

## AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E POTENCIAL ANTIOXIDANTE DO EXTRATO DO MESOCARPO DE BABAÇU EM ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

<sup>1</sup> Nicole Debia; <sup>2</sup> Taline Alves Nobre; <sup>3</sup> Ana Beatriz Santana Sousa; <sup>4</sup> João Sammy Nery de Souza; <sup>5</sup> Beatriz Arêa Cassiano de Melo; <sup>6</sup> João Marcelo de Castro e Sousa

<sup>1</sup> Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO - Universidade Federal do Piauí (UFPI); <sup>2</sup> Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde - UFPI; <sup>3</sup> Graduanda em Ciências Biológicas - UFPI; <sup>4</sup> Departamento de Química, Centro de Ciências da Natureza - UFPI; <sup>5</sup> Graduanda de Licenciatura em Química - UFPI; <sup>6</sup> Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica -LAPGENIC - UFPI.

**Área temática:** Biotecnologia e Inovação em Saúde

**Modalidade:** Pôster simples

**E-mail do autor:** nicoledebia@hotmail.com

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O babaçu é fruto de um de um tipo de palmeira facilmente vista nos estados do Piauí e Maranhão e a farinha obtida de seu mesocarpo tem sido consumida empiricamente no tratamento de gastrite, vaginite e cicatrização de feridas. Análises prévias demonstraram diferentes teores de polifenóis de partes do babaçu, incluindo o mesocarpo, porém sem especificidade para os flavonoides totais, os quais são um potencial meio exógeno de reduzir o efeito deletério provocado pelo estresse oxidativo. **OBJETIVO:** analisar o teor de flavonoides após a elaboração do extrato do mesocarpo de babaçu e investigar seu potencial de toxicidade e efeito antioxidante. **MÉTODOS:** preparação de extrato hidroetanólico por maceração, rotaevaporação e liofilização, e análise do teor de flavonoides totais por espectrofotometria. O teste de letalidade foi determinado em *Artemia salina* em concentrações seriadas de 31,75 a 1000 µg/mL com determinação da concentração letal (CL<sub>50</sub>). O ensaio de viabilidade celular e potencial antioxidante foi determinado pelo teste do disco central em cepas selvagem e com mutação para enzimas antioxidantes em *Saccharomyces cerevisiae* tratadas com peróxido de hidrogênio e classificado de acordo com a mensuração dos halos de inibição para concentrações de 50, 100 e 200 µg/mL de extrato. **RESULTADOS:** o extrato apresentou rendimento de 7,0 g após liofilização e teor de flavonoides totais de 9,85 mg ER/g. Foi considerado não tóxico para *A. salina* (CL<sub>50</sub> >1000 µg/mL), não inibitório para o crescimento, ou seja, não apresentando efeitos oxidantes. Porém, com potencial antioxidante contra o peróxido de hidrogênio nas concentrações testadas. **CONCLUSÃO:** com o método de extração utilizado obteve-se extrato em pó hidrossolúvel e aplicável a testes de toxicidade e letalidade em organismos inferiores. Nas concentrações aplicadas, o extrato mostrou-se não tóxico e com potencial antioxidante, abrindo perspectiva para novos testes de citotoxicidade, mutagenicidade e atividade antioxidante dos flavonoides presentes no extrato.

**Palavras-chave:** Estresse Oxidativo, Flavonoides, *Orbignya phalerata* Mart..

## 1 INTRODUÇÃO

O babaçu é fruto de um de um tipo de palmeira (*Orbignya phalerata* Mart. sin. *Attalea speciosa*) da família Arecaceae encontrada em vários países da América Latina. No Nordeste do Brasil é facilmente visto nos estados do Piauí e Maranhão (CARRAZZA *et al.*, 2012; LORENZI, 2002). A farinha obtida de seu mesocarpo (FMB) tem sido consumida empiricamente no tratamento de gastrite, vaginite e uso tópico na cicatrização de feridas. Com o emprego da FMB na medicina popular, as comunidades tradicionais podem fornecer informações úteis para a elaboração de estudos farmacológicos e fitoquímicos necessários para a avaliação dos efeitos positivos e potencial de toxicidade, especialmente no consumo crônico, a fim de minimizar possíveis riscos à saúde em detrimento dos benefícios (SOUZA *et al.*, 2011; BRUNING *et al.*, 2012; RODEIRO *et al.*, 2006; KRISTANC; KREFT, 2016).

Análises prévias demonstraram a variedade e teor de polifenóis de diversas partes do babaçu, incluindo o mesocarpo, mas com resultados heterogêneos por ainda não existir uma padronização de métodos específicos para caracterização de polifenóis. Deste modo, há muitas ressalvas na comparação do conteúdo desses compostos em diferentes alimentos e até mesmo no mesmo gênero alimentício cultivado em diferentes regiões, seu processamento, época de colheita e clima (SILVA *et al.*, 2017; SILVA, 2011; SANTOS, 2020; HOLANDA *et al.*, 2020; NEVEU *et al.*, 2010; ZUANAZZI *et al.*, 2017).

A ingestão de flavonoides (subgrupo dos polifenóis) é um potencial meio exógeno de reduzir o efeito deletério de espécies reativas de oxigênio. Esta condição de desequilíbrio apresenta potencial para iniciar ou agravar a gênese de doenças crônicas a partir da oxidação de componentes da membrana celular, como fosfolipídeos e proteínas. Ainda mais grave, pode ocorrer a nível de DNA e RNA com a oxidação de nucleosídeos e afetar as estruturas proteicas finais (MAGALHÃES, 2011; KRATA *et al.*, 2018). Entretanto, estudos que demonstram possível efeito antioxidante dos flavonoides presentes no extrato do mesocarpo de babaçu (EMB) são escassos e não há estudos disponíveis em organismos pluricelulares (SILVA *et al.*, 2005, SILVA *et al.*, 2012).

Alguns ensaios em modelos animais foram desenvolvidos para testar a toxicidade aguda de diferentes extratos do mesocarpo, porém dados em organismos inferiores são limitados (BARROQUEIRO *et al.*, 2011; MAIA; RAO, 1989, PINHEIRO *et al.*, 2010; SOARES *et al.*, 2021;

SILVA *et al.*, 2005). Portanto, esforços também devem ser destinados para o desenvolvimento de mais estudos *in vitro* para determinação da letalidade e citotoxicidade do EMB, pois desempenham papel importante no entendimento do efeito biológico máximo desejável de produtos naturais, dentro de níveis seguros para consumo a longo prazo (ERNST, 2005; SHARWAN *et al.*, 2015). Diante desses aspectos, o presente estudo objetivou analisar o teor de flavonoides totais após a elaboração do EMB e investigar seu potencial de letalidade em *Artemia salina* Leach e potencial efeito antioxidante em *Saccharomyces cerevisiae*.

## 2 MÉTODOS

### Extração e determinação dos flavonoides totais

Diluídos 600 g da FMB babaçu adquirida comercialmente (Tufilândia/MA) em 1L de solução de etanol:água destilada (70:30 v/v) e submetidos à maceração em ausência de luz por seis dias em temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura foi filtrada à vácuo e o concentrado submetido à rotaevaporação (65°C, 11 RPM, -500 mmHg). O extrato obtido livre de etanol (300 mL) foi congelado a -18°C e submetido à liofilização por 16h (-65°C, 225 Vca, 88 a 100 mmHg) (ZUANAZZI *et al.*, 2017). Foi realizada análise por espectrofotometria para quantificação dos flavonoides totais da FMB e do EMB, mensurados como equivalentes de rutina (ER).

### Letalidade em *Artemia salina*

O teste de letalidade em *A. salina* foi aplicado pelo método descrito por Meyer *et al.* (1982) com adaptações. Foram adicionados 50 mg de ovos do microcrustáceo em água salinizada (1L de água destilada; 15,153g NaCl; 1,398g MgCl; 1,888g MgSO<sub>4</sub>; 0,652g CaCl<sub>2</sub>; 0,414g KCl e 0,116g NaHCO<sub>3</sub>). O preparado foi mantido em pH 8,0 a 9,0 sob aeração com bomba, iluminação artificial e monitoramento de temperatura (27 ± 3°C) por 48h.

Após a eclosão, dez náuplios com adequada movimentação foram distribuídos em cada um dos tubos contendo 1 mL de concentrações seriadas do EMB (1000; 500; 250; 125; 62,5 e 31,75 µg/mL) diluídas em água marinha, perfazendo o volume total de 5 mL. Todas as amostras foram mantidas nas mesmas condições de luminosidade e temperatura da eclosão e após 24h a mortalidade dos náuplios sem movimentação foi quantificada. Água salinizada foi usada como controle negativo e água destilada como controle positivo. Todas as concentrações e controles foram feitos em quintuplicata e repetidos (MCLAUGHLIN *et al.*, 1998).

Após a contagem dos náuplios mortos, a concentração letal ( $CL_{50}$ ) foi determinada e o nível de toxicidade classificado em ‘não tóxico’ se  $CL_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$ ; ‘baixa toxicidade’ se  $CL_{50}$  entre 1000 e 500  $\mu\text{g/mL}$ ; ‘moderada toxicidade’ se  $CL_{50}$  entre 500 e 100  $\mu\text{g/mL}$  e ‘elevada toxicidade’ se  $CL_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$  (MCLAUGHLIN *et al.*, 1998).

### Teste do disco central em *Saccharomyces cerevisiae*

A atividade antioxidante foi avaliada em seis linhagens de leveduras com mutações em uma ou duas enzimas antioxidantes: CuZnSOD (SOD citoplasmática), MnSOD (SOD mitocondrial), CuZnSOD/MnSOD, CAT1 e CuZnSOD/CAT1, incluindo uma linhagem selvagem (SodWT), origem Edith Gralla E., Los Angeles.

Em meio YEPD (extrato de levedura 2%, 1% de Bacto-peptona, 2% de glucose, 2% ágar) previamente autoclavado (120°C, 1 ATM, 45') as linhagens foram semeadas a partir do disco central para a margem das placas de Petri em movimento contínuo para ambos os lados. Foram testados três tratamentos em três diferentes concentrações, além de controle positivo (10  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$ ), negativo (10  $\mu\text{L}$  solução salina 0,9%) e o EMB isolado (10  $\mu\text{L}$ ) aplicados no disco: pré-tratamento: 5  $\mu\text{L}$  EMB 2h antes do tratamento com 5  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; co-tratamento: 5  $\mu\text{L}$  EMB e 5  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  simultâneos; pós-tratamento: 5  $\mu\text{L}$  EMB 2h após tratamento com 5  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Após incubação por 48h a 34°C os halos de inibição de crescimento foram mensurados em milímetros e classificados em ‘crescimento completo’ (0 mm) a ‘ausência de crescimento’ (40 mm), comprimento que correspondente ao raio da placa. Todos os testes foram realizados em duplicata (DE OLIVEIRA *et al.*, 2014).

### Análise estatística

Os resultados foram expressos pela média  $\pm$  desvio padrão (DP) e testados pela análise de variância (ANOVA, *two way*), seguida pelo teste de Bonferroni ou Tukey, com diferença estatisticamente significativa para  $p < 0,05$  e uso do software GraphPad Prism.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Determinação dos flavonoides totais

O EMB apresentou rendimento aproximado de 7,0 g após liofilização e teor de flavonoides totais de 9,85 mg ER/g, enquanto a FMB apresentou teor reduzido dos mesmos compostos (0,44 mg ER/g).

Bases de dados mundiais descrevem o conteúdo de compostos bioativos (CBA), inclusive flavonoides, presentes em centenas de alimentos e bebidas, porém sem informações específicas para alguns frutos brasileiros como a *O. phalerata* Mart. (NEVEU *et al.*, 2010; USDA, 2022). Até mesmo tabelas brasileiras que detalham a composição nutricional de vários gêneros possuem dados inexistentes sobre os CBA contidos no babaçu (NEPA, 2011; USP, 2020). Neste sentido, a caracterização de polifenóis deste fruto está amparada por pesquisas dispersas, sem compilação de dados e resultados distintos e inespecíficos para determinados polifenóis extraídos com diferentes solventes (SILVA *et al.*, 2017; HOLANDA *et al.*, 2020).

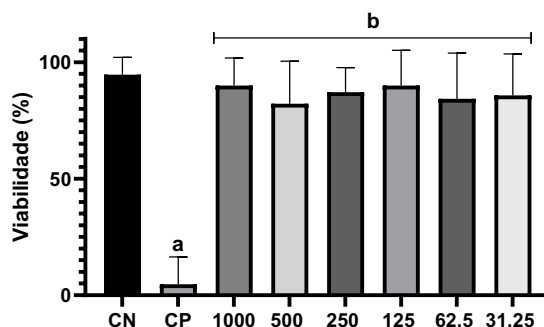
### **Letalidade em *Artemia salina***

Espécie de microcrustáceo, a *Artemia salina* é encontrada em águas salgadas e é parte fundamental no fluxo de energia da cadeia alimentar marinha. Seu uso apresenta muitas vantagens em testes de toxicidade, pois é distribuído mundialmente e os experimentos com este invertebrado são por curto período de tempo. Desde a década de 1980 tem sido usada como estudo inicial para determinação da concentração letal de compostos vegetais (LIBRALATO *et al.*, 2016; MEYER *et al.*, 1982). Contudo, inexistem dados na literatura que descrevem testes de letalidade de componentes do babaçu em *A. salina*.

Os valores encontrados de viabilidade estão demonstrados na figura 1. O BEM apresentou  $CL_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$  e as concentrações analisadas não foram significativamente diferentes à viabilidade encontrada no controle negativo, demonstrando nenhuma toxicidade para o organismo testado.

Com método de extração similar ao EMB, extratos etanólicos de flores e folhas de *Acmella uliginosa* (Sw.) Cass e partes aéreas de *Plectranthus neochilus* Schltr., *Ageratum conyzoides* L., *Eugenia uniflora* L., *Moringa oleifera* L., *Justicia pectoralis* L. e *Equisetum sp.* L. tiveram seu potencial de letalidade testados contra *A. salina*. Assim como os resultados do presente estudo, *M. oleifera*, *J. pectoralis* e *Equisetum sp.* apresentaram  $LC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$  e demonstraram não ser tóxicas, enquanto as folhas de *A. uliginosa*, *P. neochilus*, *A. conyzoides* e *E. uniflora* foram consideradas moderadamente tóxicas ( $LC_{50} > 500 < 100 \mu\text{g/mL}$ ). Somente as folhas de *A. uliginosa* mostraram elevada toxicidade ( $LC_{50} = 18,76 \mu\text{g/mL}$ ) (ARCANJO *et al.*, 2012).

**Figura 1.** Viabilidade de *A. salina* após 24h expostas a diferentes concentrações do extrato do mesocarpo de babaçu



Valores expressos pela média  $\pm$  DP. <sup>a</sup>  $p < 0,05$  comparado ao controle negativo (CN) e <sup>b</sup>  $p < 0,05$  comparado ao controle positivo (CP). Anova *one-way*, com pós-teste de Tukey. Concentrações em µg/mL.

### Teste do disco central em *Saccharomyces cerevisiae*

Para análise da capacidade de proteção do EMB em células de *S. cerevisiae* contra o estresse oxidativo, inicialmente determinou-se a viabilidade celular pelo uso do  $H_2O_2$  isolado, bem como do extrato isolado. Em nenhum dos cultivos do extrato isolado houve inibição do crescimento celular, demonstrando seu efeito não oxidativo nas três concentrações testadas.

O agente usado como causador do estresse oxidativo foi o  $H_2O_2$ , o qual é um produto intermediário do sistema antioxidante endógeno por ação da enzima SOD após conversão do radical superóxido em oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio. Porém, como o  $H_2O_2$  ainda é tóxico, microrganismos como as leveduras neutralizam-no por meio da catalase (TORTORA *et al.*, 2017). Conforme esperado, as células demonstraram alta sensibilidade a 5 µg/mL do agente estressor. Quando associadas ao  $H_2O_2$ , todas as concentrações do EMB apresentaram efeito antioxidante, tanto no pré, pós e co-tratamento. Diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) foram observadas para todas as linhagens, exceto para Cat1 (50 µg/mL no pós-tratamento, 100 µg/mL no pré-tratamento e 200 µg/mL no pós-tratamento) e para Sod1/Cat1, tanto no pré-tratamento com 100 µg/mL quanto no pós-tratamento com 200 µg/mL. Os resultados foram mais pronunciados no tratamento concomitante ao  $H_2O_2$  e posterior a ele, principalmente nas concentrações de 100 µg/mL e 200 µg/mL (Tabela 1).

Dados na literatura sobre a proteção antioxidante do mesocarpo de babaçu em microrganismos são inexistentes. Entretanto, Silva *et al.* (2005) analisaram o efeito de 5 mg.mL<sup>-1</sup> de extrato etanólico do endocarpo, flores e folhas do babaçu em *S. cerevisiae* (cepa BY4741 - MATa; his3Δ1; leu2Δ0;

met15Δ0; ura3Δ0) e não encontraram efeitos tóxicos na aplicação dos extratos isolados. Porém, em associação com tert-butil hidroperóxido (TBH) que leva à peroxidação lipídica, nenhum dos extratos foi capaz de neutralizá-lo e houve inibição completa do crescimento da levedura.

**Tabela 1.** Avaliação oxidante/antioxidante do extrato hidroetanólico do mesocarpo de babaçu em diferentes tratamentos em linhagens de *S. cerevisiae*. Os valores correspondem a média ± DP das medidas dos halos de inibição de crescimento das linhagens (0–40 mm).

Grupos	Tratamento	SODWT	Sod1A	Sod2A	Sod1ASod2A	Cat1A	Sod1ACat1A
Salina 0,9% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	0,40 ± 0,14	0,40 ± 0,08	0,27 ± 0,09	0,32 ± 0,09	0,45 ± 0,17	0,45 ± 0,12
	-	19,6 ± 0,95 <sup>a</sup>	18,48 ± 2,62 <sup>a</sup>	17,57 ± 1,70 <sup>a</sup>	17,87 ± 2,40 <sup>a</sup>	17,6 ± 1,29 <sup>a</sup>	18,40 ± 1,63 <sup>a</sup>
50 µg/mL + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Pré	12,00 ± 1,15 <sup>ab</sup>	11,00 ± 2,00 <sup>ab</sup>	13,00 ± 0,81 <sup>ab</sup>	10,25 ± 3,86 <sup>ab</sup>	11,25 ± 1,50 <sup>ab</sup>	10,25 ± 2,62 <sup>ab</sup>
	Co	9,75 ± 2,87 <sup>ab</sup>	7,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	8,33 ± 3,78 <sup>ab</sup>	9,75 ± 4,27 <sup>ab</sup>	10,25 ± 1,70 <sup>ab</sup>	9,33 ± 2,88 <sup>ab</sup>
	Pós	11,5 ± 2,08 <sup>ab</sup>	6,50 ± 3,87 <sup>b</sup>	6,00 ± 4,05 <sup>b</sup>	9,75 ± 5,96 <sup>ab</sup>	12,66 ± 1,52 <sup>a</sup>	10,5 ± 1,29 <sup>ab</sup>
100 µg/mL + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Pré	13,50 ± 1,29 <sup>ab</sup>	12,75 ± 1,50 <sup>ab</sup>	12,00 ± 0,90 <sup>ab</sup>	12,00 ± 3,60 <sup>ab</sup>	15,75 ± 1,89 <sup>a</sup>	16,00 ± 2,00 <sup>a</sup>
	Co	7,50 ± 0,57 <sup>ab</sup>	6,00 ± 1,41 <sup>ab</sup>	3,50 ± 2,38 <sup>b</sup>	5,5 ± 4,04 <sup>ab</sup>	6,00 ± 2,00 <sup>ab</sup>	7,75 ± 2,21 <sup>ab</sup>
	Pós	4,00 ± 4,58 <sup>b</sup>	5,5 ± 4,19 <sup>b</sup>	3,00 ± 2,35 <sup>b</sup>	3,66 ± 5,50 <sup>b</sup>	4,25 ± 3,84 <sup>b</sup>	6,00 ± 4,58 <sup>b</sup>
200 µg/mL + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Pré	11,33 ± 0,57 <sup>ab</sup>	11,66 ± 1,52 <sup>ab</sup>	11,50 ± 1,91 <sup>ab</sup>	10,75 ± 4,57 <sup>ab</sup>	10,00 ± 5,29 <sup>ab</sup>	9,66 ± 5,03 <sup>ab</sup>
	Co	7,66 ± 1,15 <sup>ab</sup>	9,66 ± 0,57 <sup>ab</sup>	8,25 ± 2,06 <sup>ab</sup>	11,00 ± 0,64 <sup>ab</sup>	6,66 ± 5,77 <sup>ab</sup>	5,00 ± 4,08 <sup>b</sup>
	Pós	3,00 ± 2,92 <sup>b</sup>	4,50 ± 3,00 <sup>b</sup>	5,00 ± 3,08 <sup>b</sup>	7,33 ± 2,51 <sup>b</sup>	6,00 ± 4,56 <sup>b</sup>	12,66 ± 1,52 <sup>a</sup>

Análise da Variância - ANOVA, *two-way*, pós-teste de Bonferroni.  $p < 0,05$ . <sup>a</sup> significativa para salina (controle negativo); <sup>b</sup> significativa para peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - controle positivo). Pré: pré aplicação do EMB 2h antes do tratamento com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Co: aplicação simultânea do EMB e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Pós: aplicação do EMB 2h após tratamento com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## 4 CONCLUSÃO

Com o método de extração utilizado a partir da farinha do mesocarpo de babaçu, foi possível obter um extrato em pó hidrossolúvel e aplicável a testes de toxicidade e letalidade em organismos inferiores, além de concentração cerca de 22 vezes maior de flavonoides totais do que a matéria-prima inicial. Nas concentrações aplicadas, o extrato mostrou-se não tóxico para *A. salina* e cepas selvagem e mutadas de *S. cerevisiae*, além de apresentar efeito antioxidante contra o peróxido de hidrogênio. Os resultados abrem perspectiva para novos testes de citotoxicidade, mutagenicidade e atividade antioxidante dos flavonoides presentes no extrato.

## REFERÊNCIAS

ARCANJO, D. D. R. *et al.* Bioactivity evaluation against *Artemia salina* Leach of medicinal plants used in Brazilian Northeastern folk medicine. **Braz. J. Biol.**, v. 72, n. 3, p. 505-509, 2012.

BARROQUEIRO, E. S. B. *et al.* Evaluation of acute toxicity of babassu mesocarp in mice. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 21, n. 4, p. 710-714, 2011.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675-85, 2012.

CARRAZZA, Luiz R. *et al.* **Manual tecnológico de aproveitamento integral do fruto do babaçu**. Brasília: Instituto Sociedade, População e Natureza (ISP), 2012. Disponível em: <https://sgp.undp.org>. Acesso em: 9 mai. 2022. 68p.

DE OLIVEIRA, I. M. *et al.* Dicholesteryl diselenide: Cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* and in chinese hamster lung fibroblasts. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 763, p. 1-11, 2014.

ERNST, E. The efficacy of herbal medicine—an overview. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 19, n. 4, p. 405-409, 2005.

HOLANDA, A. C. *et al.* Bioacessibilidade dos polifenóis presentes no mesocarpo e na amêndoa do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.). **Braz. J. of Develop.** v. 6, n. 4, p. 19237-19247, 2020.

KRATA, N. *et al.* Oxidative stress in kidney diseases: the cause or the consequence? **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**, v. 66, n. 3, p. 211–220, 2018.

KRISTANC, L.; KREFT, S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects. **Food and Chemical Toxicology**, v. 92, p. 38-49, 2016.

LIBRALATO, G. *et al.* A review of toxicity testing protocols and endpoints with *Artemia spp.* **Ecological indicators**, v. 69, p. 35-49, 2016.

LORENZI, Harri. **Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil**. 4.ed., v. 1. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002. 389p.

MAGALHÃES, João P. **The biology of aging: a primer**. In: STUART-HAMILTON, I. An Introduction to Gerontology. New York: Cambridge University Press, 2011, p. 21-43.

MAIA, M. B. S; RAO, V. S. Anti-inflammatory activity of *Orbignia phalerata* in rats. **Phytotherapy Research**, v. 3, n. 5, p. 170-174, 1989.

MCLAUGHLIN, J. L. *et al.* The use of biological assays to evaluate botanicals. **Drug Information Journal**, v. 32, p. 513-24, 1998.

MEYER, B. N. *et al.* Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta medica**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982.

NEPA. Núcleo de Estudos e pesquisas em Alimentação. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. 4.ed. Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011. 161p. Disponível em: [https://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco\\_4\\_edicao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf?arquivo=1](https://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?arquivo=1). Acesso em: 30 mai. 2022.

NEVEU, V. *et al.* **Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods**. Database, 2010. Disponível em: [http://phenol-explorer.eu/cite\\_us](http://phenol-explorer.eu/cite_us). Acesso em: 2 jun. 2022.

PINHEIRO, M. T. *et al.* Efeito do mesocarpo de babaçu no metabolismo de carboidratos em camundongos de diferentes linhagens. **Rev. Ciênc. Saúde**, v. 12, n. 1, p. 11-17, 2010.

RODEIRO, I. *et al.* Evaluation of the genotoxic potential of *Mangifera indica* L. extract (Vimang), a new natural product with antioxidant activity. **Food and chemical toxicology**, v. 44, n. 10, p. 1707-1713, 2006.

SANTOS, J. A. A. **Avaliação da atividade cicatrizante do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng, Arecaceae) a partir do seu uso etnomedicinal**. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020. Disponível em: [https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Avaliac%CC%A7a%CC%83o+da+atividade+cicatrizante+do+babac%CC%A7u+\(Attalea+speciosa+Mart.+ex+Spreng%2C+Arecaceae\)&ie=UTF-8&oe=UTF-8](https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Avaliac%CC%A7a%CC%83o+da+atividade+cicatrizante+do+babac%CC%A7u+(Attalea+speciosa+Mart.+ex+Spreng%2C+Arecaceae)&ie=UTF-8&oe=UTF-8). Acesso em: 19 mar. 2022.

SHARWAN, G. *et al.* Toxicity profile of traditional herbal medicine. **Journal of Ayurvedic and Herbal medicine**, v. 1, n. 3, p. 81-90, 2015.

SILVA, A. P. S. **Caracterização físico-química e toxicológica do pó de mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.): subsídio para o desenvolvimento de produtos**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufpi.br:8080/xmlui/handle/123456789/253/search>. Acesso em: 19 mar. 2022.

SILVA, A. P. S. *et al.* Effects of an aqueous extract of *Orbignya phalerata* Mart on locomotor activity and motor coordination in mice and as antioxidant in vitro. **Pharmazie**, v. 67, n. 3, p. 260-263, 2012.

Silva, C. G. *et al.* Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants. **Pharmacological Research**, v. 52, p. 229-233, 2005.

SILVA, V. C. *et al.* Identification of Phenolic Compounds by LC/MS-MS and Antioxidant and Anti Tyrosinase Activities of the *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. Mesocarp. **J. Chem. Pharm. Res.**, v. 9, n. 1, p. 267-275, 2017.

SOARES, M. C. R. *et al.* Effect of Babassu Mesocarp as a Food Supplement During Resistance Training. **Journal of Medicinal Food**, v. 24, n. 4, p. 411-421, 2021.

SOUZA, M. H. S. L. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart.) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, p. 1–5, 2011.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 962p.

USDA. United States Department of Agriculture. **Methods and Application of Food Composition Laboratory**. Database Resources, 2022. Disponível em: <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/methods-and-application-of-food-composition-laboratory/mafcl-site-pages/database-resources/>. Acesso em: 30 mai. 2022.

USP. Universidade de São Paulo. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TBCA**. Food Research Center (FoRC). Versão 7.1. São Paulo: USP, 2020. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>. Acesso em: 30 mai. 2022.

ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A.; ZUCOLOTTO, S. M. **Flavonoides**. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C.P. D. Farmacognosia. Porto Alegre: Grupo A, 2017. p. 208-233.