



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO – PPGAN  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE - CCBS

THUANE PASSOS BARBOSA LIMA

**CAPACIDADE ANTIOXIDANTE, COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E  
ATIVIDADE ANTITUMORAL DE EXTRATOS DE TAPEREBÁ (*Spondias  
mombin*) E MURICI (*Byrsonima crassifolia*)**

ANTIOXIDANT CAPACITY, PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND  
ANTITUMORAL ACTIVITY OF TAPEREBÁ (*Spondias mombin*) AND MURICI  
(*Byrsonima crassifolia*) EXTRACTS

Rio de Janeiro

2024

THUANE PASSOS BARBOSA LIMA

**CAPACIDADE ANTIOXIDANTE, COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E  
ATIVIDADE ANTITUMORAL DE EXTRATOS DE TAPEREBÁ (*Spondias  
mombin*) E MURICI (*Byrsonima crassifolia*)**

ANTIOXIDANT CAPACITY, PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND  
ANTITUMORAL ACTIVITY OF TAPEREBÁ (*Spondias mombin*) AND MURICI  
(*Byrsonima crassifolia*) EXTRACTS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Orientador: Dr. Anderson Junger Teodoro

Rio de Janeiro

2024

THUANE PASSOS BARBOSA LIMA

**CAPACIDADE ANTIOXIDANTE, COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E  
ATIVIDADE ANTITUMORAL DE EXTRATOS DE TAPEREBÁ (*Spondias  
mombin*) E MURICI (*Byrsonima crassifolia*)**

ANTIOXIDANT CAPACITY, PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND  
ANTITUMORAL ACTIVITY OF TAPEREBÁ (*Spondias mombin*) AND MURICI  
(*Byrsonima crassifolia*) EXTRACTS

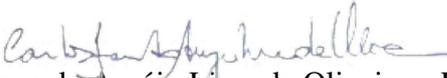
Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Alimentos  
e Nutrição (PPGAN) da Universidade  
Federal do Estado do Rio de Janeiro  
(UNIRIO), como requisito para obtenção do  
título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

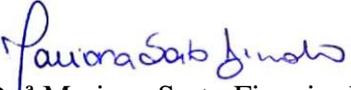
Orientador: Dr. Anderson Junger Teodoro

Aprovado em: 19/02/2024

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dr. Anderson Junger Teodoro – PPGAN/UNIRIO  
**Presidente e Orientador**

  
Prof. Dr. Carlos Fernando Araújo Lima de Oliveira – PPGAN/UNIRIO  
**Membro interno ao PPGAN**

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mariana Sarto Figueiredo – UFF  
**Membro externo ao PPGAN**

Rio de Janeiro

2024

Dedico este trabalho à minha  
mãe, por nunca ter medido  
esforços para que eu  
chegasse até aqui.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que permitiu a realização desse sonho; e toda a espiritualidade que me acompanha, me suporta e me protege.

Aos meus pais, Rosangela e Jefferson, por me apoiarem e me incentivarem a correr atrás dos meus sonhos. Amo vocês!

À minha cachorrinha Kyra Kyrida, por sempre vir correndo me cumprimentar, feliz e saltitante, quando chego do laboratório.

Aos meus primos, Matheus e Bruna, por estarem comigo desde sempre e compartilharem muitos momentos ao meu lado. Muito obrigada pelo ombro amigo!

Aos meus amigos Isabela, Felipe e Rhuan, pelas risadas e momentos inesquecíveis (temos muita história para contar), deixando a minha trajetória mais leve.

À dona Marlene, por sempre estar disposta a ajudar a mim e à minha família nos momentos difíceis. Obrigada também pelo bom humor e risadas que sempre nos proporciona.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Anderson Junger Teodoro, por me acompanhar desde a graduação e me ajudar em toda trajetória acadêmica e profissional. Obrigada por confiar no meu trabalho e espero que me ature por mais uns anos!

Aos professores Dr. Carlos Fernando Araujo-Lima e Dr. Israel Felzenszwalb, por abrirem as portas do Laboratório de Mutagênese Ambiental (LabMut/UERJ) e começarmos essa parceria que me permitiu ter os resultados que apresentarei nesta dissertação.

Aos meus amigos do LabMut, Pedro, Gabriel, Adrielli e Rô, por me acolherem como LabMuter temporária e compartilharem seus conhecimentos comigo.

À minhas amigas do Laboratório de Análise Química de Alimentos (LABAL/UFF), Carolina, Isabela, Vanessa e Michelle, pela parceria, incentivo e dedicação. Os dias de experimento sempre são mais leves quando vocês estão!

Aos meus colegas de turma Mariana, Silvana, João Paulo e Maria Eduarda, por compartilharem as disciplinas e as emoções que o mestrado nos proporciona.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado concedida.

Agradeço à Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN), pela oportunidade de realizar o mestrado em Alimentos e Nutrição.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão deste trabalho. Obrigada!

*"Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."*

- Cora Coralina

## RESUMO

O câncer de mama é uma das formas mais prevalentes de neoplasia maligna no mundo e representa uma das principais causas de morte entre pacientes do sexo feminino. No âmbito acadêmico das pesquisas em saúde, observa-se um crescente interesse pelos compostos bioativos, os quais conferem propriedades funcionais aos alimentos e apresentam potencial terapêutico. Nesse contexto, a biodiversidade da Amazônia se apresenta como um campo de estudo rico e promissor, destacando-se as frutas nativas, como o murici e o taperebá, devido aos seus notáveis valores nutricionais. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a capacidade antioxidante e composição fitoquímica das frutas amazônicas taperebá e murici, assim como investigar a atividade antitumoral dos seus extratos em células de câncer de mama. A partir desse eixo temático principal, o presente estudo gerou três produções científicas, que incluem um capítulo de livro, um artigo de revisão e um artigo original. Sendo assim, esta dissertação está seccionada em quatro capítulos com o objetivo de: (1) apresentar um breve referencial teórico acerca dos temas retratados e elucidar os assuntos abordados nos capítulos subsequentes; (2) se aprofundar na prospecção de bioativos a partir de matrizes vegetais, com foco em fitoquímicos, bem como seus efeitos de modulação metabólica e genética relacionados a propriedades terapêuticas anticancerígenas; (3) compilar dados científicos encontrados na literatura, sobre compostos nutricionais, fitoquímicos e propriedades anticancerígenas de frutas amazônicas selecionadas, que incluem murici e taperebá, destacando os principais mecanismos envolvidos; (4) avaliar a atividade antioxidante, a composição de carotenoides, o teor de compostos fenólicos e os efeitos antiproliferativos das polpas das frutas taperebá e murici. Os resultados do artigo original demonstraram uma alta atividade antioxidante (ensaios DPPH, ABTS, FRAP e ORAC) e teor elevado de fenólicos totais (ensaio Folin-Ciocalteu) em ambas as frutas, tendo o murici apresentado valores superiores. A análise por HPLC identificou 5 carotenoides em cada fruta, tendo o taperebá exibido uma concentração total mais elevada. O método UHPLC-HRMS identificou 23 compostos fenólicos, sendo 16 encontrados no extrato aquoso de murici, 18 no extrato etanólico de murici e 15 em cada um dos extratos de taperebá. O ensaio WST evidenciou que os extratos aquosos e etanólicos de ambas as frutas exerceram um impacto significativo nas células de câncer de mama, reduzindo sua viabilidade de maneira dose-dependente. Este estudo ressalta o potencial do taperebá e do murici como fontes de fitoquímicos antioxidantes e agentes antiproliferativos, com aplicações promissoras na área da saúde.

**Palavras-chave:** Antitumoral; Fruta exótica; Fruta tropical; Composto bioativo.

## ABSTRACT

Breast cancer is one of the most prevalent forms of malignancy in the world and represents one of the main causes of death among female patients. In the academic context of health research, there is a growing interest in bioactive compounds, which provide functional properties to foods and have therapeutic potential. In this context, the biodiversity of the Amazon presents itself as a rich and promising field of study, with native fruits such as murici and taperebá standing out due to their notable nutritional values. Thus, the aim of this study was to evaluate the antioxidant capacity and phytochemical composition of the Amazonian fruits taperebá and murici, as well as to investigate the antitumor activity of their extracts on breast cancer cells. Based on this main thematic axis, the present study generated three scientific productions, including a book chapter, a review article, and an original article. Therefore, this dissertation is divided into four chapters with the objective of: (1) presenting a brief theoretical framework on the topics addressed and elucidating the subjects covered in the subsequent chapters; (2) delving into the prospecting of bioactives from plant matrices, focusing on phytochemicals, as well as their effects on metabolic and genetic modulation related to anticancer therapeutic properties; (3) compiling scientific data found in the literature on nutritional compounds, phytochemicals, and anticancer properties of selected Amazonian fruits, including murici and taperebá, highlighting the main mechanisms involved; (4) evaluating the antioxidant activity, carotenoid composition, phenolic compound content, and antiproliferative effects of taperebá and murici fruit pulps. The results of the original article demonstrated high antioxidant activity (DPPH, ABTS, FRAP e ORAC assays) and elevated total phenolic content (Folin-Ciocalteu assay) in both fruits, with murici showing higher values. HPLC analysis identified 5 carotenoids in each fruit, with taperebá exhibiting a higher total concentration. The UHPLC-HRMS method identified 23 phenolic compounds, with 16 found in the aqueous extract of murici, 18 in the ethanolic extract of murici, and 15 in each of the taperebá extracts. The WST assay showed that aqueous and ethanolic extracts of both fruits significantly impacted breast cancer cells, reducing their viability in a dose-dependent manner. This study highlights the potential of taperebá and murici as sources of antioxidant phytochemicals and antiproliferative agents, with promising applications in the field of health.

**Keywords:** Antitumoral; Exotic fruit; Tropical fruit; Bioactive compound.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>11</b>
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>13</b>

### CAPÍTULO 1

#### Revisão da Literatura

<b>1. Compostos Bioativos .....</b>	<b>14</b>
1.1 Carotenoides.....	14
1.2 Compostos Fenólicos .....	16
<b>2. Frutas Nativas.....</b>	<b>17</b>
2.1 Murici .....	19
2.2 Taperebá .....	20
<b>3. Câncer de Mama .....</b>	<b>23</b>
3.1 Câncer de Mama e Compostos Bioativos.....	27
<b>5. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>28</b>

### CAPÍTULO 2

#### Food Bioactives as Natural Anticancer Therapeutic Agent

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>34</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>35</b>
<b>2. Food Bioactives with anticancer bioactivity .....</b>	<b>36</b>
<b>3. Molecular mechanisms.....</b>	<b>42</b>
3.1 Influence over cancer energy metabolism and redox imbalance .....	43
3.2 Epigenetic influence.....	44
<b>4. Safety concerns with food matrix in bioactives prospection.....</b>	<b>48</b>
<b>5. Final considerations and future perspectives.....</b>	<b>49</b>
<b>6. Reference list .....</b>	<b>50</b>

### CAPÍTULO 3

#### Implications of Bioactive Compounds in Selected Amazonian Fruits: A Focus on Anticancer Properties

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>57</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>58</b>
<b>2. Literature Search .....</b>	<b>59</b>

<b>3. Characteristics and composition of Amazonian fruits.....</b>	<b>59</b>
3.3 Murici .....	59
3.4 Taperebá .....	62
3.5 Camu-camu .....	65
3.6 Bacuri .....	67
3.7 Araçá-boi .....	70
3.8 Tucumã.....	72
3.9 Abricó.....	75
<b>4. Anticancer properties of Amazonian fruits .....</b>	<b>77</b>
4.1 Murici .....	77
4.2 Taperebá .....	79
4.3 Camu-camu .....	81
4.4 Bacuri .....	83
4.5 Araçá-boi .....	84
4.6 Tucumã.....	84
4.7 Abricó.....	85
<b>5. Critical view and future perspective.....</b>	<b>90</b>
<b>6. Conclusion .....</b>	<b>91</b>
<b>7. References.....</b>	<b>91</b>

## CAPÍTULO 4

### Antioxidant Activity, Phytochemical Composition, and Antiproliferative Capacity of Amazonian Fruits Taperebá (*Spondias mombin*) and Murici (*Byrsonima crassifolia*)

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>104</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>105</b>
<b>2. Material and Methodology .....</b>	<b>106</b>
2.1 Samples.....	106
2.1.1 Obtaining the pulps .....	107
2.1.2 Freeze-dried pulps preparation.....	107
2.1.3 Aqueous and ethanolic extracts preparation .....	107
2.2 Colorimetric analysis.....	107
2.3 Antioxidant activity and total phenolic content.....	108
2.3.1 DPPH assay.....	108
2.3.2 ABTS assay.....	108
2.3.3 Ferric Reducing Antioxidant Power Assay – FRAP .....	109
2.3.4 Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay – ORAC .....	109
2.3.5 Total phenolic content assay – TPC.....	109
2.4 Carotenoid composition by HPLC.....	109
2.5 Qualitative identification of phenolic compounds by UHPLC-HRMS .....	110
2.6 Antiproliferative activity .....	111
2.6.1 Cell culture.....	111
2.6.2 Cell viability assay .....	111
2.7 Statistical analysis .....	112

<b>3. Results and Discussion</b> .....	<b>112</b>
3.1 Colorimetric analysis.....	112
3.2 Antioxidant activity.....	113
3.3 Carotenoid composition .....	114
3.4 Total phenolic content.....	116
3.5 Qualitative identification of phenolic compounds .....	118
3.6 Antiproliferative activity .....	122
<b>4. Conclusion</b> .....	<b>127</b>
<b>5. References</b> .....	<b>128</b>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONCLUSÃO GERAL .....	137
ANEXOS .....	138

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Apesar dos avanços em pesquisas clínicas, laboratoriais e epidemiológicas nos últimos anos, a incidência de câncer de mama continua a aumentar. O câncer de mama superou o câncer de pulmão como o câncer mais comumente diagnosticado, sendo a quinta causa de mortes por câncer no mundo e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres (Lei *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021). No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminino ocupa a primeira posição mais frequente em todas as regiões (INCA, 2019).

Eventualmente, cerca de 12% das pacientes com diagnóstico de câncer de mama desenvolvem metástase ou invasão do tumor além do limite mamário, os quais estão associados a um pior prognóstico da doença (Peart, 2017). De uma forma geral, a taxa de sobrevivência em 5 anos de pacientes com câncer de mama metastático é em torno de 25%, porém essa taxa possui ampla heterogeneidade em diferentes países devido a fatores como: idade da paciente, estágio de detecção da doença e custo do tratamento (Maajani *et al.*, 2019; Sundquist; Brudin; Tejler, 2017). As principais linhas de tratamento para o câncer de mama envolvem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e/ou terapia hormonal direcionada, que acarretam vários efeitos colaterais e prejudicam a qualidade de vida das pacientes (Mutebi *et al.*, 2020; Nardin *et al.*, 2020).

Novos compostos estão despertando o interesse das comunidades científicas para atuarem como agentes antitumorais, por sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Os fitoquímicos, são considerados compostos bioativos presentes em vegetais que têm demonstrado efeitos positivos como potenciais agentes terapêuticos e preventivos em diversos ensaios *in vitro* e *in vivo*, sugerindo uma modulação nas vias de sinalização envolvidas na proliferação celular e apoptose de células mutadas, assim como na melhora do sistema imunológico do paciente (Kotecha; Takami; Espinoza, 2016; Mouhid *et al.*, 2017). Nesse contexto, as frutas nativas da Região Amazônica destacam-se pela sua capacidade antioxidante atribuída ao seu alto teor de compostos bioativos, impulsionando o interesse nesse campo de estudo (Avila-Sosa *et al.*, 2019).

Muitas espécies de plantas nativas do bioma da Amazônia brasileira produzem frutas com características sensoriais marcantes e com alto valor nutricional, como o murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth) e o taperebá (*Spondias mombin* L.). Estas frutas vêm ganhando destaque em pesquisas sobre avaliação da sua composição,

especialmente em relação à sua alta atividade antioxidante (Mariutti; Rodrigues; Mercadante, 2013; Rufino et al., 2011). Somado a isso, estudo experimental *in vitro* já revelou resultados promissores sobre o efeito dos extratos das frutas murici e taperebá na redução da viabilidade de células de câncer de ovário (De Souza *et al.*, 2019). Entretanto, estudos avaliando o seu potencial antiproliferativo em células de câncer de mama ainda são ausentes. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a capacidade antioxidante e composição fitoquímica das frutas amazônicas taperebá e murici, assim como investigar a atividade antitumoral dos seus extratos em células de câncer de mama.

A partir deste eixo temático principal, o presente estudo gerou 3 produções científicas, que incluem um capítulo de livro, um artigo de revisão e um artigo original. Para compartilhar esses produtos, este trabalho seguiu as normas de elaboração de dissertações e teses no formato de artigo científico, definido e aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) em 14 de maio de 2019. Dessa forma, esta dissertação está seccionada em 4 capítulos, sendo eles:

- **Capítulo 1:** revisão de literatura, que teve como objetivo apresentar um breve referencial teórico acerca dos temas retratados neste trabalho e elucidar os assuntos abordados nas seções subsequentes;
- **Capítulo 2:** capítulo de livro intitulado “Food Bioactives as Natural Anticancer Therapeutic Agent”, submetido para compor o livro da editora *Springer Nature* chamado “Food Bioactives and Nutraceuticals: Dietary Medicine for Human Health and Well Beings”. Teve como objetivo se aprofundar na prospecção de bioativos a partir de matrizes vegetais, com foco em fitoquímicos, bem como seus efeitos de modulação metabólica e genética relacionados a propriedades terapêuticas anticancerígenas.
- **Capítulo 3:** artigo de revisão intitulado “Implications of Bioactive Compounds in Selected Amazonian Fruits: A Focus on Anticancer Properties” submetido à revista *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, que teve como objetivo compilar dados científicos encontrados na literatura, sobre compostos nutricionais, fitoquímicos e propriedades anticancerígenas de frutas amazônicas selecionadas (murici, taperebá, camu-camu, bacuri, araçá-boi, tucumã e abricó), destacando os principais mecanismos envolvidos.

- **Capítulo 4:** Artigo original intitulado “Antioxidant Activity, Phytochemical Composition, and Antiproliferative Capacity of Amazonian Fruits Taperebá (*Spondias Mombin*) and Murici (*Byrsonima Crassifolia*)” submetido à revista *Food Bioscience*, que teve como objetivo avaliar a atividade antioxidante, a composição de carotenoides, o teor de compostos fenólicos e os efeitos antiproliferativos das polpas das frutas taperebá e murici.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVILA-SOSA, Raúl *et al.* **Antioxidant Properties of Amazonian Fruits: A Mini Review of in Vivo and in Vitro Studies.** [S. l.]: Hindawi Limited, 2019.

DE SOUZA, Vanessa Rosse *et al.* Amazon fruits inhibit growth and promote pro-apoptotic effects on human ovarian carcinoma cell lines. **Biomolecules**, [s. l.], v. 9, n. 11, 2019.

KOTECHA, Ritesh; TAKAMI, Akiyoshi; ESPINOZA, J. Luis. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: A review of the clinical evidence. **Oncotarget**, [s. l.], v. 7, n. 32, p. 52517–52529, 2016.

LEI, Shaoyuan *et al.* Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. **Cancer Communications**, [s. l.], v. 41, n. 11, p. 1183–1194, 2021.

MAAJANI, Khadije *et al.* **The Global and Regional Survival Rate of Women With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.** [S. l.]: Elsevier Inc., 2019.

MARIUTTI, Lilian R.B.; RODRIGUES, Eliseu; MERCADANTE, Adriana Z. Carotenoids from *Byrsonima crassifolia*: Identification, quantification and in vitro scavenging capacity against peroxy radicals. **Journal of Food Composition and Analysis**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 155–160, 2013.

MOUHID, Lamia *et al.* **Improving In Vivo Efficacy of Bioactive Molecules: An Overview of Potentially Antitumor Phytochemicals and Currently Available Lipid-Based Delivery Systems.** [S. l.]: Hindawi Limited, 2017.

MUTEBI, Miriam *et al.* Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. **Cancer**, [s. l.], v. 126, n. S10, p. 2365–2378, 2020.

NARDIN, Simone *et al.* **Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities.** [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2020.

PEART, Olive. Metastatic breast cancer. **Radiologic technology**, [s. l.], v. 88, n. 5, p. 519M–539M, 2017.

RUFINO, Maria S.M. *et al.* Free radical scavenging behavior of ten exotic tropical fruits extracts. **Food Research International**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 2072–2075, 2011.

SUNDQUIST, Marie; BRUDIN, Lars; TEJLER, Göran. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. **Breast**, [s. l.], v. 31, p. 46–50, 2017.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

# CAPÍTULO 1

## Revisão da Literatura

### 1. Compostos Bioativos

Os compostos bioativos são compostos essenciais e não essenciais (por exemplo, vitaminas ou polifenóis) que ocorrem na natureza, fazem parte da cadeia alimentar e podem ter efeito sobre a saúde humana (Biesalski et al., 2009).

Os compostos do sistema biológico vegetal são divididos em duas classes. A primeira classe compreende os metabólitos primários, que são substâncias químicas com finalidade de desenvolvimento e crescimento, como os carboidratos, aminoácidos, proteínas e lipídios. Enquanto a segunda classe compreende metabólitos secundários, que ajudam a planta a melhorar sua capacidade geral de sobrevivência para prosperar e resolver obstáculos locais, permitindo que ela se envolva com seu ambiente (Azmir *et al.*, 2013; Rodríguez García; Raghavan, 2022).

Existem duas classificações principais de compostos bioativos, essenciais e não essenciais. O grupo essencial inclui vitaminas e minerais, que mantêm o processo bioquímico específico no corpo. O grupo não essencial compreende os terpenos, compostos fenólicos, carotenoides, compostos nitrogenados, alcaloides e organosulfurados, que são responsáveis pela manutenção de uma saúde celular ótima e potencializam a ação de outros nutrientes essenciais (Rodríguez García; Raghavan, 2022; Verruck; Prudencio; Silveira, 2018). Os carotenoides e compostos fenólicos são compostos bioativos – também chamados de fitoquímicos – mais amplamente distribuídos disponíveis no frutas e legumes (Padayachee et al., 2017).

#### 1.1. Carotenoides

Os carotenoides são pigmentos tetra-terpenos, que exibem as cores amarela, laranja, vermelha e roxa. São os pigmentos mais amplamente distribuídos na natureza e estão presentes em bactérias fotossintéticas, algumas espécies de arqueias e fungos, algas, plantas e animais. A maioria dos carotenoides consiste em oito unidades de isoprenos com um esqueleto de 40 carbonos. Suas estruturas gerais geralmente consistem em uma cadeia de polieno com nove ligações duplas conjugadas e um grupo terminal em ambas as extremidades dessa cadeia. A cadeia de polieno é o cromóforo de absorção de luz que

proporciona aos carotenoides sua cor atraente e é o principal responsável por suas propriedades e funções especiais (Britton; Liaaen-Jensen; Pfander, 2004; Maoka, 2020; Rodriguez-Amaya, 2015).

Até o momento, mais de 700 carotenoides foram descritos. Esse número elevado se deve a modificações na estrutura básica, como ciclização, hidrogenação, desidrogenação, introdução de funções de oxigênio, migração de ligações duplas e encurtamento ou alongamento da cadeia. Na natureza, os carotenoides existem principalmente na forma mais estável trans (*all-E*), mas pequenas quantidades de isômeros cis (*Z*) já foram detectadas em alimentos. Estes últimos aumentam consideravelmente durante o processamento térmico e exposição à luz (Rodriguez-Amaya, 2015).

Os carotenoides podem ser divididos em dois grupos quimicamente diferentes um do outro devido à presença e ausência de oxigênio: carotenos e xantofilas. Os carotenos são compostos apenas de hidrogênio e carbono formando uma cadeia poli-insaturada, cíclica ou linear com a fórmula química  $C_{40}H_{56}$ . A clorofila absorve a energia da luz solar e transmite a energia possuída pela região de comprimento de onda laranja para vermelho, através dos carotenos. Alguns exemplos de carotenos são:  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno e licopeno (Maoka, 2020; Zia-Ul-Haq; Dewanjee; Riaz, 2021).

As xantofilas são derivadas de carotenos pela adição de grupos funcionais contendo oxigênio (COOH, -OH, ou =O) em uma ou ambas as extremidades, que aumentam sua propriedade solúvel em água e garantem a fórmula química geral como  $C_{40}H_{56}O_{1-4}$ . Esses compostos mostram comprimentos de onda de absorção diferentes dos carotenos e são principalmente amarelos ou verdes. Algumas xantofilas estão presentes como ésteres de ácidos graxos, glicosídeos, sulfatos e complexos proteicos. Alguns exemplos de xantofilas são: luteína,  $\beta$ -criptoxantina, zeaxantina, violaxantina e fucoxantina (Maoka, 2020; Zia-Ul-Haq; Dewanjee; Riaz, 2021).

O arranjo de ligação dupla conjugada é o principal responsável pela reatividade química dos carotenoides com radicais livres e radicais peroxil-lipídicos. Além disso, a atividade antioxidante dos carotenoides pode estar relacionada aos seus efeitos nas propriedades físicas das membranas da bicamada lipídica. Nesse sentido, os carotenos reagem eficientemente apenas com os radicais gerados no interior da membrana, enquanto as xantofilas, devido aos seus grupos hidroxila, são expostas a um ambiente

aquoso e podem sequestrar radicais livres gerados na fase aquosa (Trigo *et al.*, 2020; Widomska, 2014).

## 1.2. Compostos Fenólicos

Devido à sua diversidade estrutural, existe uma grande variedade de compostos fenólicos que ocorrem na natureza. Atualmente, são conhecidas mais de 8.000 estruturas de compostos fenólicos. A estrutura compreende um anel aromático, contendo um ou mais substituintes de hidroxila. Eles podem variar de simples moléculas fenólicas a compostos altamente polimerizados. A maioria dos compostos fenólicos ocorre naturalmente como conjugados com mono e polissacarídeos, associados a um ou mais grupos fenólicos. Além disso, eles também podem ser ligados a ésteres e ésteres metálicos (Del Rio *et al.*, 2013; Vuolo; Lima; Maróstica Junior, 2018).

Os compostos fenólicos são encontrados principalmente em frutas, legumes, verduras, chá, vinho, café e são responsáveis pelas características organolépticas dos alimentos vegetais. Os polifenóis são responsáveis pelo amargor das frutas pela sua interação com a glicoproteína salivar, além de proporcionar cor em muitas frutas e vegetais. Devido a essas características, são conhecidos por serem responsáveis pelas diferenças de sabor e cor de diferentes marcas de vinho (Alara; Abdurahman; Ukaegbu, 2021).

Entre as plantas, os compostos fenólicos são os ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, estilbenos, lignanas e cumarinas. Os ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzóico e hidroxicinâmico) e flavonoides (flavonóis, flavanonas, flavonas, isoflavonas e antocianinas) são onipresentes nas plantas e estão presentes principalmente como glicosídeos. Os ácidos hidroxibenzóicos incluem ácidos gálico, salicílico, p-hidroxibenzóico, protocatecuico, vanílico e sirínico. Por outro lado, os ácidos hidroxicinâmicos incluem os ácidos ferúlico, p-cumárico, clorogênico e sinápico. Os polifenóis também existem na forma de polímeros como as lignanas, importante para a estrutura da planta, e os taninos (taninos complexos, também conhecidos como taninos hidrolisáveis; e taninos condensados, também chamados de proantocianidinas), que estão envolvidos na defesa da planta (Luca *et al.*, 2020; Rodriguez-Amaya, 2015; Sagar *et al.*, 2018; Wiesner *et al.*, 2016).

Os flavonoides são os principais polifenóis na dieta, sendo os mais comuns a quercetina, catequina, naringenina, cianeto glicosídeo e daidzeína (Alara; Abdurahman;

Ukaegbu, 2021). Os flavonoides e outros derivados fenólicos são conhecidos por atuarem na captura e neutralização de espécies oxidantes como o radical hidroxila, o ânion superóxido ou o radical peróxido, atuando por sinergismo com outros antioxidantes, como as vitaminas C e E. Alguns flavonoides são capazes de se ligar a íons metálicos, impedindo-os de atuarem como catalisadores na produção de radicais livres. Esta atividade é o resultado de um conjunto de propriedades, como atividade quelante de ferro, atividade sequestrante de radicais livres, inibição das enzimas ciclo-oxigenase, lipoxigenase, NADPH-oxidase, xantina-oxidase e fosfolipase, e estimulação de enzimas com atividade antioxidante, como a catalase e a superóxido-dismutase. Assim, os flavonoides podem interferir nas reações de propagação e formação de radicais livres (Trueba; Sánchez, 2001; Verruck; Prudencio; Silveira, 2018).

## **2. Frutas Amazônicas**

O Brasil se estende por mais de 4.000 km de Sul a Norte, cruzando climas de temperado no Sul a equatorial e tropical no Norte e Nordeste, com regiões semiáridas e subtropicais em latitudes intermediárias. Essa diversidade de climas regionais resulta em múltiplos biomas (Sviech; Ubbink; Prata, 2022). O território brasileiro é constituído de seis biomas continentais: Amazônia, Cerrado, Caatinga, Mata atlântica, Pantanal e Pampa (Pigatto; Lopes, 2019).

A floresta amazônica apresenta uma das maiores biodiversidades do mundo e abrange uma ampla variedade de plantas alimentícias e terapêuticas. É a maior floresta intacta do mundo e o maior bioma do Brasil (representando 49,29% do território brasileiro e aproximadamente 40% do continente sul-americano), com mais de 13.000 espécies de árvores (Faria et al., 2021; IBGE, 2016). A Amazônia reflete uma rica diversidade de tanto de flora, quanto de fauna, servindo de refúgio para cerca de 20% de todas as espécies conhecidas (Araujo et al., 2021).

O Brasil é o segundo país no ranking mundial de frutas tropicais, concentrando apenas na Amazônia brasileira aproximadamente 40% das espécies frutíferas comestíveis. Essa biodiversidade extraordinária se reflete tanto na enorme variedade de frutas nativas quanto no número significativo de frutas exóticas introduzidas e bem adaptadas ao clima tropical (Sviech; Ubbink; Prata, 2022; Valli; Russo; Bolzani, 2018). Essas frutas são geralmente reconhecidas como “exóticas” porque possuem características incomuns, como forma, cor e sabor (Chang; Alasalvar; Shahidi, 2019).

O Brasil é um dos maiores produtores de frutas do mundo (Andrigueto; Nasser; Teixeira, 2006). Todos os anos, cerca de 44 milhões de toneladas de frutas são colhidas, com um valor total da exportação dessas frutas superior a US\$ 1 bilhão (Sviech; Ubbink; Prata, 2022). As frutas tropicais constituem um grupo comparativamente novo no comércio global de *commodities*, desempenhando um papel pequeno no comércio agrícola internacional e representando apenas 3% dos produtos alimentares agrícolas mundiais. No entanto, apesar dessa baixa porcentagem, essas frutas são *commodities* preciosas e seus altos valores médios de unidade de exportação as colocam como o 3º lugar no grupo de frutas mais valiosas (Cádiz-Gurrea *et al.*, 2020).

O Brasil possui diversas espécies de frutas nativas e exóticas que são subexploradas, mas que nos últimos anos vêm despertando o interesse dos consumidores. Os principais impulsionadores de sucesso que estão elevando o interesse do consumo de frutas tropicais em todo o mundo são características sensoriais atraentes, caráter exótico e seu valor nutricional relacionado a atividades de promoção da saúde (Cádiz-Gurrea *et al.*, 2020; Gorinstein *et al.*, 2011; Pierson *et al.*, 2012). Essas frutas são consideradas uma fonte potencial de micronutrientes, como minerais e vitaminas, além de fibras alimentares, compostos fenólicos e carotenoides. (Anuniação *et al.*, 2019; Rufino *et al.*, 2010).

Assim, grande variedade de espécies na Amazônia, tem atraído a atenção mundial de pesquisadores e indústrias alimentícias para aqueles que buscam alternativas para um estilo de vida saudável (Yamaguchi *et al.*, 2015). O estudo de Carvalho e Conte-Júnior (2021) aborda diversas espécies de plantas brasileiras como candidatas potenciais para desenvolver novos medicamentos para o tratamento de doenças como o câncer de mama, pulmão, cólon, colorretal, cérebro e pele humanos.

Alguns exemplos de frutas exóticas ditas como “frutas não convencionais” são: cambuci, grumixama, uvaia, cambucá, pitanga, pitangatuba, pitomba, araçá, camu-camu, umbu, cajá, guabiju, bacuri, murici, cupuaçu, pupunha, pitomba e outros (Teixeira *et al.*, 2019). As frutas murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth.) e taperebá (*Spondias mombin* L.) vêm ganhando destaque em pesquisas sobre avaliação dos seus valores nutricionais, especialmente pelos seus conteúdos de compostos bioativos (Aniceto *et al.*, 2017, 2021), que serão elucidados nos próximos capítulos desta dissertação.

## 2.1. Murici

O muricizeiro (*Byrsonima crassifolia* (L.) Rich.) é uma espécie frutífera da família Malpighiaceae, nativa da Amazônia, que gera o fruto chamado murici, também conhecido em espanhol e inglês como “nanche” (Araujo, 2018). Geralmente é explorado pelo extrativismo, e por vezes cultivado no mercado interno. Seu período de frutificação ocorre entre outubro e fevereiro e ocorrem preferencialmente em terrenos secos e elevados de solos arenosos e pobres (Lorenzi, 1998). As espécies podem ser uma alternativa rentável e ecologicamente indispensável para uso, manejo e conservação do solo (Araujo, 2018).

O murici (Figura 1A) é considerado uma espécie nativa, mas não endêmica do Brasil. Está distribuído por toda a Amazônia brasileira, atingindo os estados de Mato Grosso e Minas Gerais. Ocorre espontaneamente ou é cultivado em todos os países limítrofes com a Amazônia brasileira, América Central e Caribe. Contudo, os muricis não são exclusivos da floresta, sendo alguns deles frequentes nas regiões serranas do sudeste, nos cerrados do Mato Grosso e Goiás e no litoral do norte e do nordeste do país (Ferreira, 2005).

O murici é um fruto tipo drupa, pequeno, trilocular, arredondado, com 1,5-2cm de diâmetro; exocarpo delgado de cor amarela no fruto maduro; mesocarpo pastoso, amarelo, medindo 5mm de espessura, aroma e sabor característicos; endocarpo arredondado ou ovalado, rígido, reticulado, com uma semente viável (Almeida, 1998; Lorenzi, 1998). Os frutos são comestíveis e muito apreciados pelas populações locais, podendo ser consumido *in natura* ou comercializados na forma de polpas, sucos, doces, geleias, sorvetes e licores (de Araújo *et al.*, 2009). Dessa forma, podem proporcionar às comunidades locais alternativas para a produção de alimentos e geração de renda por meio da venda de produtos semiprocessados (Souza, 2003).

Uma das características do murici que atraem o consumidor é o seu aroma e sabor exóticos. Alves e Franco (2003) assemelham o odor forte que a fruta tem ao de um queijo rançoso, que se dá devido aos compostos voláteis presentes no fruto. Em estudo de Rezende e Fraga (2003) foram identificados butirato de etila (frutado, doce), hexanoato de etila (frutado), 1-octen-3-ol (cogumelo, queijo) e 2-feniletanol (floral) como odorantes característicos de murici. Esses compostos também foram

identificados no estudo de Uekane et al (2017) no qual o aroma do murici foi descrito como apresentando notas de queijo, abacaxi e cereja.

Quanto aos aspectos nutricionais, a polpa de murici apresenta uma média de 76,18% de umidade, 1,33% de proteínas, 9,43% de fibras brutas, 4,27% de lipídios e 0,81% de cinzas, podendo ser considerado uma fonte de energia por conter elevado teor de gordura, fornecendo ainda ferro, cálcio e potássio (Aniceto et al., 2017).

Os perfis de ácidos graxos dos óleos de murici apresentaram cerca de 63% de ácidos graxos insaturados (UFA), sendo predominantemente monoinsaturados com cerca de 40% (MUFA). Como principais ácidos graxos, destacam-se o oleico, palmítico e linoleico; como os principais triglicerídeos foram encontrados: 17,63% POLi (palmítico, oleico e linoleico), 15,84% POO (palmítico, oleico e oleico), 13,63% PPO (palmítico, palmítico e oleico) e 10,26%. LiOO (linoleico, oleico e oleico) (Pires *et al.*, 2021). Dentre os ácidos graxos insaturados presentes no murici, os principais compostos identificados no artigo de Santos et al. (2018) foram os ácidos oleico, linoleico e linolênico, que compõem cerca de 64% do perfil lipídico.

O murici também se destaca pela sua contribuição em suprir as necessidades nutricionais diárias de fibra alimentar e vitamina C. A concentração de vitamina C encontrada na polpa de murici é superior à das frutas convencionalmente consumidas pela população brasileira: pitanga, tangerina, melão e uvas. Uma porção de 86g (70kcal) da polpa do fruto fornece aproximadamente 26,02% e 93,70% das recomendações diárias para adultos e crianças, respectivamente. Também pode ser considerado fonte de vitamina E e provitamina A (Hamacek; Martino; Pinheiro-Sant'Ana, 2014). Mais recentemente, o estudo de Assis et al. (2020) também identificou presença de vitamina B3 e B7 no fruto.

## 2.2 Taperebá

O taperebá (*Spondias mombin* L.) (Figura 1B) pertence à família Anacardiaceae e é encontrado nas áreas tropicais da América, Ásia e África e no Brasil principalmente nas regiões Norte e Nordeste (Bosco *et al.*, 2000). Na Amazônia o fruto da cajazeira é conhecido como Taperebá e no Nordeste como Cajá, esses nomes fazem referência às palavras *tapiriba* e *acaja*, como eram chamadas pelos indígenas (Silvino; Silva; Dos Santos, 2017). Em outros locais, seus frutos são conhecidos como: *ciriguela del monte* e *jacote* (Guatemala), *azucaró* e *cedrinho* (Bolívia), *ciruella amarilla* (México e

Equador), *jobo* (América Central), *hogplum* ou *yellow mombin* (América do Norte), *ambaló* (Goa) e *munguengue* (Angola) (Sacramento; Souza, 2000).

No Brasil, as cajazeiras são encontradas isoladas ou agrupadas, notadamente na Amazônia e na Mata Atlântica, prováveis zonas de dispersão da espécie, e nas zonas mais úmidas dos estados do Nordeste. Na Amazônia, as cajazeiras são encontradas nas florestas de terra firme e em várzea, sendo comum em lugares habitados, porém em estado subespontâneo (Cavalcante, 1976). No Amapá, é frequente em quintais, margeando canais de drenagem natural e outras áreas úmidas. Na Paraíba, as cajazeiras ocorrem em várias regiões do estado, porém mais frequentemente em povoados naturais nos municípios que constituem a microrregião do Brejo-Paraibano. No Ceará, ocorre com maior frequência nas zonas litorâneas próximas a Fortaleza e nas serras de Guaramiranga, Baturité, Meruoca e Ibiapaba (Sacramento; Souza, 2000). Na Bahia, as cajazeiras são encontradas principalmente em áreas de cultivo de cacau da região sul, sendo mais raras no Recôncavo Baiano e no norte do Espírito Santo (Sacramento; Souza, 2009).

Os frutos da cajazeira são caracterizados como drupas de forma oval ou oblonga, achatadas na base, apresentando cerca de 6 cm de comprimento. A casca que reveste o fruto é lisa e fina, com cores que variam do amarelo ao laranja, com sabor agridoce (Vieira Neto, 2002). A parte comestível é uma fina camada de polpa que varia de forma semelhante em cor e é muito suculenta e aromática, com sabor ácido-adocicado. Na zona da mata do Nordeste, a safra concentra-se de maio a julho, quando é comum a comercialização ao longo das rodovias, embora esporadicamente ainda possam ser encontradas plantas com frutos em setembro (Sacramento; Souza, 2009, 2000).

A exploração dessas espécies ocorre de forma extrativista com a grande maioria do cultivo sendo realizado em pomares domésticos. As agroindústrias ficam dependentes dessa produção, que é sazonal, mas apesar de não estar incluídas em dados oficiais, possuem grande importância socioeconômica para as regiões, principalmente Norte e Nordeste. Nesses locais são comercializados em feiras livres e às margens de estradas. Em virtude da ausência de plantios racionais, em época de safra é comercializada principalmente em feiras livres, para consumo *in natura* ou para fabricação de polpa congelada, sorvete, suco e geleia (Silvino; Silva; Dos Santos, 2017).

Essa fruta vem despertando interesse não apenas para o mercado regional, mas também em outros locais do país, onde a fruta é escassa. A procura pelos frutos da cajazeira deve-se principalmente às boas características para industrialização, aliadas ao aroma e sabor agradáveis. Devido à crescente aceitação de seus produtos e à busca por novos sabores, a agroindústria de sua polpa vem despertando interesse no mercado interno brasileiro e nas exportações, sendo utilizada na confecção de subprodutos de excelente qualidade valores nutritivo e comercial (Mattietto; Lopes; Menezes, 2010).

O aroma e sabor exóticos do taperebá despertam o interesse também dos consumidores. Narain, Almeida e Galvão (2004) identificaram 33 compostos voláteis na polpa de taperebá. As principais classes de compostos foram de ésteres (48,76%), álcoois (21,69%), aldeídos (11,61%) e cetonas (4,19%). Outros compostos aromáticos característicos foram  $\gamma$ -octalactona e ácidos butírico e hexanóico. No estudo de Neiens, Geisslitz e Steinhaus (2017) os autores identificaram 39 compostos aroma-ativos, descrevendo a polpa com cheiro doce, frutado e levemente de terebintina. O aroma doce e frutado da polpa da fruta é causado principalmente por um grupo de ésteres de aroma ativo, incluindo butanoato de etila, acetato de 3-metilbutila, 3-metilbutanoato de etila, hexanoato de etila e 3-hidroxibutanoato de metila, em combinação com 4-hidroxi2,5-dimetilfuran-3(2H)-ona de cheiro doce, semelhante a caramelo, enquanto a nota semelhante a terebintina é principalmente devido a  $\alpha$ -pineno e mirceno.

O taperebá pode ser considerado uma fruta de alto valor nutricional. O fruto contém fibra alimentar significativa, compreendendo tanto fibras solúveis quanto insolúveis, embora a fibra solúvel seja encontrada em maior proporção (0,75%) (Mattietto; Lopes; Menezes, 2010). Possui altos teores de potássio junto à jaca, graviola, jenipapo e mangaba, contém quantidade significativa de magnésio e cobre em comparação com outras frutas, e pode ser considerado fonte de vitaminas C (Aniceto *et al.*, 2017).



**Figura 1.** Frutas amazônicas murici (A) e taperebá (B).

### 3. Câncer de Mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo, o que o torna um relevante problema de saúde pública. De acordo com as últimas estatísticas mundiais do Globocan (2022), foram estimadas uma incidência de 2,3 milhões de casos e 59 mil óbitos pela doença.

No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminino ocupa a primeira posição mais frequente em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 81,06 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,16 por 100 mil na Região Sul; de 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e de 21,34 por 100 mil na Região Norte (INCA, 2019c). Em 2016, ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país e em 2017, ocorreram 16.724 óbitos por câncer de mama feminina, o equivalente a um risco de 16,16 por 100 mil (INCA, 2019a).

São considerados sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama: qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos; nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual; nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade; descarga papilar sanguinolenta unilateral; lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos; presença de linfadenopatia axilar; aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com

aspecto de casca de laranja; retração na pele da mama; mudança no formato do mamilo (INCA, 2022).

Existem duas teorias hipotéticas mais relatadas para a iniciação e progressão do câncer de mama: a teoria das células-tronco do câncer e a teoria estocástica. A teoria das células-tronco do câncer sugere que todos os subtipos de tumor são derivados das mesmas células-tronco ou células amplificadoras de trânsito (células progenitoras). Mutações genéticas e epigenéticas adquiridas dessas células levariam a diferentes fenótipos tumorais. A teoria estocástica é que cada subtipo de tumor é iniciado a partir de um único tipo de célula (célula-tronco, célula progenitora ou célula diferenciada). Mutações aleatórias poderiam se acumular gradualmente em qualquer célula da mama, levando à sua transformação em células tumorais quando as mutações adequadas se acumulassem (Sun et al., 2017). Apesar das hipóteses acima, destaca-se que a fisiopatologia do câncer de mama é multidimensional e ainda é pouco compreendida (Watkins, 2019).

Os fatores de risco mais comuns para o câncer de mama são a idade avançada e o sexo feminino. Mutações genéticas (principalmente dos genes BRCA 1 e 2), são responsáveis por cerca de 10% desse tipo de câncer. Outros fatores de risco conhecidos incluem história de carcinoma ductal *in situ*, índice de massa corporal (IMC) elevado, primeiro nascimento com idade superior a 30 anos ou nuliparidade, menarca precoce (antes dos 13 anos), história familiar de câncer de mama ou ovário, menopausa tardia, uso de terapia hormonal na pós-menopausa e histórico de radioterapia torácica anterior (Watkins, 2019). Alguns trabalhos também citam sedentarismo e alcoolismo como fatores de risco (INCA, 2019b; Sun et al., 2017).

Os fatores socioeconômicos influenciam o risco de câncer de mama. Para todos os grupos raciais/étnicos, as taxas de incidência de câncer de mama tendem a estar positivamente associadas ao status socioeconômico. Existem disparidades na sobrevivência ao câncer de mama por status socioeconômico, raça, educação e pobreza em nível de setor censitário, além de acesso a seguro de saúde e cuidados preventivos. O conhecimento limitado sobre a doença e as dificuldades de acesso aos métodos diagnósticos e tratamentos adequados resultam no diagnóstico tardio do câncer de mama, prejudicando o prognóstico das pacientes. (Coughlin, 2019).

No Brasil, as estratégias para um melhor prognóstico do câncer de mama são o diagnóstico precoce e o rastreamento. Conforme as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama, a mamografia é o único exame cuja aplicação em programas de rastreamento apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade por câncer de mama. A mamografia de rotina é recomendada para as mulheres de 50 a 69 anos uma vez a cada dois anos. Ademais, geralmente não é solicitada em mulheres jovens, pois nessa idade as mamas são mais densas, deixando os exames com muitos resultados incorretos (INCA, 2022; Migowski, 2018).

A classificação histológica dos cânceres de mama é baseada no padrão de crescimento patológico e existem mais de 20 tipos histológicos diferentes de câncer de mama invasivo. Os mais comuns são classificados como carcinomas ductais infiltrantes sem tipo especial, que representam 70% a 80% de todos os cânceres invasivos, seguido pelos carcinomas lobulares invasivos, que representam cerca de 10% de todos os cânceres invasivos. Os demais são os tipos histológicos menos comuns, como os carcinomas mucinoso, cribriforme, micropapilar, papilar, tubular, medular, metaplásico e apócrino (Tsang; Tse, 2019).

Com base em evidências moleculares, o câncer de mama pode ser categorizado em três grupos: expressando receptor de hormônio (receptor de estrogênio (ER+) ou receptor de progesterona (PR+)), expressando receptor epidérmico humano 2 (HER2+/ERBB2+) e câncer de mama triplo negativo (TNBC) (ER-, PR-, HER2-). O grupo ER+ ou PR+ pode ser subdividido em Luminal A e Luminal B e possui uma prevalência em 60% das pacientes. O grupo HER2+ possui 20% de prevalência e não possui subdivisão. Já o grupo TNBC acomete cerca de 10-20% das pacientes e pode ser dividido em seis categorias: tipo basal 1, tipo basal 2, imunomodulador, mesenquimal, tipo célula-tronco mesenquimal e receptor de andrógeno luminal (Barzaman et al., 2020).

O câncer de mama triplo negativo tem maior probabilidade de recorrência do que os outros 2 subtipos, com 85% de sobrevida específica de câncer de mama em 5 anos para tumores triplo negativo estágio I versus 94% para receptor hormonal positivo e 99% para HER2+. A sobrevida global mediana para câncer de mama metastático triplo negativo é de aproximadamente 1 ano versus aproximadamente 5 anos para os outros 2 subtipos. Embora as estimativas de sobrevida em 5 anos mostrem uma tendência de aumento em países desenvolvidos, ainda se observa uma grande disparidade global (Waks; Winer, 2019). No Brasil, as estimativas de sobrevida em cinco anos foram de

76,9% para o período de 2005 a 2009 e de 75,2% para o período de 2010 a 2014 (Allemani et al., 2018).

O estadiamento clínico anatômico, conforme a sétima edição do TNM – Classificação de Tumores Malignos (UICC, 2012), define a extensão da doença segundo o tamanho do tumor, a presença ou não de linfonodos axilares homolaterais comprometidos e a presença de doença fora da mama. Uma vez atribuído o estadiamento conforme o TNM, é possível agrupá-los em estádios que variam de 0 a IV, sendo 0 a classificação referente ao carcinoma de mama in situ, I o estágio mais inicial e o IV o mais avançado dos carcinomas invasivos (Edge, 2010). Entretanto, a investigação de apenas esses biomarcadores não é suficiente para o manejo adequado de pacientes com câncer de mama diagnosticados precocemente. Dessa forma, são necessárias avaliações complementares (Trayes; Cokenakes, 2021).

A avaliação do padrão molecular do tumor pode ser realizada por imunohistoquímica e é de extrema importância, pois prediz a resposta a terapias específicas e o prognóstico da doença. Além disso, novas abordagens com testes de multiparâmetros, multianalitos e multigênicos vem sendo recomendadas. Alguns desses testes validados são *Oncotype DX*, *MammaPrint* e *uPA/PAI-1*, estes são testes que visam a ajudar a determinar o risco da paciente e o benefício do uso de quimioterapia, além da terapia hormonal, para alguns cânceres de mama (Barzaman et al., 2020; INCA, 2019a).

Como visto, o câncer de mama é uma doença heterogênea e a estratificação dos tumores é primordial para alcançar melhores resultados clínicos (Yeo; Guan, 2017). Cada vez mais, alguma terapia sistêmica é administrada antes da cirurgia. A terapia sistêmica para câncer de mama não metastático é determinada por subtipo: pacientes com tumores positivos para receptores hormonais recebem terapia endócrina e uma minoria também recebe quimioterapia; pacientes com tumores ERBB2-positivos recebem terapia com anticorpos direcionados para ERBB2 ou inibidores de pequenas moléculas combinados com quimioterapia; e pacientes com tumores triplo-negativos recebem apenas quimioterapia. A terapia local para todos os pacientes com câncer de mama não metastático consiste em ressecção cirúrgica, com consideração de radiação pós-operatória se a mastectomia for realizada. O câncer de mama metastático é tratado de acordo com o subtipo, com objetivos de prolongar a vida e aliviar os sintomas (Waks; Winer, 2019).

Embora seja comum estratificar e tratar os tumores de mama como uma entidade única, os *insights* de estudos sobre heterogeneidade intratumoral e células-tronco cancerosas levantam a possibilidade de que vários subtipos de câncer de mama possam coexistir dentro de um tumor e essas entidades de doença separadas podem ser potencialmente dinâmicas devido à plasticidade das células do câncer de mama. Assim, o advento de tecnologias de célula única seria crucial para permitir o diagnóstico e a estratificação de diferentes subtipos de doenças até o nível celular. No entanto, vale a pena notar que existe uma lacuna substancial entre os métodos de pesquisa e a prática clínica atual (Yeo; Guan, 2017).

Barzaman et al (2020) em seu artigo de revisão, concluiu que as abordagens convencionais, incluindo terapias hormonais, não mostraram eficácia suficiente contra o câncer de mama e que, embora os agentes quimioterápicos tenham vários efeitos colaterais, ainda são considerados como a primeira linha de terapia no câncer de mama agressivo, devido à sua alta potência para induzir morte de células imunes.

Os sintomas mais comuns que afetam a qualidade de vida dos sobreviventes são: fadiga, insônia, disfunção cognitiva, sintomas reprodutivos e da menopausa e linfedema. Outros efeitos colaterais, agora relacionados aos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama são: supressão da medula óssea, anormalidades eletrolíticas, cardiotoxicidade aguda e tardia, mielossupressão, alopecia, rubor. neuropatia periférica, dentre outros (Trayes; Cokenakes, 2021).

### **3.1. Câncer de Mama e Compostos bioativos**

Apesar dos grandes avanços em novas estratégias terapêuticas, o desenvolvimento de resistência a medicamentos é comum em todos os subtipos de câncer de mama. Um número significativo de cânceres desenvolve resistência aos medicamentos e recaídas, representando um dos problemas mais preocupantes com as terapias convencionais (Ju; Zhu; Yuan, 2018).

Até agora, a maioria dos medicamentos terapêuticos para o câncer de mama tem como alvo o estágio inicial das células cancerígenas e ainda não há opções terapêuticas disponíveis para câncer de mama avançado (Qazi *et al.*, 2018). As terapias convencionais falham principalmente devido à desregulação do equilíbrio entre o crescimento celular e a apoptose (Muniraj; Siddharth; Sharma, 2019).

A terapêutica do câncer tem visto uma mudança gradual de paradigma da monoterapia para a abordagem de tratamento combinado e os efeitos sinérgicos de vários compostos bioativos com quimioterapia padrão suportam essa noção. Estudos mecanicistas recentes com várias moléculas bioativas mostraram que a maioria das moléculas bioativas não tem como alvo uma única proteína ou via, mas exerce efeitos pleiotrópicos que afetam simultaneamente várias vias. Embora isso possa parecer uma deficiência, especialmente à luz da preferência por agentes de alvo único, essa é a característica chave que permite que os compostos bioativos evitem o desenvolvimento de resistência devido à ativação de vias alternativas de suporte, um problema observado com a maioria das drogas de alvos únicos. (Mitra; Dash, 2018; Muniraj; Siddharth; Sharma, 2019).

Recentemente, o artigo de revisão de Khan et al (2022) destacou as ações farmacológicas de plantas medicinais e seus compostos bioativos no câncer de mama. Foram identificadas 63 espécies de plantas que exibem atividades anticâncer, exercendo suas atividades citotóxicas *in vitro* e *in vivo* contra linhagens celulares de câncer de mama por meio de diferentes mecanismos, incluindo a inibição de vias apoptóticas extrínsecas e intrínsecas, a parada do ciclo celular e a ativação da autofagia. Além disso, também exibiram ação antiangiogênese e antimetastática.

Kim e Kim (2018) em artigo de revisão, elucidaram 8 artigos em que compostos bioativos de produtos naturais induziram apoptose mediada por estresse do retículo endoplasmático no câncer de mama. Aumeeruddy (2019) sugeriu que uma combinação envolvendo três compostos bioativos resultou em diminuição da proliferação celular e clonogenicidade das células do carcinoma mamário. Carotenoides isolados de folhas de *Spondias mombin* já demonstraram atividade anticâncer em ratos com câncer de mama induzido por carcinógeno químico (Metibemu *et al.*, 2020, 2021b, 2021a). Steiner et al. (2014) relataram que o composto fenólico quercetina reduziu significativamente os diâmetros do tumor no modelo de camundongo transgênico com câncer de mama.

O desenvolvimento de novas drogas anticâncer com baixa toxicidade e eficácia melhorada é a necessidade do momento. Evidências sugerem que compostos bioativos em combinação com quimioterapia aumentam a eficácia e diminuem a toxicidade dos agentes quimioterápicos, além das doses eficazes da maioria dos agentes bioativos não exercerem toxicidade ou efeitos colaterais, tornando-os agentes preventivos e anticancerígenos ideais (Fu *et al.*, 2018; Muniraj; Siddharth; Sharma, 2019)

### 3. Referências Bibliográficas

- ALARA, Oluwaseun Ruth; ABDURAHMAN, Nour Hamid; UKAEGBU, Chinonso Ishamel. **Extraction of phenolic compounds: A review**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2021.
- ALLEMANI, Claudia *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 2018.
- ALMEIDA, S. D.; Proença, C. E.; Sano, S. M.; Ribeiro, J. F. Cerrado: espécies vegetais úteis. **Planaltina: Embrapa-CPAC**, [s. l.], v. 464, 1998.
- ALVES, G. L.; FRANCO, M. R. B. **Headspace gas chromatography-mass spectrometry of volatile compounds in murici (Byrsonima crassifolia L. Rich)**. **Journal of Chromatography A**. [S. l.: s. n.], 2003. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/chroma](http://www.elsevier.com/locate/chroma). .
- ANDRIGUETO, J. R.; NASSER, L. C. B.; TEIXEIRA, J. M. A. **Produção Integrada de Frutas: Conceito, Histórico e a Evolução para o Sistema Agropecuário de Produção Integrada**. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento., 2006.
- ANICETO, A. *et al.* A review of the fruit nutritional and biological activities of three Amazonian species: Bacuri (*Platonia insignis*), murici (*Byrsonima* spp.), and taperebá (*Spondias mombin*). **Fruits**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 317–326, 2017.
- ANICETO, Adriana *et al.* Physicochemical characterization, antioxidant capacity, and sensory properties of murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth) and taperebá (*Spondias mombin* L.) beverages. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 2, 2021.
- ANUNCIACÃO, Pamela Cristine *et al.* Identification and quantification of the native carotenoid composition in fruits from the Brazilian Amazon by HPLC–DAD–APCI/MS. **Journal of Food Composition and Analysis**, [s. l.], v. 83, 2019.
- ARAUJO, R. R.; de Santos, E. D.; Farias, D. B. S.; Lemos, E. E. P.; de Alves, R. E. *Byrsonima crassifolia* e *B. verbascifolia*: murici. In: CORADIN, L.; CAMILLO, J.; PAREYN, F. G. C. (org.). **Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região Nordeste**. Brasília, DF: [s. n.], 2018. p. 137–146.
- ARAUJO, Nayara Macêdo Peixoto *et al.* **Functional and nutritional properties of selected Amazon fruits: A review**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2021.
- AUMEERUDDY, M. Zakariyyah; MAHOMOODALLY, M. Fawzi. **Combating breast cancer using combination therapy with 3 phytochemicals: Piperine, sulforaphane, and thymoquinone**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2019.
- AZMIR, J. *et al.* Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 117, n. 4, p. 426–436, 2013.
- BARZAMAN, Khadijeh *et al.* **Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2020.
- BIESALSKI, Hans Konrad *et al.* Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. **Nutrition**, [s. l.], v. 25, n. 11–12, p. 1202–1205, 2009.
- BOSCO, J. *et al.* The cultivation of caja. **EMEPA**, [s. l.], 2000.
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRITTON, G; LIAAEN-JENSEN, S; PFANDER, H. Carotenoids Hand Book. **Birkhäuser, Basel**, [s. l.], 2004.

CÁDIZ-GURREA, María de la Luz *et al.* Revalorization of bioactive compounds from tropical fruit by-products and industrial applications by means of sustainable approaches. **Food Research International**, [s. l.], v. 138, n. October, 2020.

CAVALCANTE, P. B. **Frutas comestíveis da Amazônia**. 3. ed. Belém, INPA: [s. n.], 1976.

CHANG, Sui Kiat; ALASALVAR, Cesarettin; SHAHIDI, Fereidoon. **Superfruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects—A comprehensive review**. [S. l.]: Taylor and Francis Inc., 2019.

COUGHLIN, Steven S. **Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival**. [S. l.]: Springer New York LLC, 2019.

DE ARAÚJO, R. R. *et al.* Ocorrência de abelha da tribo centridini como agente polinizador do muricizeiro, *Byrsonima verbascifolia*, no tabuleiro costeiro de Alagoas. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 23, 2009. Disponível em: <http://revista.gvaa.com.br>.

DE ASSIS, Renata Carmo *et al.* Determination of water-soluble vitamins and carotenoids in Brazilian tropical fruits by High Performance Liquid Chromatography. **Heliyon**, [s. l.], v. 6, n. 10, 2020.

DEL RIO, Daniele *et al.* **Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases**. [S. l.: s. n.], 2013.

EDGE, Stephen B. AJCC cancer staging manual. **Springer**, [s. l.], v. 7, p. 97–100, 2010.

FARIA, Jéssica V. *et al.* Comparative evaluation of chemical composition and biological activities of tropical fruits consumed in Manaus, central Amazonia, Brazil. **Food Research International**, [s. l.], v. 139, 2021.

FERREIRA, Maria das Graças Rodrigues. **Murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Rich.). Sintetiza a origem, a descrição da planta, seu cultivo e a parte da planta que mais se utiliza**. Porto Velho: Embrapa Rondônia: [s. n.], 2005.

FU, Bowen *et al.* **Multi-component herbal products in the prevention and treatment of chemotherapy-associated toxicity and side effects: A review on experimental and clinical evidences**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2018.

GORINSTEIN, Shela *et al.* Antioxidant properties and bioactive constituents of some rare exotic Thai fruits and comparison with conventional fruits. In vitro and in vivo studies. **Food Research International**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 2222–2232, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.009>.

HAMACEK, Fabiana R; MARTINO, Hércia S. D.; PINHEIRO-SANT'ANA, Helena M. Murici, fruit from the Cerrado of Minas Gerais, Brazil: Physical and physicochemical characteristics, and occurrence and concentration of carotenoids and vitamins. **Fruits**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 459–472, 2014.

IBGE. **Levantamento Sistemático da Produção Agrícola**. Brasília: IBGE: [s. n.], 2016.

INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. [S. l.: s. n.], 2019a.

INCA. **Câncer de mama: vamos falar sobre isso?**. [S. l.], 2019b.

INCA. **Detecção precoce: Aborda as estratégias para a detecção precoce do câncer de mama: diagnóstico precoce e rastreamento.** [S. l.], 2022.

INCA. **Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019c.

JU, Jie; ZHU, An-Jie; YUAN, Peng. Progress in targeted therapy for breast cancer. **Chronic Diseases and Translational Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 164–175, 2018.

KHAN, Muhammad Idrees *et al.* **Anticancer properties of medicinal plants and their bioactive compounds against breast cancer: a review on recent investigations.** [S. l.]: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2022.

KIM, Changmin; KIM, Bonglee. **Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing ER stress-mediated apoptosis: A review.** [S. l.]: MDPI AG, 2018.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras - Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil.** Nova Odessa, SP: Editora Plantarum, 1998. v. II

LUCA, Simon Vlad *et al.* **Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites.** [S. l.]: Taylor and Francis Inc., 2020.

MAOKA, Takashi. **Carotenoids as natural functional pigments.** [S. l.]: Springer, 2020.

MATTIETTO, Rafaella deAndrade; LOPES, Alessandra Santos; MENEZES, Hilary Castle de. Caracterização física e físico-química dos frutos da cajazeira (*Spondias mombin* L.) e de suas polpas obtidas por dois tipos de extrator. **BRAZILIAN JOURNAL OF FOOD TECHNOLOGY**, [s. l.], v. 13, n. 03, p. 156–164, 2010.

METIBEMU, Damilohun Samuel *et al.* Carotenoid isolates of *Spondias mombin* demonstrate anticancer effects in DMBA-induced breast cancer in Wistar rats through X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) antagonism and anti-inflammation. **Journal of Food Biochemistry**, [s. l.], v. 44, n. 12, 2020.

METIBEMU, Damilohun Samuel *et al.* Carotenoid-Enriched Fractions From *Spondias mombin* Demonstrate HER2 ATP Kinase Domain Inhibition: Computational and In Vivo Animal Model of Breast Carcinoma Studies. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 11, 2021a.

METIBEMU, Damilohun Samuel *et al.* VEGFR-2 kinase domain inhibition as a scaffold for anti-angiogenesis: Validation of the anti-angiogenic effects of carotenoids from *Spondias mombin* in DMBA model of breast carcinoma in Wistar rats. **Toxicology Reports**, [s. l.], v. 8, p. 489–498, 2021b.

MIGOWSKI, A. et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 34, n. 6, 2018.

MITRA, Sarmistha; DASH, Raju. **Natural Products for the Management and Prevention of Breast Cancer.** [S. l.]: Hindawi Limited, 2018.

MUNIRAJ, Nethaji; SIDDHARTH, Sumit; SHARMA, Dipali. **Bioactive compounds: Multi-targeting silver bullets for preventing and treating breast cancer.** [S. l.]: MDPI AG, 2019.

NARAIN, Nerendra; ALMEIDA, Juliana Das Neves; GALVÃO, Mércia De Souza. Compostos Voláteis dos Frutos de Maracujá (*Passiflora Edulis* forma *Flavicarpa*) e de Cajá (*Spondias Mombin* L.) Obtidos pela Técnica de Headspace Dinâmico. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 212–216, 2004.

NEIENS, Silva D.; GEISLITZ, Sabrina M.; STEINHAUS, Martin. Aroma-active compounds in *Spondias mombin* L. fruit pulp. **European Food Research and Technology**, [s. l.], v. 243, n. 6, p. 1073–1081, 2017.

PADAYACHEE, A. *et al.* Complexity and health functionality of plant cell wall fibers from fruits and vegetables. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 59–81, 2017.

PIERSON, Jean T. *et al.* Major Australian tropical fruits biodiversity: Bioactive compounds and their bioactivities. **Molecular Nutrition and Food Research**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 357–387, 2012.

PIGATTO, A.; LOPES, M. P. A classificação dos biomas brasileiros em livros didáticos de biologia. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [s. l.], n. 109, 2019.

PIRES, Flávia Cristina Seabra *et al.* Bioactive compounds and evaluation of antioxidant, cytotoxic and cytoprotective effects of murici pulp extracts (*Byrsonima crassifolia*) obtained by supercritical extraction in hepg2 cells treated with h2o2. **Foods**, [s. l.], v. 10, n. 4, 2021.

QAZI, Asif Khurshid *et al.* **Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers**. [S. l.]: Oxford University Press, 2018.

REZENDE, Cláudia M; FRAGA, Sandra R G. **Chemical and Aroma Determination of the Pulp and Seeds of Murici (*Byrsonima crassifolia* L.)**. **J. Braz. Chem. Soc.** [S. l.: s. n.], 2003.

RODRÍGUEZ GARCÍA, Sheila Lucía; RAGHAVAN, Vijaya. **Green extraction techniques from fruit and vegetable waste to obtain bioactive compounds—A review**. [S. l.]: Taylor and Francis Ltd., 2022.

RODRIGUEZ-AMAYA, Delia B. Carotenes and xanthophylls as antioxidants. *In*: **HANDBOOK OF ANTIOXIDANTS FOR FOOD PRESERVATION**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2015. p. 17–50.

RUFINO, Socorro M *et al.* Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. [s. l.], v. 121, p. 996–1002, 2010.

SACRAMENTO, Célio Kersul; SOUZA, Francisco Xavier. Cajá. *In*: DOS SANTOS-SEREJO, J. A. *et al.* (org.). **Fruticultura Tropical: espécies regionais e exóticas**. [S. l.]: Embrapa Informação Tecnológica, 2009. p. 85–105.

SACRAMENTO, C.K.; SOUZA, F.X. Cajá (*Spondias mombin* L.). **Jaboticabal: Funep. Série Frutas Nativas**, [s. l.], n. 4, p. 42, 2000.

SAGAR, Narashans Alok *et al.* Fruit and Vegetable Waste: Bioactive Compounds, Their Extraction, and Possible Utilization. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 512–531, 2018.

SANTOS, Orquidea Vasconcelos *et al.* Quality parameters and thermogravimetric and oxidative profile of muruci oil (*Byrsonima crassifolia* L.) obtained by supercritical CO<sub>2</sub>. **Food Science and Technology (Brazil)**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 172–179, 2018.

SILVINO, Rayssa; SILVA, Graziela; DOS SANTOS, Orquídea Vasconcelos. Qualidade nutricional e parâmetros morfológicos do fruto cajá (*Spondias Mombin* L.). **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 03–11, 2017.

SOUZA, F. D.; Silva, J. R. C.; Silva, F. D. Manejo de Neossolo Quartzarênico e seu potencial de cultivo com murici (*Byrsonima crassifolia*) em assentamento de reforma agrária do litoral do Ceará. **Magistra**, [s. l.], v. 15, p. 42–50, 2003.

STEINER, J. L. *et al.* Dose-dependent benefits of quercetin on tumorigenesis in the C3(1)/SV40Tag transgenic mouse model of breast cancer. **Cancer Biology and Therapy**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 1456–1467, 2014.

SUN, Yi Sheng *et al.* **Risk factors and preventions of breast cancer.** [S. l.]: Ivyspring International Publisher, 2017.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SVIECH, Fernanda; UBBINK, Job; PRATA, Ana Silvia. **Potential for the processing of Brazilian fruits - A review of approaches based on the state diagram.** [S. l.]: Academic Press, 2022.

TEIXEIRA, Nayane *et al.* **Edible fruits from Brazilian biodiversity: A review on their sensorial characteristics versus bioactivity as tool to select research.** [S. l.]: Elsevier Ltd, 2019.

TRAYES, Kathryn P; COKENAKES, Sarah E H. Breast Cancer Treatment. **American family physician**, [s. l.], v. 104, n. 2, p. 171–178, 2021.

TRIGO, João P. *et al.* **High value-added compounds from fruit and vegetable by-products—Characterization, bioactivities, and application in the development of novel food products.** [S. l.]: Taylor and Francis Inc., 2020.

TRUEBA, Gilberto Pérez; SÁNCHEZ, Gregorio Martínez. **Los Flavonoides como Antioxidantes Naturales** Acta Farm. Bonaerense. [S. l.: s. n.], 2001.

TSANG, Julia Y S; TSE, Gary M. **Molecular Classification of Breast Cancer.** [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: [www.anatomicpathology.com](http://www.anatomicpathology.com).

UEKANE, Thais M. *et al.* Studies on the volatile fraction composition of three native Amazonian-Brazilian fruits: Murici (*Byrsonima crassifolia* L., Malpighiaceae), bacuri (*Platonia insignis* M., Clusiaceae), and sapodilla (*Manilkara sapota* L., Sapotaceae). **Food Chemistry**, [s. l.], v. 219, p. 13–22, 2017.

UICC. TNM: Classificação de tumores malignos. . **Tradução Instituto Nacional de Câncer (INCA)**, [s. l.], v. 7, 2012.

VALLI, Marília; RUSSO, Helena M.; BOLZANI, Vanderlan da Silva. **The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy.** [S. l.]: Academia Brasileira de Ciências, 2018.

VERRUCK, Silvani; PRUDENCIO, Elane Schwinden; SILVEIRA, Sheila Mello da. COMPOSTOS BIOATIVOS COM CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ANTIMICROBIANA EM FRUTAS. **Revista do Congresso Sul Brasileiro de Engenharia de Alimentos**, [s. l.], v. 4, n. 1, 2018. Disponível em: <https://www.periodicos.udesc.br/index.php/revistacsbea/article/view/13312>.

VUOLO, Milena Morandi; LIMA, Verena Silva; MARÓSTICA JUNIOR, Mário Roberto. Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power. *In*: **BIOACTIVE COMPOUNDS: HEALTH BENEFITS AND POTENTIAL APPLICATIONS.** [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 33–50.

WAKS, Adrienne G.; WINER, Eric P. **Breast Cancer Treatment: A Review.** [S. l.]: American Medical Association, 2019.

WATKINS, Elyse J. Overview of breast cancer. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, [s. l.], v. 32, n. 10, p. 13–17, 2019.

WIDOMSKA, Justyna. Why has Nature Chosen Lutein and Zeaxanthin to Protect the Retina?. **Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology**, [s. l.], v. 05, n. 01, 2014.

WIESNER, M. *et al.* Nutritional Quality of Plants for Food and Fodder. *In: ENCYCLOPEDIA OF APPLIED PLANT SCIENCES*. [S. l.]: Elsevier Inc., 2016. v. 1, p. 285–291.

YAMAGUCHI, Klenicy Kazumy De Lima *et al.* **Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2015.

YEO, Syn Kok; GUAN, Jun Lin. **Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor?**. [S. l.]: Cell Press, 2017.

ZIA-UL-HAQ, Muhammad; DEWANJEE, Saikat; RIAZ, Muhammad. **Carotenoids: Structure and Function in the Human Body**. [S. l.]: Springer International Publishing, 2021.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

### CONCLUSÃO GERAL

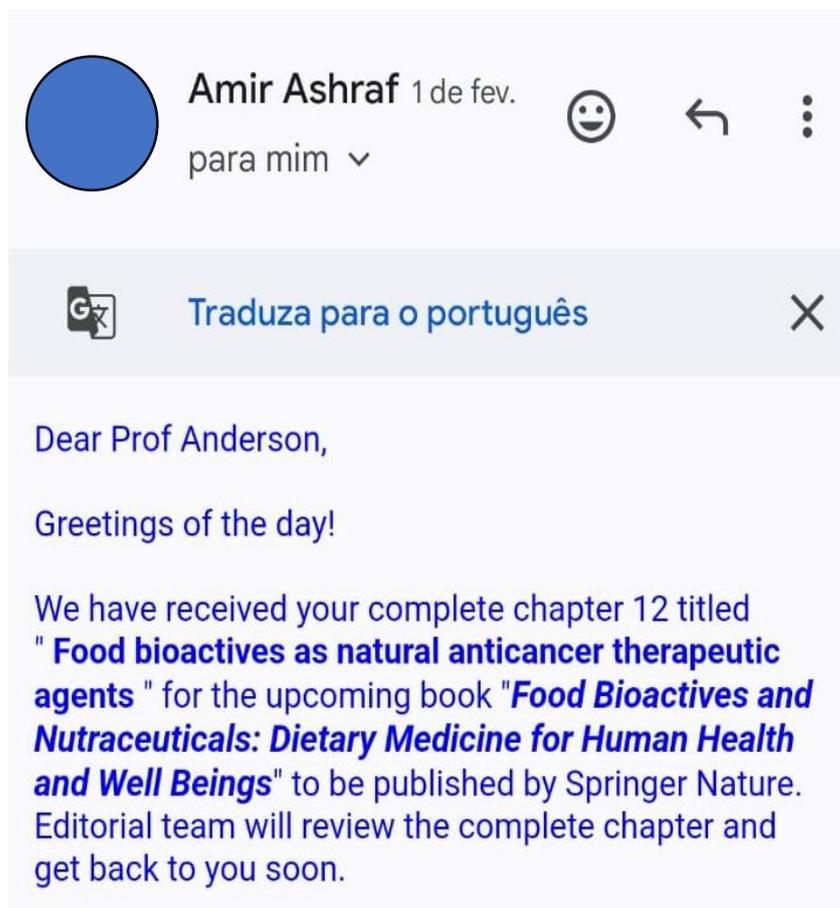
As frutas taperebá e murici destacam-se por apresentarem uma composição rica em compostos bioativos, com ênfase nos compostos fenólicos e carotenoides. No taperebá, os principais compostos identificados incluem  $\beta$ -criptoxantina, luteína, zeinoxantina, isoquercetrina, quercetina-O-hexosídeo e galoilglicose. Por outro lado, no murici, foram identificados luteína, zeaxantina, isoquercetrina, catequina e ácido vanílico como os principais compostos presentes. Esses fitoquímicos, associados à elevada capacidade antioxidante demonstrada, proporcionaram alta capacidade antiproliferativa - de maneira dose-dependente - em linhagens celulares de câncer de mama, evidenciada pela primeira vez em células MCF-7 e MDA-MB-231. Tal descoberta instiga futuras investigações sobre as propriedades biológicas dessas frutas amazônicas, destacando a atividade antitumoral.

Ao aprofundar a análise dos mecanismos moleculares subjacentes, consolidando dados de estudos *in vitro* e *in vivo*, ressalta-se a promissora contribuição dos compostos bioativos e frutas amazônicas, como recursos naturais na prevenção e eventual tratamento do câncer. A potencial aplicação dessas frutas, seja em seu estado natural ou como componentes em produtos alimentares ou suplementos, não apenas diversifica as opções industriais, mas também se mostra como uma alternativa para consumidores que estão em busca de um estilo de vida mais saudável.

## ANEXOS

## Anexo 1 – Comprovante de submissão

## Capítulo de livro



The image shows a screenshot of an email interface. At the top, there is a header for the sender: a blue circular profile picture, the name "Amir Ashraf", the date "1 de fev.", and the recipient "para mim" with a dropdown arrow. To the right of the header are icons for a smiley face, a reply arrow, and a three-dot menu. Below the header is a translation bar with the Google Translate logo and the text "Traduza para o português" and a close button (X). The main body of the email contains the following text:

Dear Prof Anderson,

Greetings of the day!

We have received your complete chapter 12 titled "**Food bioactives as natural anticancer therapeutic agents**" for the upcoming book "**Food Bioactives and Nutraceuticals: Dietary Medicine for Human Health and Well Beings**" to be published by Springer Nature. Editorial team will review the complete chapter and get back to you soon.

**Anexo 2 – Comprovante de submissão****Artigo de revisão**

**Taylor & Francis**  
Taylor & Francis Group

Dear Thuane Lima,

Thank you for your submission.

Submission ID	246882031
Manuscript Title	Implications of bioactive compounds in selected Amazonian fruits: a focus on anticancer properties
Journal	Critical Reviews in Food Science and Nutrition

If you made the submission, you can check its progress and make any requested revisions on the [Author Portal](#)

Thank you for submitting your work to our journal.

If you have any queries, please get in touch with [journalshelpdesk@taylorandfrancis.com](mailto:journalshelpdesk@taylorandfrancis.com).

Kind Regards,

*Critical Reviews in Food Science and Nutrition* Editorial Office

## Anexo 3 – Comprovante de submissão

### Artigo original

F BIO-D-24-01270 - Confirming your submission to Food Bioscience  [Caixa de entrada X](#)

Food Bioscience <em@editorialmanager.com>

para mim ▾

 Traduza para o português X

\*This is an automated message.\*

Antioxidant Activity, Phytochemical Composition, and Antitumor Capacity of Amazonian Fruits Taperebá (*Spondias mombin*) and Murici (*Byrsonima crassifolia*)

Dear Miss Lima,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Food Bioscience. It has been assigned the following manuscript number: FBIO-D-24-01270.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/fbio/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,  
Food Bioscience