 1977, as células PC-3 foram isoladas de metástase da vértebra lombar de homem branco de 62 anos com adenocarcinoma prostático grau IV. Essas linhagens compartilham características pela ausência de sensibilidade aos hormônios andrógenos e por não expressarem PSA (Russell & Kingsley, 2003; van Bokhoven et al., 2003). Em termos de potencial metastático, as células DU-145 apresentam-se menos agressivas do que as células PC-3, que inclusive não respondem a glicocorticoides ou a fatores de crescimento epidérmico e fibroblástico, proteínas que

desempenham funções celulares importantes como proliferação, sobrevivência, migração e diferenciação celular (Wu et al., 2013).

Cabe destacar que as linhagens celulares derivadas de câncer humano são modelos amplamente utilizados para estudar o comportamento e a evolução do câncer, possibilitando testar hipóteses em ensaios pré-clínicos *in vitro* para em seguida avançar com segurança para experimentos em animais e ensaios clínicos (Gillet et al., 2013). Portanto, o uso de diferentes linhagens celulares que representam a mesma doença, a exemplo das células HT-29 e Caco-2 para o câncer colorretal e das células DU-145 e PC-3 para o câncer de próstata, possibilita avaliar comparativamente o efeito dos tratamentos sobre as propriedades funcionais das células, como capacidade de proliferação, regulação do processo apoptótico e interferência na cinética do ciclo celular.

2. Estilo de vida e câncer

Um estilo de vida saudável permeia hábitos como adoção de dieta e nutrição adequadas, prática regular de atividade física e exposição zero ao tabaco. Cerca de 30 a 50% de todos os casos de câncer podem ser prevenidos com a adoção desses hábitos e ao evitar a exposição a agentes carcinogênicos ocupacionais, poluição do ambiente e determinadas infecções crônicas. Ademais, se as tendências de redução de atividade física e aumento do peso corporal se mantiverem crescentes, em breve poderão ultrapassar o tabagismo como o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer (INCA, 2020).

Tanto o tabagismo ativo quanto a exposição passiva à fumaça do tabaco relacionam-se com o desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares, do aparelho respiratório e vários tipos de câncer. Estima-se, em comparação a não fumantes, que a exposição ao tabaco aumente o risco de surgimento de câncer de pulmão na ordem de 13 e 23 vezes para mulheres e homens, respectivamente. Muitos tipos de câncer estão associados com o tabagismo, a exemplo da leucemia mieloide aguda, câncer de bexiga, câncer de colo do útero e câncer de cólon e reto, entre outros, sendo considerado a principal causa isolada e evitável de mortes precoces no mundo (INCA, 2025).

Em relação à atividade física, somam-se as evidências científicas de proteção contra o desenvolvimento do câncer. Adicionalmente, estão associados à prática de atividade física desfechos positivos como atenuação dos sintomas e efeitos adversos do

tratamento, bem como aumento do tempo e da qualidade de vida dos sobreviventes do câncer. Segundo as recomendações de atividade física para prevenção e controle do câncer da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), para adultos e idosos, a atividade física de intensidade moderada (150 minutos/semana) a vigorosa (75 minutos/semana) reduz o risco de câncer de mama e de cólon e possivelmente de câncer de pulmão. Já para os sobreviventes de câncer de cólon, reto e mama, a atividade física reduz o risco de mortalidade geral e específica pela doença, enquanto para sobreviventes de câncer de próstata, observa-se redução do risco de morte específica para o câncer. Por fim e não menos importante, a prática de atividade física é mais que comprovadamente eficiente em prevenir ou reduzir o ganho de massa gorda em adultos, contribuindo para redução dos diversos tipos de câncer associados com sobrepeso e obesidade (SBOC, 2022).

Considerando a forte evidência de que o maior teor de gordura corporal causa muitos tipos de câncer, a manutenção de um peso saudável encabeça as principais recomendações para prevenção do câncer. E, como desdobramento, outras duas recomendações se seguem visando reduzir tanto o risco de câncer quanto o risco de ganho de peso que indiretamente está associado ao risco aumentado de câncer: manter-se fisicamente ativo e consumir dieta rica em cereais integrais, vegetais, frutas e leguminosas. Essas recomendações de consumo esbarram em importantes mudanças observadas nas últimas décadas no padrão alimentar e perfil nutricional da população brasileira. Ingestão elevada de alimentos processados e ultraprocessados, em detrimento de alimentos frescos ou *in natura* associados a refeições e preparações culinárias tradicionais, tem acompanhado o aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade. E, somado a isso, o consumo de bebidas alcoólicas, também em crescimento, apresenta forte relação com alterações no material genético e conseqüentemente desenvolvimento do câncer (INCA, 2020).

De acordo com a IARC, os hábitos alimentares observados desde a infância até a vida adulta podem influenciar o processo de carcinogênese (formação do câncer) em vários estágios. Modelos dietéticos, que enfatizam a ingestão abundante de frutas e vegetais, grãos integrais, castanhas, leguminosas, peixes e produtos lácteos fontes de cálcio, em detrimento de carnes vermelhas e processadas, grãos refinados, bebidas

açucaradas e doces, estão associados com redução do risco de desenvolvimento do câncer colorretal por exemplo (IARC, 2020).

2.1. Dieta, consumo de frutas, legumes e verduras e câncer

Dentre os benefícios do consumo de frutas, legumes e verduras (FLV), estão o crescimento e desenvolvimento adequados, longevidade, melhora da saúde mental e cardiovascular, risco reduzido para câncer, obesidade e diabetes, melhora da saúde intestinal e da imunidade. Tais efeitos benéficos podem ser associados à presença de nutrientes e fitoquímicos, os últimos representados pelas diferentes cores destes alimentos. Pigmentos roxos/azulados, por exemplo, estão relacionados com propriedades antioxidantes que podem reduzir risco de câncer, infarto e doenças cardíacas; pigmentos vermelhos, em geral, auxiliam na redução do risco de câncer e melhoram a saúde do coração; a coloração laranja/amarela relaciona-se com o conteúdo de carotenoides que ajudam na saúde dos olhos; pigmentos marrons/brancos são fitoquímicos com propriedades antimicrobianas; e a cor verde traz consigo inúmeros compostos bioativos com diferentes propriedades biológicas (FAO, 2020).

A fim de se defender de condições externas como pragas, patógenos, temperatura e radiação solar, as plantas sintetizam uma série de metabólitos secundários. Divididos em quatro classes, os fitoquímicos provenientes do metabolismo secundário das plantas podem ser categorizados em compostos fenólicos, alcaloides, compostos sulfurados e terpenoides (Guerriero et al., 2018). O grupo dos compostos fenólicos é de longe o mais abundante na natureza, sendo classificado, de acordo com a estrutura química e complexidade, em não flavonoides e flavonoides, com estes últimos apresentando estrutura química básica de 15 carbonos (C15), formando três anéis – dois anéis aromáticos (A e B) e um anel heterocíclico com grupo oxigenado (Neveu et al., 2010; Septiembre-Malaterre et al., 2018; Thakur et al., 2020).

O consumo de compostos fenólicos tem sido associado à redução do risco de desenvolvimento de desordens como câncer devido ao efeito modulador sobre vias de sinalização envolvendo inflamação, dano oxidativo e apoptose celular. Dentre as principais atividades biológicas, os polifenóis têm a propriedade antioxidante como uma das mais marcantes. Devido à estrutura química caracterizada pela presença de um ou mais grupos funcionais hidroxila (OH) ligados a um carbono do anel aromático, estas

substâncias apresentam capacidade direta de eliminação de radicais livres. E, indiretamente, podem agir de modo a estimular a atividade de enzimas antioxidantes (Cosme et al., 2020).

3. Frutos amazônicos e câncer

A elevada biodiversidade da floresta amazônica, que abrange parte dos territórios da Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana, Peru, Suriname e Venezuela, propicia a bioprospecção de espécies frutíferas e vegetais, à medida que explora novos recursos biológicos com foco nas indústrias farmacêutica e de alimentos. Árvores frutíferas como açaí (*Euterpe oleracea*), camu-camu (*Myrciaria dubia*), buriti (*Mauritia flexuosa*), cubiú (*Solanum sessiliflorum*), mapati (*Pourouma cecropiifolia*) e araçá-boi (*Eugenia stipitata*) estão entre as espécies com potencial bioativo e agroindustrial (Cuéllar Álvarez et al., 2025). Somam-se a esses, frutos como piquiá (*Caryocar villosum*), cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) e bacuri (*Platonia insignis*), cujo conteúdo de substâncias bioativas tem atraído a atenção da indústria de alimentos e cosmética (Almeida & Santos, 2020).

O consumo regular de frutos amazônicos desponta como uma abordagem terapêutica potencial na prevenção e tratamento de diferentes doenças crônicas não transmissíveis, a exemplo do câncer. Ademais, uma vez introduzidos na alimentação, podem reduzir a incidência e atenuar complicações comumente presentes nestas doenças. Dado o elevado conteúdo de substâncias como flavonoides, antocianinas, ácidos fenólicos, taninos e carotenoides, as propriedades antioxidante e anti-inflamatória dos frutos amazônicos se destacam (Lima et al., 2024), contribuindo de forma significativa para a atividade antitumoral à medida em que reduzem o estresse oxidativo e modulam o microambiente tumoral.

Becker e colaboradores (2020) avaliaram a composição fenólica, a capacidade antioxidante e atividade antiproliferativa de 10 espécies de frutos nativos amazônicos em células humanas de câncer colorretal. Açaí, inajá (*Maximiliana maripa*), monguba (*Pachira aquática*), bacuri e abiu (*Pouteria caimito*), além de elevadas concentrações de compostos fenólicos e alta capacidade sequestradora de radicais livres, apresentaram importante habilidade de inibir o crescimento das células Caco-2, enquanto biribá (*Rollinia orthopetala*) e pajurá (*Couepia bracteosa*) demonstraram os mais elevados efeitos antiproliferativos. Extratos aquosos de outros frutos amazônicos, murici

(*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth e *B. verbascifolia* (L.) DC.) e taperebá (*Spondias mombin*), também exibiram forte citotoxicidade em linhagens celulares humanas de câncer de mama. Além disso, modularam o ciclo celular, levando à parada nas fases G₀/G₁ e/ou SubG₁ e induziram as células à morte celular por apoptose (De Souza et al., 2019).

Apesar dessa variedade da flora brasileira, que apresenta a maior diversidade do mundo com mais de 50% da floresta amazônica em território brasileiro, tal biodiversidade ainda é pouco conhecida e subutilizada. Neste contexto, o Ministério do Meio Ambiente, aliado a outras iniciativas, responsável por promover estrutura e conhecimento necessários à conservação da biodiversidade e sua utilização sustentável em prol da sociedade, elaborou na década de 2000 o programa “Plantas para o Futuro”. O trabalho teve como objetivo principal identificar as espécies da flora brasileira de uso atual ou potencial, ampliando o conhecimento sobre cada uma delas e despertando a preocupação da sociedade sobre questões relacionadas à conservação e promoção do uso de espécies nativas (Brasil, 2016).

Dentre as plantas alimentícias nativas priorizadas no âmbito do projeto “Plantas para o Futuro”, a *Eugenia stipitata* foi umas das espécies selecionadas para representar a flora nativa da região Norte do país (Franklin & Nascimento, 2020).

3.1. Araçá-boi (*Eugenia stipitata*)

Trata-se de um arbusto perene da família Myrtaceae, do gênero *Eugenia*, nativa da região amazônica. O seu fruto é uma baga carnuda com epicarpo fino e amarelo com formato redondo a achatado e sabor ácido atraente, pesando em torno de 150 a 200 g, com 8% do peso total para casca, 23% para sementes (média de três por fruto) e 69% para polpa (Figura 4). Geralmente é colhido no estágio verde-maduro, utilizando a cor da casca, acidez titulável e firmeza da fruta como indicadores de colheita. São muito suscetíveis a danos mecânicos, desidratação, encolhimento, amolecimento e lesão por frio, sendo preferencialmente consumidos sob a forma de sucos, polpas congeladas, geleias e doces (Fernández-Trujillo et al., 2011). Em linhas gerais, floresce e frutifica três vezes no ano, apresentando pelo menos um pico forte de floração entre julho e setembro (estação seca) e um pico de frutificação mais proeminente na estação chuvosa entre janeiro e março (Falcão et al., 2000).



Figura 4 – Araçá-boi (*Eugenia stipitata*). Fonte: Do próprio autor.

Na Tabela 1, são apresentados dados sobre a composição nutricional, os parâmetros físico-químicos e os principais fitoquímicos encontrados na polpa do araçá-boi. Os frutos demonstram uma rica composição, sendo excelente fonte de fibras, substâncias antioxidantes e minerais, como cálcio e potássio.

Tabela 1 – Aspectos nutricionais e fitoquímicos do araçá-boi

Composição	Partes comestíveis	Referências
Umidade	91,40 ± 1,00% ^b	
Cinzas	2,31 ± 0,07% ^a	
Cálcio	107,16 ± 1,54 mg% ^a	
Magnésio	76,65 ± 1,28 mg% ^a	
Ferro	3,74 ± 0,05 mg% ^a	
Zinco	1,32 ± 0,04 mg% ^a	
Potássio	827,66 ± 14,51 mg% ^a	Fernandes de Araújo et al. (2021)
Cobre	1,12 ± 0,02 mg% ^a	
Manganês	0,49 ± 0,02 mg% ^a	
Sódio	118,95 ± 4,43 mg% ^a	
Proteínas	11,82 ± 0,03% ^a	
Carboidratos	18,51 ± 0,20% ^a	
Glicose	7,49 ± 0,26 mg/g ^a	
Frutose	17,58 ± 0,80 mg/g ^a	
Sacarose	39,01 ± 2,94 mg/g ^a	
Lipídeos	3,02 ± 0,15% ^a	
Fibras	64,31 ± 0,23% ^a	
SST ²	4,6 ± 0,1 °Brix ^b	
pH	2,6 ± 0,1 ^b	Garzon et al. (2012)
Acidez total	2830 ± 500 mg% ^{b,c}	
Vitamina C	3,73 ± 0,37 mg% ^b	Baldini et al. (2017)
PT	184,05 ± 8,25 mg% EAG ^b	
Miricetina	17,0 ± 0,50 mg% ^b	Neri-Numa et al. (2013)
Quercetina	5,16 ± 1,40 mg% ^b	
Kaempferol	3,70 ± mg% ^b	
CT	806 ± 348 µg β-caroteno% ^b	
Luteína (palmitato miristato)	99 ± 17 µg% ^b	Garzon et al. (2012)
β-Criptoxantina (palmitato)	92 ± 38 µg% ^b	

^a casca e polpa do fruto em base seca; ^b valor expresso em base úmida de polpa; ^c valor expresso em ácido málico. Abreviações: SST – sólidos solúveis totais; EAG – equivalente de ácido gálico; PT – polifenóis totais; CT – carotenoides totais;

Efeitos metabólicos relevantes têm sido atribuídos à composição de substâncias bioativas presentes no araçá-boi. Soares et al. (2019) demonstraram importante ação antioxidante com aumento da capacidade removedora de radicais livres *in vitro* e propriedade anti-inflamatória *in vivo* por meio do ensaio de migração de neutrófilos em ratos. Outros efeitos biológicos como propriedades antimutagênica e antigenotóxica em modelo animal (Neri-Numa et al., 2013) e atividade antiproliferativa em células humanas de câncer (Borsoi et al., 2024) têm sido demonstrados. Adicionalmente, na figura 5, são apontadas as diferentes atividades funcionais associadas à composição de substâncias bioativas no araçá-boi.

Considerando o supracitado, em especial a elevada perecibilidade do fruto e seu potencial bioativo, o estímulo ao plantio de frutos de origem amazônica para outros estados brasileiros que estejam mais próximos de centros consumidores e que favoreçam a logística de abastecimento, mantendo o padrão de qualidade do fruto, configura-se como uma estratégia de diversificação dos sistemas alimentares, à medida que proporciona à população acesso a alimentos ricos em substâncias bioativas ainda pouco explorados comercialmente e de forma sustentável.

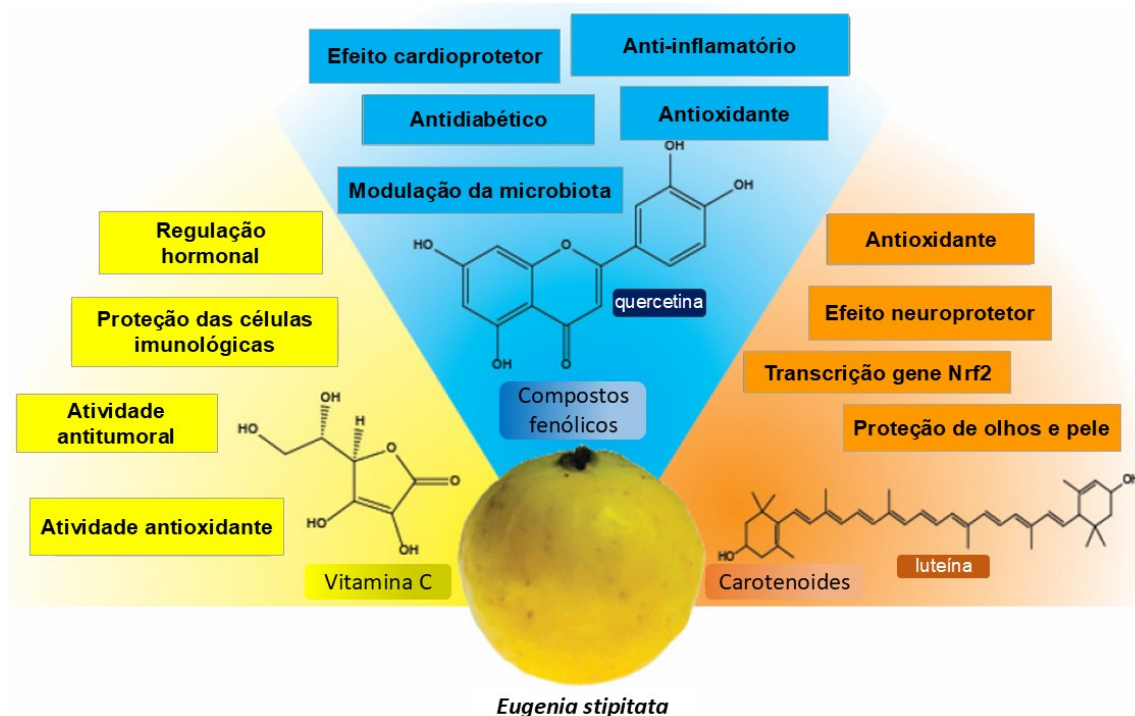


Figura 5 – Principais substâncias bioativas presentes no araçá-boi e seus efeitos biológicos. Fonte: adaptado de Acosta-Vega et al. (2024).

Ademais, a exemplo do que ocorre com um fruto nativo amazônico de grande expressão nacional, o Ministério da Agricultura oficializou, em 2024, orientação para expandir o plantio do açaí para outras regiões do país, acompanhando o avanço da demanda pelo alimento. Para este fim, estabeleceu um instrumento de política agrícola denominado Zoneamento Agrícola de Risco Climático, que objetiva identificar áreas de menor risco climático e definir as melhores regiões de cultivo para o fruto com vistas à redução de perdas na produção e obtenção de rendimentos mais elevados (Brasil, 2024). Neste sentido, reforça-se a importância do estudo do impacto do cultivo adaptado para outras espécies de plantas de uso econômico potencial como o araçá-boi.

Finalmente, para que ocorram todos os benefícios creditados ao consumo do fruto, é fundamental que as substâncias bioativas presentes na matriz do alimento, majoritariamente os compostos fenólicos, consigam ser disponibilizados para absorção, ou seja, precisam estar bioacessíveis. Existem, portanto, diversas metodologias que visam analisar a bioacessibilidade de nutrientes e não-nutrientes na matriz dos alimentos. Vista como uma alternativa e primeira fase a ser realizada antes dos ensaios *in vivo*, a digestão simulada *in vitro* se mostra como método mais simples e barato, apresentando boa correlação com resultados em modelos animais (Karaś et al., 2017).

4. Bioacessibilidade de compostos fenólicos e digestão *in vitro*

Ao definir bioacessibilidade, faz-se necessário resgatar primeiramente um conceito mais amplo da farmacocinética sobre biodisponibilidade, que é definida como a fração de uma substância ingerida que alcança a circulação sistêmica, tornando-se disponível para utilização do organismo em condições fisiológicas normais. A bioacessibilidade compreende etapas como liberação da substância da matriz do alimento, transformações digestivas ao longo do trato gastrointestinal, absorção intestinal e metabolismo pré-sistêmico. Juntamente com a bioatividade, caracterizada como transporte e assimilação por tecidos-alvo, metabolismo e resposta fisiológica a uma dada substância, a bioacessibilidade integra o conceito global de biodisponibilidade (Thakur et al., 2020).

A bioacessibilidade pode ser estudada por meio de ensaios *in vivo* ou *in vitro*, respectivamente, aplicadas em animais ou em humanos e categorizadas em estudos de equilíbrio geral (estimativa da fração bioacessível de uma dada substância pela subtração

das quantidades excretadas em relação à quantidade total ingerida) ou de concentração da substância em tecidos específicos. Já as metodologias *in vitro* podem avaliar a absorção intestinal e o metabolismo pré-sistêmico, envolvendo estudos com cultura de células ou em ensaios de disponibilidade de absorção intestinal por modelo de digestão estática ou dinâmica (Cardoso et al., 2015).

Visando o estabelecimento de uma rede internacional de estudo sobre o destino gastrointestinal dos alimentos que disseminasse resultados críticos, desenvolvesse colaborações multidisciplinares e harmonizasse abordagens entre os grupos, entre 2011 e 2015, foi constituído um projeto de Cooperação Europeia em Ciência e Tecnologia (do inglês, European Cooperation in Science and Technology – COST) chamado INFOGEST (European Cooperation in Science & Technology, 2025). A propósito, foi desenvolvido um modelo estático padronizado de digestão *in vitro* adequado para alimentos, estabelecido por meio de um consenso internacional (Brodkorb et al., 2019; Minekus et al., 2014). O modelo foi projetado para que o alimento passe sequencialmente pelas etapas de digestão sob condições fisiológicas de composição de eletrólitos, atividades enzimáticas, concentração de bile, valores de pH, temperatura, forças mecânicas e tempo de trânsito. Em 2019, o método foi aprimorado e designado INFOGEST 2.0 (Figura 6), com a inclusão da fase oral e uso de lipase gástrica. Concentrações finais de nutrientes específicos após o processo digestivo e as cinéticas de liberação do nutriente ao longo da digestão podem, portanto, ser avaliadas com aplicação do método, permitindo sobretudo a comparação dos resultados entre os diferentes grupos de pesquisa (Brodkorb et al., 2019).

Neste contexto, os ensaios de digestão simulada *in vitro* podem ser utilizados de modo a acompanhar as alterações sofridas no conteúdo total dos compostos fenólicos e na capacidade antioxidante de frutas tropicais, seus derivados e subprodutos, monitorando, assim a estabilidade digestiva destes fitoquímicos (Fitri et al., 2016; Quan et al., 2020; Xie et al., 2021).

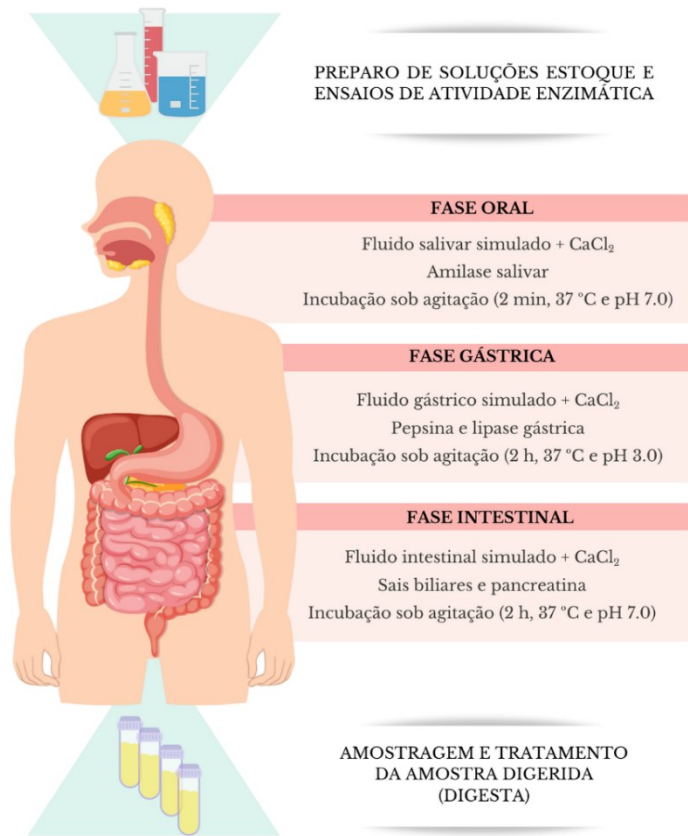


Figura 6 – Diagrama simplificado do método de digestão INFOGEST 2.0 para alimentos. Fonte: adaptado de Brodkorb et al. (2019).

CAPÍTULO I

**A review of *in vitro* methods to evaluate the bioaccessibility
of phenolic compounds in tropical fruits**

Publicado em 05 de setembro de 2022

Critical Reviews in Food Science and Nutrition

<https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2119203>

Michelle Gonçalves Santana^a, Otniel Freitas-Silva^b, Lilian Regina Barros Mariutti^c
and Anderson Junger Teodoro^{d*}

^a Nutrition Biochemistry Core, the Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil;

^b Embrapa Food Agroindustry, Brazilian Agricultural Research Corporation, Rio de Janeiro, Brazil;

^c Department of Food Science and Nutrition, School of Food Engineering, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil;

^d Department of Nutrition and Dietetic, Faculty of Nutrition, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil.

*Corresponding author: atteodoro@gmail.com

Abstract

International guidelines strongly advise about the frequent and varied intake of plant in diet. In this scenario, the consumption of fruits is closely related to health benefits due to the abundant presence of bioactive substances. Accordingly, the production of tropical fruits has stood out worldwide, reaching records since the past decade. However, to ensure that phenolic substances are indeed used by the body, they need to be accessible for absorption. For this purpose, several methods are used to assess the phenomenon of bioaccessibility. We provide information on i) *in vitro* methods for the evaluation of the bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits, including their derivatives and by-products; ii) a study performed using a semi-dynamic *in vitro* digestion model; iii) simulated digestion with a dialysis membrane step, polyphenol transport/ uptake using cell culture, and *in vitro* colonic fermentation process. Although standardized static and semi-dynamic *in vitro* digestion methods already exist, few studies use these protocols to assess the bioaccessibility of polyphenols in tropical fruits. To guarantee that *in vitro* digestion assays reproduce consistent results compared to *in vivo* reference methods, it is essential to universalize standardized methods that allow the comparison between results, enabling the validation of *in vitro* digestion methods.

Keywords

Bioactive compounds; bioavailability; fruits; polyphenols; simulated digestion.

1. Introduction

The principles for healthy eating include the adoption of a varied and balanced diet with fresh or minimally processed foods. Moderate consumption of animal foods such as eggs, dairy products, poultry, fish, and small amounts of red meat is also recommended. In addition, it is important to include whole grains, nuts, and especially fruits and vegetables, in abundance and variety, to reduce the risk of chronic diseases related to diet and to promote the health and well-being of the population (FAO et al., 2020).

The consumption of plant foods, especially fruits and vegetables, which are greatly emphasized in nutritional recommendations, is closely related to health benefits. This is due to the presence of nutritive bioactive molecules including vitamins, minerals, and fibers, as well as phytochemicals, or non-nutrient bioactive molecules, such as the phenolic compounds found in the matrix of these foods (Septembre-Malaterre et al., 2018) with more than 8,000 phenolic structures detected (Arruda et al., 2020).

Tropical fruits, defined as fruits that are cultivated in humid and hot regions located between the Tropics of Cancer and Capricorn, encompasses the regions of the Far East, Latin America, the Caribbean, and Africa (Wongs-Aree & Noichinda, 2014), have stood out worldwide. According to Food and Agriculture Organization (FAO) data, global trade of the main tropical fruits reached a new record of more than 7 million tons in 2019, which means an expansion of 6.4% per year (FAO, 2020b).

Although there is extensive scientific literature on the presence of non-nutrient bioactive substances in fruits and vegetables, knowledge concerning the assessment of the exact amounts of these phytochemicals that are available to perform their roles in the human body is still quite limited (Thakur et al., 2020). In biological terms, only after the action of digestive enzymes and the intestinal microbiota, a process called bioaccessibility, the bioactive compounds released from the food matrix will be accessible for absorption and metabolization (Alminger et al., 2014).

Considering, therefore, the panorama represented schematically in Figure 1, which is based on **i)** the expressive growth in the cultivation and consumption of tropical fruits in the world scenario; **ii)** the relevance of the polyphenol class, as the most abundant group of phytochemicals present in fruits and vegetables; and **iii)** the different possible ways to assess the bioaccessibility of these bioactive substances, this review aims to provide up-to-date information on methods used to assess the *in vitro* bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits, including their derivatives and by-products.

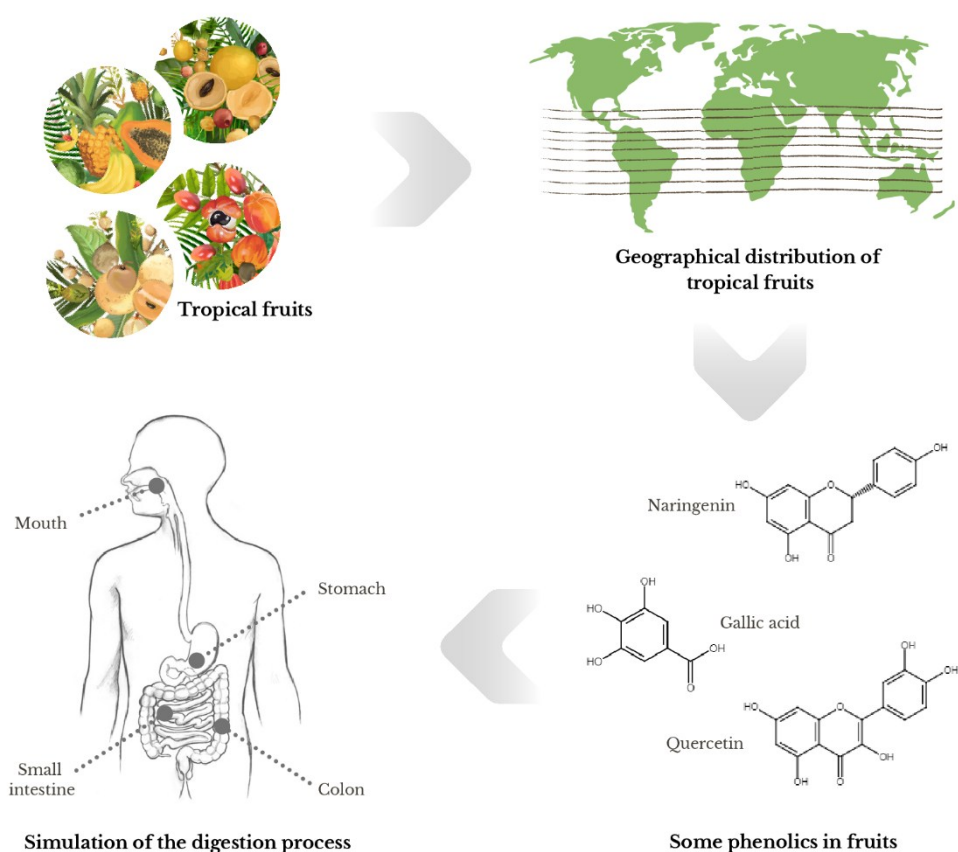


Figure 1. Main topics discussed in this review

2. Bioactive compounds in fruits

Sources of renewable resources and suppliers of phytochemicals, plants synthesize a series of secondary metabolites to defend themselves from external conditions such as biotic (e.g., pests and pathogens) and abiotic (e.g., temperature and light) factors. Phytochemicals derived from the secondary metabolism of plants are divided into four classes, and they can be categorized into phenolic compounds, alkaloids, sulfur compounds, and terpenoids (Guerriero et al., 2018). Moreover, it is noteworthy that, although the macromolecules of primary metabolism, that is, carbohydrates, proteins, and lipids, are mostly present in plants, medicinal properties are related to the presence of their secondary metabolites (Mustafa et al., 2017).

Among the main groups of secondary metabolites, phenolic compounds are the most abundant in nature. Indeed, these compounds are found mainly in fruits and vegetables, and they can be classified, according to chemical structure and complexity,

into flavonoids and non-flavonoids (Figure 2), which are subdivided into other categories, such as flavanols and phenolic acids (Neveu et al., 2010; Septembre-Malaterre et al., 2018; Thakur et al., 2020).

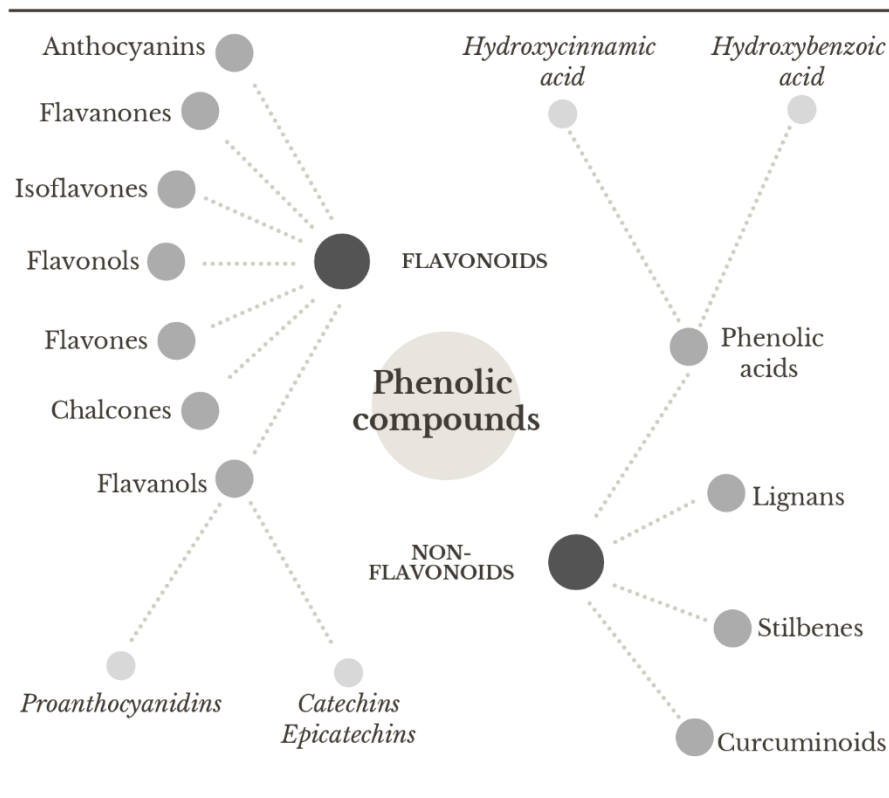


Figure 2. Classification of phenolic compounds.

Through the modulation of signaling pathways involving inflammation, oxidative damage, and apoptosis, the consumption of phenolic compounds can reduce the risk or even delay the development of disorders such as cancer, metabolic syndrome, and neurodegenerative diseases (Arruda et al., 2020). Among the main biological activities, the antioxidant property of polyphenols is highly relevant. Due to the chemical structure characterized by the presence of one or more hydroxyl functional groups (OH) linked to a carbon aromatic ring, these substances have a direct capacity for scavenging free radicals. Moreover, they can indirectly act to stimulate the activity of antioxidant enzymes (Cosme et al., 2020).

More than 60% of the phenolic compounds present in fruits belong to the flavonoid group, considered the most bioactive one. Although flavanols are the most

abundant flavonoids in nature, flavonols are normally present in greater amounts in fruits and mainly represented by the content of myricetin, quercetin, and kaempferol. In the group of flavanols, proanthocyanidins stand out. Naringenin, eriodictyol, and hesperetin are the major phenolic substances representing the group of flavanones found in fruits, especially in citric fruits. Besides, anthocyanins, the glycosylated form of anthocyanidins, occur abundantly in these foods. On the other hand, among the non-flavonoid phenolic compounds, phenolic acids are of major importance, such as gallic, p-coumaric, caffeic, and chlorogenic acids found in many fruits (de la Rosa et al., 2019).

3. Bioaccessibility

To understand bioaccessibility, it is needed to recall a broader concept of pharmacokinetics about bioavailability, which means the fraction of an ingested substance that reaches the systemic circulation, making it available for use by the body under normal physiological conditions. The release of a substance from the food matrix and digestive transformations throughout the gastrointestinal tract (GIT), such as mechanical action, enzymatic activities and pH change, comprise bioaccessibility. Therefore, defined as the fraction of a substance available for subsequent uptake and absorption, bioaccessibility is the first step of bioavailability (Alminger et al., 2014).

Thus, it is imperative to know the exact amount of bioactive compounds that will indeed be available for absorption in the food matrix and not only their total content, as observed in databases, such as food composition tables. These data are certainly overestimated; therefore, it is necessary to ascertain the bioaccessibility of such substances to determine the fraction of each component released from the food matrix in the GIT and then available for absorption (Barba et al., 2017).

Among the factors that affect the bioaccessibility and bioavailability of phenolic compounds, the chemical structure and interactions with the food matrix are the main contributors. Molecular size, glycosylation pattern, and substance class are important features of the chemical structure of polyphenols. Possible interactions of these substances with polysaccharides, such as cellulose, hemicellulose, and pectin, which form the plant cell wall, and proteins in the food matrix, are also relevant. In this sense, food processing plays a pivotal role in the bioavailability of these compounds, as it can change both the chemical structure and interactions with other substances in the matrix, making

them more accessible to the body. In addition, extrinsic (non-food) factors, such as nutritional status and genetic factors of individuals may have direct implications for the bioavailability of phenolic compounds (Ribas-Agustí et al., 2018).

3.1 Principles of *in vitro* bioaccessibility

Essentially, bioaccessibility can be studied through *in vivo* or *in vitro* assays. *In vivo* methods, applied to animals or humans, can be divided into general equilibrium studies (for example, the estimation of the bioaccessible fraction of a given substance by subtracting the amounts excreted from the total content ingested) or into concentration analyses of the substance in specific tissues. On the contrary, *in vitro* methods can be categorized into assays for the evaluation of intestinal absorption and pre-systemic metabolism, which comprise cell culture studies or assays to estimate the availability of intestinal absorption using static or dynamic digestion models (Cardoso et al., 2015).

In vitro models are based on the simulation of conditions found in the GIT. Sequentially, food constituents are exposed to various artificial fluids that simulate the digestive compartments, beginning with the mouth, followed by the stomach, small intestine, and finally the colon. Furthermore, equally relevant parameters such as pH, ionic composition, enzymatic activity, digestion time, and mechanical forces are mimicked (Coles et al., 2005). In general, static models (Figure 3) are similar to chemical reactors that achieve maximum fractions of bioaccessibility; however, part of the physical and rheological properties that occur during digestion might be neglected. On the other hand, dynamic methodologies (Figure 4) are intended to be more physiological, as they include various phenomena such as mixing, hydration, and peristalsis (Cardoso et al., 2015), providing greater predictability in terms of nutrient accessibility and/or food behavior during the digestive process (Sensoy, 2021).

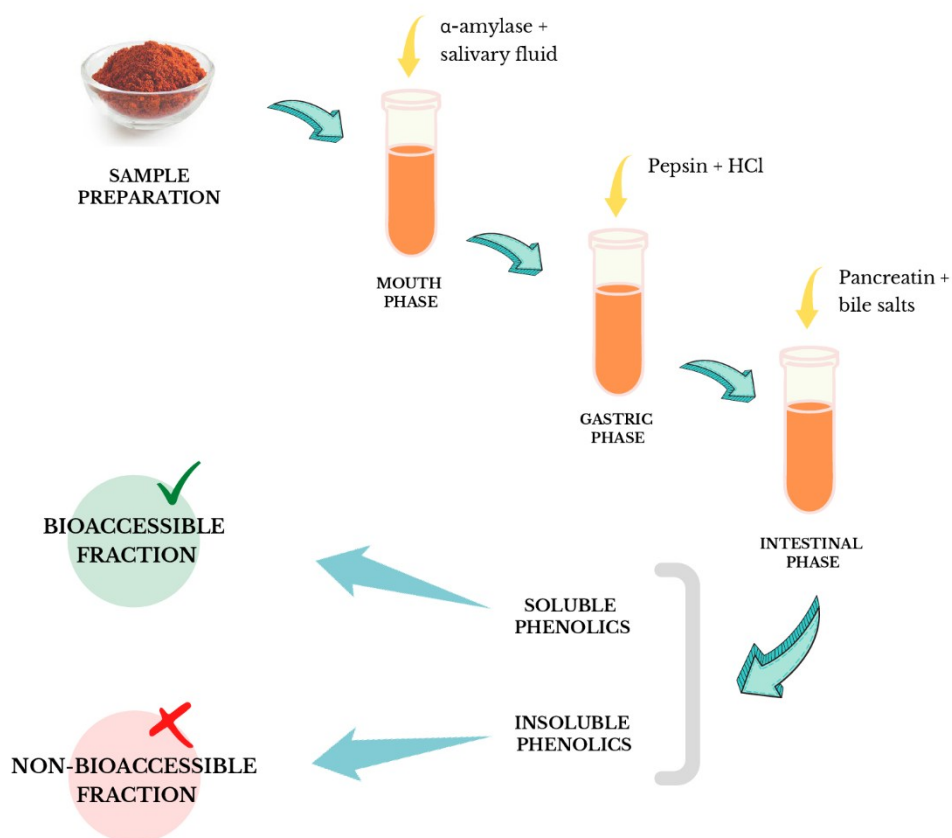


Figure 3. Diagram of the static *in vitro* digestion model of phenolic compounds in fruits.

In addition to the above-mentioned models, there is also the TNO Gastro-Intestinal Model (TIM) which reproduces a multi-compartment model based on computer-controlled simulation of the physiological conditions observed in the gastrointestinal lumen during the *in vivo* digestive process of a meal (Lafond et al., 2015; Minekus, 2015). Since this model accurately simulates physiological processes and conditions within the GIT, it has been referred to as a possible gold standard assessment in terms of bioaccessibility (Verwei et al., 2016).

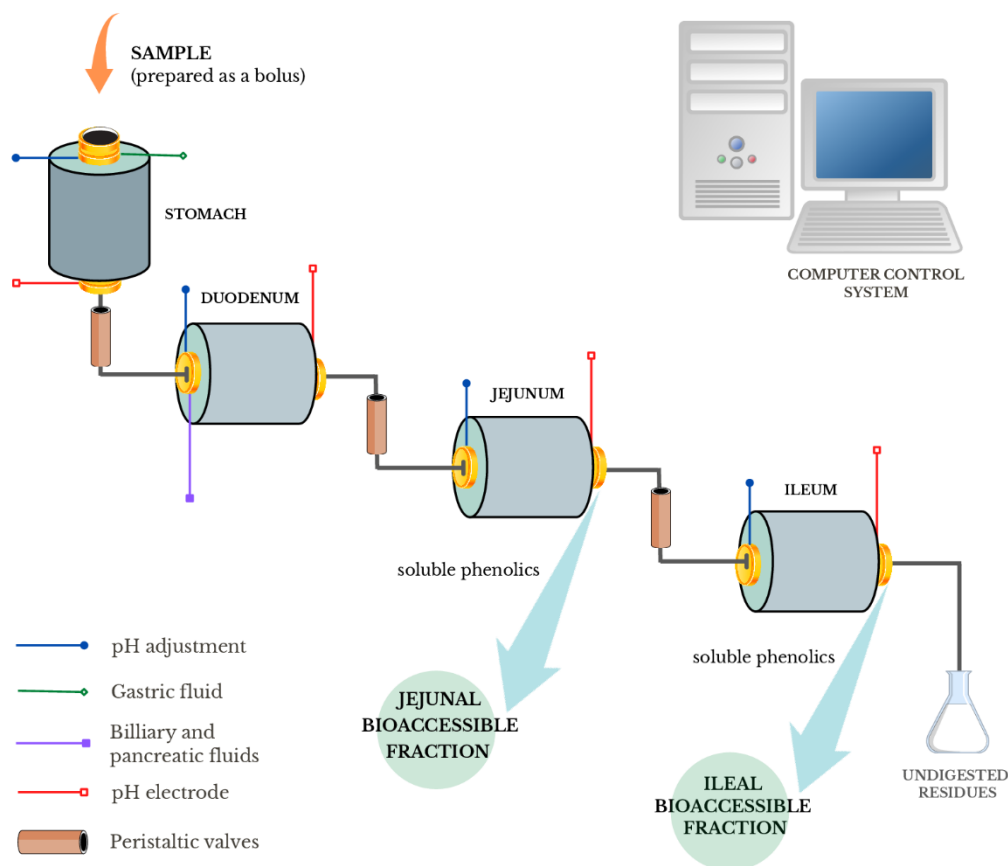


Figure 4. Diagram of the dynamic in vitro digestion model of phenolic compounds in fruits (adapted from Lafond et al. 2015 and Sensoy 2021).

3.2 *In vitro* methods currently used to determine bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits

Considering the importance of the consumption of fruits and vegetables, the United Nations declared 2021 as the International Year of Fruits and Vegetables aiming to raise awareness on the reduction of losses and waste and, mainly, to draw attention to the benefits to health mostly related to the abundant presence of phytochemicals in their composition (FAO, 2020a). Accordingly, due to increasing consumer demand, the production and global trade of tropical fruits have increased substantially. In Brazil, for instance, the production of pineapples and avocados considered major tropical fruits, increased by 129% and 281%, respectively, between 1999 and 2019 (FAO, 2021).

To guarantee all these benefits associated with fruit consumption, it is paramount that bioactive substances present in these food matrices, mostly phenolic compounds, be able to become available for absorption, which means they need to be bioaccessible. Thus,

several methods aim to determine the bioaccessibility of nutrients and non-nutrients in the food matrix. *In vitro* digestion systems, seen as an alternative to *in vivo* assays, are simpler and cheaper methods, showing good correlation with results obtained in animal models (Karaś et al., 2017). A summary of the main and most recent *in vitro* methods used to assess the bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits, including their derivatives and by-products, is provided in Table 1.

In vitro digestion assays can be used to monitor changes in the quali-quantitative profile of phenolics and antioxidant capacity of fruits, their derivatives, and by-products, thus keeping track of the digestive stability of such compounds (Araújo et al., 2021; Chen et al., 2016; Farias et al., 2021; Fitri et al., 2016; Ismail et al., 2021; Porto-Luz et al., 2020; Quan et al., 2018; Xie et al., 2021; Zuñiga et al., 2021). In addition, due to the practicality and similarity of sensory characteristics compared to fresh fruits, frozen pulps emerge as an alternative for fruit consumption, and studies on bioaccessibility that evaluate frozen fruit pulps have become increasingly frequent to overcome aspects related to the high perishability of these foods (Dutra et al., 2017).

As an example of the applications of bioaccessibility assays of polyphenols in tropical fruits, briefly presented in Figure 5, the effect of different technological processing on fruits and their derivatives/by-products can be adequately assessed using the *in vitro* bioaccessibility test, which allows the optimization of food processing technology and the elaboration of new products aiming at a greater bioavailability of phenolic compounds (Cai et al., 2020; Fonteles et al., 2021; He et al., 2016; Leal et al., 2022; Mennah-Govela & Bornhorst, 2017; Nunzio et al., 2020; Quan et al., 2020; M. Souza et al., 2021; Stinco et al., 2020).

Table 1 - Summary of the main and most recent *in vitro* bioaccessibility methods used for the assessment of phenolic compounds in tropical fruits and their derivatives/by-products

Fruit (specie)	Part of the fruit/Product	<i>In vitro</i> method	Reference
Sugar apple (<i>Annona squamosa</i> L.) Durian (<i>Durio zibethinus</i> L.)	Seeds	Static digestion model	(Chen et al. 2016)
Mango (<i>Mangifera indica</i> L.cv. Ataulfo) Papaya (<i>Carica papaya</i> L. cv. Maradol) Pineapple (<i>Ananas comosus</i> L. cv. Esmeralda)	Pulps	Static digestion model	(Velderrain-Rodríguez et al. 2016)
Orange ^a	Juice	Static digestion model + digesta ultracentrifugation	(He et al., 2016)
Mango (<i>Mangifera indica</i>) Papaya (<i>Carica papaya</i>)	Pulp/Juice blend	Static digestion model + dialysis membranes	(Buniowska et al., 2017)
Clementine mandarin (<i>Citrus clementina</i> L.) Navel orange (<i>Citrus sinensis</i> L.) Cara Cara orange ^{a,b}	Pulps	Static digestion model	(Cilla et al., 2018)
Pomelo ^a Orange ^a	Juice	Static digestion model	(Quan et al., 2018)
Baobab (<i>Adansonia digitata</i>) fruit	Pulp and shell/Ethanol-water extract	Static digestion model	(Ismail et al. 2021)
Goldenberry (<i>Physalis peruviana</i> L.)	Microencapsulated juice powder	Static digestion model	(Dag et al., 2017)
Siriguela (<i>Spondias purpurea</i> L.)	Pulps		

Umbucujá (<i>Spondias</i> spp.) Mangaba (<i>Hancornia speciosa</i> Gomes)		Static digestion model + dialysis membranes	(Dutra et al., 2017)
Oranges (<i>Citrus sinensis</i> L. Osbeck)			
Lane Late Navel Fuku moto Navel Campbell Valencia Olinda Nucellar Valencia	Juice	Static digestion model	(Mennah-Govela and Bornhorst, 2017)
Juçara (<i>Euterpe edulis</i>)	Pulp	Static digestion model	(Schulz et al., 2017)
Guava (<i>Psidium guajava</i> L.)	Whole fruit (pulp, peel and seeds) Seedless fruit (pulp and peel)	Static digestion model + dialysis membranes	(Blancas-Benitez et al., 2018)
Buriti (<i>Mauritia flexuosa</i>)	Pulp, peel and endocarp/Methanol extract	Static digestion model + dialysis membranes	(Pereira-Freire et al., 2018)
Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	Seed (powder)/Water extract	Standardised static digestion model (INFOGEST) + Caco-2 cell transport study	(Silva et al., 2018)
Araçá (<i>Psidium cattleianum</i> Sabine)	Araçá - Skin, pulp and seeds/Ethanol-water extract		
Butiá (<i>Butia odorata</i> Barb. Rodr. Noblick) Pitanga (<i>Eugenia uniflora</i> L.)	Butiá and Pitanga - Skin and pulp/Ethanol-water extract	Static digestion model	(Vinholes et al., 2018)
Açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.)	Pulps		

Cupuaçu (<i>Theobroma grandiflorum</i>)			
Jaboticaba (<i>Myrciaria jaboticaba</i> Vell. O. Berg)		Static digestion model + dialysis membranes	(Dantas et al., 2019)
Cajá (<i>Spondias mombin</i> L.)			
Soursop (<i>Annona muricata</i>)			
	Pulp product		
	Powder		
Carob (<i>Ceratonia siliqua</i> L.)	Syrup	Static digestion model	(Goulas & Hadjisolomou, 2019)
	Fibre		
	Methanol extract		
Mango (<i>Mangifera indica</i> L.)	Peel and pulp/Fruit bars	Static digestion model + dialysis membranes + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Hernández-Maldonado et al., 2019)
Pomelo (<i>Citrus grandis</i> L. Osbeck cv Hongroumiyou)			
Pomelo (<i>Citrus grandis</i> L. Osbeck cv Bairoumiyou)			
Grapefruit (<i>Citrus paradisi</i> Macf. Changshanhuoyou)	Pulps	Static digestion model + HepG2 cell uptake study	(Sun et al., 2019)
Mandarin (<i>Citrus unshiu</i> marc)			
Mandarin (<i>Citrus poonensis</i> Hort. ex Tanaka)			
Sweet orange (<i>Citrus sinensis</i> L. Osbeck.)			

Kumquat (<i>Fortunella margarita</i> Lour. Swingle)	Peel and pulp		
Citrus fruit (<i>Citrus unshiu</i> cv. unknown)	Flavedo tissue of peel/Pulverized powder	Static digestion model	(Cai et al., 2020)
Jaboticaba (<i>Plinia jaboticaba</i> cv. Sabará)	Peel and seed	Static digestion model + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Inada et al. 2020)
Açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.)	Seed/Ethanol-water extract	Standardised static digestion model (INFOGEST)	(Melo et al., 2020)
Ortanique (<i>Citrus sinensis</i> × <i>Citrus reticulata</i>)	Juice	Standardised static digestion model (INFOGEST)	(Nunzio et al., 2020)
Mango (<i>Mangifera indica</i> L. cv. Osteen)	Pulp	Static digestion model + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Ordoñez-Díaz et al., 2020)
Pomelo ^a	Juice	Static digestion model	(Quan et al., 2020)
Orange (<i>Citrus x sinensis</i> L. Osb. var. Lane late)	Juice	Standardised static digestion model (INFOGEST) - without the oral phase	(Stinco et al., 2020)
Araçá-boi (<i>Eugenia stipitata</i>)	Peel + pulp and seed/Ethanol-water extract	Static digestion model	(Araújo et al., 2021)
Pineapple (<i>Ananas comosus</i> L. cv. Esmeralda)	Peel and pulp/Fruit bars	Static digestion model + dialysis membranes + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Juncal-Guzmán et al., 2021)
Orange (<i>Citrus</i> × <i>sinensis</i> L. Osbeck) Grapefruit (<i>Citrus</i> × <i>paradisi</i> Macfad)	Juice	Standardised static digestion model (INFOGEST) - without the oral phase	(Mihaylova et al. 2021)
Purple passion fruit ^a Yellow passion fruit ^a	Pulp and seeds/Juice	Static digestion model	(Xie et al., 2021)
Matoa (<i>Pometia pinnata</i>)	Peels	Static digestion model	

Salak (<i>Salacca zalacca</i>)			(Fitri et al., 2016)
Soursop (<i>Annona muricata</i> L.)			
Juçara (<i>Euterpe edulis</i>)	Pulp	Static digestion model + dialysis membranes + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Guergoletto et al., 2016)
Pili (<i>Canarium ovatum</i> Engl.)	Pomace	Static digestion model + dialysis membranes + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Arenas & Trinidad, 2017)
Mango (<i>Mangifera indica</i> L. cv. Ataulfo)	Bagasse Bagasse-added confection	Static digestion model + everted gut sac assay + <i>in vitro</i> colonic fermentation	(Herrera-Cazares et al., 2017)
Hawthorns Shanlihong (<i>Crataegus pinnatifida</i> Bge. var. major N.E.Br.) Dajinxing (<i>Crataegus pinnatifida</i> Bge. var. major)	Seedless fruit	Static digestion model + large intestine digestion with complex cellulase (Viscozyme L) for 16 h	(Zheng et al., 2018)
Orange (<i>Citrus × sinensis</i> L. Osbeck var. Lane late)	Pulp/Puree	Static digestion model + dialysis membranes	(Silva-Espinoza et al., 2021)
Papaya (<i>Carica papaya</i> Linn.)	Pulp/Puree	Standardised static digestion model (INFOGEST) + dialysis membranes	(Mashitoo et al., 2021)
Acerola (<i>Malpighia emarginata</i> DC)	Juice	Standardised static digestion model (INFOGEST) with modification + semi-dynamic digestion model	(Fonteles et al., 2021)
Passion fruit (<i>Passiflora edulis</i>)	Juice (ethanol extract)	Static digestion model + everted gut sac assay	(Aguillón-Osma et al., 2019)

Cashew (<i>Anacardium occidentale</i> L.)	Clarified juice	Static digestion model	(Porto-Luz et al., 2020)
Avocado (<i>Persea americana</i> Mill cv. Hass)	Pulp, peel and seed/Paste	Standardised static digestion model (INFOGEST)	(Zuñiga et al., 2021)
Acerola ^a			
Caja ^a			
Cashew apple ^a	Pulps/Mixed structured fruits	Static digestion model + dialysis membranes	(Leal et al., 2022)
Mango ^a			
Uvaia (<i>Eugenia pyriformis</i>)	Pulp + peel and seed/ Ethanol-water extract	Static digestion model	(Farias et al., 2021)
Acerola (<i>Malpighia emarginata</i> D.C.)			
Siriguela (<i>Spondias purpurea</i> L.)	Pulps/Mixed juice	Static digestion model + dialysis membranes	(Souza et al., 2021)

^a without scientific name information

^b spontaneous mutant variety from sweet orange

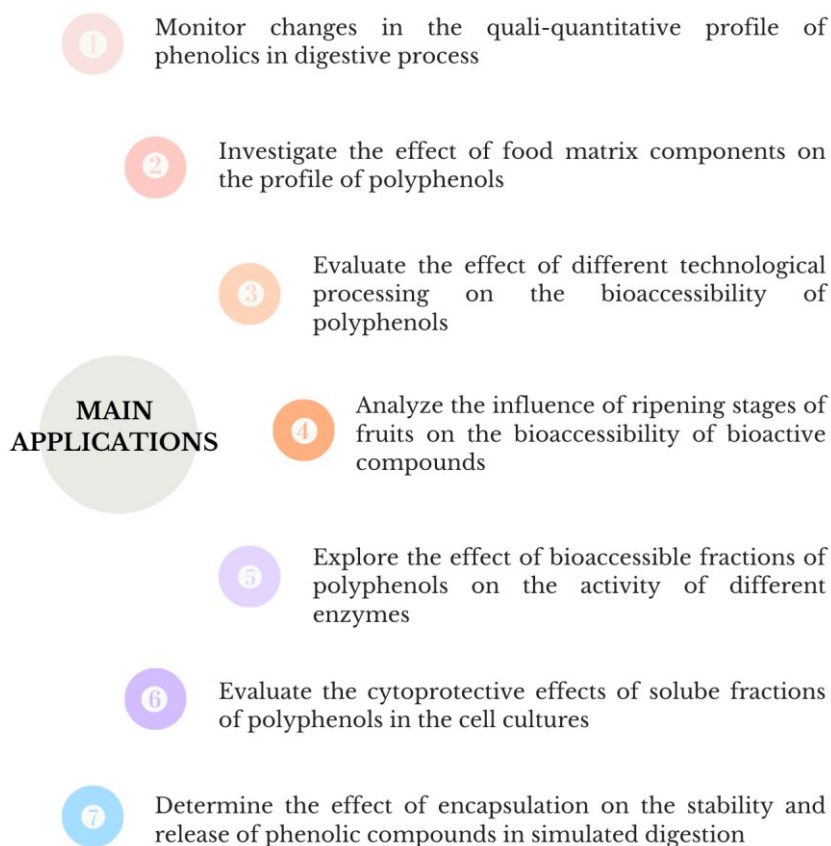


Figure 5. Main applications of bioaccessibility assays of phenolic compounds in tropical fruits, derivatives and by-products.

Likewise, Buniowska et al. (2017), after different treatments, investigated the digestibility of bioactive compounds, such as polyphenols present in the mixture of a tropical fruit juice (mango and papaya) sweetened with stevia through the static digestion model with dialysis membrane. Among the treatments, pulsed electric fields and high voltage electrical discharges, but not ultrasound technology, improved the bioaccessibility of phenolic compounds, anthocyanins and antioxidant capacity compared to the untreated sample.

In its turn, another study evaluated the effect of pasteurization and fermentation by lactic acid bacteria in papaya puree on the bioaccessibility of phenolic compounds after the simulation of digestion using the INFOGEST static digestion model with dialysis membrane (Mashitoa et al., 2021). The fermentation process by lactic acid bacteria affected the bioaccessibility of polyphenols in a strain-dependent manner, with the strain *Lactiplantibacillus plantarum* 75 recommended for product elaboration. In addition to

being satisfactory in other criteria, the strain increased the recovery percentage of chlorogenic, vanillic, syringic, ellagic, ferulic acids, catechin, epicatechin and quercetin in the intestinal dialyzed fraction.

In addition to simulated digestion, some studies have also included the dialysis membrane step, in which the dialyzed intestinal fraction consists of soluble – and therefore absorbable – compounds of low molecular weight, while the non-dialyzed intestinal fraction, i.e. outside the dialysis membrane, represents insoluble compounds of high molecular weight (Arenas & Trinidad, 2017; Blancas-Benitez et al., 2018; Buniowska et al., 2017; Dantas et al., 2019; Guergoletto et al., 2016; Juncal-Guzmán et al., 2021; Leal et al., 2022; Mashitoa et al., 2021; Pereira-Freire et al., 2018; Silva-Espinoza et al., 2021; Souza et al., 2021). Another possibility for the use of the *in vitro* digestion test was observed in a study regarding the influence of ripening stages of fruits on the bioaccessibility of bioactive compounds, which unraveled whether they became more or less soluble and, therefore, accessible depending on the stage of fruit development (Schulz et al., 2017).

The evaluation of the *in vitro* bioaccessibility of phenolic compounds in fruits also allows the monitoring of the biological activity of these substances more reliably, as it depicts the physiological process behind the digestion, absorption, and availability of these bioactive substances to the body. Therefore, these assays are widely used to explore the effect of bioaccessible fractions of polyphenols on the inhibitory activity of enzymes (Vinholes et al., 2018). Another application regarding biological properties can be exemplified in the study carried out by Cilla et al. (2018), in which the bioaccessible fractions of pulps of Navel and Cara Cara oranges and Clementine mandarin were tested to evaluate their cytoprotective effects against oxidative stress induced by H₂O₂ (hydrogen peroxide) in Caco-2 colon cancer cells.

To demonstrate the effect of encapsulation techniques of fruits and consequently of their bioactive compounds on bioaccessibility, the *in vitro* digestion method is particularly relevant once it allows the evaluation of the encapsulation stability and the behavior of the released phenolic compounds in simulated digestive fluids (Dag et al., 2017).

Goulas and Hadjisolomou (2019) pointed out, with the use of an *in vitro* digestion assay, the importance of the food matrix on the stability of phenolic compounds

comparing fruit-based products, such as fruit powder and fiber, with pure phenolic compounds previously extracted from the matrix. Accordingly, the same static *in vitro* digestion model was used to assess the effect of dietary fibers present in tropical fruits matrix on the bioaccessibility of phenolic compounds (Velderrain-Rodríguez et al., 2016). Aiming to consolidate conditions for simulated food digestion and thus establish a consensus for a digestion model, the "Cost action INFOGEST", an international network that brings together hundreds of scientists from different countries, proposed a standardized static *in vitro* digestion method based on the main physiological conditions, which are subject to changes, to adapt to specific requirements. With the adoption of this harmonized method of food digestion, the performance of studies that allow a better comparison among data obtained can be achieved (Minekus et al., 2014). Therefore, the INFOGEST model uses constant meal/sample ratios for digestive fluids and a steady pH for each step of digestion, which makes it a simple method, but not as suitable for simulating, for example, kinetic properties of digestion (Brodkorb et al., 2019). As an example of the use of this protocol, different research groups have adopted this standardized model to monitor the stability of bioactive compounds present in tropical fruits throughout the digestive process (Mashitola et al., 2021; Melo et al., 2020; Mihaylova et al., 2021; Nunzio et al., 2020; Silva et al., 2018; Stinco et al., 2020; Zuñiga et al., 2021).

Nevertheless, the international network effort above-mentioned has more recently designed another method that proposes an intermediate model built on the bases of the harmonized static model INFOGEST, including kinetic aspects associated with the gastric phase of the digestive process, such as enzyme secretion, gastric emptying, and gradual acidification. That is, proposing a standardized semi-dynamic *in vitro* digestion model suitable for foods (Mulet-Cabero et al., 2020).

The study performed by Fonteles et al. (2021), for instance, proposed to evaluate the effect of different heat treatments on the bioaccessibility of phenolics in acerola juices added of inulin, using the INFOGEST protocol associated with a semi-dynamic digestion model. To this end, all solutions in the gastric, duodenal, and jejunal compartments were prepared following the procedures described in INFOGEST, while the semi-dynamic gastrointestinal system controlled the pH, temperature, residence time, and content flow

between the compartments employing peristaltic pumps, simulating *in vivo* digestive conditions as proposed by Almada-Érix et al. (2021).

Coupled with the *in vitro* digestion model, some studies can evaluate the transport/uptake of fruit polyphenols using cell cultures, such as Caco-2 (Silva et al., 2018) e HepG2 (Sun et al., 2019) cells. Meanwhile, other researchers used the everted gut sac model (Aguillón-Osma et al., 2019; Herrera-Cazares et al., 2017). Indeed, it is an *in vitro* tool that aims to study the kinetic properties of absorption of a given substance. The method is based on the surgical removal of part of the small intestine from different animals (especially rats), which is divided into segments of 5-6 cm each. During the preparation of the material, the segments are gently inverted to avoid morphological damages to the tissue. Following, they are transferred to incubation flasks for further analysis (Alam et al., 2012).

In addition to the simulated digestion steps, it is still possible to associate the *in vitro* colonic fermentation process to investigate the possible contributions of the microbiota on the bioaccessibility of the non-digestible fraction of phenolic compounds. This translates into those compounds that are not available for absorption after exposure to all the digestion steps in the upper digestive tract (Arenas & Trinidad, 2017; Guergoletto et al., 2016; Hernández-Maldonado et al., 2019; Inada et al., 2020; Juncal-Guzmán et al., 2021; Ordoñez-Díaz et al., 2020).

Differently from the above-mentioned proposal for colonic fermentation, Zheng et al. (2018) included another step of *in vitro* digestion simulating the large intestine, meaning a total of four steps and not just the three most studied ones (oral, gastric, and small intestine) for the evaluation of the release of phenolic compounds and the antioxidant capacity of hawthorn fruits. This step was then simulated with the addition of a multienzyme complex called Viscozyme L, which contains a mixture of beta-glucanases, pectinases, hemicellulases, and xylanases, followed by an incubation step carried out for 16 h, which mimics the colonic digestion of non-digestible carbohydrates by specific enzymes of the intestinal microbiota.

4. Conclusion

The increased consumption of fruits, especially tropical fruits, has been observed in the past decades, driven especially by the association with health benefits due to the

presence of bioactive substances. *In vitro* studies of simulated digestion allow us to assess the fraction of these substances that will effectively be available for absorption in the body. These studies show a wide variety of techniques, greater productivity and higher flexibility compared to *in vivo* methods.

As the models used are considered more practical and viable, and present low-cost allowing the evaluation of a large number of samples under different experimental conditions, most *in vitro* digestion systems are designed to work under static conditions. Nevertheless, dynamic systems are those that most resemble *in vivo* conditions, as they attempt to reproduce mechanical forces and consequently more physiological conditions. Moreover, although a semi-dynamic *in vitro* digestion model suitable for foods is recommended, there are still few studies with this methodology, especially with regard to the bioaccessibility of phenolic compounds in tropical fruits. The adoption of standardized methods that allow the comparison of results can enable the validation of *in vitro* digestion methodologies, that is, guarantee that these assays reproduce consistent results when compared to an *in vivo* reference methodology.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The authors acknowledge the support for this mini-review given by the Rio de Janeiro State Research Foundation (FAPERJ; E-26.202.749/2018), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; 311936/2018e0).

References

- Aguillón-Osma, J., I. Luzardo-Ocampo, M. L. Cuellar-Núñez, M. E. Maldonado-Celis, N. Loango-Chamorro, and R. Campos-Vega. 2019. Impact of *in Vitro* Gastrointestinal Digestion on the Bioaccessibility and Antioxidant Capacity of Bioactive Compounds from Passion Fruit (*Passiflora Edulis*) Leaves and Juice Extracts. *Journal of Food Biochemistry* 43(7):1–11. doi: 10.1111/jfbc.12879.
- Alam, M. A., F. I. Al-Jenoobi, and A. M. Al-Mohizea. 2012. Everted Gut Sac Model as a Tool in Pharmaceutical Research: Limitations and Applications. *Journal of*

Pharmacy and Pharmacology 64(3):326–36. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01391.x.

- Almada-Érix, C. N., C. N. Almada, G. T. S. Pedrosa, P. C. Lollo, M. Magnani, and A. S. Sant’Ana. 2021. Development of a Semi-Dynamic in Vitro Model and Its Testing Using Probiotic *Bacillus Coagulans* GBI-30, 6086 in Orange Juice and Yogurt. *Journal of Microbiological Methods* 183(March). doi: 10.1016/j.mimet.2021.106187.
- Alminger, M., A. M. Aura, T. Bohn, C. Dufour, S. N. El, A. Gomes, S. Karakaya, M. C. Martínez-Cuesta, G. J. Mcdougall, T. Requena, and C. N. Santos. 2014. In Vitro Models for Studying Secondary Plant Metabolite Digestion and Bioaccessibility. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 13(4):413–36. doi: 10.1111/1541-4337.12081.
- Araújo, F. F., D. P. Farias, I. A. Neri-Numa, F. L. Dias-Audibert, J. Delafiori, F. G. Souza, R. R. Catharino, C. K. Sacramento, and G. M. Pastore. 2021. Gastrointestinal Bioaccessibility and Bioactivity of Phenolic Compounds from Araçá-Boi Fruit. *LWT - Food Science and Technology* 135(June 2020). doi: 10.1016/j.lwt.2020.110230.
- Arenas, E. H., and T. P. Trinidad. 2017. Fate of Polyphenols in Pili (*Canarium Ovatum* Engl.) Pomace after in Vitro Simulated Digestion. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7(1):53–58. doi: 10.1016/j.apjtb.2016.11.002.
- Arruda, H. S., I. A. Neri-Numa, L. A. Kido, M. R. Maróstica Júnior, and G. M. Pastore. 2020. Recent Advances and Possibilities for the Use of Plant Phenolic Compounds to Manage Ageing-Related Diseases. *Journal of Functional Foods* 75(September):104203. doi: 10.1016/j.jff.2020.104203.
- Barba, F. J., L. R. B. Mariutti, N. Bragagnolo, A. Z. Mercadante, G. V. Barbosa-Cánovas, and V. Orlén. 2017. Bioaccessibility of Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables after Thermal and Nonthermal Processing. *Trends in Food Science and Technology* 67:195–206. doi: 10.1016/j.tifs.2017.07.006.
- Blancas-Benitez, F. J., J. Pérez-Jiménez, E. Montalvo-González, G. A. González-Aguilar, and S. G. Sáyago-Ayerdi. 2018. In Vitro Evaluation of the Kinetics of the Release of Phenolic Compounds from Guava (*Psidium Guajava* L.) Fruit. *Journal of Functional Foods* 43(November 2017):139–45. doi: 10.1016/j.jff.2018.02.011.
- Brodkorb, A., L. Egger, M. Alminger, P. Alvito, R. Assunção, S. Ballance, T. Bohn, C.

- Bourlieu-Lacanal, R. Boutrou, F. Carrière, A. Clemente, M. Corredig, D. Dupont, C. Dufour, C. Edwards, M. Golding, S. Karakaya, B. Kirkhus, S. L. Feunteun, U. Lesmes, A. Macierzanka, A. R. Mackie, C. Martins, S. Marze, D. J. McClements, O. Ménard, M. Minekus, R. Portmann, C. N. Santos, I. Souchon, R. P. Singh, G. E. Vegarud, M. S. J. Wickham, W. Weitschies, and I. Recio. 2019. INFOGEST Static in Vitro Simulation of Gastrointestinal Food Digestion. *Nature Protocols* 14(4):991–1014. doi: 10.1038/s41596-018-0119-1.
- Buniowska, M., J. M. Carbonell-Capella, A. Frigola, and M. J. Esteve. 2017. Bioaccessibility of Bioactive Compounds after Non-Thermal Processing of an Exotic Fruit Juice Blend Sweetened with Stevia Rebaudiana. *Food Chemistry* 221:1834–42. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.10.093.
- Cai, Y., W. Qin, S. Ketnawa, and Y. Ogawa. 2020. Impact of Particle Size of Pulverized Citrus Peel Tissue on Changes in Antioxidant Properties of Digested Fluids during Simulated in Vitro Digestion. *Food Science and Human Wellness* 9(1):58–63. doi: 10.1016/j.fshw.2019.12.008.
- Cardoso, C., C. Afonso, H. Lourenço, S. Costa, and M. L. Nunes. 2015. Bioaccessibility Assessment Methodologies and Their Consequences for the Risk-Benefit Evaluation of Food. *Trends in Food Science and Technology* 41(1):5–23. doi: 10.1016/j.tifs.2014.08.008.
- Chen, G. L. S. G. Chen, F. Chen, Y. Q. Xie, M. D. Han, C. X. Luo, Y. Y. Zhao, and Y. Q. Gao. 2016. Nutraceutical Potential and Antioxidant Benefits of Selected Fruit Seeds Subjected to an in Vitro Digestion. *Journal of Functional Foods* 20:317–31. doi: 10.1016/j.jff.2015.11.003.
- Cilla, A., M. J. Rodrigo, L. Zacarías, B. Ancos, C. Sánchez-Moreno, R. Barberá, and A. Alegría. 2018. Protective Effect of Bioaccessible Fractions of Citrus Fruit Pulps against H₂O₂-Induced Oxidative Stress in Caco-2 Cells. *Food Research International* 103(August 2017):335–44. doi: 10.1016/j.foodres.2017.10.066.
- Coles, L. T., P. J. Moughan, and A. J. Darragh. 2005. In Vitro Digestion and Fermentation Methods, Including Gas Production Techniques, as Applied to Nutritive Evaluation of Foods in the Hindgut of Humans and Other Simple-Stomached Animals. *Animal Feed Science and Technology* 123–124, P:421–44. doi: 10.1016/j.anifeedsci.2005.04.021.

- Cosme, P., A. B. Rodríguez, J. Espino, and M. Garrido. 2020. Plant Phenolics: Bioavailability as a Key Determinant of Their Potential Health-Promoting Applications. *Antioxidants* 9(12):1–20. doi: 10.3390/antiox9121263.
- Dag, D., M. Kilercioglu, and M. H. Oztop. 2017. Physical and Chemical Characteristics of Encapsulated Goldenberry (*Physalis Peruviana* L.) Juice Powder. *LWT - Food Science and Technology* 83:86–94. doi: 10.1016/j.lwt.2017.05.007.
- Dantas, A. M., I. M. Mafaldo, P. M. L. Oliveira, M. S. Lima, M. Magnani, and G. S. C. Borges. 2019. Bioaccessibility of Phenolic Compounds in Native and Exotic Frozen Pulps Explored in Brazil Using a Digestion Model Coupled with a Simulated Intestinal Barrier. *Food Chemistry* 274:202–14. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.08.099.
- Dutra, R. L. T., A. M. Dantas, D. A. Marques, J. D. F. Batista, B. R. L. A. Meireles, A. M. T. M. Cordeiro, M. Magnani, and G. S. C. Borges. 2017. Bioaccessibility and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds in Frozen Pulps of Brazilian Exotic Fruits Exposed to Simulated Gastrointestinal Conditions. *Food Research International* 100(July):650–57. doi: 10.1016/j.foodres.2017.07.047.
- FAO. 2020a. *Major Tropical Fruits Market Review 2019*. Rome: FAO.
- FAO. 2020b. *Fruit and Vegetables – Your Dietary Essentials*. The International Year of Fruits and Vegetables 2021 Background paper. FAO. doi: 10.4060/cb2395en
- FAO. 2022. “FAOSTATA Data.” Retrieved March 29, 2022 (<http://www.fao.org/faostat/en/?#data>).
- FAO, IFAD, UNICEF, WFP, and WHO. 2020. *The State of Food Security and Nutrition in the World 2020*. Rome: FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO.
- Farias, D. P., F. F. Araújo, I. A. Neri-Numa, F. L. Dias-Audibert, J. Delafiori, R. R. Catharino, and G. M. Pastore. 2021. Effect of in Vitro Digestion on the Bioaccessibility and Bioactivity of Phenolic Compounds in Fractions of *Eugenia Pyriformis* Fruit. *Food Research International* 150(September). doi: 10.1016/j.foodres.2021.110767.
- Fitri, A., M. Andriani, A. Sudarman, T. Toharmat, L. Yonekurac, H. Tamura, and N. Ramli. 2016. Screening of Antioxidant Activities and Their Bioavailability of Tropical Fruit Byproducts from Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 8(6):96–100.

- Fonteles, T. V., E. G. Alves Filho, M. K. A. Barroso, M. F. D. Linhares, M. C. Rabelo, L. M. A. Silva, E. S. Brito, N. J. Wurlitzer, E. P. R. Pereira, B. M. Ferreira, A. S. Sant'Ana, and S. Rodrigues. 2021. Protective Effect of Inulin on Thermally Treated Acerola Juice: In Vitro Bioaccessibility of Bioactive Compounds. *Food Bioscience* 41(June 2020). doi: 10.1016/j.fbio.2021.101018.
- Goulas, V., and A. Hadjisolomou. 2019. Dynamic Changes in Targeted Phenolic Compounds and Antioxidant Potency of Carob Fruit (*Ceratonia Siliqua* L.) Products during in Vitro Digestion. *LWT - Food Science and Technology* 101(November 2018):269–75. doi: 10.1016/j.lwt.2018.11.003.
- Guergoletto, K. B., A. Costabile, G. Flores, S. Garcia, and G. R. Gibson. 2016. In Vitro Fermentation of Juçara Pulp (*Euterpe Edulis*) by Human Colonic Microbiota. *Food Chemistry* 196:251–58. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.048.
- Guerriero, G., R. Berni, J. A. Muñoz-Sanchez, F. Apone, E. M. Abdel-Salam, A. A. Qahtan, A. A. Alatar, C. Cantini, G. Cai, J. F. Hausman, K. S. Siddiqui, S. M. T. Hernández-Sotomayor, and M. Faisal. 2018. Production of Plant Secondary Metabolites: Examples, Tips and Suggestions for Biotechnologists. *Genes* 9(6). doi: 10.3390/genes9060309.
- He, Z., Y. Tao, M. Zeng, S. Zhang, G. Tao, F. Qin, and J. Chen. 2016. High Pressure Homogenization Processing, Thermal Treatment and Milk Matrix Affect in Vitro Bioaccessibility of Phenolics in Apple, Grape and Orange Juice to Different Extents. *Food Chemistry* 200:107–16. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.01.045.
- Hernández-Maldonado, L. M., F. J. Blancas-Benítez, V. M. Zamora-Gasga, A. P. Cárdenas-Castro, J. Tovar, and S. G. Sáyago-Ayerdi. 2019. In Vitro Gastrointestinal Digestion and Colonic Fermentation of High Dietary Fiber and Antioxidant-Rich Mango (*Mangifera Indica* l.) 'Ataulfo'-Based Fruit Bars. *Nutrients* 11(7):1–18. doi: 10.3390/nu11071564.
- Herrera-Cazares, L. A., F. Hernández-Navarro, A. K. Ramírez-Jiménez, R. Campos-Vega, M. L. L. Reyes-Vega, G. Loarca-Piña, E. Morales-Sánchez, A. Wall-Medrano, and M. Gaytán-Martínez. 2017. Mango-Bagasse Functional-Confectionery: Vehicle for Enhancing Bioaccessibility and Permeability of Phenolic Compounds. *Food and Function* 8(11):3906–16. doi: 10.1039/c7fo00873b.
- Inada, K. O. P., T. B. R. Silva, L. A. Lobo, R. M. C. P. Domingues, D. Perrone, and M.

- Monteiro. 2020. Bioaccessibility of Phenolic Compounds of Jaboticaba (Plinia Jaboticaba) Peel and Seed after Simulated Gastrointestinal Digestion and Gut Microbiota Fermentation. *Journal of Functional Foods* 67(November 2019):103851. doi: 10.1016/j.jff.2020.103851.
- Ismail, B. B., M. Guo, Y. Pu, O. Çavuş, K. A. Ayub, R. B. Watharkar, T. Ding, J. Chen, and D. Liu. 2021. “Investigating the Effect of in Vitro Gastrointestinal Digestion on the Stability, Bioaccessibility, and Biological Activities of Baobab (Adansonia Digitata) Fruit Polyphenolics..” *Lwt* 145(October 2020):111348. doi: 10.1016/j.lwt.2021.111348.
- Juncal-Guzmán, D. D., L. M. Hernández-Maldonado, J. A. Sánchez-Burgos, G. A. González-Aguilar, V. M. Ruiz-Valdiviezo, J. Tovar, and S. G. Sáyago-Ayerdi. 2021. In Vitro Gastrointestinal Digestion and Colonic Fermentation of Phenolic Compounds in UV-C Irradiated Pineapple (Ananas Comosus) Snack-Bars. *LWT - Food Science and Technology* 138(110636). doi: 10.1016/j.lwt.2020.110636.
- Karaś, M., A. Jakubczyk, U. Szymanowska, U. Złotek, and E. Zielińska. 2017. Digestion and Bioavailability of Bioactive Phytochemicals. *International Journal of Food Science and Technology* 52(2):291–305. doi: 10.1111/ijfs.13323.
- de la Rosa, L. A., J. O. Moreno-Escamilla, J. Rodrigo-García, and E. Alvarez-Parrilla. 2019. Phenolic Compounds. In: *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*, edited by E. M. Yahia. Elsevier Inc. doi: 10.1016/C2016-0-04653-3.
- Lafond, M., B. Bouza, S. Eyrichine, F. Rouffineau, L. Saulnier, T. Giardina, E. Bonnin, and A. Preynat. 2015. In Vitro Gastrointestinal Digestion Study of Two Wheat Cultivars and Evaluation of Xylanase Supplementation. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 6(5):11–14. doi: 10.1186/s40104-015-0002-7.
- Leal, A. R., L. S. Oliveira, J. N. Costa, C. A. N. Alves, P. Mata, and P. H. Machado de Sousa. 2022. In Vitro Bioaccessibility of Antioxidant Compounds from Structured Fruits Developed with Gellan Gum and Agar. *Revista Ciência Agronômica* 53:1–10. doi: 10.5935/1806-6690.20220005.
- Mashitoo, F. M., S. A. Akinola, V. E. Manhevi, C. Garcia, F. Remize, R. M. Slabbert, and D. Sivakumar. 2021. Influence of Fermentation of Pasteurised Papaya Puree with Different Lactic Acid Bacterial Strains on Quality and Bioaccessibility of

- Phenolic Compounds during in Vitro Digestion. *Foods* 10(5). doi: 10.3390/foods10050962.
- Melo, P. S., A. P. Massarioli, J. G. Lazarini, J. C. Soares, M. Franchin, P. L. Rosalen, and S. M. Alencar. 2020. Simulated Gastrointestinal Digestion of Brazilian Açai Seeds Affects the Content of Flavan-3-Ol Derivatives, and Their Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities. *Heliyon* 6(10). doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05214.
- Mennah-Govela, Y. A., and Gail M. B. 2017. Fresh-Squeezed Orange Juice Properties Before and During In Vitro Digestion as Influenced by Orange Variety and Processing Method. *Journal of Food Science* 82(10):2438–47. doi: 10.1111/1750-3841.13842.
- Mihaylova, D., I. D., M. Stoyanova, N. Petkova, M. Terzyiska, and A. Lante. 2021. Impact of In Vitro Gastrointestinal Digestion on the Bioaccessibility of Phytochemical Compounds from Eight Fruit Juices. *Molecules (Basel, Switzerland)* 26(4). doi: 10.3390/molecules26041187.
- Minekus, M. 2015. “The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM).” P. 338 in *Impact of Food Bioactives on Health*, edited by K. Verhoeckx, P. Cotter, I. López-Expósito, C. Kleiveland, T. Lea, A. Mackie, T. Requena, D. Swiatecka, and H. Wichers. Springer Publisher.
- Minekus, M., M. Alming, P. Alvito, S. Ballance, T. Bohn, C. Bourlieu, F. Carrière, R. Boutrou, M. Corredig, D. Dupont, C. Dufour, L. Egger, M. Golding, S. Karakaya, B. Kirkhus, S. Le Feunteun, U. Lesmes, A. MacIerzanka, A. MacKie, S. Marze, D. J. McClements, O. Ménard, I. Recio, C. N. Santos, R. P. Singh, G. E. Vegarud, M. S. J. Wickham, W. Weitschies, and A. Brodkorb. 2014. A Standardised Static in Vitro Digestion Method Suitable for Food-an International Consensus. *Food and Function* 5(6):1113–24. doi: 10.1039/c3fo60702j.
- Mulet-Cabero, A. I., L. Egger, R. Portmann, O. Ménard, S. Marze, M. Minekus, S. L. Feunteun, A. Sarkar, M. M. L. Grundy, F. Carrière, M. Golding, D. Dupont, I. Recio, A. Brodkorb, and A. Mackie. 2020. A Standardised Semi-Dynamic: In Vitro Digestion Method Suitable for Food-an International Consensus. *Food and Function* 11(2):1702–20. doi: 10.1039/c9fo01293a.
- Mustafa, G., R. Arif, A. Atta, S. Sharif, and A. Jamil. 2017. Contents List Available at RAZI Publishing Bioactive Compounds from Medicinal Plants and Their

- Importance in Drug Discovery in Pakistan. *Matrix Science Pharma (MSP)* 1(1):17–26.
- Neveu, V., J. Perez-Jiménez, F. Vos, V. Crespy, L. du Chaffaut, L. Mennen, C. Knox, R. Eisner, J. Cruz, D. Wishart, and A. Scalbert. 2010. Phenol-Explorer: An Online Comprehensive Database on Polyphenol Contents in Foods. *Database : The Journal of Biological Databases and Curation* 2010:1–9. doi: 10.1093/database/bap024.
- Nunzio, M. D., Ester B., A. Taccari, M. D. Rosa, and A. Bordoni. 2020. Impact of Processing on the Nutritional and Functional Value of Mandarin Juice. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 100(12):4558–64. doi: 10.1002/jsfa.10514.
- Ordoñez-Díaz, J. Luis, A. Moreno-Ortega, F. J. Roldán-Guerra, V. Ortíz-Somovilla, J. M. Moreno-Rojas, and G. Pereira-Caro. 2020. In Vitro Gastrointestinal Digestion and Colonic Catabolism of Mango (*Mangifera Indica* L.) Pulp Polyphenols. *Foods* 9(12):1836. doi: 10.3390/foods9121836.
- Pereira-Freire, J. A., G. L. S. Oliveira, L. K. F. Lima, C. L. S. Ramos, S. R. Arcanjo-Medeiros, A. C. S. Lima, S. A. Teixeira, G. A. L. Oliveira, N. M. F. Nunes, V. R. Amorim, L. S. Lopes, L. A. Rolim, J. S. Costa-Júnior, and P. M. P. Ferreira. 2018. In Vitro and Ex Vivo Chemopreventive Action of *Mauritia Flexuosa* Products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018. doi: 10.1155/2018/2051279.
- Porto-Luz, R., G. Lima, A. K. O. Soares, B. Silva, R. Fett, M. A. M. Araújo, and R. S. R. Moreira-Araújo. 2020. In Vitro Bioaccessibility and Identification of Antioxidant Compounds in Clarified Cashew Apple Juice ‘Cajuína.’ *Brazilian Journal of Development* 6(1):4321–35. doi: 10.34117/bjdv6n1-308.
- Quan, W., Y. Tao, M. Lu, B. Yuan, J. Chen, M. Zeng, F. Qin, F. Guo, and Z. He. 2018. Stability of the Phenolic Compounds and Antioxidant Capacity of Five Fruit (Apple, Orange, Grape, Pomelo and Kiwi) Juices during in Vitro-Simulated Gastrointestinal Digestion. *International Journal of Food Science and Technology* 53(5):1131–39. doi: 10.1111/ijfs.13682.
- Quan, Wei, Yadan Tao, Xuejiao Qie, Maomao Zeng, Fang Qin, Jie Chen, and Zhiyong He. 2020. “Effects of High-Pressure Homogenization, Thermal Processing, and Milk Matrix on the in Vitro Bioaccessibility of Phenolic Compounds in Pomelo and Kiwi Juices.” *Journal of Functional Foods* 64(October 2019):103633. doi:

- 10.1016/j.jff.2019.103633.
- Ribas-Agustí, A., O. Martín-Belloso, R. Soliva-Fortuny, and P. Elez-Martínez. 2018. Food Processing Strategies to Enhance Phenolic Compounds Bioaccessibility and Bioavailability in Plant-Based Foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 58(15):2531–48. doi: 10.1080/10408398.2017.1331200.
- Schulz, M., F. C. Biluca, L. V. Gonzaga, G. S. C. Borges, L. Vitali, G. A. Micke, J. S. Gois, T. S. Almeida, D. L. G. Borges, P. R. M. Miller, A. C. O. Costa, and R. Fett. 2017. Bioaccessibility of Bioactive Compounds and Antioxidant Potential of Juçara Fruits (*Euterpe Edulis Martius*) Subjected to in Vitro Gastrointestinal Digestion. *Food Chemistry* 228:447–54. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.02.038.
- Sensoy, I. 2021. Current Research in Food Science A Review on the Food Digestion in the Digestive Tract and the Used in Vitro Models. *Current Research in Food Science* 4(February):308–19. doi: 10.1016/j.crf.2021.04.004.
- Septembre-Malaterre, A., F. Remize, and P. Poucheret. 2018. Fruits and Vegetables, as a Source of Nutritional Compounds and Phytochemicals: Changes in Bioactive Compounds during Lactic Fermentation. *Food Research International* 104(April 2017):86–99. doi: 10.1016/j.foodres.2017.09.031.
- Silva-Espinoza, M. A., E. García-Martínez, and N. Martínez-Navarrete. 2021. Protective Capacity of Gum Arabic, Maltodextrin, Different Starches, and Fibers on the Bioactive Compounds and Antioxidant Activity of an Orange Puree (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck) against Freeze-Drying and in Vitro Digestion. *Food Chemistry* 357(March):129724. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129724.
- Silva, C. P., G. R. Sampaio, R. A. M. S. Freitas, and E. A. F. S. Torres. 2018. Polyphenols from Guaraná after in Vitro Digestion: Evaluation of Bioaccessibility and Inhibition of Activity of Carbohydrate-Hydrolyzing Enzymes. *Food Chemistry* 267(February 2017):405–9. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.08.078.
- Souza, M., A. Mesquita, P. S. G. B. T. Silva, and A. C. M. I. Maciel. 2021. New Functional Non-Dairy Mixed Tropical Fruit Juice Microencapsulated by Spray Drying: Physicochemical Characterization, Bioaccessibility, Genetic Identification and Stability. *LWT - Food Science and Technology* 152(112271). doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112271>.
- Stinco, C. M., E. Sentandreu, P. Mapelli-Brahm, J. L. Navarro, I. M. Vicario, and A. J.

- Meléndez-Martínez. 2020. Influence of High Pressure Homogenization and Pasteurization on the in Vitro Bioaccessibility of Carotenoids and Flavonoids in Orange Juice. *Food Chemistry* 331(June):127259. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127259.
- Sun, Y., W. Tao, H. Huang, X. Ye, and P. Sun. 2019. Flavonoids, Phenolic Acids, Carotenoids and Antioxidant Activity of Fresh Eating Citrus Fruits, Using the Coupled in Vitro Digestion and Human Intestinal HepG2 Cells Model. *Food Chemistry* 279(June 2018):321–27. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.12.019.
- Thakur, N., P. Raigond, Y. Singh, T. Mishra, B. Singh, M. K. Lal, and S. Dutt. 2020. Recent Updates on Bioaccessibility of Phytonutrients. *Trends in Food Science and Technology* 97(January):366–80. doi: 10.1016/j.tifs.2020.01.019.
- Velderrain-Rodríguez, G., A. Quirós-Sauceda, G. Mercadod-Mercadod, J. F. Ayala-Zavala, H. Astiazarán-García, R. M. Rodbles-Sánchez, A. Wall-Medranod, S. Sayagod-Ayerdi, and G. A. Godnzález-Aguilar. 2016. Effect of Dietary Fiber on the Bioaccessibility of Phenolic Compounds of Mango, Papaya and Pineapple Fruits by an in Vitro Digestion Model. *Food Science and Technology* 36(2):188–94. doi: 10.1590/1678-457X.6729.
- Verwei, M., M. Minekus, E. Zeijdner, R. Schilderink, and R. Havenaar. 2016. Evaluation of Two Dynamic in Vitro Models Simulating Fasted and Fed State Conditions in the Upper Gastrointestinal Tract (TIM-1 and Tiny-TIM) for Investigating the Bioaccessibility of Pharmaceutical Compounds from Oral Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutics* 498(1–2):178–86. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.11.048.
- Vinholes, J., S. F. Reis, G. Lemos, R. L. Barbieri, V. Freitas, R. C. Franzon, and M. Vizzotto. 2018. Effect of: In Vitro Digestion on the Functional Properties of Psidium Cattleianum Sabine (Aracá), Butia Odorata (Barb. Rodr.) Noblick (Butiá) and Eugenia Uniflora L. (Pitanga) Fruit Extracts. *Food and Function* 9(12):6380–90. doi: 10.1039/c8fo01329b.
- Wongs-Aree, C., and S. Noichinda. 2014. *Postharvest Physiology and Quality Maintenance of Tropical Fruits*. In: *Postharvest Handling: A system approach* (pp.275-312). Edition: third edition. Academic Press, Elsevier Inc. Vol. d. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-408137-6.00010-7

- Xie, X., C. Chen, and X. Fu. 2021. Study on the Bioaccessibility of Phenolic Compounds and Bioactivities of Passion Fruit Juices from Different Regions in Vitro Digestion. *Journal of Food Processing and Preservation* 45(1). doi: 10.1111/jfpp.15056.
- Zheng, G., J. Deng, L. Wen, L. You, Z. Zhao, and L. Zhou. 2018. Release of Phenolic Compounds and Antioxidant Capacity of Chinese Hawthorn ‘Crataegus Pinnatifida’ during in Vitro Digestion. *Journal of Functional Foods* 40(October 2017):76–85. doi: 10.1016/j.jff.2017.10.039.
- Zuñiga, B. S., M. J. Abraham, D. Avila, A. Wall, J. F. Ayala, Z. Javier, H. Paredes, N. J. Salazar, M. A. Villegas, O. Gustavo, and A. G. Aguilar. 2021. Avocado Paste from Industrial Byproducts as an Unconventional Source of Bioactive Compounds : Characterization, in Vitro Digestion and in Silico Interactions of Its Main Phenolics with Cholesterol. *Journal of Food Measurement and Characterization* (0123456789). doi: 10.1007/s11694-021-01117-z.

CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo contribuiu para o conhecimento do efeito da adaptação do plantio e da aplicação de diferentes métodos de extração de substâncias bioativas de frutos da *Eugenia stipitata* sobre suas características físico-químicas, capacidade antioxidante, perfil fitoquímico, bioacessibilidade de fenólicos e potencial antitumoral. A crescente valorização de frutas tropicais como fontes de compostos bioativos reitera a importância de estudos que avaliem sua bioacessibilidade e potencial funcional. A utilização de métodos de digestão *in vitro* padronizados, a exemplo do INFOGEST 2.0, além de permitir a replicação do método e comparação dos resultados entre os diferentes grupos de pesquisa, destaca-se como alternativa viável e fisiologicamente representativa comparada com métodos *in vivo*. Evidenciou-se que as variações regionais, influenciadas pelos fatores edafoclimáticos, impactaram significativamente o perfil fitoquímico, sendo o araçá-boi nativo superior em compostos fenólicos totais, carotenoides e atividade antioxidante, enquanto o fruto de origem adaptada apresentou maior diversidade de metabólitos. Além disso, nos ensaios celulares, apesar de os extratos etanólicos dos frutos terem apresentado atividade citotóxica sobre todas as células de câncer humano estudadas (próstata e colorretal), as frações bioacessíveis de ambos os frutos só reduziram a viabilidade celular em células de câncer de próstata DU-145 após 48h de tratamento. Por fim, apesar das diferenças inicialmente observadas para atividade antioxidante e perfil quali-quantitativo de compostos bioativos, as amostras de digesta, comparativamente mais abundantes em catequina, ainda se destacaram ao promoverem maior aumento relativo da apoptose e parada do ciclo celular em G₂/M em células DU-145, sugerindo potencial antitumoral otimizado após digestão simulada para ambos os frutos.

Tomando como base esses achados, propõe-se, como perspectivas futuras, a continuidade de pesquisas que avaliem: i) o efeito da absorção intestinal (captação e transporte celular) dos compostos fenólicos majoritários nos frutos araçá-boi; ii) o metabolismo de primeira passagem desses bioativos bioacessíveis provenientes da digestão *in vitro* do fruto; e iii) mecanismos moleculares envolvidos na atividade antitumoral dos fenólicos majoritários biodisponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta-Vega, L., Moreno, D. A., & Álvarez, L. N. C. (2024). Arazá: *Eugenia stipitata* Mac Vaught as a Potential Functional Food. *Foods*, 13(15), 2310. <https://doi.org/10.3390/foods13152310>
- Almeida, A. F., & Santos, C. C. A. do A. (2020). Frutos Amazônicos: Biotecnologia e Sustentabilidade. In *EDUFT* (Vol. 1, Issue 24, pp. Lv24–Lv24). <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/editora/article/view/9233>
- Alminger, M., Aura, A. M., Bohn, T., Dufour, C., El, S. N., Gomes, A., Karakaya, S., Martínez-Cuesta, M. C., McDougall, G. J., Requena, T., & Santos, C. N. (2014). In vitro models for studying secondary plant metabolite digestion and bioaccessibility. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 413–436. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12081>
- Alves, E. A., & Guimarães, A. C. R. (2010). Cultivo celular. In *Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde - Volume 2* (p. 252). http://www.epsjv.fiocruz.br/upload/d/capitulo_5_vol2.pdf
- Avila-Sosa, R., Montero-Rodríguez, A. F., Aguilar-Alonso, P., Vera-López, O., Lazcano-Hernández, M., Morales-Medina, J. C., & Navarro-Cruz, A. R. (2019). Antioxidant Properties of Amazonian Fruits: A Mini Review of in Vivo and in Vitro Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8204129>
- Azzouz, L. L., & Sharma, S. (2021). Physiology, Large Intestine. In *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>
- Baldini, T. F., Neri-Numa, I. A., Do Sacramento, C. K., Schmiele, M., Bolini, H. M. A., Pastore, G. M., & Bicas, J. L. (2017). Elaboration and Characterization of Apple Nectars Supplemented with Araçá-boi (*Eugenia stipitata* Mac Vaught—Myrtaceae). *Beverages*, 3(4), 59. <https://doi.org/10.3390/beverages3040059>
- Becker, M.M., Catanante, G., Marmol, I., Rodríguez-Yoldi, M.J., Mishra, R.K, Barbosa, S., Nunez, O., Nunes, G.S. & Marty, J.L. (2020). Phenolic Composition, Antioxidant Capacity and Antiproliferative Activity of Ten Exotic Amazonian fruit. *Journal of Food Science & Technology*, 5(2), 49-65. <https://doi.org/10.25177/JFST.5.2.RA.10617>

- Borsoi, F. T., da Silva, G. B., Manica, D., Bagatini, M. D., Pastore, G. M., & Arruda, H. S. (2024). Extract of Araçá-Boi and Its Major Phenolic Compound, Trans-Cinnamic Acid, Reduce Viability and Inhibit Migration of Human Metastatic Melanoma Cells. *Nutrients*, *16*(17), 2929. <https://doi.org/10.3390/nu16172929>
- Brasil. (2014). *Guia alimentar para a população Brasileira* (2ª edição). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf
- Brasil. (2016). *Espécies Nativas da Flora Brasileira de Valor Econômico Atual ou Potencial Plantas para o Futuro - Região Centro-Oeste* (R. F. Vieira, J. Camillo, & L. Coradin, Eds.). Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade.
- Brasil. (2024). Portaria SPA/MAPA nº 5, de 20 de fevereiro de 2024. In *Secretaria de Política Agrícola (SPA). Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA)*.
- Brodkorb, A., Egger, L., Alminger, M., Alvito, P., Assunção, R., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu-Lacanal, C., Boutrou, R., Carrière, F., Clemente, A., Corredig, M., Dupont, D., Dufour, C., Edwards, C., Golding, M., Karakaya, S., Kirkhus, B., Le Feunteun, S., ... Recio, I. (2019). INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nature Protocols*, *14*(4), 991–1014. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1>
- Cardoso, C., Afonso, C., Lourenço, H., Costa, S., & Nunes, M. L. (2015). Bioaccessibility assessment methodologies and their consequences for the risk-benefit evaluation of food. *Trends in Food Science and Technology*, *41*(1), 5–23. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.08.008>
- CDC. (2021). *Colorectal (Colon) Cancer*. Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/>
- CDC. (2025, January 29). *Prostate Cancer*. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/>
- Cosme, P., Rodríguez, A. B., Espino, J., & Garrido, M. (2020). Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. *Antioxidants*, *9*(12), 1–20. <https://doi.org/10.3390/antiox9121263>

- Cuéllar Álvarez, L. N., García-Chacón, J. M., Heredia, F. J., & González-Miret, M. L. (2025). Bioactive and agroindustrial potential of Amazonian fruit species: a review. *Cogent Food & Agriculture*, 11(1). <https://doi.org/10.1080/23311932.2025.2451062>
- De Souza, V. R., Brum, M. C. M., Guimarães, I. D. S., De Freitas Dos Santos, P., Do Amaral, T. O., Abreu, J. P., Passos, T., Freitas-Silva, O., Gimba, E. R. P., & Teodoro, A. J. (2019). Amazon fruits inhibit growth and promote pro-apoptotic effects on human ovarian carcinoma cell lines. *Biomolecules*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/biom9110707>
- Engle, M. J., Goetz, G. S., & Alpers, D. H. (1998). Caco-2 cells express a combination of colonocyte and enterocyte phenotypes. *Journal of Cellular Physiology*, 174(3), 362–369. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199803\)174:3<362::AID-JCP10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199803)174:3<362::AID-JCP10>3.0.CO;2-B)
- European Cooperation in Science & Technology. (2025). *FA1005 - Improving health properties of food by sharing our knowledge on the digestive process (INFOGEST)*.
- Falcão, A. M., Galvão, R. M. S., Clement, C. R., Ferreira, S. A. N., & Sampaio, S. G. (2000). Fenologia e produtividade do araçá-boi (*Eugenia stipitata*, Myrtaceae) na Amazônia Central. *Acta Amazônica*, 30(1), 9–21.
- FAO. (2020). Fruit and vegetables – your dietary essentials. In *Fruit and vegetables – your dietary essentials*. FAO. <https://doi.org/10.4060/cb2395en>
- Fernandes de Araújo, F., Farias, D. P., Neri-Numa, I. A., Dias-Audibert, F. L., Delafiori, J., Souza, F. G., Catharino, R. R., Sacramento, C. K., & Pastore, G. M. (2021). Chemical characterization of *Eugenia stipitata*: A native fruit from the Amazon rich in nutrients and source of bioactive compounds. *Food Research International*, 139, 109904. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109904>
- Fernández-Trujillo, J. P., Hernández, M. S., Carrillo, M., & Barrera, J. (2011). Araçá (*Eugenia stipitata* McVaugh). In E. M. Yahia (Ed.), *Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits - Volume 2; Açaí to citrus*. Woodhead Publishing Limited. <https://doi.org/10.1533/9780857092762.98>
- Fidelis, M., do Carmo, M. A. V., da Cruz, T. M., Azevedo, L., Myoda, T., Miranda Furtado, M., Boscacci Marques, M., Sant’Ana, A. S., Inês Genovese, M., Young Oh, W., Wen, M., Shahidi, F., Zhang, L., Franchin, M., de Alencar, S. M., Luiz Rosalen,

- P., & Granato, D. (2020). Camu-camu seed (*Myrciaria dubia*) – From side stream to an antioxidant, antihyperglycemic, antiproliferative, antimicrobial, antihemolytic, anti-inflammatory, and antihypertensive ingredient. *Food Chemistry*, *310*, 125909. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125909>
- Fitri, A., Andriani, M., Sudarman, A., Toharmat, T., Yonekurac, L., Tamura, H., & Ramli, N. (2016). Screening of antioxidant activities and their bioavailability of tropical fruit byproducts from Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *8*(6), 96–100.
- Franklin, B., & Nascimento, F. das C. A. do. (2020). Plantas para o futuro: compilação de dados de composição nutricional do araçá-boi, buriti, cupuaçu, murici e pupunha. *Brazilian Journal of Development*, *6*(3), 10174–10189. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n3-046>
- Garzón, G. A., Narváez-Cuenca, C. E., Kopec, R. E., Barry, A. M., Riedl, K. M., & Schwartz, S. J. (2012). Determination of carotenoids, total phenolic content, and antioxidant activity of Arazá (*Eugenia stipitata* McVaugh), an amazonian fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *60*(18), 4709–4717. <https://doi.org/10.1021/jf205347f>
- Gillet, J.-P., Varma, S., & Gottesman, M. M. (2013). The Clinical Relevance of Cancer Cell Lines. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *105*(7), 452–458. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt007>
- Guerriero, G., Berni, R., Muñoz-Sanchez, J. A., Apone, F., Abdel-Salam, E. M., Qahtan, A. A., Alatar, A. A., Cantini, C., Cai, G., Hausman, J. F., Siddiqui, K. S., Hernández-Sotomayor, S. M. T., & Faisal, M. (2018). Production of plant secondary metabolites: Examples, tips and suggestions for biotechnologists. *Genes*, *9*(6). <https://doi.org/10.3390/genes9060309>
- Harvard Medical School. (2023, July 20). *Diseases & Conditions - They found colon polyps: now that?* Harvard Health Publishing. <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/they-found-colon-polyps-now-what>
- IARC. (2020). *World cancer report: cancer research for cancer prevention* (C. P. Wild, E. Weiderpass, & B. W. Stewart, Eds.). International Agency for Research on Cancer.

- IARC. (2025, April 24). *Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer; Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.who.int/today>
- INCA. (2020). *Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global - um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.
- INCA. (2021). *Detecção Precoce do Câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer* (Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Ed.). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.
- INCA. (2022a). *Câncer de intestino*. Ministério Da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. <https://www.inca.gov.br>
- INCA. (2022b). *Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
- INCA. (2023, August 16). *Câncer de próstata*. Instituto Nacional de Câncer - INCA. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>
- INCA. (2025, April 8). *Tabagismo*. Instituto Nacional de Câncer - INCA. <https://www.gov.br/inca/pt-br>
- Karaś, M., Jakubczyk, A., Szymanowska, U., Złotek, U., & Zielińska, E. (2017). Digestion and bioavailability of bioactive phytochemicals. *International Journal of Food Science and Technology*, 52(2), 291–305. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13323>
- Lea, T. (2015). Caco-2 Cell Line. In *The Impact of Food Bioactives on Health* (pp. 103–111). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16104-4_10
- Lima, L.S., Ribeiro, M., Cardozo, L.F.M.F., Moreira, N.X., Teodoro, A.J., Stenvinkel, P. & Mafra, D. (2024). Amazonian Fruits for Treatment of Non-Communicable Diseases. *Curr Nutr Rep*, 13, 611–638. <https://doi.org.ez39.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s13668-024-00553-9>
- Lin, S.-C., Yu-Lee, L.-Y., & Lin, S.-H. (2018). Osteoblastic Factors in Prostate Cancer Bone Metastasis. *Current Osteoporosis Reports*, 16(6), 642–647. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0480-6>

- Liu, Y., & Feng, N. (2015). Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional Chinese medicine (TCM). *Advances in Colloid and Interface Science*, 221, 60–76. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.04.006>
- Martínez-Maqueda, D., Miralles, B., & Recio, I. (2015). HT29 Cell Line. In *The Impact of Food Bioactives on Health* (pp. 113–124). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16104-4_11
- Minekus, M., Alming, M., Alvito, P., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu, C., Carrière, F., Boutrou, R., Corredig, M., Dupont, D., Dufour, C., Egger, L., Golding, M., Karakaya, S., Kirkhus, B., Le Feunteun, S., Lesmes, U., MacIerzanka, A., MacKie, A., ... Brodkorb, A. (2014). A standardised static in vitro digestion method suitable for food—an international consensus. *Food and Function*, 5(6), 1113–1124. <https://doi.org/10.1039/c3fo60702j>
- Mouhid, L., Corzo-Martínez, M., Torres, C., Vázquez, L., Reglero, G., Fornari, T., & Ramírez De Molina, A. (2017). Improving In Vivo Efficacy of Bioactive Molecules: An Overview of Potentially Antitumor Phytochemicals and Currently Available Lipid-Based Delivery Systems. *Journal of Oncology*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7351976>
- Nações Unidas Brasil. (2025). *Objetivos de Desenvolvimento Sustentável*. Nações Unidas Brasil. <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>
- National Cancer Institute. (2025, May 22). *What Is Cancer?* NCI. <https://www.cancer.gov/>
- Neri-Numa, I. A., Carvalho-Silva, L. B., Morales, J. P., Malta, L. G., Muramoto, M. T., Ferreira, J. E. M., de Carvalho, J. E., Ruiz, A. L. T. G., Maróstica Junior, M. R., & Pastore, G. M. (2013). Evaluation of the antioxidant, antiproliferative and antimutagenic potential of araçá-boi fruit (*Eugenia stipitata* Mc Vaugh - Myrtaceae) of the Brazilian Amazon Forest. *Food Research International*, 50(1), 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.09.032>
- Neveu, V., Perez-Jiménez, J., Vos, F., Crespy, V., du Chaffaut, L., Mennen, L., Knox, C., Eisner, R., Cruz, J., Wishart, D., & Scalbert, A. (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database : The Journal*

- of *Biological Databases and Curation*, 2010, 1–9.
<https://doi.org/10.1093/database/bap024>
- Quan, W., Tao, Y., Qie, X., Zeng, M., Qin, F., Chen, J., & He, Z. (2020). Effects of high-pressure homogenization, thermal processing, and milk matrix on the in vitro bioaccessibility of phenolic compounds in pomelo and kiwi juices. *Journal of Functional Foods*, 64(October 2019), 103633.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103633>
- Rousset, M. (1986). The human colon carcinoma cell lines HT-29 and Caco-2: Two in vitro models for the study of intestinal differentiation. *Biochimie*, 68(9), 1035–1040.
[https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(86\)80177-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(86)80177-8)
- Russell, P. J., & Kingsley, E. A. (2003). Human Prostate Cancer Cell Lines. In *Prostate Cancer Methods and Protocols* (pp. 21–40). Humana Press.
<https://doi.org/10.1385/1-59259-372-0:21>
- SBOC. (2022). *Atividade Física e Câncer: Recomendações para Prevenção e Controle*. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA; Sociedade Brasileira de Atividade Física e Saúde - SBAFS.
- Septembre-Malaterre, A., Remize, F., & Poucheret, P. (2018). Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive compounds during lactic fermentation. *Food Research International*, 104(April 2017), 86–99. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.031>
- Singh, O., & Bolla, S. R. (2023). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate*. National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540987/>
- Soares, J. C., Rosalen, P. L., Lazarini, J. G., Massarioli, A. P., da Silva, C. F., Nani, B. D., Franchin, M., & de Alencar, S. M. (2019). Comprehensive characterization of bioactive phenols from new Brazilian superfruits by LC-ESI-QTOF-MS, and their ROS and RNS scavenging effects and anti-inflammatory activity. *Food Chemistry*, 281(September 2018), 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.12.106>
- Teodoro, A. J. (2019). Bioactive compounds of food: Their role in the prevention and treatment of diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3765986>

- Thakur, N., Raigond, P., Singh, Y., Mishra, T., Singh, B., Lal, M. K., & Dutt, S. (2020). Recent updates on bioaccessibility of phytonutrients. *Trends in Food Science and Technology*, 97(January), 366–380. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.01.019>
- van Bokhoven, A., Varella-Garcia, M., Korch, C., Johannes, W. U., Smith, E. E., Miller, H. L., Nordeen, S. K., Miller, G. J., & Lucia, M. S. (2003). Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *The Prostate*, 57(3), 205–225. <https://doi.org/10.1002/pros.10290>
- World Health Organization. (2013). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)* (A. Fritz, C. Percy, A. Jack, K. Shanmugaratnam, L. Sobin, D. M. Parkin, & S. Whelan, Eds.; 3rd ed.).
- Wu, X., Gong, S., Roy-Burman, P., Lee, P., & Culig, Z. (2013). Current mouse and cell models in prostate cancer research. *Endocrine-Related Cancer*, 20(4), R155–R170. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0285>
- Xie, X., Chen, C., & Fu, X. (2021). Study on the bioaccessibility of phenolic compounds and bioactivities of passion fruit juices from different regions in vitro digestion. *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(1). <https://doi.org/10.1111/jfpp.15056>