



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

MARIA LUISA DE ALMEIDA ALVES MACHADO

**INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS
OBTIDOS DE *CORDIA TRICHOTOMA* EM CÉLULAS TUMORAIS**

RECIFE

2025

MARIA LUISA DE ALMEIDA ALVES MACHADO

**INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS
OBTIDOS DE *CORDIA TRICHOTOMA* EM CÉLULAS TUMORAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Gardenia
Carmen Gadelha Militão.

RECIFE
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Machado, Maria Luisa de Almeida Alves.

Investigação da atividade citotóxica de óleos essenciais obtidos de *Cordia trichotoma* em células tumorais / Maria Luisa de Almeida Alves Machado. - Recife, 2025.

45 p. : il., tab.

Orientador(a): Gardenia Carmen Gadelha Militão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. *Cordia trichotoma*. 2. Produtos naturais. 3. Cultura celular. 4. Óleos essenciais. 5. Câncer. I. Militão, Gardenia Carmen Gadelha. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA LUISA DE ALMEIDA ALVES MACHADO

**INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS
OBTIDOS DE *CORDIA TRICHOTOMA* EM CÉLULAS TUMORAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 08/08/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Gardenia Carmen Gadelha Militão
UFPE/ Departamento de farmacologia e fisiologia

Prof. Dra. Silvia Maria de Souza
UFPE/ Departamento de farmacologia e fisiologia

Prof. Dra. Regina Souza Aires
UFPE/ Departamento de farmacologia e fisiologia

Dedico este trabalho à minha mãe, Suely, e ao meu pai, Edmario, que sempre foram meu maior exemplo de força, coragem e integridade. Pela confiança que depositaram em mim, pelo apoio constante em cada etapa, e por nunca duvidarem do meu potencial. Se cheguei até aqui, foi porque caminhei com vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora, Prof^a. Dra. Gardênia Carmen Gadelha Militão, do Departamento de Fisiologia e Bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pela orientação, dedicação, paciência, apoio e por compartilhar seu conhecimento ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Estendo meus agradecimentos à Dra. Sílvia Maria de Souza, que também contribuiu de forma significativa com os experimentos e sugestões durante a pesquisa.

Sou grata ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro concedido, o qual foi fundamental para a execução desta pesquisa.

Agradeço, com todo o meu amor, à minha mãe, Suely Santos de Almeida Machado, e ao meu pai, Edmario Alves Machado, pelo apoio incondicional, paciência e incentivo em todos os momentos. Ao meu irmão, Vinícius de Almeida Alves Machado, que, à sua maneira, também fez parte da minha caminhada. Ao meu companheiro, Emanuel de Souza Cruz, que esteve ao meu lado nos dias mais desafiadores, oferecendo força e compreensão. À minha amiga Larissa Sthefany do Nascimento Franco, pelo apoio, amizade e sugestões valiosas ao longo dessa jornada.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo aqui o meu mais sincero agradecimento.

*“O maior laboratório de ciências é a natureza,
e o maior método de estudá-la é observando”*
(Herbert Alexandre Galdino)

MACHADO, Maria Luisa de Almeida Alves. **Investigação da atividade citotóxica de óleos essenciais obtidos de *Cordia trichotoma* em células tumorais**. 2025. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

O câncer representa um dos principais desafios de saúde pública global, caracterizando-se pelo crescimento descontrolado de células com potencial invasivo e metastático. No Brasil, estimam-se cerca de 704 mil novos casos para o triênio 2023–2025, com destaque para os cânceres de pele não melanoma e de mama. Embora as abordagens terapêuticas convencionais — como cirurgia, quimioterapia e radioterapia — sejam amplamente utilizadas, elas ainda apresentam limitações, incluindo efeitos colaterais severos e resistência celular, o que justifica a busca por novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, os produtos naturais, em especial os óleos essenciais de plantas medicinais, vêm sendo investigados como alternativas promissoras. *Cordia trichotoma*, espécie do gênero *Cordia* da família Boraginaceae, contém compostos bioativos como terpenoides, flavonoides e naftoquinonas, os quais possuem reconhecido potencial terapêutico. O presente estudo investigou o potencial citotóxico dos óleos essenciais obtidos de diferentes partes de *C. trichotoma*, extraídos por hidrodestilação e fornecidos pela Universidade Federal do Ceará. Foram utilizadas as linhagens tumorais HCT116 (cólon), H1299 (pulmão) e K562 (leucemia mielóide crônica). As análises de citotoxicidade foram realizadas por meio do ensaio de MTT, após 72 horas de exposição aos compostos. Em seguida, foi realizada a análise morfológica por coloração com May-Grünwald-Giemsa (MGG), finalizando com o teste de exclusão por azul de tripan. Os resultados demonstraram que o óleo essencial obtido do cerne (CTCE) apresentou a maior atividade citotóxica, com valores de IC_{50} de 8,7 $\mu\text{g/mL}$ para HCT116, 18,45 $\mu\text{g/mL}$ para H1299 e 12,48 $\mu\text{g/mL}$ para K562. Na linhagem HCT116, foi observada atividade citotóxica após 24 horas de exposição, com IC_{50} de 17,07 $\mu\text{g/mL}$, e após 48 horas, com IC_{50} de 17,32 $\mu\text{g/mL}$. A coloração por May-Grünwald-Giemsa, nas concentrações de 8,7 $\mu\text{g/mL}$ e 17,4 $\mu\text{g/mL}$, evidenciou alterações morfológicas indicativas de citotoxicidade, como redução no número de células viáveis e alterações nucleares. A viabilidade celular também foi avaliada pelo teste de exclusão com azul de tripan, que confirmou a indução de morte celular pelo tratamento com CTCE na linhagem HCT116.

Palavras-chave: *Cordia trichotoma*. Produtos naturais. Cultura celular. Óleos essenciais. Câncer.

MACHADO, Maria Luisa de Almeida Alves. **Investigation of the cytotoxic activity of essential oils obtained from *Cordia trichotoma* in tumor cells**. 2025. 46 f. Final Course Work (Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Cancer represents one of the main global public health challenges, characterized by the uncontrolled growth of cells with invasive and metastatic potential. In Brazil, approximately 704,000 new cases are estimated for the 2023–2025 triennium, with a focus on non-melanoma skin and breast cancers. Although conventional therapeutic approaches—such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy—are widely used, they still have limitations, including severe side effects and cellular resistance, justifying the search for new therapeutic strategies. In this context, natural products, especially essential oils from medicinal plants, have been investigated as promising alternatives. *Cordia trichotoma*, a species of the genus *Cordia* in the Boraginaceae family, contains bioactive compounds such as terpenoids, flavonoids, and naphthoquinones, which have recognized therapeutic potential. This study investigated the cytotoxic potential of essential oils obtained from different parts of *C. trichotoma*, extracted by hydrodistillation and supplied by the Federal University of Ceará. The tumor lines HCT116 (colon), H1299 (lung), and K562 (chronic myeloid leukemia) were used. Cytotoxicity analyses were performed using the MTT assay after 72 hours of exposure to the compounds. Subsequently, morphological analysis was performed by May-Grünwald-Giemsa (MGG) staining, finishing with the trypan blue exclusion test. The results demonstrated that the essential oil obtained from the heartwood (CTCE) presented the highest cytotoxic activity, with IC_{50} values of 8.7 $\mu\text{g/mL}$ for HCT116, 18.45 $\mu\text{g/mL}$ for H1299, and 12.48 $\mu\text{g/mL}$ for K562. In the HCT116 cell line, cytotoxic activity was observed after 24 hours of exposure, with an IC_{50} of 17.07 $\mu\text{g/mL}$, and after 48 hours, with an IC_{50} of 17.32 $\mu\text{g/mL}$. May-Grünwald-Giemsa staining, at concentrations of 8.7 $\mu\text{g/mL}$ and 17.4 $\mu\text{g/mL}$, showed morphological changes indicative of cytotoxicity, such as a reduction in the number of viable cells and nuclear alterations. Cell viability was also assessed by the trypan blue exclusion test, which confirmed the induction of cell death by CTCE treatment in the HCT116 cell line.

Key words: *Cordia trichotoma*. Natural products. Cell culture. Essential oil. Cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática da evolução clonal do câncer.....	17
Figura 2 – Árvore com flores de <i>Cordia Trichotoma</i> (Vell.).....	24
Figura 3 – Compostos isolados de <i>Cordia trichotoma</i> (Vell).....	25
Figura 4 – Aspectos morfológicos das células HCT-116 após tratamento com óleo essencial de <i>Cordia trichotoma</i>	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito Citotóxico em linhagens de células tumorais.....	32
Tabela 2 – Efeito Citotóxico na linhagem HCT 116.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CTAL** – Óleo essencial do alburno de *Cordia trichotoma*
- CTCA** – Óleo essencial do caule de *Cordia trichotoma*
- CTCE** – Óleo essencial do cerne de *Cordia trichotoma*
- CTL** – Controle negativo (células tratadas apenas com o veículo)
- CTRA** – Óleo essencial da raiz de *Cordia trichotoma*
- DMSO** – Dimetilsulfóxido (*Dimethyl Sulfoxide*)
- EAC** – Herbário Prisco Bezerra (Universidade Federal do Ceará)
- FAP** – Polipose Adenomatosa Familiar (*Familial Adenomatous Polyposis*)
- HCT-116** – Linhagem celular de câncer de cólon humano
- IC** – Intervalo de confiança
- IC₅₀** – Concentração inibitória capaz de reduzir 50% da viabilidade celular
- IDH** – Índice de Desenvolvimento Humano
- INCA** – Instituto Nacional de Câncer
- JAK/STAT** – *Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription*
(Quinase Janus / Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição)
- K562** – Linhagem celular de leucemia humana
- MAPK/ERK** – *Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase* (Quinase ativada por mitógeno / Quinase regulada por sinal extracelular)
- MTT** – 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (ensaio de viabilidade celular)
- NCI-H1299** – Linhagem celular de câncer de pulmão humano
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PDQ** – *Physician Data Query* (Banco de dados do Instituto Nacional do Câncer dos EUA)
- RPMI 1640** – Meio de cultura Roswell Park Memorial Institute 1640
- TNF** – *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Viabilidade celular das células HCT-116 após exposição ao óleo essencial CTCE.....	36
--------------------	--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Neoplasias malignas.....	16
2.1.1 Conceito.....	16
2.1.2 Epidemiologia.....	17
2.1.3 Causas e Fatores de Risco.....	18
2.2 Câncer Colorretal.....	19
2.3 Produtos Naturais.....	20
2.3.1 Produtos Naturais e Câncer.....	21
2.4 Gênero <i>Cordia</i>	22
2.5 <i>Cordia trichotoma</i>	23
2.6 Óleos essenciais.....	27
3.1 Objetivos Gerais.....	28
3.2 Objetivos Específicos.....	28
4 METODOLOGIA.....	28
4.1 Obtenção do óleo essencial.....	29
4.2 Linhagens de células e avaliação da citotoxicidade.....	29
4.3 Análise de alterações morfológicas – coloração por May-Grunwald-Giemsa	30
4.4 Análise da viabilidade celular por teste de exclusão por azul de Tripan.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÃO.....	39

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas, conhecidas popularmente como câncer, constituem um grupo de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células, com potencial invasivo e metastático. Essa condição está entre as principais causas de óbito no mundo, representando um grande desafio para os sistemas de saúde pública. No Brasil, estimativas indicam que cerca de 704 mil novos casos devem surgir entre 2023 e 2025, sendo os cânceres de pele não melanoma e de mama os mais prevalentes (INCA, 2023). O tratamento oncológico envolve diferentes abordagens terapêuticas, como cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo, imunoterapia, geneterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea, frequentemente combinadas. No entanto, em muitas regiões, o acesso limitado ao diagnóstico precoce e às terapias adequadas contribui para o aumento da mortalidade associada à doença (INCA, 2023; IVC, 2025).

Diante da complexidade do câncer e da resistência apresentada aos tratamentos convencionais, a busca por novas estratégias terapêuticas torna-se essencial. Nesse cenário, os produtos naturais surgem como alternativas promissoras, especialmente pela ampla diversidade de compostos bioativos com potencial farmacológico ainda inexplorado. Apesar de ser um país megadiverso, o Brasil ainda utiliza de forma limitada sua riqueza fitoterápica, sobretudo em função da escassez de recursos destinados à ciência e à inovação tecnológica (Meirelles; Ruppelt, 2023).

Entre os grupos vegetais com potencial terapêutico destaca-se o gênero *Cordia*, pertencente à família Boraginaceae, amplamente distribuído em diferentes regiões brasileiras. Espécies desse gênero são tradicionalmente utilizadas na medicina popular por apresentarem diversas atividades biológicas, como propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana e analgésica (Thirupathi *et al.*, 2008). Uma dessas espécies, *Cordia trichotoma* (louro-pardo), é reconhecida pela presença de metabólitos como terpenoides, flavonoides, ácidos graxos e naftoquinonas, os quais demonstram propriedades com relevante potencial terapêutico (Menezes *et al.*, 2001).

Além disso, os óleos essenciais extraídos de plantas aromáticas — incluindo os provenientes de espécies do gênero *Cordia* — têm sido investigados por apresentarem atividades antioxidante, antiproliferativa, anti-inflamatória, antimicrobiana e até mesmo anticancerígena (Kumar *et al.*, 2019; Kurti *et al.*, 2019). Embora os estudos envolvendo *C. trichotoma* ainda sejam incipientes, os dados disponíveis revelam um panorama promissor para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra o câncer. No entanto, é imprescindível aprofundar as investigações para elucidar os mecanismos de ação, avaliar a eficácia e assegurar a segurança desses compostos em contextos clínicos.

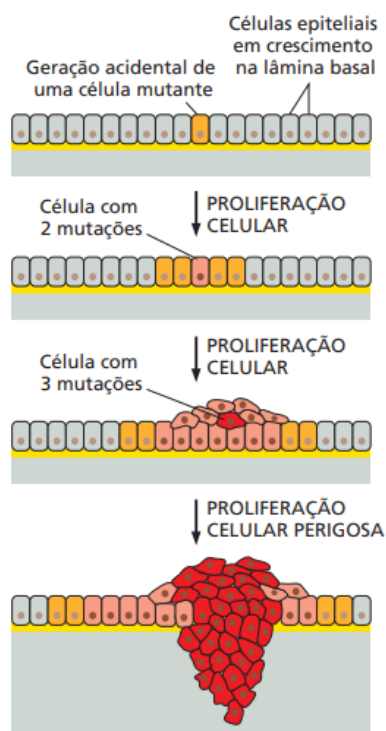
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Neoplasias malignas

2.1.1 Conceito

O câncer refere-se a um conjunto de doenças malignas cuja principal característica é o crescimento desordenado de células, acompanhado da invasão de tecidos circundantes. A definição do tipo de câncer depende da célula onde o processo maligno se iniciou, podendo originar-se em tecidos epiteliais, conjuntivos, ósseos, entre outros (INCA, 2022). As Neoplasias malignas são causadas por mutações no DNA das células, que comprometem a sinalização de crescimento e divisão celular. Essas alterações podem gerar células anormais, cuja multiplicação desordenada leva à formação de tumores malignos. Embora possa surgir em qualquer parte do corpo, alguns órgãos são mais frequentemente afetados, com diferentes tipos de tumores que variam em agressividade (Secretaria da Saúde do Paraná, 2025). Segundo Alberts *et al.* (2017), os cânceres geralmente se desenvolvem a partir de uma célula ancestral que adquire uma mutação inicial, originando uma população de células levemente anormais. Ao longo do tempo, essas células passam por sucessivos ciclos de mutação e seleção natural, tornando-se progressivamente mais adaptadas ao ambiente hostil do tumor, que pode apresentar baixa oferta de oxigênio, escassez de nutrientes e resistência imposta pelos tecidos normais vizinhos. À medida que o número de células tumorais aumenta, cresce também a probabilidade de surgirem mutações vantajosas, acelerando a progressão tumoral e favorecendo o surgimento de clones celulares dominantes (Figura 1).

Figura 1- Representação esquemática da evolução clonal do câncer.



Fonte: Alberts *et al.*, 2017.

2.1.2 Epidemiologia

Os tumores malignos representam um dos maiores desafios de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de mortalidade e um obstáculo significativo para o aumento da longevidade em diversos países. Em muitas nações, a doença ocupa a primeira ou a segunda posição entre as causas de morte prematura, ocorrendo antes dos 70 anos de idade, com taxas de incidência e mortalidade crescendo rapidamente no cenário global (INCA, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, responsável por cerca de 9,6 milhões de óbitos — o que equivale a aproximadamente uma em cada seis mortes (OMS, 2021). Em 2020, foram registrados cerca de 19,3 milhões de novos casos e aproximadamente 10 milhões de mortes, excluindo os cânceres de pele não melanoma. O câncer de mama feminino passou a ser o mais diagnosticado globalmente, com cerca de 2,3 milhões de casos (11,7%), ultrapassando o câncer de pulmão (11,4%), seguido pelos

cânceres colorretal (10,0%), de próstata (7,3%) e de estômago (5,6%) (Sung *et al.*, 2021).

No Brasil, o cenário segue essa tendência preocupante. Em 2022, foram estimados aproximadamente 704 mil novos casos de câncer, desconsiderando o câncer de pele não melanoma. O câncer de mama em mulheres foi o tipo mais frequente, seguido pelo de próstata. Entre as mulheres, o câncer do colo do útero destacou-se como o terceiro mais incidente, com cerca de 17.010 novos casos registrados (INCA, 2022).

Outro fator importante relacionado está relacionado ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Nos países desenvolvidos, observa-se uma redução nas taxas de incidência e mortalidade, reflexo de melhores condições de vida, acesso a diagnósticos precoces e tratamentos mais eficazes. Em contraste, nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, há uma estabilização ou mesmo um aumento dessas taxas, devido à limitação no acesso a serviços de saúde, diagnósticos tardios e menor disponibilidade de recursos terapêuticos (Santos *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, evidencia-se a necessidade de um uso mais eficiente dos recursos disponíveis para ampliar a efetividade das estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento do câncer, especialmente em regiões onde a doença ainda representa um grande desafio para a saúde pública (Santos *et al.*, 2023).

2.1.3 Causas e Fatores de Risco

Embora não exista uma causa única para o desenvolvimento do câncer, diversos fatores internos — como alterações hormonais, disfunções imunológicas e mutações genéticas — e externos — como exposição a agentes ambientais — podem estar envolvidos no surgimento da doença. Além disso, o processo natural de envelhecimento provoca mudanças nas células que, quando somadas à exposição contínua a fatores externos, torna os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de neoplasias malignas (INCA, 2022).

Ainda que a predisposição genética tenha um papel importante na oncogênese, raramente é o único fator responsável. Na maioria dos casos, o câncer

resulta de uma combinação de fatores ambientais e comportamentais, como tabagismo, sedentarismo, alimentação inadequada, excesso de peso, consumo de bebidas alcoólicas, exposição solar excessiva, hábitos sexuais desprotegidos, fatores ocupacionais, uso de certos medicamentos e radiações (Secretária de Saúde do Paraná, 2025).

Sabe-se que qualquer célula do organismo pode passar pelo processo de carcinogênese, que ocorre de forma multietápica e envolve mutações genéticas sucessivas que comprometem os mecanismos normais de regulação celular. Esse processo é, geralmente, dividido em três fases principais: (a) iniciação, marcada pela primeira alteração genética que transforma a célula em potencialmente neoplásica; (b) promoção, fase em que essas células passam a se proliferar sob estímulos específicos, favorecendo sua transformação em malignas; e (c) progressão, etapa em que o tumor já está estabelecido, com crescimento celular descontrolado, invasão de tecidos adjacentes e, eventualmente, disseminação para outros órgãos — caracterizando a metástase (Naeem *et al.*, 2022).

2.2 Câncer Colorretal

O câncer colorretal tem se consolidado como um dos principais desafios oncológicos no Brasil, sendo atualmente o terceiro tipo mais frequente no país, quando desconsiderados os tumores de pele não melanoma. Para o triênio de 2023 a 2025, estima-se a ocorrência de aproximadamente 45.630 novos casos por ano, correspondendo a um risco populacional de 21,10 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2023). Além disso, destaca-se entre os mais incidentes: é o terceiro câncer mais frequente entre os homens e o segundo entre as mulheres, evidenciando não apenas a magnitude da doença, mas também sua crescente relevância no cenário da saúde pública nacional (GLOBOCAN, 2022).

Dessa forma, diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do câncer colorretal, sendo o envelhecimento o principal deles. Fatores genéticos, como histórico familiar da doença e síndromes hereditárias — destacando-se a polipose adenomatosa familiar (FAP) e a síndrome de Lynch — também elevam significativamente o risco. Além disso, doenças inflamatórias intestinais crônicas, como colite ulcerativa e doença de Crohn, juntamente com hábitos de vida pouco

saudáveis — incluindo o consumo excessivo de álcool, tabagismo, obesidade, dieta rica em carnes processadas e pobre em fibras e sedentarismo —, somam-se a fatores étnicos, como a maior incidência observada em populações afro-americanas (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2025; OMS, 2023).

Nos últimos anos, observa-se um aumento da incidência do câncer colorretal em pacientes com menos de 50 anos, geralmente com tumores do lado esquerdo e sintomas como dor abdominal e sangramento retal (Fujiki *et al.*, 2017). Embora compartilhem uma biologia tumoral semelhante, os cânceres de cólon e reto apresentam diferenças importantes no diagnóstico e no manejo terapêutico. O câncer de cólon costuma ser esporádico, associado a fatores como idade, dieta e inflamação intestinal crônica, sendo a colonoscopia o método padrão para rastreamento e detecção precoce, enquanto o exame de sangue oculto nas fezes funciona como teste inicial de triagem, apresentando alta sensibilidade e especificidade, baixo custo, segurança e elevada adesão populacional. O tratamento do câncer de cólon baseia-se principalmente na cirurgia, frequentemente complementada por quimioterapia, enquanto no câncer de reto a radioterapia assume papel central no controle da doença (Menon; Cagir, 2025; Secretaria De Saúde Do Distrito Federal, 2025).

2.3 Produtos Naturais

Desde os tempos antigos, a natureza tem sido a principal fonte de substâncias com propriedades terapêuticas, utilizadas para fins medicinais há milênios, com registros que remontam a cerca de 2.500 a.C. Embora os primeiros medicamentos sintéticos, como o hidrato de cloral em 1832, tenham sido desenvolvidos apenas no século XIX, os produtos naturais ainda desempenham papel crucial na farmacologia moderna. Estima-se que mais da metade dos medicamentos atualmente utilizados sejam derivados direta ou indiretamente de compostos naturais, incluindo muitos agentes antineoplásicos (Newman *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, a eficácia desses compostos naturais tem sido amplificada pelo uso de tecnologias inovadoras, como a nanotecnologia. A incorporação de produtos naturais em nanopartículas tem se mostrado uma estratégia promissora

para superar desafios comuns, como baixa solubilidade e biodisponibilidade limitada. Além disso, essas nanopartículas podem ser projetadas para direcionar os compostos diretamente às células tumorais, aumentando a seletividade e a eficácia do tratamento. Estudos indicam que essa abordagem aprimora não apenas a entrega dos agentes terapêuticos, mas também sua citotoxicidade em comparação com os compostos isolados (Pesic *et al.*, 2024).

Apesar do vasto potencial terapêutico associado à biodiversidade brasileira, esse recurso permanece pouco explorado no país. Essa subutilização está ligada principalmente à insuficiência de investimentos em pesquisa e à limitada capacidade tecnológica para inovação (Meirelles; Ruppelt, 2023). Estima-se que menos de 10% das plantas vasculares brasileiras tenham sido avaliadas quanto à presença de compostos com atividade antineoplásica, muitas vezes de forma preliminar (Zhang, 2002). Tal cenário evidencia uma oportunidade significativa para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em espécies vegetais nacionais, com potencial impacto na oncologia (Pessoa *et al.*, 2006).

2.3.1 Produtos Naturais e Câncer

Os fitoquímicos de origem vegetal têm recebido crescente atenção na oncologia devido à sua contribuição para a eficácia terapêutica e à capacidade de reduzir efeitos adversos associados ao tratamento convencional (Choudhari *et al.*, 2020). Comparados aos fármacos sintetizados quimicamente, os derivados naturais apresentam vantagens como maior atividade biológica, alta seletividade e menores efeitos tóxicos, além de promissoras aplicações como agentes radioprotetores (Jang e Lee, 2023). Estima-se que aproximadamente 60% dos pacientes oncológicos utilizem ervas medicinais ou suplementos vitamínicos como estratégias complementares no enfrentamento do câncer (Asma *et al.*, 2022). O interesse por essas substâncias naturais se deve, em grande parte, à sua capacidade de atuar sobre diversas vias moleculares que regulam a carcinogênese, incluindo mecanismos associados à via MAPK/ERK, sinalização mediada por TNF, ativação de receptores de morte celular, além de proteínas reguladoras como p53 e p38, e até a reorganização da estrutura da actina (Situmorang *et al.*, 2024). Essas ações promovem a modulação de processos essenciais, como apoptose, controle do ciclo

celular, inflamação, estresse oxidativo, angiogênese e metástase, atuando diretamente em proteínas reguladoras e receptores celulares. Assim, esses compostos naturais apresentam potencial para inibir a proliferação tumoral, limitar a migração celular e induzir a morte programada das células cancerígenas (Rahman *et al.*, 2022). Dentre os fitoquímicos, destacam-se terpenos, alcaloides, flavonoides, óleos essenciais, gomas e diversos metabólitos primários e secundários com atividade terapêutica (Priya & Satheeshkumar, 2020). A exemplo disso os compostos bioativos de origem vegetal, os alcalóides e terpenos, possuem mecanismos de ação que contribuem diretamente para o controle do crescimento tumoral. Alcalóides como vincristina e colchicina interferem na replicação do DNA por meio da inibição da topoisomerase, promovendo o bloqueio da progressão do ciclo celular e induzindo apoptose. Já os terpenos β -cariofileno e α -humuleno, que estão presente em óleos essenciais, demonstram capacidade de modular negativamente a via JAK/STAT, reduzindo a expressão de proteínas envolvidas na sobrevivência e proliferação celular. Tais compostos ampliam o espectro de ação dos fitoquímicos, atuando sobre múltiplos alvos moleculares associados à tumorigênese e reforçando seu potencial como agentes terapêuticos que podem ser interessantes no tratamento do câncer (Majrashi *et al*, 2023).

2.4 Gênero *Cordia*

O gênero *Cordia*, pertencente à família Boraginaceae, abrange aproximadamente 250 espécies de árvores, arbustos e subarbustos restritos ao Novo Mundo. No Brasil, diversas espécies desse gênero fazem parte da flora nativa, sendo contabilizadas ao menos 65 espécies distribuídas por diferentes estados (Taroda e Gibbs, 1986). Embora não seja um gênero endêmico do país, sua ocorrência é amplamente registrada nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (Jardim botânico do Rio de Janeiro, 2025). Extratos e óleos essenciais derivados de algumas espécies de *Cordia* têm sido amplamente utilizados na medicina tradicional e em estudos farmacológicos, com finalidades diversas, como ação analgésica, anti-helmíntica, antiandrogênica, antiartrítica, antibacteriana, antifertilidade, antifúngica, anti-histamínica, anti-HIV, anti-inflamatória, antimicrobiana, antisséptica, anti-ulcerosa, antiviral, além de uso no tratamento da

obstrução biliar, como emoliente, hepatotóxico, juveno-mimético, larvicida, leishmanicida, alimento nutricional, espasmolítico, vasodilatador e cicatrizante (Thirupathi *et al.*, 2008; Mathias *et al.*, Andrade *et al.*, 2022). Entre os principais metabólitos secundários identificados no gênero destacam-se hidroquinonas terpenóides, triterpenoides, hidroquinonas preniladas, meroterpenoides do tipo naftoquinona, polissacarídeos, ácidos graxos, sesquiterpenos, glicosídeos de flavonol, triterpenos do tipo oleanano e ursano, ligninas do tipo aril-naftaleno, triterpenos do tipo damarano e hidrocarbonetos (Oza e Kulkarni, 2017).

2.5 *Cordia trichotoma*

A espécie *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud., popularmente conhecida como louro-pardo ou simplesmente louro, é uma árvore pertencente à família Boraginaceae. Sua distribuição natural se estende do estado do Ceará até o Rio Grande do Sul, ocorrendo em ambientes de floresta pluvial atlântica semidecídua e no cerrado (Wille *et al.*, 2017).

A espécie é adaptada a diversas formações vegetais, incluindo a Floresta Estacional Semidecidual Submontana, onde ocupa o estrato arbóreo dominante, podendo ser encontrados de cinco a dez indivíduos adultos por hectare. Também é comum na Floresta Estacional Decidual, na bacia dos rios Uruguai e Jacuí, nas formações Montana e Baixo-Montana, onde ocupa o estrato emergente (Carvalho, 2002).

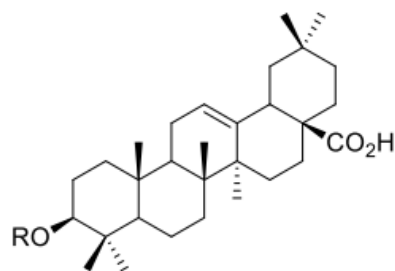
Figura 2- Árvore com flores de *Cordia Trichotoma* (Vell.).



Fonte: Imagem cedida pela profa Gilvandete Maria Pinheiro Santiago.

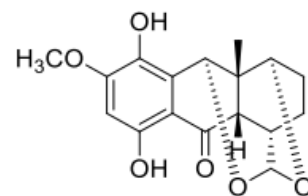
Além de sua relevância ecológica, *C. trichotoma* apresenta uma composição química diversificada, com presença de triterpenos, flavonoides, esteroides, fenilpropanoides e, principalmente, sesquiterpenos e benzoquinonas, (Menezes, 2005; Rocha, 2018). Esses metabólitos secundários despertam interesse farmacológico por sua variedade estrutural e potencial biológico.

Figura 3- Compostos isolados de *Cordia trichotoma* (Vell).

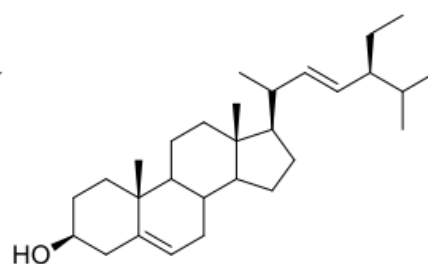
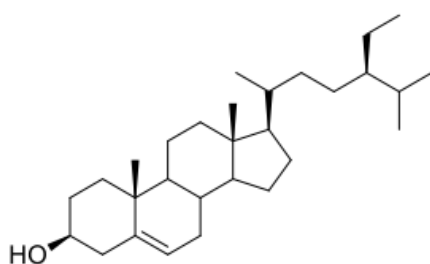


R=H: Ácido oleanólico (1)

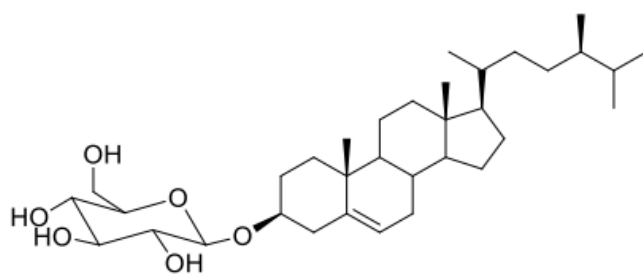
R=Ac: Ácido oleanólico acetilado (2)



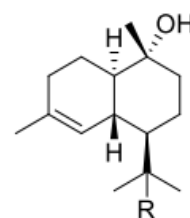
rel-8 α ,11 α -9 α ,11 α -Diepoxi-1,4-dihidroxi-2-metoxi-8 $\alpha\beta$ -metil-5,6,8,8 α ,9,10,10 α -octahidro-10-antracenona (3)



Mistura de β -Sitosterol e Estigmasterol (4)



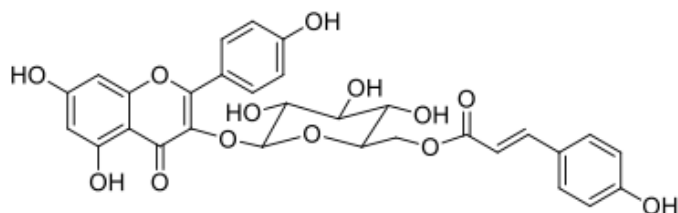
Glicosídeo do β -Sitosterol (5)



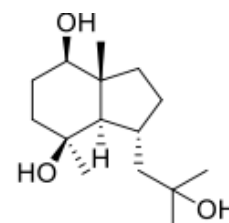
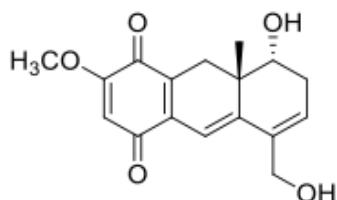
R=OH: Trichotomol (6)

R=H: α -Cadinol (7)

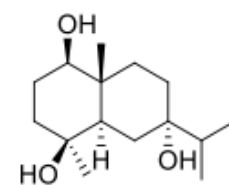
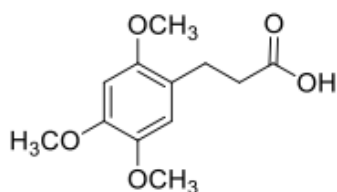
Continuação Figura 3



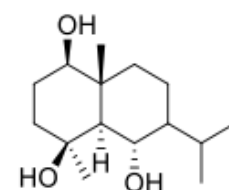
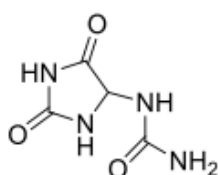
Tilirosídeo (8)

1 β ,4 β ,11-Tri-hidroxi-opositano (9)

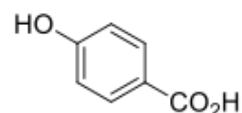
Oncocalyxona A (10)

1 β ,4 β ,7 α -Tri-hidroxi-eudesmano (11)

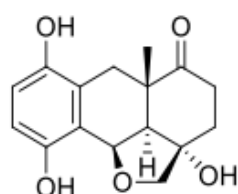
Ácido 3-(2,4,5-trimetoxifenil)propanóico (12)

(+)1 β ,4 β ,6 α -Tri-hidroxi-eudesmano (13)

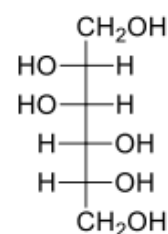
Alantoína (14)



Ácido 4-hidroxi-benzóico (15)



Glaziovianol (16)



Manitol (17)

Fonte: Adaptado de Menezes (2005) e Rocha (2018).

2.6 Óleos essenciais

Os óleos essenciais extraídos de plantas aromáticas são amplamente empregados em diferentes setores, como na indústria cosmética, na alimentação e

na agricultura. Além disso, destacam-se por suas aplicações terapêuticas, sendo utilizados em pesquisas científicas que investigam seu potencial anticancerígeno (Militão *et al.*, 2022). Esses compostos voláteis, caracterizados por fragrâncias marcantes, são obtidos principalmente por meio de extração por arraste de vapor ou hidrodestilação, gerando misturas complexas de substâncias pertencentes a diversas classes químicas, tanto conhecidas quanto ainda não totalmente elucidadas (Andrade *et al.*, 2022). Os óleos essenciais apresentam uma variedade de atividades biológicas, incluindo propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas (Kumar *et al.*, 2019; Kurti *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Investigar o potencial citotóxico dos óleos essenciais obtidos de *Cordia trichotoma* em células tumorais.

3.2 Objetivos Específicos

a) Determinar a citotoxicidade in vitro dos óleos essenciais obtidos de *C. trichotoma* em células tumorais NCI-H1299 (câncer de pulmão), K562 (leucemias) e HCT-116 (câncer de cólon);

b) Realizar uma análise morfológica das células tratadas com os compostos após coloração por May-Grunwald-Giemsa e avaliar o efeito citotóxico tempo-dependente por contagem das células.

4 METODOLOGIA

4.1 Obtenção do óleo essencial

Os óleos essenciais foram cedidos pela professora Gilvandete Maria Pinheiro Santiago da Universidade Federal do Ceará. *Cordia trichotoma*, cujo nome vulgar é Freijó, foi coletada na Comunidade do Garapa em Acarape-Ce (Figura 1). Localização: S 04 12 660' W 38 36 253'. Os espécimes foram depositados no Herbário Prisco Bezerra (EAC) da Universidade Federal do Ceará. Porções individuais de cerne moído, alburno, caule e raiz foram hidrodestilando separadamente por 3 h usando um aparelho de vidro do tipo Clevenger. Os óleos obtidos foram da raiz (CTRA), caule (CTCA), cerne (CTCE) e alburno (CTAL).

4.2 Linhagens de células e avaliação da citotoxicidade

As linhagens que foram utilizadas para o estudo são: NCI-H1299 (câncer de pulmão), K562 (leucemia mielóide crônica) e HCT-116 (câncer de cólon). O cultivo celular foi realizado em frascos plásticos para cultura (25 cm², volume de 50 mL para células aderidas e 75 cm², volume de 250 mL para células em suspensão) utilizando o meio de cultura RPMI 1640 complementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina).

As células foram incubadas em estufa a 37°C com atmosfera de 5% de CO₂, seguido da observação do crescimento celular com ajuda de microscópio de inversão a cada 24 horas, quando necessário as células foram replicadas em meio de cultura novo, em uma concentração de 0,5-1,0 x 10⁶ células/mL (BUTLER & DAWSON, 1992).

A análise da citotoxicidade foi efetuada pelo método do 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT). As células foram plaqueadas na concentração de 1 x10⁵ cél/mL e tratadas com o composto por 72 horas. Três horas antes de completarem o período de incubação, 25 µL da solução estoque (5 mg/mL) de MTT foi adicionado em cada poço. Após 3 horas, o sobrenadante foi retirado e o precipitado resultante foi dissolvido em 100 µL de DMSO e lido em espectrofotômetro de placa na absorbância de 575nm.

4.3 Análise de alterações morfológicas – coloração por May-Grunwald-Giemsa

Por meio da coloração diferencial obtida pelo citoplasma em relação ao núcleo possibilitado por esse método, foi possível analisar o grau de integridade apresentado pela célula após o tratamento com os óleos essenciais, assim como constatar as alterações sofridas. Para isso, as linhagens de células foram plaqueadas na concentração de $0,3 \times 10^6$ células/mL, e incubadas por 24 h com os compostos nas concentrações relativas a IC50, a Doxorrubicina em concentração de 0.3 g/mL como controle positivo.

Para observar a morfologia, 50µL da suspensão de células foram utilizados na preparação das lâminas em citocentrífuga (cytospin). Após a adesão das células na lâmina, a fixação foi feita com solução de triarilmetano a 0,1%. seguida por coloração em solução de xantenos a 0,1% e posterior coloração em solução de tiazinas a 0,1%. Finalmente, as lâminas contendo as células coradas foram levadas ao microscópio para avaliação das suas características morfológicas e comparadas ao controle (não-tratadas). O registro das alterações celulares foi feito por fotografia.

4.4 Análise da viabilidade celular por teste de exclusão por azul de Tripan

O teste de exclusão por azul de Tripan permite quantificar as células viáveis e diferenciá-las das células mortas nas placas submetidas ao tratamento com os óleos essenciais de forma a diferenciar se a redução do número de células viáveis está acompanhada de um aumento das células em necrose. Para sua realização, células tumorais em suspensão de 3×10^5 células/mL foram incubadas por 24h, 48h com o óleo essencial e examinadas ao microscópio de inversão. A concentração utilizada foi o valor da IC50 encontrada no método do MTT para a linhagem celular mais sensível. Após a incubação, foi retirada uma alíquota de 90µL da suspensão de células à qual serão adicionados 10µL do azul de tripan (10%). As células viáveis, identificadas por ausência de cor distinta da cor azul adquirida pelas células mortas incapazes de bombear o corante para o meio externo, foram contadas na câmara de Neubauer. A Doxorrubicina foi usada como controle positivo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos quatro óleos essenciais obtidos de *Cordia trichotoma* — raiz (CTRA), caule (CTCA), cerne (CTCE) e alburno (CTAL) — o óleo do cerne (CTCE) foi o que apresentou maior atividade citotóxica nas três linhagens tumorais testadas. Os valores de IC_{50} foram 8,66 $\mu\text{g/mL}$ para HCT-116, 18,45 $\mu\text{g/mL}$ para NCI-H1299 e 12,48 $\mu\text{g/mL}$ para K562, indicando um potencial relevante de inibição celular, especialmente na linhagem de câncer colorretal (HCT-116) (Tabela 1).

O óleo da raiz (CTRA) também demonstrou atividade citotóxica moderada, com IC_{50} variando entre 14,63 e 28,06 $\mu\text{g/mL}$. Já o óleo do alburno (CTAL) apresentou efeito mais discreto, com inibição apenas em HCT-116 e K562, enquanto não foi eficaz contra a linhagem pulmonar ($IC_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$).

O óleo do caule (CTCA), por sua vez, não apresentou atividade significativa em nenhuma das linhagens testadas ($IC_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$), sugerindo baixa ou nenhuma ação citotóxica no intervalo analisado.

A amostra identificada como PROSCOLI, mostrou efeito semelhante ao óleo da raiz, com IC_{50} entre 10,30 e 30,07 $\mu\text{g/mL}$ nas diferentes linhagens, também mais eficaz frente à HCT-116.

Como esperado, a doxorrubicina (controle positivo) apresentou os menores valores de IC_{50} em todas as linhagens, com destaque para K562 (0,14 $\mu\text{g/mL}$), reforçando a comparação com os óleos testados. Ainda assim, os dados do óleo do cerne (CTCE) indicam um potencial promissor, com valores compatíveis com atividade citotóxica relevante.

Tabela 1 - Efeito Citotóxico em linhagens de células tumorais.

Amostras	Inibição HCT-116	Inibição NCI-H1299	Inibição K562
ÓLEO ESSENC. CTRA	14,63 (6.957-30.78)	20,10 (13.16-30.70)	28,06 (20.16-39.08)
ÓLEO ESSENC. CTCA	>50	>50	>50
ÓLEO ESSENC. CTCE	8,662 (6.281-11.95)	18,45 (15.2 -22.31)	12,48 (10.69-14.57)
ÓLEO ESSENC CTAL	38,22 (17.52-83.38)	>50	29,07 (20.74-40.75)
DOX	0,89 (0,2-4,3)	6,48 (1,88-12,0)	0,14 (0,09-0,23)

A concentração que causa 50% de inibição do crescimento 50% (CI₅₀) e intervalo de confiança (IC) das amostras em quatro linhagens tumorais e seu intervalo de confiança em µg/mL após tratamento por 72h.

Na linhagem HCT-116, os óleos essenciais foram avaliados quanto à sua atividade citotóxica após 24 e 48 horas de tratamento. De forma geral, observou-se uma redução nos valores de IC₅₀ com o aumento do tempo de exposição, indicando um efeito citotóxico dependente do tempo. (Tabela 2)

O óleo do cerne (CTCE), que já havia se destacado anteriormente nas mesma linhagem, manteve a melhor atividade citotóxica, com IC₅₀ de 17,07 µg/mL em 24 h e 17,32 µg/mL em 48 h, valores inferiores aos demais óleos e com intervalo de confiança consistente, reforçando seu potencial frente à linhagem de câncer de cólon. Enquanto isso, o óleo da raiz (CTRA) também apresentou melhora com o tempo de exposição, reduzindo de 22,36 µg/mL (24 h) para 13,10 µg/mL (48 h). Já o óleo identificado como PROSCALI, apesar de ter iniciado com um IC₅₀ mais elevado (30,62 µg/mL), apresentou redução expressiva para 12,14 µg/mL após 48 h.

Por outro lado, o óleo do alburno (CTAL) foi o menos ativo nos dois tempos analisados, com IC_{50} de 54,70 $\mu\text{g/mL}$ em 24h e 39,68 $\mu\text{g/mL}$ em 48h.

A doxorubicina, utilizada como controle positivo, apresentou os menores valores de IC_{50} em ambos os tempos (1,226 e 1,429 $\mu\text{g/mL}$), como esperado para um fármaco de alta potência. No entanto, os óleos mais ativos, como CTCE apresenta valor próximo o suficiente para justificar novas investigações sobre seu potencial terapêutico.

Tabela 2 - Efeito Citotóxico na linhagem HCT 116.

Amostras	IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ HCT 116	
	24H	48H
DOX	1.226 (0.7254-2.071)	1.429 (0.8568-2.385)
ÓLEO ESSENCIAL CTRA	22.36 (18.29-27.33)	13.10 (7.845 -21.88)
ÓLEO ESSENCIAL CTCE	17.07 (10.07 - 28.93)	17.32 (13.90 - 21.57)
ÓLEO ESSENCIAL CTAL	54.70 (4.159 - 719.5)	39.68 (25.45 -61.87)

A concentração que causa 50% de inibição do crescimento 50% (CI_{50}) e intervalo de confiança (IC) das amostras em 24H e 48H e seu intervalo de confiança em $\mu\text{g/mL}$.

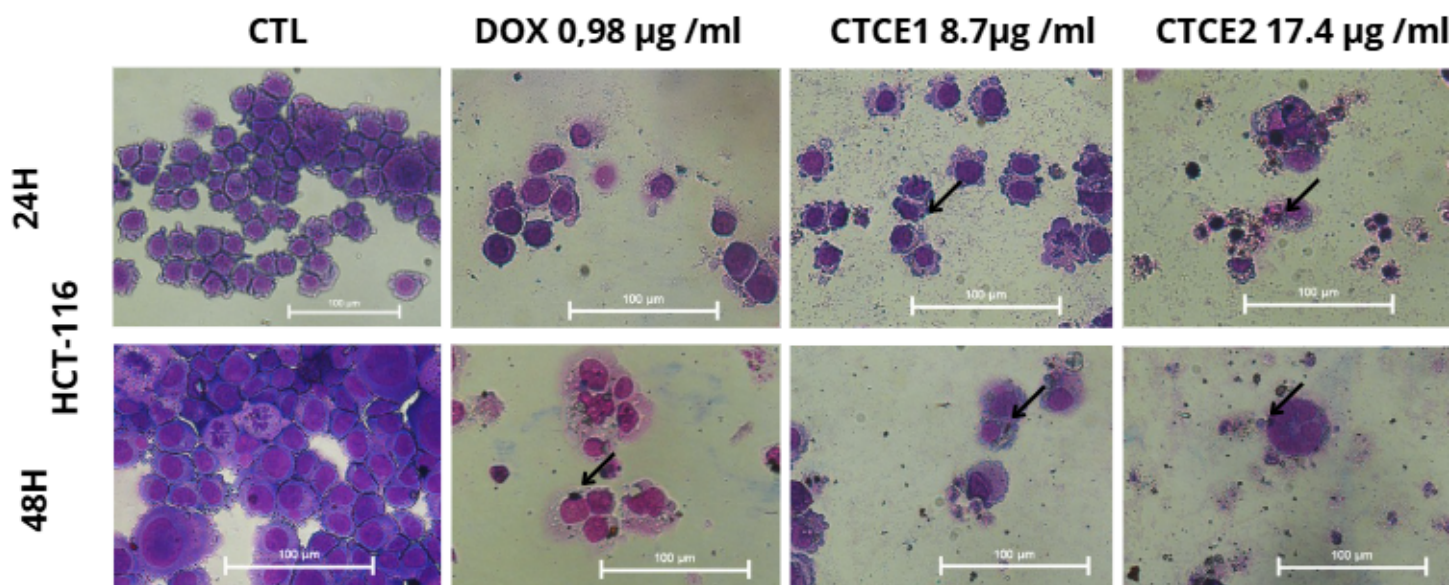
A avaliação morfológica das células HCT-116 após 24 h e 48 h de exposição ao óleo essencial do cerne de *C. trichotoma* (CTCE) revelou alterações celulares compatíveis com citotoxicidade induzida pelo tratamento. As imagens obtidas por coloração indicam que, em comparação com o controle negativo (CTL), as amostras tratadas com CTCE apresentaram redução no número de células viáveis e alterações nucleares evidentes. (Figura 3)

No controle negativo (CTL), as células mantiveram morfologia regular, núcleos intactos e distribuição homogênea, sem sinais aparentes de dano celular em ambos os tempos. Por outro lado, a doxorubicina (DOX), utilizada como controle positivo,

induziu alterações características de morte celular, como condensação de cromatina, fragmentação nuclear e presença de corpos apoptóticos, visíveis já em 24 h e acentuadas após 48 h.

As amostras tratadas com CTCE nas concentrações de 8,7 e 17,4 µg/mL mostraram efeitos semelhantes. Aos 24 h, observa-se início de alterações morfológicas, como redução do volume celular e alterações nucleares em algumas células (setas). Após 48 h, esses efeitos tornam-se mais evidentes, com presença de núcleos condensados, cromatina fragmentada, indicando possível indução de apoptose ou outros tipos de morte celular programada.

Figura 4- Aspectos morfológicos das células HCT-116 após tratamento com óleo essencial de *Cordia trichotoma*.



Aspectos morfológicos das células HCT-116 após tratamento com óleo essencial de *Cordia trichotoma* por 24 e 48h nas concentrações de 8.7 µg/ml e 17.4µg/ml . O controle negativo (CTL) foi tratado com o veículo (0,1% de DMSO) usado para diluir o composto testado, nesta concentração o DMSO não é citotóxico. A doxorubicina (DOX, 1.0 µg/mL), foi usada como controle positivo. O efeito das substâncias sobre a morfologia celular foi avaliado por comparação ao controle tratado apenas com o veículo utilizado para diluir as substâncias. As setas indicam células com condensação da cromatina ou DNA fragmentado, alterações morfológicas características de processos apoptóticos e mitóticos.

A avaliação da viabilidade celular por contagem direta demonstrou que o tratamento com o óleo essencial do cerne de *Cordia trichotoma* (CTCE) promoveu uma redução significativa no número de células viáveis da linhagem HCT-116, em relação ao controle negativo (NC). As concentrações testadas de 8,7 e 17,4 µg/mL resultaram em uma diminuição progressiva na viabilidade, sugerindo um efeito dependente da dose (Gráfico 1).

O grupo controle tratado com o veículo (DMSO 0,1%) não apresentou alteração significativa no número de células viáveis, confirmando que o solvente utilizado não interferiu na resposta celular. Já o grupo tratado com a doxorrubicina (1,8 µM), usado como controle positivo, apresentou também redução significativa na viabilidade celular, servindo como referência de resposta ao tratamento.

A redução observada nos grupos tratados com CTCE corrobora os dados de IC₅₀ obtidos nas análises anteriores (Tabela 2), e indica que os compostos presentes no óleo possuem atividade citotóxica com potencial para desencadear morte celular.

Gráfico 1 – Viabilidade celular das células HCT-116 após exposição ao óleo essencial CTCE.

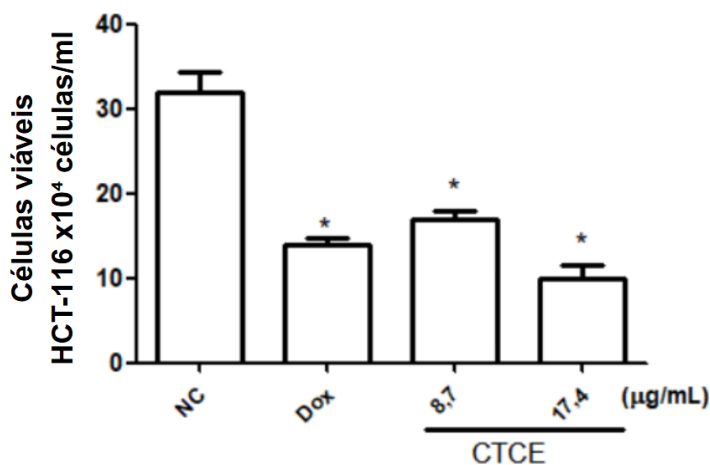


Gráfico de barras representando o número de células viáveis de HCT116 (x 10⁴ células/mL) após tratamento em condições distintas. A viabilidade celular, expressa como o número de células viáveis por mililitro, é plotada no eixo y. Enquanto as diferentes condições experimentais Controle negativo (NC), doxorrubicina (Dox) 1,0 µg/mL, utilizada como controle positivo, e o óleo essencial de *Cordia trichotoma* (CTCE), nas concentrações de 8.7 µg/ml e 17.4µg/ml, são apresentadas no eixo x.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Atualmente não existem relatos específicos sobre a atividade antitumoral do óleo essencial de *Cordia trichotoma*, mas estudos químicos já identificaram dezesseis constituintes nesse óleo, conforme descrito por Menezes (2005). Entre eles, destacam-se o α -cadinol (15,8 % e 26,5 %), o α -muurolol (13,4 % e 25,1 %), o 6-cadinene (11,9 % e 4,5 %) e o guaia-3,10(14)-dien-11-ol (10,7 % e 9,6 %). Alguns desses metabólitos já foram associados a efeitos biológicos em outros contextos. O α -cadinol, por exemplo, demonstrou atividade citotóxica frente a diferentes linhagens tumorais humanas em estudos com óleos essenciais de outras espécies (Su *et al.*, 2013; Yap *et al.*, 2017). O α -muurolol, por sua vez, apresenta propriedades antioxidantes e antimicrobianas descritas em óleos de *Euphorbia calyptata* e *Juniperus thurifera* (El Kamari *et al.*, 2024; Lafraxo *et al.*, 2022), que podem colaborar indiretamente para efeitos biológicos relevantes.

Diversas outras espécies do gênero *Cordia* já demonstraram potencial farmacológico relevante no contexto oncológico, *Cordia dichotoma*, por exemplo, tem sido objeto de estudos fitoquímicos e farmacológicos que identificaram a presença de compostos fenólicos e carotenoides, especialmente nas folhas. Esses metabólitos secundários apresentam propriedades antioxidantes e anticancerígenas bem estabelecidas, sendo os fenólicos associados à inibição da proliferação celular e à indução de apoptose em diferentes linhagens tumorais (Raghuvanshi *et al.*, 2022). Resultados semelhantes foram observados com *Cordia verbenacea*, cuja atividade antitumoral foi evidenciada em modelo murino utilizando camundongos BALB/c isogênicos. O tratamento com extrato etanólico das folhas dessa espécie resultou na redução do volume tumoral, na perda de peso corporal dos animais e na diminuição da compactação celular nas massas tumorais. Tais efeitos foram atribuídos à presença de compostos com atividade anti-inflamatória, capazes de modular vias associadas à sobrevivência e proliferação celular (Oza & Kulkarni, 2017).

Entre os metabólitos de maior interesse no gênero, destaca-se a oncocalyxona A, uma benzoquinona que apresentou atividade antileucêmica significativa contra células HL-60. Investigações mecanísticas evidenciaram redução da viabilidade celular, perda da integridade da membrana, encolhimento celular, condensação da cromatina e formação de bolhas na superfície celular,

características associadas à indução de apoptose (Sbardelotto *et al.*, 2021). Embora tais efeitos tenham sido relatados em *Cordia oncocalyx* (*Auxemma oncocalyx*), esse metabólito também foi identificado em *C. trichotoma* (Menezes, 2005), sugerindo que a espécie possa compartilhar parte do potencial farmacológico atribuído a essa classe de compostos

Cordia sebestena também foi investigada quanto ao seu potencial antitumoral. Um extrato obtido com acetona a partir da fração F10 das flores apresentou atividade citotóxica expressiva frente à linhagem de câncer cervical (HeLa), com CI_{50} de 4,65 $\mu\text{g/mL}$. Essa atividade foi validada por meio de estudos *in vitro* e simulações de acoplamento molecular *in silico*, sugerindo interação dos compostos presentes com alvos celulares envolvidos na progressão tumoral (Tak *et al.*, 2024).

Além disso, nanopartículas de óxido de zinco biossintetizadas a partir do polissacarídeo de *Cordia myxa* (CMX-ZnO) demonstraram atividade citotóxica contra células HCT116, reforçando o potencial antitumoral de espécies do gênero, inclusive por meio de abordagens tecnológicas inovadoras com compostos vegetais (Nagaraja & Hwan, 2023).

Esses achados reforçam a importância de aprofundar a investigação *C. trichotoma*, cujos resultados preliminares neste estudo revelaram atividade citotóxica significativa em células HCT-116. Considerando o histórico do gênero, é plausível que atividades semelhantes estejam presentes no óleo essencial testado, o que justifica a continuidade dos estudos para elucidação de seus princípios ativos e mecanismos de ação.

6 CONCLUSÃO

Ao investigar o potencial citotóxico dos óleos essenciais de *Cordia trichotoma*, foi possível observar que o óleo essencial obtido do cerne (CTCE) apresentou o efeito mais promissor entre as amostras avaliadas, destacando-se principalmente sobre a linhagem de câncer de cólon HCT116, na qual foi registrada a menor concentração inibitória (IC_{50}) entre todas as linhagens testadas.

A avaliação morfológica das células HCT116, após 24 e 48 horas de exposição ao óleo essencial do cerne, revelou alterações nucleares evidentes.

A análise da viabilidade celular por contagem direta confirmou esses achados, demonstrando que o tratamento com CTCE promoveu uma redução significativa na quantidade de células viáveis da linhagem HCT116. As concentrações de 8,7 e 17,4 $\mu\text{g/mL}$ resultaram em diminuição progressiva da viabilidade celular.

Dessa forma, os resultados obtidos indicam que o óleo essencial do cerne de *Cordia trichotoma* possui potencial citotóxico relevante frente à linhagem HCT116, evidenciando sua relevância como objeto de estudos futuros voltados à investigação dos mecanismos envolvidos em sua ação antitumoral.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; FREITAS, P.; BARBOSA FILHO, J. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000100021>.
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ANDRADE, K. C. R.; MARTINS, D. H. N.; BARROS, D. A.; SOUZA, P. M.; SILVEIRA, D.; FONSECA-BAZZO, Y. M.; MAGALHÃES, P. O. Essential oils of *Cordia* species, compounds and applications: a systematic review. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, Santiago, v. 21, n. 2, p. 156–175, 2022. DOI: <https://doi.org/10.37360/blacpma.22.21.2.10>.
- ASMA, S. T.; ACAROS, U.; IMRE, K.; MORAR, A.; SHAH, S. R. A.; HUSSAIN, S. Z.; ARSLAN-ACAROS, D.; DEMIRBAS, H.; HAJRULAI-MUSLIU, Z.; ISTANBULLUGIL, F. R.; SOLEIMANZADEH, A.; MOROZOV, D.; ZHU, K.; HERMAN, V.; AYAD, A.; ATHANASSIOU, C.; INCE, S. Produtos naturais/compostos bioativos como fonte de medicamentos anticâncer. **Cancers**, v. 14, n. 24, p. 6203, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14246203>.
- BUTLER, M.; DAWSON, M. M. **Cell culture**. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1992.
- CANTADO, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, E.; JEMAL, A.; BRAY, F. Estatísticas globais de câncer 2020: estimativas do GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 tipos de câncer em 185 países. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, p. 209–249, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- CARVALHO, P. E. R. **Espécies arbóreas brasileiras**. Colombo, PR: Embrapa Florestas, 2002. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/284077/1/CT0066.pdf>. Acesso em: 24 maio 2025.
- CHOUDHARI, A. S.; MANDAVE, P. C.; DESHPANDE, M.; RANJEKAR, P.; PRAKASH, O. Phytochemicals in cancer treatment: from preclinical studies to clinical practice. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 10, p. 1614, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2019.01614., Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025531/>.
- Cordia in Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB16502>>. Acesso em: 27 jul. 2025

EL KAMARI, F.; ZOUIRECH, O.; METOUEKEL, A.; BOUSLAMTI, M.; MALIKI, I.; EL MOUSSAOUI, A.; CHEBAIBI, M.; TAIBI, M.; ALSAHLI, A. A.; NAFIDI, H. A.; BOURHIA, M.; DAUELBAIT, M.; ABDELLAOUI, A. Chemical profiling and antioxidant, antimicrobial, and hemolytic properties of *Euphorbia calyptrata* (L.) essential oils: in vitro and in silico analysis. **ChemistryOpen**, Weinheim, v. 13, n. 8, p. e202300243, 2024. DOI: 10.1002/open.202300243. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38528316/>.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; LAVERSANNE, M.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. **Global Cancer Observatory**: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>. Acesso em: 25 set. 2025.

FUJIKI, F. K.; VICENTINI, M. F. B.; SILVA, A. C. B.; ZAMBRANO, E. M.; FONSECA, L. G.; BRAGHIROLI, M. I.; SABBAGA, J.; HOFF, P. M. 1456P - Young-age onset colorectal cancer: Analysis of incidence, clinical features and outcomes. **Annals of Oncology**, v. 28, supl. 5, p. v515, 2017. ISSN 0923-7534. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx385.012>. Acesso em: 25 set. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2022: introdução**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/introducao>. Acesso em: 14 maio 2025.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer de cólon e reto: estimativa 2023**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>. Acesso em: 23 maio 2025.

INSTITUTO VENCER O CÂNCER. **Tratamentos do Câncer**. Disponível em: <https://vencerocancer.org.br/cancer/tratamentos-do-cancer/>. Acesso em: 25 set. 2025.

JANG, J.-H.; LEE, T. J. Mecanismos de fitoquímicos em anti-inflamatórios e anticâncer. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 9, p. 7863, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097863>. Acesso em: 31 maio 2025.

KUMAR, V.; SHRIRAM, V.; BHAGAT, R.; KHARE, T.; KAPSE, S.; KADDOO, N. Perfil fitoquímico e atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas dos óleos essenciais de *Pogostemon deccanensis*. **3 Biotech**, v. 9, n. 31, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1560-0>.

KURTI, F.; GIORGI, A.; BERETTA, G.; MUSTAFA, B.; GELMINI, F.; TESTA, C.; HAJDARI, A. Composição química, atividades antioxidante e antimicrobiana de óleos essenciais de diferentes espécies de Pinus do Kosovo. **Journal of Essential**

Oil Research, v. 31, n. 4, p. 263–275, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2019.1584591>.

LAFRAXO, S.; EL MOUSSAOUI, A.; A BIN JARDAN, Y.; EL BARNOSSI, A.; CHEBAIBI, M.; BAAMMI, S.; AIT AKKA, A.; CHEBBAC, K.; AKHAZZANE, M.; CHELOUATI, T.; NAFIDI, H. A.; FARID, K.; BOURHIA, M.; BARI, A. GC-MS profiling, in vitro antioxidant, antimicrobial, and in silico NADPH oxidase inhibition studies of essential oil of *Juniperus thurifera* bark. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, p. 1–13, 2022. DOI: 10.1155/2022/6305672.

MAJRASHI, T. A.; ALSHEHRI, S. A.; ALSAYARI, A.; MUHSINAH, A. B.; ALROUJI, M.; ALSHAHRANI, A. M.; SHAMSI, A.; ATIYA, A. Insights sobre os papéis e mecanismos biológicos de fitoquímicos em diferentes tipos de câncer: direcionando a terapêutica contra o câncer. **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1704, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15071704>.

MENEZES, J. E. S. A.; LEMOS, T. L. G.; SILVEIRA, E. R.; BRAZ-FILHO, R.; PESSOA, O. D. L. Trichotomol, um novo cadinenodiol de *Cordia trichotoma*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 787–790, 2001.

MENEZES, J. E. S. A. Contribuição ao estudo químico de plantas do nordeste do Brasil: *Cordia trichotoma* Vell. e *Cordia globosa* Jack. (Kunth). 2005. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

MEIRELLES, G.; RUPPELT, B. M. Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 236–259, 2023.

MENON, G.; CAGIR, B. Câncer de cólon. [Atualizado em 27 fev. 2025]. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>.

MILITÃO, G. C. G. Cap. 7. In: SOUSA, D. (org.). **Óleos essenciais: abordagem farmacêutica e clínica**. Campinas: Laszlo, 2022. p. 284–303.

NAEEM, A.; HU, P.; YANG, M.; ZHANG, J.; LIU, Y.; ZHU, W.; ZHENG, Q. Produtos naturais como agentes anticâncer: situação atual e perspectivas futuras. **Molecules**, v. 27, n. 23, 8367, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27238367>.

NAGARAJA, K.; HWAN, O. T. Green synthesis of multifunctional zinc oxide nanoparticles from *Cordia myxa* gum; and their catalytic reduction of nitrophenol, anticancer and antimicrobial activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 253, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126788>.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

OZA, M. J.; KULKARNI, Y. A. Usos tradicionais, fitoquímica e farmacologia das espécies medicinais do gênero *Cordia* (Boraginaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 7, p. 755–789, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.12715>.

PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD. **Colon Cancer Treatment** (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002–. Atualizado em: 12 fev. 2025.

PEŠIĆ, M.; CHAHARDEHI, A. M.; ECHEVERRIA, J.; TALIB, W. H. Editorial: Produtos naturais e nanopartículas no tratamento do câncer: há uma luz no fim do túnel?. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1484339, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1484339.

PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; LEYVA, A.; MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. Anticancer potential of Northeast Brazilian plants. In: KHAN, M. T. H.; ATHER, A. (Ed.). **Advances in Phytomedicine**. Amsterdam: Elsevier, 2006. v. 2, p. 197–211. DOI: 10.1016/S1572-557X(05)02012-X.

PRIYA, S.; SATHEESHKUMAR, P. K. Natural products from plants: recent developments in phytochemicals, phytopharmaceuticals, and plant-based nutraceuticals as anticancer agents. In: **PRAKASH, B.** (ed.). *Functional and preservative properties of phytochemicals*. Cambridge, MA, EUA: Academic Press, 2020. p. 145–163. ISBN 9780128185933. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818593-3.00005-1>.

RAGHUVANSHI, D.; SHARMA, K.; VERMA, R.; KUMAR, D.; KUMAR, H.; KHAN, A.; VALKO, M.; ALOMAR, S. Y.; ALWASEL, S. H.; NEPOVIMOVA, E.; KUČA, K. Phytochemistry, and pharmacological efficacy of *Cordia dichotoma* G. Forst. (Lashuda): a therapeutic medicinal plant of Himachal Pradesh. **Biomed. Pharmacother.**, v. 153, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113400>.

RAHMAN, M. M.; SARKER, M. T.; ALAM, T. M. A.; YAMIN, M.; ISLAM, T.; PARK, M. N.; ISLAM, M. R.; RAUF, A.; SHARMA, R.; CAVALU, S.; KIM, B. Exploring the recent trends in perturbing the cellular signaling pathways in cancer by natural products. **Front. Pharmacol.**, v. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.950109>.

ROCHA, K. A. D. Estudo dos constituintes químicos do extrato etanólico da raiz de *Cordia trichotoma* (Vell.). 2018. 89 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

SANTOS, M. de O.; LIMA, F. C. da S. de; MARTINS, L. F. L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L. M. de; CANCELA, M. de C. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e-213700, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 27 jul. 2025.

SBARDELOTTO, A. B.; BARROS-NEPOMUCENO, F. W. A.; SOARES, B. M.; CAVALCANTI, B. C.; RAMOS DE SOUSA, R. W.; COSTA, M. P. da; FERREIRA, P. M. P. Mecanismos antileucêmicos celulares e bioquímicos do meroterpenóide Oncocalyxone A. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 84, n. 3, p. 95–111, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1835763>.

SECRETARIA DA SAÚDE DO PARANÁ. **Câncer**. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Cancer>. Acesso em: 5 jun. 2025.

SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. **Protocolo de Ação Programática no Câncer Colorretal – Prevenção e Rastreamento**. Brasília, 2025. Acesso em: 25 set. 2025.

SILVA PEREIRA, B. A. da. *Cordia trichotoma* (Vell.) Arrab. ex Steud. **Árvores do Bioma Cerrado**, 29 maio 2017. Atualizado em: 23 jun. 2023. Disponível em: <https://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/05/29/cordia-trichotoma-vell-arab-ex-steud/>. Acesso em: 8 jun. 2025.

SITUMORANG, P. C.; ILYAS, S.; NUGRAHA, S. E.; SYAHPUTRA, R. A.; NIK ABD RAHMAN, N. M. A. Prospects of compounds of herbal plants as anticancer agents: a comprehensive review from molecular pathways. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1387866>.

SU, Y. C.; HSU, K. P.; WANG, E. I.; HO, C. L. Composition and *in vitro* anticancer activities of the leaf essential oil of *Neolitsea variabilissima* from Taiwan. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 4, p. 531–532, 2013. PMID: 23738472.

VERAS, M. L.; BEZERRA, M. Z.; LEMOS, T. L.; UCHOA, D. E.; BRAZ-FILHO, R.; CHAI, H. B.; CORDELL, G. A.; PESSOA, O. D. L. Cytotoxic withaphysalins from the leaves of *Acnistus arborescens*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 4, p. 710–713, 2004. DOI: 10.1021/np0340347.

WILLE, V. K. D.; WASTOWSKI, A. D.; PEDRAZZI, C.; SAUER, M. P. Composição química da madeira de *Cordia trichotoma* (Vell.) Arráb. ex Steud. **Ciência Florestal**, Curitiba, v. 27, n. 4, p. 1441–1449, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5902/1980509830332>. Acesso em: 27 jul. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 28 maio 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Colorectal cancer. Geneva: WHO; 11 jul. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>. Acesso em: 25 set. 2025.

YAP, H.-Y. Y.; MURIA-GONZALEZ, M. J.; KONG, B.-H.; STUBBS, K. A.; TAN, C.-S.; NG, S.-T.; TAN, N.-H.; SOLOMON, P. S.; FUNG, S.-Y.; CHOOI, Y.-H. Expressão heteróloga de sesquiterpenoides citotóxicos do cogumelo medicinal *Lignosus rhinocerotis* em levedura. **Microbial Cell Factories**, v. 16, p. 103, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0713-x>.

ZHANG, J. T. New drugs derived from medicinal plants. **Thérapie**, v. 57, n. 2, p. 137–150, mar.-abr. 2002. PMID: 12185962.