

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Bruna Ribeiro Meirelles Santos
Fernando Henrique Nunes Villa Verde
Katia Calil Hamoui
Stella Lyz Fernandes

AVALIAÇÃO CRÍTICA SOBRE O USO TERAPÊUTICO DA GRAVIOLA
NO CÂNCER DE MAMA

São Paulo
2019

Bruna Ribeiro Meirelles Santos
Fernando Henrique Nunes Villa Verde
Katia Calil Hamoui
Stella Lyz Fernandes

**AVALIAÇÃO CRÍTICA SOBRE O USO TERAPÊUTICO DA GRAVIOLA
NO CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof.^a Ms. Sandra Maria Chemin Seabra da Silva, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

São Paulo
2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Avaliação crítica sobre o uso terapêutico da graviola no câncer de mama / Bruna Ribeiro Meirelles Santos...[et al.]. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

44 p.

Orientação de Sandra Maria Chemin Seabra da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Acetogeninas 2. Annona 3. Epidemiologia 4. Neoplasias 5. Neoplasias da mama I. Santos, Bruna Ribeiro Meirelles II. Verde, Fernando Henrique Nunes Villa III. Hamoui, Katia Calil IV. Fernandes, Stella Lyz V. Silva, Sandra Maria Chemin Seabra da VI. Centro Universitário São Camilo VII. Título

CDD: 613.2

Bruna Ribeiro Meirelles Santos
Fernando Henrique Nunes Villa Verde
Katia Calil Hamoui
Stella Lyz Fernandes

**AVALIAÇÃO CRÍTICA SOBRE O USO TERAPÊUTICO DA GRAVIOLA
NO CÂNCER DE MAMA**

São Paulo, ____ de _____ de 2019

Professora Orientadora Sandra Maria Chemin Seabra da Silva

Professor Examinador (NOME)

À Deus por ter dado força e saúde para enfrentar as dificuldades.
Ao Centro Universitário São Camilo, o seu corpo docente, direção e administração por oportunizarem a janela que hoje vislumbraremos um horizonte superior, com confiança no mérito e ética aqui presentes.
A nossa orientadora Sandra Maria Chemin Seabra da Silva, pelo suporte em tão pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.
Aos nossos familiares, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.
E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigado !

*“O saber a gente aprende com os mestres
e com os livros. A sabedoria se aprende com
a vida e com os humildes.”*

Cora Coralina

SANTOS, Bruna R.M.; VILLA VERDE, Fernando H.N.; HAMOUI, Katia C.; FERNANDES, Stella L. **AVALIAÇÃO CRÍTICA SOBRE O USO TERAPÊUTICO DA GRAVIOLA NO CÂNCER DE MAMA**. 2019. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

As plantas e medicamentos derivados são usados como base nas indústrias farmacêuticas para o tratamento de diversas doenças. As frutas e os vegetais oferecem compostos bioativos que agem como antioxidante, diminuindo assim o estresse oxidativo, pois, contém propriedades quimiopreventivas. Em especial a planta *Annona Muricata* popularmente conhecida como graviola, tem sido utilizada como substância medicinal, posto que as pesquisas atuais têm focado o uso da graviola no combate ao câncer de diferentes órgãos, entretanto seus mecanismos não foram totalmente elucidados. **Objetivo:** Verificar, por meio da revisão bibliográfica, o efeito terapêutico e os mecanismos de ação da graviola sobre o câncer de mama e identificar a dosagem necessária para estes efeitos. **Metodologia:** Foi um estudo de revisão e dedução que se caracterizou pelo levantamento bibliográfico em artigos indexados na base de dados da BIREME, PUBMED e SCIELO, utilizando técnicas booleanas AND/OR, no idioma inglês, sem especificidade de espécies ou temporalidade. As estratégias empregadas para os descritores de cada tema foram: Acetogeninas, Annona, Epidemiologia, Neoplasias, Neoplasias da Mama. **Resultado:** Na análise de substâncias da *Annona Muricata* foi identificado que as folhas são ricas em compostos bioativos e minerais. Ao analisar as folhas descobriu-se sobre a ação das acetogeninas anonáceas (ACGs) em relação a sua citotoxicidade, que demonstraram por meio de estudos *in vitro* e *in vivo* uma potencialidade em diversas linhagens celulares tumorais de mama. As ACGs bioativas apresentou uma efetividade à apoptose em células cancerígenas iniciais, evidenciando ação promissora ao anticâncer, assim, podendo agir em complemento com as terapias tradicionais. Observou-se também outros coadjuvantes relacionados a capacidade de ação antioxidante em sua composição química. Os estudos indicam que a *Annona Muricata* é um grande precursor para possíveis opções terapêuticas de câncer, com necessidade de maior atenção específica para mais estudos conduzidos *in vivo* em humanos. As ACGs presentes na Graviola foram realizadas em extrato bruto, etanólico e aquoso de folhas, sementes e frutos, *in vivo* em camundongos e estudo com nanopartículas lipídicas sólidas carregadas do extrato da fruta. A quantidade, o tempo de exploração das coletas e o tipo de câncer de mama foram divergentes nos estudos, o que indica uma necessidade de mais estudos específicos para cada tipo de câncer. Independente da variabilidade do desenho experimental, verificou-se que a mesma tem ação no câncer de mama. **Conclusão:** O efeito positivo do uso da graviola relacionado ao câncer de mama é inegável, principalmente no quesito do extrato da folha por conta das ACGs, principalmente na fase inicial (G1) da proliferação do câncer, já em outras fases o seu efeito citotóxico foi indiferente. Contudo, em relação a dosagem não houve um consenso definido para determinar se é viável ou não o seu uso, assim, há de salientar a necessidade de maiores estudos para otimização e conclusões de seu efeito antiproliferativo ao câncer de mama. **Palavras-chave:** Acetogeninas. Annona. Epidemiologia. Neoplasias. Neoplasias da Mama.

SANTOS, Bruna R.M.; VILLA VERDE, Fernando H.N.; HAMOUI, Katia C.; FERNANDES, Stella L. **CRITICAL EVALUATION ON THE USE OF GRAVIOLA THERAPEUTIC IN BREAST CANCER**. 2019. 42f. Course Completion Work (Bachelor of Nutrition) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Plants and derived drugs are used as a base in the pharmaceutical industries for the treatment of various diseases. Fruits and vegetables offer bioactive compounds that act as an antioxidant, thus reducing oxidative stress because it contains chemopreventive properties. In particular, the *Annona Muricata* plant, popularly known as graviola, has been used as a medicinal substance, since current research has focused on the use of graviola in the fight against cancer of different organs, but its mechanisms have not been fully elucidated. **Objective:** To verify, through the bibliographic review, the therapeutic effect and the mechanisms of action of spleen on breast cancer and to identify the dosage necessary for these effects. **Methodology:** It was a review and deduction study that was characterized by the bibliographic survey in articles indexed in BIREME, PUBMED and SCIELO database, using Boolean techniques AND / OR, in the English language, without species specificity or temporality. The strategies employed for the descriptors of each theme were: Acetogenins, Annona, Epidemiology, Neoplasms, Breast Neoplasms. **Result:** In the analysis of *Annona Muricata* substances it was identified that the leaves are rich in bioactive compounds and minerals. In analyzing the leaves, it was discovered the action of the anoenocae acetogenins (ACGs) in relation to their cytotoxicity, which demonstrated by means of *in vitro* and *in vivo* studies a potentiality in several breast tumor cell lines. The bioactive ACGs presented an efficacy to apoptosis in early cancer cells, evidencing promising action to anticancer, thus, being able to act in complement with the traditional therapies. Other adjuvants related to the capacity of antioxidant action in their chemical composition were also observed. Studies indicate that *Annona Muricata* is a great precursor to possible cancer therapeutic options, requiring greater specific attention for further studies conducted *in vivo* in humans. ACGs present in Graviola were carried out in crude, ethanolic, aqueous and fruits extract of leaves and seeds, *in vivo* in mice and study with solid lipid nanoparticles loaded with fruit extract. The amount, collection time, and type of breast cancer were divergent in the studies, indicating a need for more specific studies for each type of cancer. Regardless of the variability of the experimental design, it was verified that it has action in breast cancer. **Conclusion:** The positive effect of graviola on breast cancer is undeniable, especially in the case of leaf extract due to ACGs, especially in the initial phase (G1) of cancer proliferation, and in other phases, its cytotoxic effect was indifferent. However, in relation to the dosage there was no definite consensus to determine whether or not its use is feasible, thus, it should be stressed the need for further studies for optimization and conclusions of its antiproliferative effect on breast cancer.

Keywords: Acetogeninas. Annona. Epidemiology. Neoplasms. Breast neoplasms.

LISTA DE FIGURAS TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Análise fitoquímica de folhas em pó de <i>Annona Muricata</i>	18
Tabela 2 – Análise mineral para folhas em pó de <i>Annona Muricata</i> mg /Kg.....	19
Figura 1 – Exemplos das disposições dos fragmentos de anéis THF e/ou THP e anéis epóxido em acetogeninas de Annonaceae.....	20
Figura 2 – Exemplos dos fragmentos de anéis γ -lactônico em acetogeninas de Annonaceae.	20
Figura 3 – Classificação geral das acetogeninas_...	21
Figura 4 – Gráfico de barras de incidência específica da região e mortalidade padronizadas por Idade para Cânceres de Mama Feminino em 2018.....	24
Quadro 1 – Resumo de conclusões e análise metodológica de artigos encontrados sobre o efeito da <i>Annona Muricata</i> sobre diferentes tipos de câncer de mama <i>in vivo</i> com camundongos	27
Quadro 2 – Resumo de conclusões e análise metodológica de artigos encontrados sobre o efeito da <i>Annona Muricata</i> sobre diferentes tipos de câncer de mama <i>in vitro</i> com extrato aquoso e etanólico.....	29
Tabela 3 – Relação de grupos e doses de DMBA e Extrato.....	33
Figura 5 – Efeitos de um extrato etanólico de folhas de <i>Annona Muricata</i> sobre a taxa de sobrevivência da proliferação celular induzida por DMBA em camundongos....	34
Figura 6 – Imagens de tumores colhidos de camundongos controle e tratados com B1 AMCE (1 g / kg)	35
Figura 7 – O peso dos tumores foi medido após a colheita dos ratos após 28 dias de tratamento.....	35
Figura 8 – O volume dos tumores foi medido usando um paquímetro.....	35
Tabela 4 – Análise por citometria de fluxo da externalização da fosfatidilserina em 4 células T1 após 48 e 72h de tratamento.....	36
Figura 9 – Efeitos de diferentes concentrações do extrato da folha da graviola na viabilidade celular, clonogenicidade e ciclo celular .Células de câncer de mama	

tratadas por 48 horas e sua viabilidade celular foi medida pelo teste de MTT.....	37
Figura 10 – Análise histológica da maquinaria do ciclo celular em 4 células T1 após tratamento com extrato bruto de B1 <u>Annona Muricata</u> (AMCE) após 72 h.....	38
Tabela 6 – Porcentagem de células em cada uma das fases do ciclo celular após o tratamento com B1 AMCE por 72 h	39
Figura 11 – Extrato bruto da <u>Annona Muricata</u> (B1 AMCE) em concentrações de µg/mL.....	39
Figura 12 – Efeitos do GLE na viabilidade celular, clonogenicidade e ciclo celular.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ACGs	Acetogeninas anonáceas
AGCL	Ácido Graxo de Cadeia Longa
ATP	Adenosina Trifosfato
CGs	Glicosídeos cardíacos
DMBA	7,12- dimetilbenzeno-antraceno
DPPH	2,2-Difenil-1-picrilhidrazil
ER	Receptores de estrogênio
EROS	Espécie reativa de oxigênio
GLE	Extrato de folha de graviola
IC ₅₀	Concentração inibitória de metade do máximo
IFN- γ	Interferon-gama
Mig	Monoquina induzida por interferon- γ
MTT	Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio
NADH	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina reduzida
PARP	Poly adenosina difosfato-ribose polimerase
SLNs	Nano partículas lipídicas sólidas
THF	Tetrahidrofuranos
THP	Tetrahidropiranos
TNBC	Câncer de mama triplo negativo
XTT	2,3-bis (2- metoxi-4-nitro-5-sulfofenil) -5 - [(fenilamino) carbonil] -2H- hidróxido de tetrazólio

LISTA DE SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
INCA	Instituto Nacional do Câncer

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	Quilograma
g	Gramma
mg	Miligramma
mg/mL	Miligramma por mL
mg/Kg	Miligramma por Quilograma
μl	Microlitro
μl/ mL	Microlitro por mL
μg	Microgramma
%	Porcentagem
±	Mais ou menos

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVO	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1 Graviola e seus componentes nutricionais relacionados com câncer....	18
4.2 Câncer de Mama	23
4.3 Graviola e Câncer de Mama	26
4.3.1 Observações sobre o quadro	33
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

A recomendação dietética do consumo de frutas, legumes e verduras auxilia a preservar o organismo saudável, uma vez que na dieta humana, frutas e vegetais oferecem de forma ampla, compostos bioativos derivados de plantas com atividade antioxidante, diminuindo assim o estresse oxidativo. Logo, as propriedades quimiopreventivas são atribuídas a esses compostos, elevando o interesse farmacológico por essas substâncias (RADY et al., 2018; PIEME et al., 2014).

As plantas e os medicamentos derivados são usados como alicerce nas indústrias farmacêuticas para o tratamento de diversas doenças. De acordo com a OMS (1993) mais de 80% da população mundial depende de medicamentos tradicionais para corresponder a atenção primária à saúde (PIEME et al., 2014).

No parâmetro farmacêutico a longa história da planta e o seu uso na medicina alternativa, desfruta de uma rica fonte de ativos com benefícios medicinais contra várias doenças. Uma dessas plantas com uso tradicional extenso é a *Annona Muricata*, popularmente conhecida como Graviola, que pertence à família *Annonaceae*, compreendendo em 130 gêneros e 2300 espécies, aproximadamente. É uma espécie frutífera cultivada em áreas tropicais mais quentes como América do Sul, Índia, Malásia e Nigéria. Seu principal produto comercial é a sua fruta, composta por 80% de polpa branca, doce e ligeiramente ácida (parte comestível), 16% de sementes e 4% de pedúnculo. A *Annona Muricata* é uma árvore terrestre e erecta que atinge de 5 até 8 metros de altura, as folhas verdes têm a forma de um coração, contém falsos espinhos carnosos, curtos e moles (MOGHADAMTOUSI et al., 2015; SÁNCHEZ et al., 2017; LEE et al., 2016).

A graviola é boa fonte energética, rica em carboidratos. Seu valor nutritivo contém cálcio, fósforo, ferro, vitamina C e vitaminas do complexo B. Possui muitos benefícios terapêuticos e tem sido amplamente utilizada como substância medicinal para hipertensão, gastroprotetoras, anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígenas, anticonvulsivantes, antiartríticas, antiparasitárias, antimaláricas, hepatoprotetoras e antidiabéticas (MOGHADAMTOUSI et al., 2015), embora haja controvérsias científicas sobre estes efeitos.

Exclusivamente, as folhas da graviola são usadas para tratar cistite, diabetes, infecções, dores de cabeça e insônia. Em regiões como a América do Sul e África

tropical, incluindo a Nigéria, a folha da *Annona Muricata* tem seu uso medicinal para efeitos tóxicos contra tumores e câncer (MOGHADAMTOUSI et al., 2015).

Embora as pesquisas atuais têm focado o uso da graviola no combate ao câncer de diferentes órgãos (MOGHADAMTOUSI S et al.,2015), seus mecanismos não foram totalmente elucidados.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Verificar por meio de revisão bibliográfica, o efeito terapêutico da graviola sobre o câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

Observar os mecanismos de ação da graviola sobre o câncer de mama e identificar a dosagem necessária para efeitos terapêuticos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho caracterizou-se por ser uma pesquisa descritiva e qualitativa.

Tratou-se de um estudo dedutivo, que se caracterizou pelo levantamento bibliográfico em artigos indexados na base de dados da BIREME, PUBMED e SCIELO, utilizando técnicas booleanas AND/OR, no idioma inglês, sem especificidade de espécies ou temporalidade. As estratégias empregadas para os descritores de cada tema foram: acetogeninas, annona, epidemiologia, neoplasias e neoplasias da mama. Para realizar o levantamento bibliográfico foi utilizada a biblioteca do Centro Universitário São Camilo, foram acessadas as bases de dados Scielo e Pubmed, e foi realizada pesquisa do termo “graviola” na plataforma *Google*.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Graviola e seus componentes nutricionais relacionando com câncer

As frutas tropicais são alimentos ricos em micronutrientes como vitaminas C, E, carotenoides, compreendendo também em compostos fenólicos e fibra alimentar (INFANTE et al. 2013; SILVA et al., 2012). O seu consumo outorga benefícios à saúde, dentre estes, a redução do risco de Câncer, Alzheimer, catarata e Parkinson. Estes benefícios são atribuídos aos compostos bioativos caracterizados como substâncias antioxidantes, que inibe a oxidação de moléculas, evitando o início ou propagação das reações de oxidação em cadeia (INFANTE et al., 2013; AYALA-ZAVALA et al., 2011).

A graviola é uma fruta tropical, pertencente à família *Annonaceae*, com aproximadamente 2500 espécies, que são caracterizadas por possuírem os esteroides, flavonoides, peptídeos, diterpenos, alcaloides e acetogeninas (ACGs) (PAES et al., 2016).

No estudo de Usunomena e Paulinus (2015), os resultados quantitativos das substâncias fitoquímicas e a análise mineral da *Annona Muricata* estão explícitos nas Tabelas 1 e 2, apresentadas a seguir.

Tabela 1. Análise fitoquímica de folhas em pó de *Annona Muricata*

Fitoquímico	<i>Annona Muricata</i>
Flavonoides	9.7 ± 0.07 %
Saponinas	3.5 ± 0.40 %
Alcaloides	1.5 ± 0.40 %
Betacaroteno	6.6 ± 0.80 mg /100 g
Ácido Ascórbico	38.16 ± 1.94 mg /100 g
Açúcar redutor	48.33 ± 1.20 %
Taninos	0.18 ± 0.07%

Fonte: Usunomena e Paulinus (2015). *Valores meios ± SD para 3 determinações*

Tabela 2. Análise mineral para folhas em pó de *Annona Muricata* (mg /Kg)

Mineral	<i>Annona Muricata</i>
Sódio	694.86 ± 10.65
Potássio	363.05 ± 3.46
Magnésio	9619 ± 801
Cálcio	11183 ± 10
Zinco	8.34 ± 0.56
Manganês	8.25 ± 1.25
Ferro	139.50 ± 32
Cobre	14.25 ± 0.75
Cromo	3.75 ± 0.20
Cádmio	5.49 ± 0.07

Fonte: Usunomena e Paulinus (2015). Valores meios ± SD para 2 determinações

De acordo com os resultados, nota-se que as folhas extraídas da *Annona Muricata* são ricas em compostos bioativos e minerais (USUNOMENA e PAULINUS, 2015). A análise das folhas de *Annona Muricata* mostrou diversas descobertas sobre a ação das ACGs, em relação a sua citotoxicidade.

A polpa, casca, folhas e raízes são conhecidos por serem ricos em flavonoides, alcaloides, isoquinólicos e ACGs. O caule, as folhas e as sementes da graviola contém mais de 70 acetogeninas (QAZI et al., 2018; YANG et al., 2015; ALALI; LIU; MCLAUGHLIN, 1999), são derivadas de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL), combinações lineares de duas ou três unidades de carbonos via acetil Co-A e malonil-CoA, por meio de mecanismos semelhantes aos empregados na rota para a biossíntese de ácidos graxos (PAES et al., 2016; BERMEJO et al., 2005). Estas substâncias são caracterizadas por apresentarem uma cadeia longa alifática com 32 a 34 átomos de carbono e um anel gama – lactônico terminal insaturado ou saturado. Podem ser encontrados um, dois, ou três anéis tetrahydrofuranos (THF) ou tetrahidropiranos (THP), e grupos funcionais oxigenados (hidroxilas, cetonas ou epóxidos) (ALALI; LIU; MCLAUGHLIN, 1999).

As ACGs podem ser classificadas perante a quantidade e/ou tipos de anéis THF e/ ou THP ou anéis epóxidos, e quanto a natureza do anel gama lactônico terminal. Os anéis THF e /ou THP podem ser alfa-alfa dihidroxilados ou alfa-hidroxilado, sendo classificados como: monoTHF e/ou THP, bis-THF e/ou THP adjacentes, bis-THP e/ou THP não adjacentes, e tri-THF, como mostra na Figura 1 abaixo (PAES et al.,2016; BERMEJO et al., 2005).

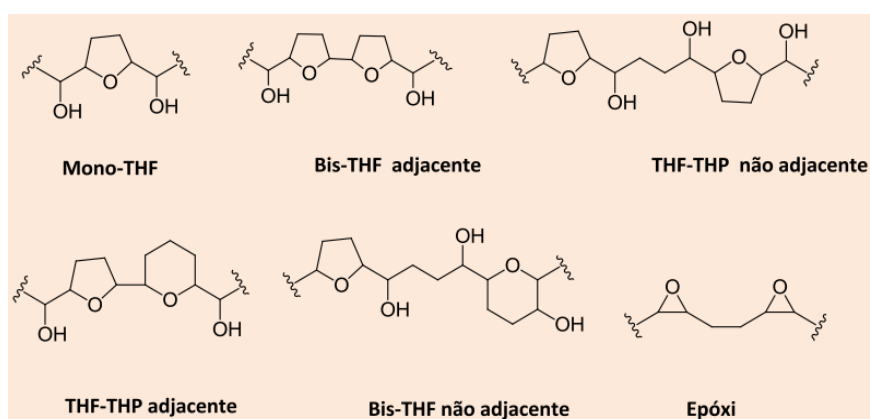


Figura 1. Exemplos das disposições dos fragmentos de anéis THF e/ou THP e anéis epóxido em acetogeninas de Annonaceae. Fonte: PAES et al., 2016; BERMEJO et al., 2005.

Quanto ao anel lactônico, elas podem ser classificadas em: γ -lactônico substituído, cetolactonas ou hidroxilados (PAES et al.,2016; BERMEJO et al.,2005).

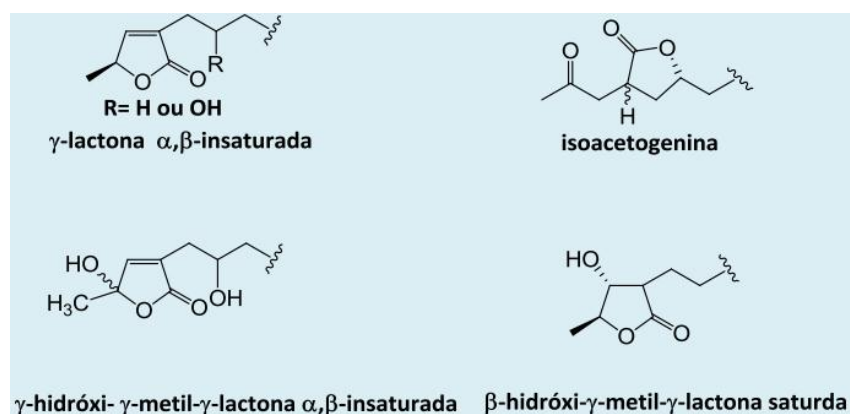


Figura 2. Exemplos dos fragmentos de anéis γ -lactônico em acetogeninas de Annonaceae. Fonte: PAES et al., 2016; BERMEJO et al., 2005

Outro sistema de classificação, porém, mais geral, foi usado também em outras revisões. Neste, as ACGs foram divididas em seis grandes grupos: acetogeninas

lineares, monoTHF, bis-THF adjacente, bisTHF não adjacentes, não THF e THP, e não clássicas (PAES et al.,2016; BERMEJO et al.,2005; SCHLIE-GUZMÁN; GONZÁLEZ-ESQUINCA; LUNA-CAZÁRES, 2009; ALALI; LIU; MCLAUGHLIN, 1999).

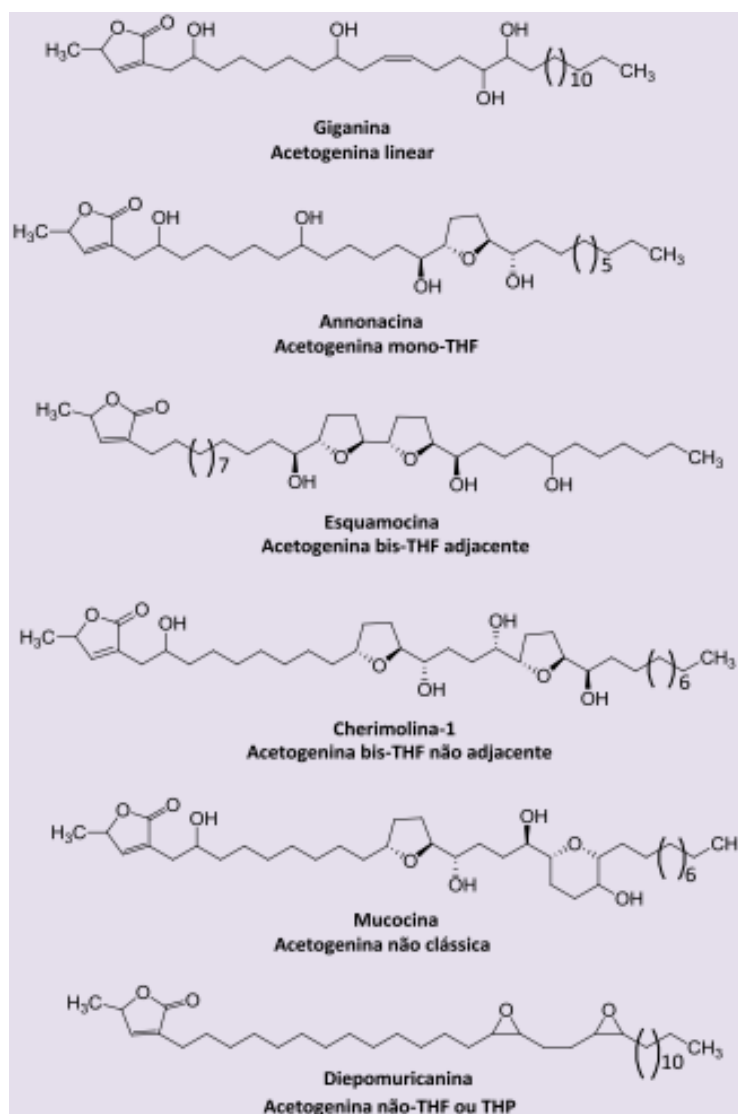


Figura 3. Classificação geral das acetogeninas. Fonte: PAES et al.,2016; BERMEJO et al.,2005.

De acordo com vários relatos de estudos *in vitro*, as ACGs mostrou-se possuir uma alta seletividade tóxica em diversas linhagens celulares tumorais, como carcinoma de pulmão, mama, próstata, carcinoma pancreático, do cólon e fígado (SUN et al., 2014).

As ACGs bioativas mostraram aliciar com efetividade a apoptose em células cancerígenas duradouras, que mantêm-se a fármacos quimioterápicos (QAZI et al.,

2018; CHANG; WU, 2001). Estudos farmacológicos sobre as ACGs, relatam uma forte ação promissora ao anticâncer, onde seus mecanismos se explicam pela necessidade das células cancerígenas de carecer de uma maior demanda de ATP comparado às células normais, com a ação das ACGs bioativas, há a indução a citotoxicidade e inibição do complexo mitocondrial, depletando a cadeia de transporte de elétrons e consequentemente a síntese de ATP (SUN et al., 2014; ALALI; LIU; MCLAUGHLIN, 1999).

A folha da graviola inclui capacidade antioxidante. De acordo com Ayala-Zavala et al (2011) esta característica é devido aos compostos fenólicos que facilita a doação de um átomo de hidrogênio, atrasando ou inibindo a reatividade de radicais livres, ou seja, a sua oxidação.

A graviola desfruta de uma alta capacidade de agir contra as células cancerígenas, podendo ter efeitos protetores (MOGHADAMTOUSI et al., 2015; MINARI; OKEKE, 2014), essa idoneidade das ACGs presente na *Annona Muricata* de agirem em complemento com as terapias tradicionais, podem ser usados como um adjuvante do câncer terapia (MOGHADAMTOUSI et al.,2015; ELISYA; KARDONO; SIMANJUNTAK, 2014), evitando assim possíveis fatores secundários do tratamento quimioterápico.

Conforme a composição química da *Annona Muricata* e seus efeitos antioxidantes, observaram nos estudos, além das ACGs, outros coadjuvantes relacionados a capacidade de ação antioxidante.

4.2. Câncer de mama

O câncer de mama surge através de alterações das células da mama, que passam a se dividir descontroladamente, formando um tumor oriundo de células anormais que se multiplicam. Há vários tipos de câncer de mama, podendo evoluir de diferentes formas, alguns se desenvolvem de maneira brusca enquanto outros mais lentamente, isto se deve a individualidade de cada tumor (INCA, 2018). Nos dias atuais, as doenças não transmissíveis vêm progredindo (GHONCHEH; POURNAMDAR; SALEHINIYA, 2016; RADY et al., 2018; ZAHEDI et al., 2015) e os principais fatores para este crescimento são: maior tempo de vida, aumento da exposição a fatores de risco e mudanças no estilo de vida (GHONCHEH; POURNAMDAR; SALEHINIYA, 2016).

O câncer de mama é o carcinoma mais comum em mulheres e o segundo na classificação do tumor mais frequente no contexto em geral (KIM et al., 2018). Houve mais de 2 milhões de novos casos diagnosticados em 2018. Na Figura 4 descrita abaixo, há a demonstração das taxas de incidência e mortalidade em cada região, em ordem decrescente. Nota-se que as taxas de incidência são mais elevadas na Austrália /Nova Zelândia, Norte da Europa como Suécia e Dinamarca, Europa Ocidental como Bélgica, Holanda e França, Europa do Sul como Itália e América do Norte (BRAY et al., 2018).

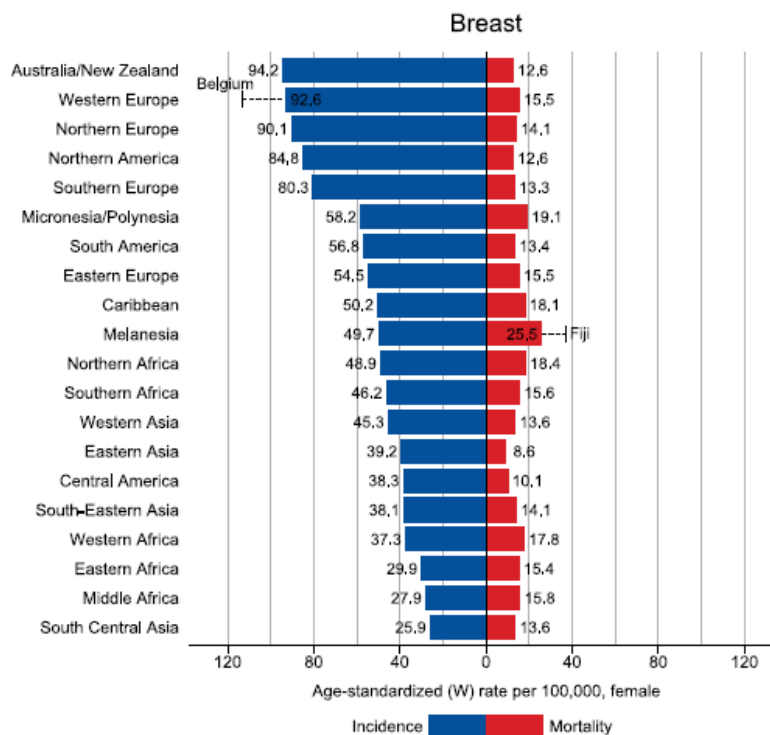


Figura 4. Incidência Específica da Região e Mortalidade padronizadas por Idade para Cânceres de Mama Feminino em 2018. Fonte: GLOBOCAN, 2018; BRAY et al., 2018.

Segundo o INCA (2018), se diagnosticado no começo, o tratamento tem maior potencial curativo, prolongando a sobrevivência e melhorando a qualidade de vida. Estima-se que são esperados 59.700 novos casos no Brasil, sendo mais frequente nas mulheres das regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença. A mortalidade estimada é de 15.403 mulheres e 187 homens.

Os fatores de risco do câncer de mama são: longo tempo de fertilidade que acontece com a menarca precoce e a menopausa na velhice, uso de medidas preventivas, hormônios na gravidez e não ter filhos. A obesidade, sedentarismo, hormônio terapia de reposição e o álcool, também são fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer de mama. Já, ter filhos e amamentar encontram-se como fatores preventivos (GHONCHEH; POURNAMDAR; SALEHINIYA, 2016; TORRE et al., 2015).

Nos dias atuais, há amplos avanços para o tratamento do câncer de mama, disponibilizando diversas medidas terapêuticas para o caso. A forma de tratamento pode incluir desde de uma cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia como

também para uma terapia biológica (terapia alvo). Tudo depende em que fase a doença está e o tipo de tumor (INCA, 2018).

Entre os tratamentos, há também a indicação de compostos bioativos que tenham comprovação científica, para uma viável diminuição ou apoptose das células cancerígenas, em específico o câncer de mama, o que justifica o intuito desta pesquisa.

4.3 Graviola e Câncer de Mama

Nos dias atuais, no mercado de produtos naturais, derivados ou simuladores sintéticos, representam mais de 47% das drogas anticancerígenas, nas quais mais de 25.000 fitoquímicos designados, possuem potentes atividades tóxicas às células cancerígenas (RADY et al., 2018 ; NEWMAN; CRAGG, 2016 ; SCHMIDT et al., 2008). As partes da graviola foram extensivamente estudadas com várias atividades farmacológicas *in vitro* e *in vivo*, e demonstraram ser eficazes no manejo de vários tipos de câncer (RADY et al., 2018). Os mecanismos moleculares detalhados de ação de várias partes da graviola contra vários cânceres estão resumidos no Quadro 1 e 2, apresentado a seguir.

Quadro 1. Resumo de conclusões e análise metodológica de artigos encontrados sobre o efeito da *Annona Muricata* sobre diferentes tipos de câncer de mama de camundongos. São Paulo, 2019.

ESTUDO / AUTOR	DESENHO EXPERIMENTAL	OBJETIVO DO ESTUDO	Formas e quantidade de oferta	RESULTADOS E CONCLUSÕES
(MINARI; OKEKE, 2014)	Estudo de ensaio <i>in vivo</i> (camundongos)	Avaliar o potencial efeito quimiopreventivo de um extrato etanólico de folhas de <i>Annona Muricata</i> sobre a proliferação celular induzida por 7,12-dimetilbenzeno-antraceno (DMBA) nos tecidos mamários de camundongos albinos fêmeas.	20 mg /mL / semana de DMBA; 50, 100, 200 mg / mL / dia de extrato	<p>No início deste trabalho, trinta (30) camundongos albinos fêmeas adultas pesando entre 21 e 28 g foram divididos em 5 grupos, cada grupo com 6 camundongos. Os grupos experimentais receberam diferentes concentrações de um extrato etanólico de <i>Annona Muricata</i> preparado em relação ao resultado da LD50, os ratos foram tratados com doses crescentes de extrato, onde o tratamento dos animais durou seis semanas.</p> <p>O presente estudo mostrou que o extrato etanólico de folhas de <i>Annona Muricata</i> pode ser utilizado como medida preventiva contra a proliferação de células da mama induzida pelo DMBA nos tecidos mamários de camundongos albinos fêmeas.</p>

ESTUDO / AUTOR	DESENHO EXPERIMENTAL	OBJETIVO DO ESTUDO	Formas e quantidade de oferta	RESULTADOS E CONCLUSÕES
(NAJMUDDIN et al., 2016)	Estudo de ensaio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (camundongos)	Investigar os efeitos do extrato bruto de graviola <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sobre células de câncer de mama (MCF-7, MDA-MB- 231, 4T1 e MCF- 10)	250 µg / mL por 72 h (<i>in vitro</i>)	As amostras de extrato bruto de <i>Annona Muricata</i> exibiram diferentes níveis de citotoxicidade em relação às linhagens celulares de câncer de mama. O B1 AMCE selecionado reduziu o tamanho e o peso do tumor, mostrou características anti-metastáticas e induziu apoptose <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> das células 4T1. Além disso, diminuiu o nível de óxido nítrico e malondialdeído no tumor, ao mesmo tempo que aumentou o nível de células brancas do sangue, célula T e população de células natural killer.

Quadro 2. Resumo de conclusões e análise metodológica de artigos encontrados sobre o efeito da *Annona Muricata* sobre diferentes tipos de câncer de mama *in vitro* com extrato aquoso e etanólico. São Paulo, 2019.

ESTUDO / AUTOR	DESENHO EXPERIMENTAL	OBJETIVO DO ESTUDO	Formas e quantidade de oferta	RESULTADOS E CONCLUSÕES
(George et al., 2012)	Estudo de ensaio <i>in vitro</i>	Avaliar o potencial citotóxico do extrato das folhas n-butanólicas de <i>Annona Muricata</i> em WRL-68 (células hepáticas humanas normais), MDA-MB-435S (células de carcinoma da mama humano) e HaCaT células de queratinócitos imortalizadas) por ensaio XTT.	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrações (25, 50, 100, 200 e 400 µg) do extrato da folha foram adicionados, em um volume igual, à solução etanólica de 3 mL de DPPH * (0,1 mM) • 50 gramas de pó de folhas renderam 5,4 g de n-butanólico extrato bruto. • WRL-68 extrato= IC50 de 52,4 µg MDA-MB-435S= IC50 de 29,2 µg HaCaT= 30,1 µg 	Os resultados revelaram que o extrato era moderadamente citotóxico para células normais com um valor médio de IC50 de 52,4 µg quando comparados com os obtidos para células cancerosas (valores de IC50 de 29,2 µg para MDA-MB-435S e 30,1 µg para HaCaT, respectivamente). O estudo confirma a presença de compostos antineoplásicos terapeuticamente ativos no extrato de folhas n-butanólicas de <i>Annona muricata</i> , mostrando um efeito redutor dependente da concentração.

AUTOR	DESENHO EXPERIMENTAL	OBJETIVO DO ESTUDO	Formas e quantidade de oferta	RESULTADOS E CONCLUSÕES
<p>(FIDFIDIANINGSIH; HANDAYANI, 2014)</p>	<p>Estudo <i>in vitro</i> (extrato aquoso e extrato etanolico)</p>	<p>Comparar os efeitos antiproliferativos dos extratos aquosos de frutas, folhas e sementes de <u><i>Annona Muricata</i></u> em células T47D cancerígenas, para fornecimento de comprovação científica do efeito anticancerígeno da graviola</p>	<p>1000 µg / mL, 10.000 µg / mL, e 50.000 µg / mL, 300.000 µg /mL do extrato da folha de graviola, sementes e fruto e 500 µg/ mL de tamoxifeno</p>	<p>Os testes citotóxicos com dose inicial de 300.000 µg/ mL apresentaram maior inibição proliferativa com a folha de graviola. A menor inibição foi encontrada no extrato da semente da graviola. A inibição do tamoxifeno (500 µg/ mL) foi melhor que a dos extratos aquosos de folhas, sementes e frutos de graviola. A inibição proliferativa do extrato aquoso da graviola contra as células T47D tem menos toxicidade em doses bem menores, com extrato etanólico.</p>

AUTOR	DESENHO EXPERIMENTAL	OBJETIVO DO ESTUDO	Formas e quantidade de oferta	RESULTADOS E CONCLUSÕES
(KIM et al., 2018)	Estudo de ensaio <i>in vitro</i>	Investigar os efeitos do extrato bruto de graviola <i>in vitro</i> sobre células de câncer de mama; em particular, identificar um agente contra o câncer de mama triplo negativo (TNBC)	24, 48 horas com concentrações crescentes (0, 50, 100 e 200 µg / mL)	O presente estudo indica que os ingredientes ativos no GLE têm um marcante efeito antineoplásico nas células TNBC MDA-MB-231. O TNBC é a forma mais agressiva de câncer de mama, e o extrato bruto de <i>Annona Muricata</i> não apenas inibe a proliferação, mas também inibe a metástase. Identificou-se diferentes vias de apoptose em células de câncer de mama MDA-MB-231 e MCF-7 resultantes do tratamento GLE. Os dados indicam que as células TNBC não sofrem apoptose através do mesmo mecanismo das células não-TNBC e, portanto, ingredientes ativos, além dos conhecidos ACGs presentes na GLE, podem ser responsáveis pelos efeitos apoptóticos nas células TNBC. Conclui-se que os ingredientes ativos presentes no GLE e determinamos suas atividades anti-TNBC, induziu apoptose mitocondrial, suprimiu a proliferação celular e diminuiu a motilidade celular em células TNBC MDA-MB-231. Mais estudos são necessários para estabelecer o potencial terapêutico desta planta medicinal além de seu status como alimento funcional.

AUTOR	DESENHO EXPERIMENTAL	OBJETIVO DO ESTUDO	Formas e quantidade de oferta	RESULTADOS E CONCLUSÕES
(SABAPATI et al., 2019)	Estudo de ensaio <i>in vitro</i> para avaliar a atividade metabólica celular – teste MTT, utilizando liofilizados das folhas	Desenvolver e formular nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) carregadas de extrato de fruta de <i>Annona Muricata</i> , explorando o seu potencial citotóxico <i>in vitro</i> contra as linhas celulares do câncer da mama MCF7.	Variadas concentrações: 6,25 µg / mL a 100 µg / mL incubados por 24h	<p>Os resultados indicaram claramente que os SLNs carregados com extrato teve maior morte celular em relação ao extrato puro. O SLNs mostraram um notável efeito apoptótico e melhor eficácia para matar células cancerígenas MCF7. Assim, os SLNs carregados com extrato podem ser uma forma de dosagem alternativa que possivelmente controla a ação e a redução do efeito colateral.</p> <p>A atividade anticancerígena mínima detectável e anticancerígeno com ótima atividade do extrato etanólico de frutos de <i>Annona muricata</i> em células MCF7 foram encontrados em 26,38% (6,25 µg / mL de concentração livre) e 70,17% (100 µg / mL de concentração do extrato SLNs), respectivamente. A concentração inibitória de 50% (IC50) de extratos etanólicos e SLNs foram encontrados em 30 µg / mL e 12 µg / mL, respectivamente.</p>

4.3.1 Discussão sobre os resultados

Baseando-se nas revisões bibliográficas apresentadas, foi possível perceber que a relação da *Annona Muricata* com o câncer de mama é um grande precursor para possíveis opções terapêuticas, necessitando de uma maior atenção específica para mais estudos induzidos *in vivo* em humanos.

Minari; Okeke (2014), estudaram camundongos albinos que receberam diferentes concentrações do extrato etanólico das folhas da *Annona Muricata* induzida por 20 mg/mL/semana de 7,12-dimetilbenzeno-antraceno (DMBA). Foram separados em 5 grupos que obtiveram doses e concentrações diferentes dos extratos etanólicos, recebendo doses crescentes de 20, 50, 100, 200 mg / mL / dia por 6 semanas. No sentido de esclarecer a nomenclatura usada para os grupos, é apresentada na Tabela 3

Tabela 3. Identificação dos grupos em relação às doses de DMBA e Extrato

GRUPOS	Mg/ml/ semana de DMBA	Mg de extrato
MA	20	200
MB	20	100
MC	20	50
NC	20	20
PC	20	Água destilada

Fonte: (MINARI; OKEKE, 2014).

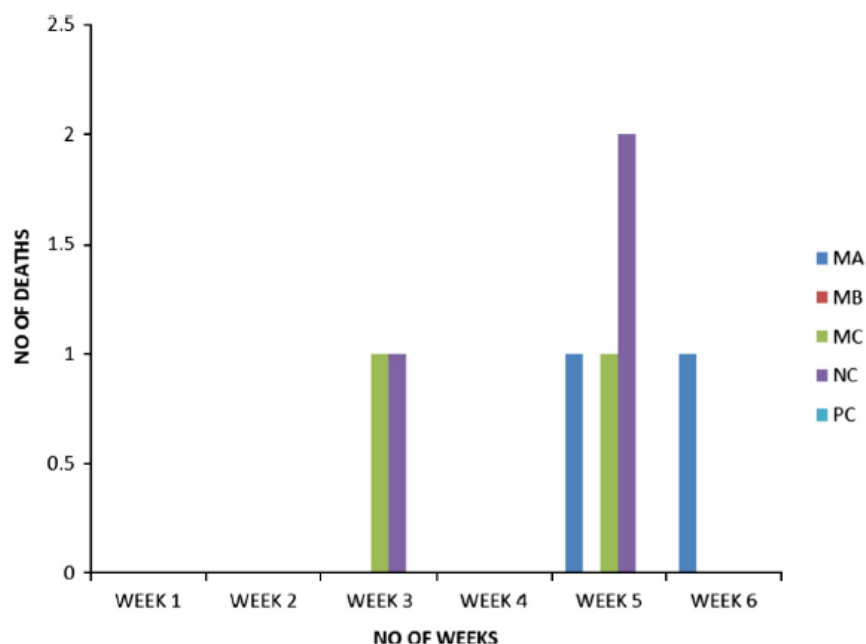


Figura 5. Efeitos de um extrato etanólico de folhas de *Annona Muricata* sobre a taxa de sobrevivência da proliferação celular induzida por DMBA em camundongos
 Fonte: MINARI; OKEKE, 2014.

No estudo notou-se que o extrato etanólico das folhas obteve ação positiva, apresentando um potencial para ser utilizada como medida preventiva contra a proliferação das células cancerígenas.

Najmuddin et al. (2016), conduziram um tipo de estudo *in vivo* em camundongos, utilizando os resultados do extrato bruto da *Annona Muricata* induzidas por células 4T1. O impacto terapêutico do extrato em camundongos foi observado através do tamanho do tumor, onde o peso diminuiu de $1,45 \pm 0,06$ g no grupo não tratado para $1,2 \pm 0,09$ g no grupo tratado de extrato aquoso B1 AMCE durante 28 semanas, como mostra na Figura 6, a seguir.

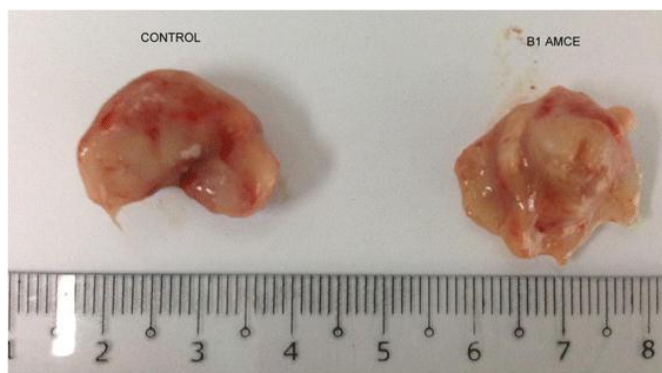
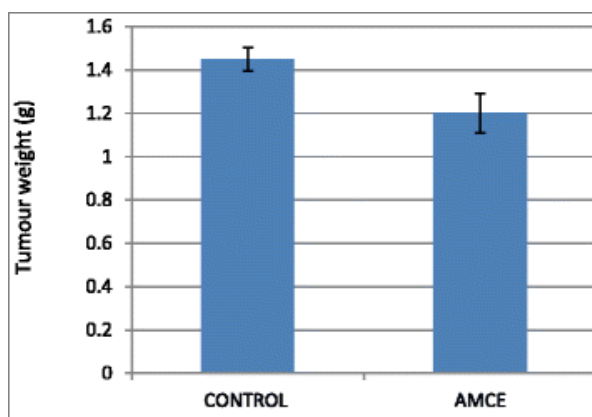


Figura 6 . Imagens de tumores colhidos de camundongos controle e tratados com B1 AMCE (1 g / kg)

Fonte: Najmuddin et al.,2016

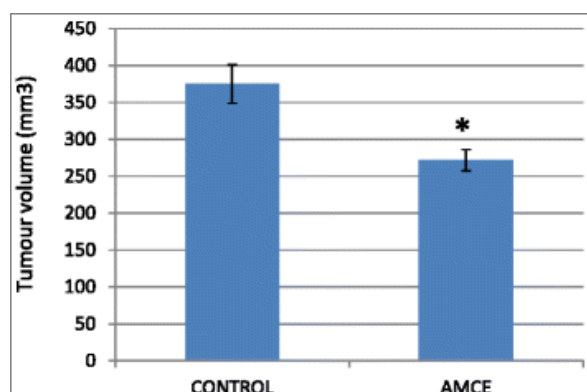
O peso e o volume destes tumores foram mensurados após a retirada do tumor, com 28 dias de tratamento e estão apresentados nas Figuras 7 e 8

Figura 7. O peso dos tumores mensurado após 28 dias de tratamento



Fonte: Najmuddin et al, 2016. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média para triplicatas. $n = 7$ ratos por grupo.

Figura 8. O volume dos tumores após 28 dias de tratamento



Fonte: Najmuddin et al.,2016. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média para triplicatas. A significância é definida em * $p < 0,05$; $n = 7$ ratos por grupo.

O tempo de tratamento também é importante no processo de apoptose de células, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Análise por citometria de fluxo da apoptose de células após 48 e 72h de tratamento

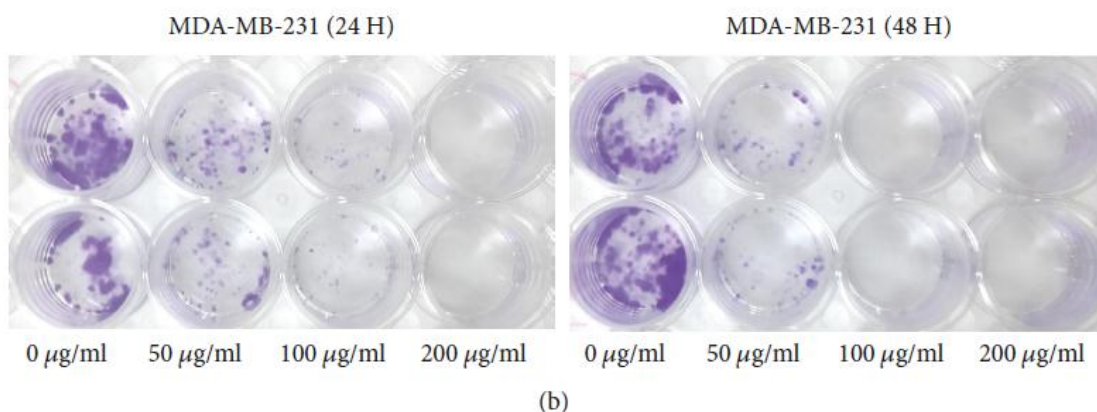
Grupo de tratamento		Porcentagem de células (%)			
		Viável	Apoptose precoce	Apoptose tardia	Morto
48 horas	Ao controle	95,98 ± 0,15	1,24 ± 0,06	1,89 ± 0,03	0,89 ± 0,08
	B1 AMCE	61,48 ± 1,13*	26,9 ± 1,18*	10,01 ± 0,08*	1,61 ± 0,1
72 horas	Ao controle	95,09 ± 0,24	2,39 ± 0,09	1,33 ± 0,09	1,18 ± 0,17
	B1 AMCE	49,39 ± 1,74**	35,13 ± 1,19**b	14,25 ± 0,62**b	1,24 ± 0,14

Fonte: Najmuddin et al.,2016. Cada dado foi expresso como média ± erro padrão da média (SEM) de determinações triplicadas. * Significância estatística (p <0,05) entre o grupo controle e o grupo tratado com B1 AMCE no tempo de 48 horas. ** Significância estatística (p <0,05) entre o grupo controle e o grupo tratado com B1 AMCE no tempo de 72 horas. Valores médios com diferentes subscritos na mesma coluna são significativamente diferentes p <0,05.

Ambos os trabalhos, de MINARI; OKEKE (2014) e de NAJMUDDIN et al (2016), utilizaram diferentes quantidades de oferta de extrato da *Annona Muricata* para efeitos anticâncer, bem como diferenciaram o tempo de exploração do estudo. Mesmo utilizando extrato e forma de indução dissemelhantes, os resultados foram positivos.

Em relação ao câncer de mama, em particular, o triplo negativo, Kim et al. (2018) utilizaram o extrato da Folha da Graviola (GLE) induzindo as células MDA-MB-231 e MCF-7, houve um decréscimo relevante na efetividade das células após incubação de 48 horas em concentrações crescentes de 0, 50, 100 e 200 µg / mL de GLE. Foram observadas diminuição no número de colônias celulares e melhoria na clonagem em 24horas e 48 horas, em concentrações de 100 µg / mL e 50 µg / mL, respectivamente, como mostra na Figura 9.

Figura 9. Efeitos de diferentes concentrações do extrato da folha da graviola na viabilidade celular, clonogenicidade e ciclo celular. Células de câncer de mama tratadas por 48 horas e sua viabilidade celular foi medida pelo teste de MTT.



Fonte: KIM et al., 2018.

Contudo, em relação a motilidade e invasão das células foram diminuídas somente nas células MDA-MB-231, constatando uma irrelevância na utilização do extrato GLE em células MCF-7.

Para Sabapati et al. (2019) em relação ao tipo de câncer de mama triplo negativo MCF-7, obtiveram um estudo com formulação de nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) carregadas do extrato da fruta de *Annona muricata* para fins de examinar o nível citotóxico do extrato em linhas celulares *in vitro*. Através de várias concentrações de 6,25 µg / mL a 100 µg / mL incubados por 24h, indicaram uma concentração inibitória (IC50) de 30µg/ ML de extratos etanólicos e 12 µg / mL de SLNs. As atividades apoptóticas foram superiores do extrato SLNs comparado com o extratos etanólicos, obtendo uma porcentagem de 86% e 71,43%, relativamente, demonstrando uma grande bioeficácia das SLNs, para o tipo de câncer MCF-7. Este estudo mostra um outro olhar, comparado ao estudo de Kim et al. (2016), que teve uma resposta indiferente da utilização do extrato da folha ao tipo de cancer MCF-7, Sabapati et al. (2019) utilizam novas vertentes terapêuticas que induz uma capacidade de potencial com efeitos citotóxicos superiores, destruindo as células em sua fase precoce.

George et al. (2012) utilizaram a concentração inibitória (I50) assim como Sabapati et al. (2019) para verificar o efeito citotóxico do extrato das folhas n-butanólicas da *Annona Muricata* em células do câncer de mama MDA-MB-435, além

de outros tipos de células. As concentrações foram de 25, 50, 100, 200 e 400 µg do extrato da folha e foram inseridos a um volume igual, à solução etanólica de 3 mL. Porém os efeitos foram moderados, e não houve uma diferenciação de efeito citotóxico em concentrações elevadas entre células normais e cancerosas.

Najmuddin et al. (2016) e Kim et al. (2016) relataram através de estudo *in vitro*, as fases do ciclo celular e as mudanças na proliferação ou diminuição celular do câncer comparado aos efeitos citotóxicos do extrato bruto da graviola. Segundo Najmuddin et al. (2016), após o tratamento com 250 µg / mL de B1 AMCE durante 72 horas, obteve um maior grupo de controle na fase sub G0 / G1 (valores de 4,37% ± 0,20% versus 18,02% ± 2,21), sucedendo a interrupção do ciclo e indução da apoptose, exposto na Figura 10 e Tabela 5.

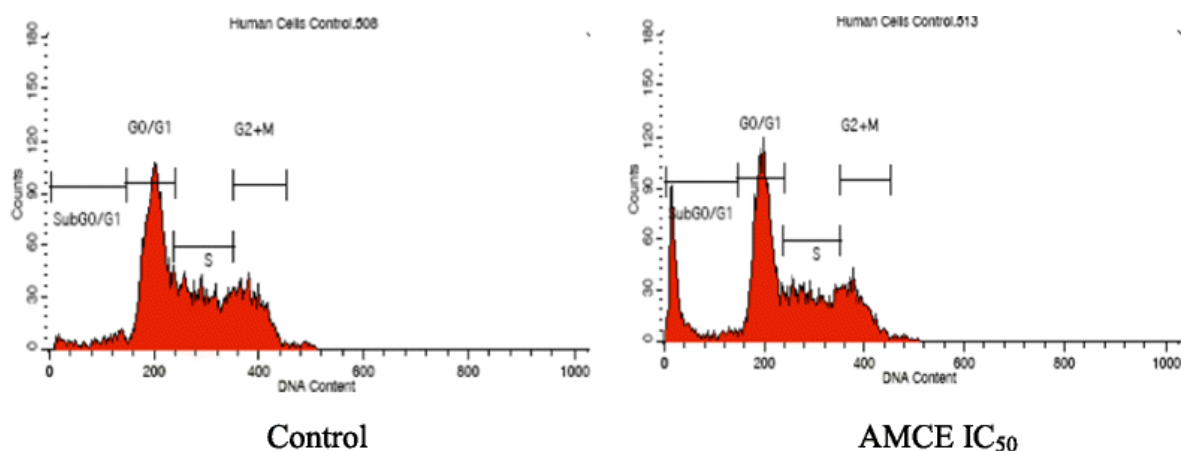


Figura 10. Análise histológica da maquinaria do ciclo celular em 4 células T1 após tratamento com extrato bruto *Annona Muricata* (B1 AMCE) após 72 h. Fonte: NAJMUDDIN et al. 2016.

Tabela 5. Porcentagem de células em cada uma das fases do ciclo celular após o tratamento com B1 AMCE por 72 h

	Ao controle	IC ₅₀ (250ug/ml)
Sub G0/G1	4,37 ± 0,20 ^a	18,02 ± 2,21 ^b
G0/G1	45,23 ± 0,25 ^a	43,12 ± 0,75 ^b
S	29,98 ± 0,31 ^a	23,48 ± 0,93 ^b
G2 + M	20,55 ± 0,19 ^a	15,39 ± 0,70 ^b

Fonte: Najmuddin et al., 2016. Cada dado foi expresso como média ± erro padrão da média (SEM) de determinações triplicadas. Valores médios com sobrescritos diferentes na mesma linha são significativamente diferentes p <0,05

A viabilidade celular do estudo de Najmuddin et al. (2016), foi comparada através da permanência das células de culturas não tratadas (controle negativo), conforme descrito na Figura 11, as células cancerígenas MCF-7, MDA-MB231 e 4T1 foram tratadas com dissoluções seriadas de 2 vezes de B1 AMCE, representando concentrações de 220 µg / mL, 350 µg / mL, 250 µg / mL respectivamente. Há também o controle positivo da célula MCF-10A que foi superior que as outras três células cancerígenas, representando uma concentração de 1000 µg / mL.

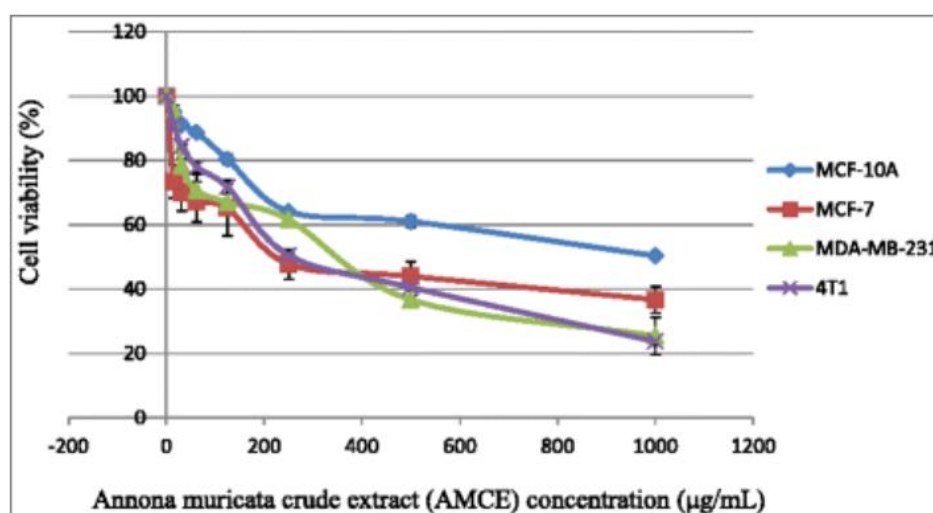


Figura 11. Extrato bruto da *Annona Muricata* (B1 AMCE) em concentrações de µg/ ml
 Fonte: NAJMUDDIN et al., 2016.

Já para Kim et al (2016) a análise após 24 horas de tratamento com extrato da Folha da Graviola (GLE) mostrou-se um acúmulo de células mortas na fase sub-G1,

enquanto em outras fases do ciclo S e G2 / M não houveram mudanças significativas, como evidenciado na Figura 12.

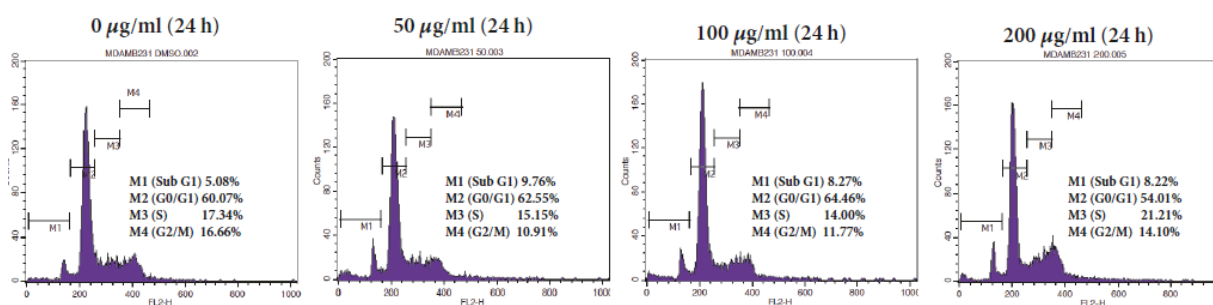


Figura 12. Efeitos do GLE na viabilidade celular, clonogenicidade e ciclo celular
Fonte: KIM et al., 2016.

Portanto, estes valores demonstrados em ambos os estudos, afirmam que para o extrato bruto da *Annona Muricata* induzidas para dois tipos de cânceres, em concentrações e tempo diferentes chegaram a induzir a apoptose na fase inicial celular G1.

Ao analisar os efeitos antiproliferativos das folhas, sementes e frutos da graviola em células T47D cancerígenas, FIDFIDIANINGSIH; HANDAYANI (2014) realizaram dois tipos de estudo utilizando o extrato aquoso e o extrato etanólico. O extrato aquoso foi testado três vezes em doses iniciais de 1.000 µg / mL, 10.000 µg / mL, chegando a valores de até 50.000 µg / mL, os resultados foram indiferentes quanto a sua citotoxicidade. Porém uma nova coleta foi efetivada com doses maiores de 300.000 µg / mL, que por fim obteve respostas positivas para os efeitos inibitórios do câncer, contudo uma menor inibição foi encontrada para as sementes da *Annona Muricata*. Já comparada ao efeito etanólico, a inibição do tamoxifeno em concentração de apenas 500 µg / mL foi mais efetiva que a dos extratos aquosos de folhas, sementes e frutos de graviola, apresentando uma taxa menor de toxicidade.

Muitas foram as metodologias encontradas, necessitando de mais especificidade e estudos sobre os efeitos terapêuticos da *Annona Muricata* no câncer de mama.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao examinar os compostos quimioterápicos derivados das plantas, notou-se que seu efeito medicinal estava diretamente ligado a proteínas de ligação de DNA. (MINARI; OKEKE, 2014; MANTONI; REID; GARRETT, 2006 ; ESPINOSA et al., 2003). A interligação dos efeitos das plantas com as proteínas de DNA, provoca ruptura ao DNA através das vias de sinalização, ocasionando a apoptose e antiproliferação celular, onde esse meio depende também do tamanho da lesão (MINARI; OKEKE, 2014; KASTAN; BARTEK, 2004). Segundo o estudo proposto de Minari; Okeke (2014) o extrato etanólico de folhas da *Annona Muricata* são compostos por diversos metabólitos como taninos, terpenoides, glicosídeos cardíacos (CGs) e flavonoides que apresentaram eficácia contra os danos do DNA conduzidos por DMBA, expressando efeitos preventivos.

Em contrapartida, a leptina em conjunto com a obesidade também é um cofator que estimula a proliferação de várias linhagens celulares do câncer de mama (NAJMUDDIN et al., 2016; ARTAC; ALTUNDAG, 2011 , ALSHAKER et al., 2014). O seu alto nível de expressão detectado no estudo, foi reduzido no grupo tratado com B1 AMCE, onde simultaneamente regulou várias proteínas, dentre elas, a interferon-gama (IFN- γ) e a monoquina induzida por interferon- γ (Mig), destacando-se como agentes anticancerígenos. O IFN- γ tem ações antitumorais, inibindo o seu crescimento, e conseqüentemente causando apoptose do ciclo celular (NAJMUDDIN et al., 2016; GARCÍA-TUÑÓN et al., 2007). Em outros estudos, o IFN- γ em conjunto ao tamoxifeno, aumenta a potencialidade do efeito inibitório em carcinomas de mama em metástases (NAJMUDDIN et al., 2016 ; NING et al., 2010). No grupo tratado com Mig mostrou-se ser um bom indicador para o B1 AMCE, pela sua alta capacidade de inibir a angiogênese *in vivo*.

Aprofundando mais sobre o estudo de Kim et al (2016), o extrato de GLE na viabilidade celular provocou uma direção específica através da construção de EROS (especie reativa de oxigênio) em células MDA-MB-231, ocorrendo uma ruptura da membrana mitocondrial, em específico, citocromo C e o DNA danificado (PARP). Salientando a ausência de receptores de estrogênio (ER) nas linhas TNBC como a

MDA-MB-231, em MCF-7 induziu a resultados apoptóticos diferentes, independente da concentração estimular em ruptura das membranas mitocondriais, como GLE em concentração de 200 µg / mL, os sinais crescentes de GLE para a formação de EROS em MCF-7, foram indiferentes para este tipo de câncer em específico, mas ao todo o GLE aumentou as EROS intracelulares apenas em células MDA-MB-231.

Pode-se observar várias vias apoptóticas das células cancerígenas, como também divergências entre os estudos encontrados e seus possíveis efeitos de citotoxicidade da *Annona Muricata*, induzindo a antiproliferação do carcinoma, em específico o câncer de mama.

Foram encontrados numerosas dosagens com concentrações e extratos diferentes *in vitro* aquoso e etanólico e *in vivo* com camundongos, com seus distintos estudos de tipos de linhas celulares do câncer de mama, como o MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, 4T1, T47D , que induziu a múltiplos resultados.

Diante das análises expostas, é inegável o efeito positivo da graviola sobre o câncer de mama, principalmente no que diz respeito ao extrato da folha da *Annona Muricata* que possui componentes fitoquímicos como as ACGs, um composto bioativo com seletividade tóxica em diversas linhagens tumorais. No entanto, pode-se notar que em vários estudos o efeito de apoptose celular se designa a fase G1, ou seja, a fase inicial da proliferação do câncer, onde as mesmas dosagens ou até dosagens mais altas em outras fases do ciclo S e G2 / M, foram indiferentes quanto a seu efeito citotóxico.

Contudo, não existe um consenso sobre a melhor dosagem efetiva para determinar se é viável ou não o seu uso. Há uma certa necessidade, de mais estudos específicos de cada tipo de câncer para otimizar a qualidade do extrato de acordo com a peculiaridade dos genes e a sua suscetibilidade ao câncer de mama, necessitando também de estudos *in vivo* com humanos.

Como nutricionista não há uma conformidade em prescrever dosagens da *Annona Muricata* , tanto em folha, semente e fruta para combater e até mesmo curar o câncer de mama, carecendo de mais comprovações para seus fins terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALALI, Feras Q.; LIU, Xiao-xi; MCLAUGHLIN, Jerry L.. Annonaceous Acetogenins: Recent Progress. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 62, n. 3, p.504-540, mar. 1999. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np980406d>.

ALSHAKER, Heba et al. Leptin induces upregulation of sphingosine kinase 1 in oestrogen receptor-negative breast cancer via Src family kinase-mediated, janus kinase 2-independent pathway. **Breast Cancer Research**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.2-15, out. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-014-0426-6>.

ARTAC, Mehmet; ALTUNDAG, Kadri. Leptin and breast cancer: an overview. **Medical Oncology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.1510-1514, 30 ago. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-011-0056-0>.

AYALA-ZAVALA, J.f. et al. Agro-industrial potential of exotic fruit byproducts as a source of food additives. **Food Research International**, [s.l.], v. 44, n. 7, p.1866-1874, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.021>.

BERMEJO, Almudena et al. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. **Nat. Prod. Rep.**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.269-303, 2005. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b500186m>.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 68, n. 6, p.394-424, 12 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.

CHANG, Fang-rong; WU, Yang-chang. Novel Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from Annonamuricata. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 64, n. 7, p.925-931, jul. 2001. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np010035s>.

ELISYA, Yetri; KARDONO, Leonardus B.s.; SIMANJUNTAK, Partomuan. Tablet Formulation of The Ethyl Acetate Soluble Extract of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves. **Asian Journal Of Applied Sciences**. Indonesia, p. 323-329. 03 jun. 2014.

ESPINOSA, Enrique et al. Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets. **Cancer Treatment Reviews**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.515-523, dez. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0305-7372\(03\)00116-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0305-7372(03)00116-6).

FIDIANINGSIH, Ika; HANDAYANI, Ety Sari. *Annona muricata* aqueous extract suppresses T47D breast cancer cell proliferation. **Universa Medicina**, Indonesia, v. 33, n. 1, p.19-25, abr. 2014.

GARCÍA-TUÑÓN, Ignacio et al. Influence of IFN-gamma and its receptors in human breast cancer. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-11, 14 ago. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-7-158>.

GEORGE, V. Cijo et al. Quantitative Assessment of the Relative Antineoplastic Potential of the n-butanolic Leaf Extract of *Annona Muricata* Linn. in Normal and immortalized Human Cell Lines. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.699-704, 29 fev. 2012. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.2.699>.

GHONCHEH, Mahshid; POURNAMDAR, Zahra; SALEHINIYA, Hamid. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.43-46, 1 jun. 2016. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>.

INCA. **Câncer de Mama**. 2018. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama> >. Acesso em: 3 Dez. 2018.

INFANTE, Juliana et al. Atividade antioxidante de resíduos. **Alim. Nutr.= Braz. J. Food Nutr.**, Piracicaba, v. 24, n. 1, p.87-91, mar. 2013.

KASTAN, Michael B.; BARTEK, Jiri. Cell-cycle checkpoints and cancer. **Nature**, [s.l.], v. 432, n. 7015, p.316-323, nov. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature03097>.

KIM, Jee Young et al. *Annona muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2018, p.1-10, 17 jul. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/7972916>.

LEE, Wei Zin et al. Influence of different extraction conditions on antioxidant properties of soursop peel. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.419-428, 30 dez. 2016. Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu (Poznan University of Life Sciences). <http://dx.doi.org/10.17306/j.afs.2016.4.40>.

MANTONI, T S; REID, G; GARRETT, M D. Androgen receptor activity is inhibited in response to genotoxic agents in a p53-independent manner. **Oncogene**, [s.l.], v. 25, n. 22, p.3139-3149, 23 jan. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1209347>.

MOGHADAMTOUSI, Soheil et al. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 16, n. 7, p.15625-15658, 10 jul. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms160715625>.

MINARI, J.b.; OKEKE, U.. Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. **Egyptian Journal Of Medical Human Genetics**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.327-334, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.05.001>.

NAJMUDDIN, Syed Umar Faruq Syed et al. Anti-cancer effect of *Annona Muricata* Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. **Bmc Complementary And Alternative**

Medicine, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-20, 24 ago. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1290-y>.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M.. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 79, n. 3, p.629-661, 7 fev. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>.

NING, Y. et al. IFN Restores Breast Cancer Sensitivity to Fulvestrant by Regulating STAT1, IFN Regulatory Factor 1, NF- B, BCL2 Family Members, and Signaling to Caspase-Dependent Apoptosis. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.1274-1285, 1 maio 2010. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-09-1169>.

PAES, M. M. et al. Cytotoxic Potencial Acetogenins of Annona Genus. **Revista Virtual de Química**, [s.l.], v. 8, p.945-980, 2016. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20160068>.

PIEME, Constant Anatole et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by Annona muricata (Annonaceae) extract on human cancer cells. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-10, dez. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>.

QAZI, Asif Khurshid et al. Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.522-533, 15 fev. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgy024>.

RADY, Islam et al. Anticancer Properties of Graviola (Annona muricata): A Comprehensive Mechanistic Review. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2018, p.1-39, 30 jul. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1826170>.

SABAPATI, Mohanalakshmi et al. Solid lipid nanoparticles of Annona muricata fruit extract: formulation, optimization and in vitro cytotoxicity studies. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [s.l.], v. 45, n. 4, p.577-586, 28 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2019.1569027>.

SÁNCHEZ, C.f.b. et al. Minimum number of measurements for evaluating soursop (Annona muricata L.) yield. **Genetics And Molecular Research**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.2-9, 2017. Genetics and Molecular Research. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr16029594>.

SCHLIE-GUZMÁN, Maria Adelina; GONZÁLEZ-ESQUINCA, Alma Rosa; LUNA-CAZÁRES, Lorena Mercedes. Las acetogeninas de Annonaceae: efecto antiproliferativo en líneas celulares neoplásicas. **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat**, Chiapas, p.245-257, 22 jul. 2009.

SCHMIDT, Barbara et al. A natural history of botanical therapeutics. **Metabolism**, [s.l.], v. 57, p.3-9, jul. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.03.001>.

SILVA, Fernanda Vanessa Gomes da et al. Bioactive compounds and antioxidant activity in fruits of clone and ungrafted genotypes of yellow mombin tree. **Food Science And Technology**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.685-691, 11 set. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-20612012005000101>.

SUN, Shi et al. Three new anti-proliferative Annonaceous acetogenins with mono-tetrahydrofuran ring from graviola fruit (*Annona muricata*). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 24, n. 12, p.2773-2776, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.099>.

TORRE, Lindsey A. et al. Global cancer statistics, 2012. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 65, n. 2, p.87-108, 4 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21262>.

USUNOMENA, Usunobun; PAULINUS, Okolie N.. PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND MINERAL COMPOSITION OF ANNONA MURICATA LEAVES. **International Journal Of Research And Current Development**. Benin, p. 38-42. 28 maio 2015.

YANG, C. et al. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.656-665, 11 abr. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgv046>.

ZAHEDI, Atefeh et al. Incidence, Trends and Epidemiology of Cancers in North West of Iran. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 16, n. 16, p.7189-7193, 4 nov. 2015. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.16.7189>.