



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

GISELLE COSTA MACHADO

**AS ACETOGENINAS DA *ANONNA MURICATA* E SUAS
PROPRIEDADES ANTICANCERIGENAS**

BELÉM – PA

2019

GISELLE COSTA MACHADO

**AS ACETOGENINAS DA *ANONNA MURICATA* E SUAS
PROPRIEDADES ANTICANCERIGENAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau de
Bacharel em Nutrição pela Universidade
Federal do Pará.

ORIENTADORA: MSc. Yamila Fernandes
Mota Alves.

BELÉM - PA

2019

GISELLE COSTA MACHADO

**AS ACETOGENINAS DA *ANONNA MURICATA* E SUAS
PROPRIEDADES ANTICANCERIGENAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau de
Bacharel em Nutrição pela Universidade
Federal do Pará.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. MSc. Yamila Fernandes Mota Alves
(FANUT/ICS/UFPA – Orientadora)

Prof. Dr. Antônio José de Oliveira Castro
(FANUT/ICS/UFPA – Membro)

Nutricionista Esp. Edileuda da Silva
(HOSPITAL HUJBB/UFPA – Membro)

Dedico este trabalho ao meu pai, Luiz Alfredo Machado Caldas, que por meio da sua luta vitoriosa contra o câncer e sua experiência com a graviola como tratamento simultâneo, me inspirou à escrever a cerca deste tema.

AGRADECIMENTOS

Não poderia começar e nem terminar nada sem a permissão de Deus ao qual eu devo minha vida e graça à todas as vitórias alcançadas.

Sou grata a minha família, principalmente a minha mãe Gena da Silva Caldas, que é minha fortaleza e não poupou esforços para que eu concluísse esse projeto e que sempre dedicou a sua vida a felicidade de seus filhos.

Ao meu marido Rafael Albuquerque, agradeço por total apoio, companheirismo e paciência (quase que sempre), você foi essencial nessa jornada, irei sentir falta da cobrança pelo TCC.

Aos meus sogros minha eterna gratidão por todo apoio, carinho e preocupação, pelos conselhos na hora do nervosismo e por também não me deixarem desistir.

Minhas amigas Kassia, Luanna, Cibelle, Julyane e Brenda, foi uma honra dividir essa trajetória com vocês, foi a melhor relação de “amor e ódio”, amadurecemos, nos estressamos, rimos, choramos, nos reinventamos, cada uma do seu jeito, no seu momento e agora estamos prontas para trilhar voos mais altos.

O meu muito obrigada a minha orientadora Yamila Alves que foi um anjo que Deus enviou desde o estágio em nutrição clínica, deu leveza e afeto a essa fase tão estressante. Obrigada pela compreensão.

A todos, minha gratidão.

RESUMO

Introdução: Atualmente o câncer é um problema de saúde pública mundial. Os protocolos para tratamento incluem intervenção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia e resultam em efeitos colaterais adversos. Nos últimos anos, a *Annona muricata* (graviola) vem sendo objeto de estudos que comprove seu efeito medicinal, sobretudo ao câncer, em razão das acetogeninas, substâncias presentes em sua composição e seu possível potencial antitumoral. **Objetivo:** Revisar, por meio de artigos indexados no banco de dados da BVS e PMC, os efeitos benéficos das reações biológicas das acetogeninas em células cancerígenas. **Metodologia:** Foram encontrados 432 estudos sobre o assunto, 72 artigos foram selecionados para leitura de resumo, dos quais 23 estudos foram analisados e feito a leitura na íntegra por preencher critérios inicialmente estabelecidos, totalizando 8 artigos finais para compor este estudo. **Resultado:** Com a seleção final, obtivemos estudos mostrando que a complexidade fitoquímica encontrada na graviola atuam na apoptose de células malignas de diferentes tipos de câncer e assim oferecer benefícios promotores da saúde. **Conclusão:** Apesar de não haver reconhecimento da comunidade médica internacional, os estudos com compostos bioativos da graviola comprovam sua eficácia contra células cancerosas, embora não seja recomendável seu uso como preventivo, quando já estabelecida a doença, é um promissor meio de tratamento complementar de vários tipos de câncer.

Palavras – chave: Annona, Acetogenina, Câncer.

ABSTRACT

Introduction: currently cancer is a worldwide public health problem. Protocol for treatment include surgical intervention, chemotherapy, radiotherapy and result in adverse side effects. In recent years, Annona Muricata (Graviola) has been the object of studies that proves its medicinal effect, especially cancer, due to acetogenins, substances present in its composition and its possible antitumoral potential. **Objective:** The objective of this study was to review, by means of articles indexed in THE VHL AND PMC Database, the beneficial effects of biological reactions of acetogenins in cancer cells. **Methodology:** We found 432 studies on the subject, 72 articles were selected for summary reading, of which 23 studies were analyzed and read in full by completing criteria initially established, totaling 8 final articles to compose this study. **Result:** With the final selection, we obtained studies showing that the phytochemical complexity found in the Graviola can attack and kill malignant cells of different types of cancer and thus offer health-promoting benefits. **Conclusion:** Although there is no recognition from the international medical community, studies with bioactive compounds from graviola prove its efficacy against cancer cells, although it is not recommended to use it as preventive, when the disease has already been established, is a promising means of complementary treatment of various types of cancer.

Keywords: Annona, Acetogenin, cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

A. Muricata – *Annona muricata* Linn

ACGS – acetogeninas

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CA – câncer

CP – câncer de próstata

DANT – Doenças e Agravos Não Transmissíveis

ECAM – Extrato Concentrado de *Annona Muricata*

INCA – Instituto Nacional do Câncer

MF – Medicamentos Fitoterápicos

MEDLINE - Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos

PM – Plantas Medicinais

SCIELO - Scientific Eletronic Library Online

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.

FIGURA 2 – Composição da polpa da graviola em porções de 100 gramas.

FIGURA 3: Partes da planta *A. muricata* com concentração de acetogeninas.

FIGURA 4: Percentual de inibição de crescimento celular das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 50µg/mL Valores são média ± DPM.

FIGURA 5: Efeito antitumoral dos extratos administrados em camundongos infiltrados com sarcoma 180. Amostras: 1- *H. pectinata*, 2- *S. terebinthifolius*, 3- *E. tirucalli*, 4- *A. muricata*, 5- *A. vera*, 6- *S. adstringens*, 7- *C. urens*, 8- *C. bonduc*.

FIGURA 6: Levantamento dos estudos que buscam evidências do potencial anticâncer da *A. muricata*(graviola).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO GERAL	13
2.1 Objetivos específicos	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 <i>Annona muricata</i> Linn	16
4.2 Acetogeninas (ACGs)	17
4.2.1 Câncer	18
4.2.2 O efeito fitoterápico e a citotoxicidade da <i>Annona muricata</i>	20
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Com a maior diversidade vegetal do planeta, o Brasil possui uma farmacopeia popular de grande variedade de plantas medicinais miscigenadas por povos africanos, europeus e indígenas (ENGELKE, 2003; MELO *et al.*, 2007). A extensão territorial brasileira e as decorrentes dificuldades de acesso aos serviços de saúde pública, promove o isolamento de comunidades que, com o surgimento de novas doenças, faz uso dos conhecimentos da flora medicinal (RODRIGUES E CARLINES, 2008).

Cerca de 70% da população dos países subdesenvolvidos encontravam nas plantas medicinais a sua única forma de acesso aos cuidados básicos à saúde no início dos anos 90 de acordo com divulgação feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (JUNIOR, 2008).

As neoplasias constituem distúrbios variados que resultam em ampla taxa de mortalidade, morbidade e afeta praticamente todos os tipos de tecidos e regiões do corpo, causando variáveis prognósticos. Os tratamentos convencionais são promovidos por meio de cirurgias, quimioterapia e radioterapia e seus consequentes efeitos colaterais incluem náuseas, queda de cabelo, fadiga e inúmeros outros, que podem conduzir o paciente a um quadro clínico desfavorável, risco nutricional e resposta negativa ao tratamento. Paralelamente à esses recursos, estão disponíveis muitos fitoterápicos de extratos vegetais com possíveis propriedades anticancerígenas semelhantes as drogas usuais, dentre eles os que são extraídos da graviola, com nome científico de *Annona muricata* Linn é alvo de estudos in vitro americanos e coreanos desde 1970, com propósito de demonstrar que o isolamento de frações mais ativas são capazes de matar células malignas de diferentes tipos de câncer (NABARRETE, 2010).

Dentre as mais variadas formas de reduzir os riscos do desenvolvimento da maioria dos cânceres, está o consumo de frutas e verduras em níveis elevados. Em razão disso, os produtos naturais têm sido amplamente investigados principalmente em virtude do seu potencial em terapias contra o

câncer de próstata, por exemplo, onde quando comparado aos fármacos quimioterápicos convencionais tem como principal benefício a falta de toxicidade em tecidos saudáveis (TORRES, 2012).

As pesquisas acerca da graviola como planta medicinal são cada vez mais frequentes e tentam comprovar sua capacidade de combater inúmeros tipos de câncer, sob tudo em razão das acetogeninas (ACGs), substâncias presentes em sua composição. Uma vez comprovada a eficácia das acetogeninas em atacar e destruir apenas células não saudáveis, os extratos da graviola podem representar não somente a diminuição dos sintomas dos medicamentos tradicionais, como também uma esperança futura na cura do câncer (BERNADES, 2014).

O presente estudo é uma revisão com o objetivo de agrupar informações sobre os possíveis efeitos terapêuticos da *Annona muricata* e suas propriedades antitumoral.

2 OBJETIVO GERAL

Fornecer subsídios aos profissionais de Nutrição a respeito do consumo da graviola para fins medicinais e reconhecimento de suas propriedades anticancerígenas. Conhecer as propriedades anticancerígenas da *Annona muricata* a partir de uma revisão sistemática de artigos científicos.

2. 1 Objetivos específicos:

- Possível ocorrência de princípios ativos antitumorais.
- Probabilidade de citotoxicidade.
- Dosagens sugeridas ao consumo.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com artigos selecionados em inglês e português, por pesquisa no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), considerando as bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online) e U.S. National Institutes of Health (NIH) e sua base de dados PubMed Central (PMC), além do método Snow-Balling. Foram selecionados artigos publicados no período de 2008 a 2018. Os descritores utilizados foram: “Extratos vegetais anticancerígenos”, “*Annona muricata* antitumoral”, “Potencial citotóxico das Acetogeninas”.

Para o estudo foram adotados critérios de inclusão: artigos científicos *in vitro* (usando células) e *in vivo* (em animais), publicados no período de 2008 a 2018 e disponíveis no formato completo.

Em relação ao critério de exclusão foram considerados: pesquisas fora do período pré-estabelecido, estudos incompletos e duplicados nas bases de dados consultadas.

Ao utilizar os descritores: Extratos vegetais anticancerígenos, *Annona muricata* antitumoral, Potencial citotóxico das Acetogeninas, foram encontrados 1.088 artigos. Os resultados dessa etapa estão expostos no Quadro 1.

DeSC Bases de dados	Extratos Vegetais Anticancerígenos	<i>Annona muricata</i> Antitumoral	Potencial Citotóxico das Acetogeninas	TOTAL
SCIELO	235	47	28	310
MEDLIN	408	302	36	746
SNOW-BALLING	0	22	10	32
TOTAL	643	371	74	1.088

Quadro 1: Publicações disponíveis nos periódicos de 2008 a 2018, conforme os descritores e as bases de dados.

Devido ao grande número de estudos, foi feito o uso de filtros como: Ano 2008 a 2018 e palavras como “câncer” e “graviola”. Utilizando-se desse método foram encontrados 432 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases de dados e outros não preenchiam os critérios de estudo. Foram selecionados 72 artigos para leitura de resumo, dos quais 23 foram selecionados para leitura na íntegra.

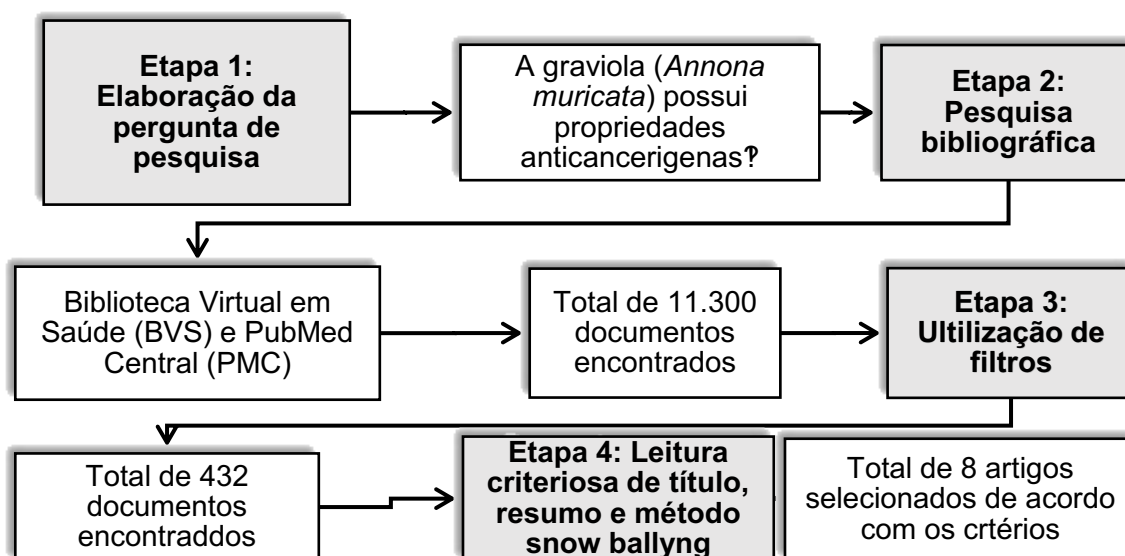


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.

Na seleção final foram excluídos estudos de autorelato. Desta forma totalizou-se, por tanto, 8 estudos que por meio de pesquisas in vitro e in vivo, tinham como finalidade encontrar resposta para a seguinte pergunta: A graviola (*Annona muricata*) possui propriedades anticancerígenas?

4 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura busca apresentar um levantamento da produção científica relevante para melhor conhecimento sobre a atividade anticancerígenas de extratos vegetais da *Annona muricata* Linn (Graviola).

4.1 *Annona muricata* Linn

Popularmente conhecida como graviola, trata-se de uma árvore de pequeno porte (de 5 a 6 metros de altura) folhagem verde intenso e flores amareladas, tem sua origem na América Tropical principalmente Antilhas e América Central. Da família das Annonaceae, prefere climas úmidos e de baixa altitude e por isso é facilmente encontrada na Amazônia, seu fruto é de formato oval semelhante à um grande coração, grande, casca verde e polpa de sabor agridoce, costumam frutificar o ano todo. A *Annona muricata* vem sendo amplamente estudada como fonte alternativa no tratamento do câncer, já vem sendo utilizada para fins medicinais por povos tradicionais à alguns anos. No Brasil, as plantas medicinais são comercializadas em feiras populares, mercados públicos, ou em cultivo doméstico, no Estado do Maranhão por exemplo, é chamada de “jaca de pobre”, geralmente sendo consumida na sua forma *in natura*, na forma de sorvete, em sobremesas e sucos (MACIEL, PINTO, VEIGA, 2002).

QUANTIDADE	100 gramas
Água (%)	82,2
Calorias (kcal)	62
Proteína (g)	0,8
Carboidratos (g)	15,8
Fibra alimentar (g)	1,9
Colesterol (mg)	n.a
Lipídios (g)	0,2
Ácido Graxo Saturado (g)	Traços
Ácido Graxo Mono insaturado (g)	0,1
Ácido Graxo Poli insaturado(g)	Traços
Cálcio (mg)	40
Fósforo (mg)	19

QUANTIDADE	100 gramas
Ferro (mg)	0,2
Potássio (mg)	250
Sódio (mg)	4
Vitamina B1 (mg)	0,17
Vitamina B2 (mg)	0,12
Vitamina B6 (mg)	2,04
Vitamina B3 (mg)	Traços
Vitamina C (mg)	19,1

TABELA 1: Composição da poupa da graviola em porções de 100 gramas.

Embora não tenha reconhecimento científico da eficácia e segurança nas preparações populares, a *A. muricata* é utilizada por possuir ação parasiticida, broncodilatador, controle da diarreia, antirreumática, antidiabética (LORENZI, MATOS, 2016). Outra popularidade é o seu uso como agente cicatrizante, anti-séptico, no tratamento de dermatose e febre da malária (WÉLÉ et al., 2004).

A complexidade dos compostos bioativos da graviola se estende desde a raiz até suas flores e frutos, porém, os extratos usados com maior frequência em estudos são extraídos da sua folha. O isolamento de compostos ativos em estudos *in vitro* demonstram que eles possuem um conjunto de fitoterápicos presentes em suas folhagens com capacidade de agir sobre células tumorais de 12 diferentes tipos de cancro, incluindo câncer (CA) de mama, ovário, cólon e próstata e quando comparados a ação da Adriamicina (fármaco referência no tratamento), apresentam baixos efeitos colaterais (NABARRETE, 2010).

4.1.2 Acetogeninas (ACGs)

Trata-se de metabólitos secundários exclusivos da família Annonaceae. Teve seu primeiro isolamento em 1982, o gênero *Annona* possui 536 acetogeninas em 20 espécies catalogadas. Em um levantamento literário publicado por BERMEJO *et al*, 2005 foi verificado que as ACGs estão presentes em várias partes da planta da graviola, com a maior concentração nas sementes, seguida das folhas, casca, caule e raiz, galhos e por fim, frutos, como observado na Figura 5.

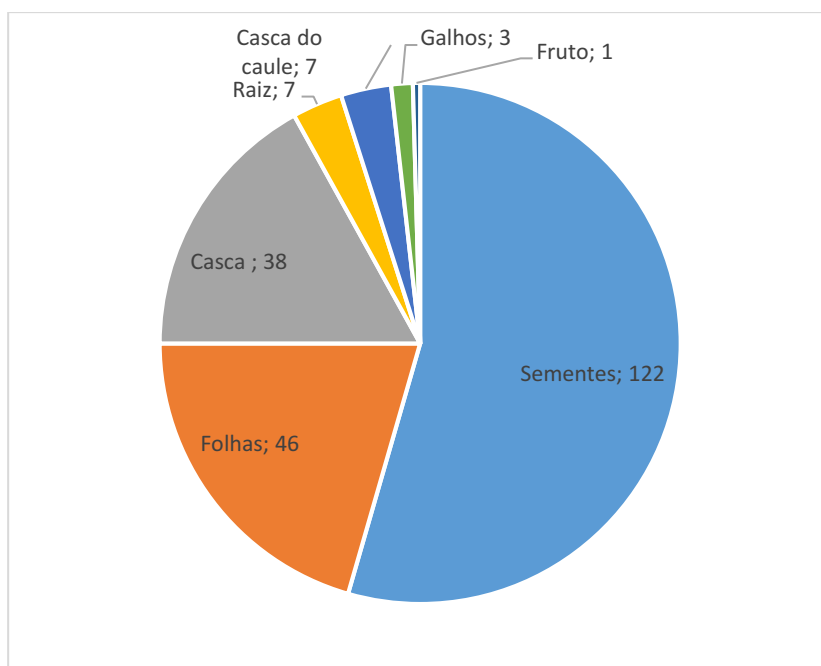


Gráfico 1: Partes da planta *A. muricata* com concentração (em %) de acetogeninas.

A química das ACGs vem sendo largamente investigada devido a sua potente atividade antitumoral. Muitos dos ensaios foram realizados em diferentes linhagens de células de cultura tumoral e foram eficazes em doses muito baixas, mesmo em tumores resistentes a múltiplos fármacos e, por tanto, constituem compostos promissores no tratamento de cânceros (SALGADO, 2016).

4.2. O Câncer

Câncer (CA), palavra de origem grega *karkínos* e quer dizer caranguejo, é o nome geral dado ao conjunto de mais de 100 doenças capaz de invadir células de tecidos e regiões do corpo quase que em sua totalidade, resultam do crescimento desordenado e acelerado de células, que tendem a ser muito agressivas e incontroláveis (INCA, 2018).

As neoplasias malignas constituem uma ampla variedade de distúrbios que apresentam altas taxas de mortalidade e morbidade, o surgimento de novos casos tem se elevado de tal forma que tornou-se um dos problemas de saúde pública mais complexos de interesse mundial dado sua magnitude

epidemiológica, social e econômica e por tanto é o principal tema de pesquisas de equipes multidisciplinares da área da Botânica, Química e Farmacologia com intuito de descobrir e/ou desenvolver novos fármacos seguros e eficazes à serem manipulados na terapêutica médica (ARNOUS et al., 2005).

Os protocolos atuais usados no tratamento do CA incluem cirurgias, quimioterapias e radiação, todos com efeitos colaterais adversos. Fitoquímicos dos mais variados dispõem de propriedades anticancerígenas semelhantes às drogas anticâncer. O principal benefício destes compostos é a aparente falta de toxicidade nas células saudáveis atenuando o interesse por estudos que comprovem seus efeitos, além da preferência da população em geral por tratamentos ditos naturais (BERNADES, 2014).

No ano de 2008, ocorreram aproximadamente 36 milhões de óbitos (63%) em decorrência das doenças e agravos não transmissíveis (DANT) colocando em evidência as doenças cardiovasculares com 48% e o câncer com 21% dos casos de DANT, em sua maior incidência nos países de baixo e médio desenvolvimento com mortes prematuras (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). A União Internacional Contra o Câncer (UICC) estima que para o ano de 2020 teremos cerca de 20 milhões de novos casos no mundo. Estatisticamente, em um levantamento da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a terceira causa de óbitos no mundo com 12%, matando cerca de 6,0 milhões de pessoas por ano.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) a prospectiva para o biênio 2018 – 2019 é de 600 mil novos casos para cada ano no Brasil, não sendo incluso o CA de pele não melanoma que tem estimativa de 170 mil novos caso. O mapa do câncer no Brasil nos mostra que, dentre esses números estimados, 70% está concentrado na região Sul e Suldeste, com predominância do CA de próstata e de mama feminina, seguidos de CA de pulmão e intestino. Embora possua números semelhantes, a região Centro – Oeste tem maior incidência de os CA de colo do útero e estômago. Já nas regiões Norte e Nordeste os, apesar dos CA de próstata e mama feminina serem prevalentes, a ocorrência de câncer de colo do útero e estômago são

bastante relevantes. Esses números também possuem números significativos quando separados por sexo, como mostra a tabela 2 abaixo:

Homem		Mulher	
Tipo de câncer	% de incidência	Tipo de câncer	% de incidência
CA de próstata	31.7%	CA de mama	29.5%
CA de pulmão	8.7%	CA de intestino	9.4%
CA de intestino	8.1%	CA de colo do útero	8.1%
CA de estômago	6.3%	CA de pulmão	6.2%
CA de cavidade oral	5.2%	CA de tireóide	4.0%

*Exceto câncer de pele não melanoma.

Quadro 2: Índice dos principais tipos de câncer no Brasil.

Fonte: INCA, 2018.

4.3 O efeito fitoterápico e a citotoxicidade da *Annona muricata*

Plantas medicinais e fitoterápicos são tradicionalmente usados para tratamento, cura e prevenção de doenças. Essa prática muito difundida entre povos nativos vem ganhando espaço entre pessoas que buscam melhorar a qualidade de vida e, principalmente, entre as pessoas com diagnóstico oncológico, os quais veem nessas estratégias uma outra forma de ter controle sobre a doença. O grande problema é a falta de conhecimento de possíveis interações que podem existir entre essa prática e o tratamento convencional que pode causar danos as células saudáveis ao aumentar a toxicidade dos antineoplásicos, alterando a expressão de diversas enzimas, comprometendo a eficácia terapêutica (SILVA, NEPOMUCENO, 2011; CAETANO, 2016).

Geralmente, os consumidores, seja ele um paciente ou não, veem positivamente o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, pressupõe-se que por serem agentes naturais não oferecem riscos à saúde (VIEIRA, 2008). A miscigenação da botânica como fitoterápico, fortalece a crença popular de que “o que é natural, não faz mal”, o que desencadeia um sério problema à medida que se faz uso de forma indiscriminada de Plantas Medicinais (PM) e Medicamentos fitoterápicos (MF), embora a maioria seja considerado seguros, o consumo requer alguns cuidados como tempo de administração, dosagem, interações medicamentosas e até vir a ter contraindicação (CAETANO, 2016). E por isso os produtos naturais têm sido

investigados em terapias neoplásicas ao longo de várias décadas, mas até hoje nenhum foi incorporado em quimioterapias de rotina (STAN, SINGH, BRAND, 2010).

Um questionário descritivo e transversal recente identificou a graviola como um remédio natural mais popular em Trinidad, usado para pacientes com CA de pâncreas, mama e colorretal (CLEMENT *et al*, 2016). Os extratos concentrados de *Annona muricata* (ECAM) ideais são os que são capazes de preservar as células saudáveis, sendo nocivos apenas às células cancerosas, por tanto, ensaios citotóxicos preliminares se fazem necessários como forma de triagem para a sua utilização (BARBOSA, 2009).

Ao mesmo tempo em que aderir a tratamentos alternativos traz benefícios ao tratamento em oncologia, a literatura também relata interações medicamentosas negativas, quando são utilizadas simultaneamente a terapias convencionais, sugerindo sempre verificar sua legitimação científica. (SILVA, 2013).

Pesquisas realizadas com pacientes diagnosticados com neoplasias caracterizam um perfil de pacientes com idade superior a 50 anos. O que justificado pela crença popular de que produtos naturais são isentos de efeitos adversos e tóxicos e pelo uso dessa terapia alternativa destacar-se os como uma das mais antigas formas de prática medicinal (SIANI, 2003; MOLIN, CAVINATTO e COLET, 2015).

Quadro esse encontrado em quatro clínicas da rede privada do município de Aracaju–SE reuniu amostra de 331 pacientes com idade média de 60 anos e predominância do sexo feminino, diagnosticados com CA e em tratamento quimioterápico que, por meio de questionário, relataram fazer uso de PM e MF, destes indivíduos 53,66% informaram o uso de PM e/ou MF aos seus médicos oncologistas. Mesmo após intervenção da equipe multiprofissional sobre o uso de PM e MP e a possibilidade de interações com os medicamentos do tratamento quimioterápico como a quimioterapia, efeitos indesejáveis e comprometimento da saúde, uma reavaliação com os pacientes mostrou que a maioria continuaria fazendo uso de PM e/ou MF, notou-se por tanto, a necessidade da criação de

diretrizes que apontem uma forma segura do uso de produtos considerados naturais sem comprometer os resultados dos tratamentos convencionais (CAETANO, 2016).

Resultados muito parecidos foram encontrados por ROCHA (2016) em seu estudo realizado no Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Na ocasião foram entrevistados 70 pacientes com idade média de 51,9 anos, de escolaridade baixa, submetidos a tratamento antineoplásico, em sua maioria mulheres (80,9%). Trinta e três participantes alegaram usar algum tipo de fitoterápico, os mais mencionados foram os provenientes da graviola (*Annona muricata*) e Noni (*Morinda citrifolia*) e quando perguntados pela razão do uso de fitoterápicos, alegavam “a cura do câncer” e “complementação do tratamento”, além de não comunicarem a equipe médica por não serem questionados sobre o assunto. Parte dos participantes relatam melhora e até mesmo o desaparecimento dos sintomas que os incomodavam e declararam indicar o uso de fitoterápicos para outras pessoas. Um dado relevante é observado no momento que os participantes alegam saber da importância de se tornar conhecimento dos médicos o uso de PM ou MF, porém, afirmam que os mesmos não sabem falar muito sobre o assunto e assim sanar alguma dúvida e ainda afirmam que mesmo que possa haver comprometimento do tratamento convencional, acreditam que os benefícios são maiores.

Com a comprovação da elevada citotoxicidade do extrato etanólico de *A. muricata* (LUNA *et al*, 2006) em linhagens tumorais de mama (MDA – MB435), cólon (HCT – 8) e glioblastoma (SF295), Barbosa (2009) propôs um novo ensaio *in vitro e in vivo* (2009) nas mesmas condições, onde também comprovou que o isolamento das substâncias acetogeninas quando comparadas à outros extratos vegetais possui alta toxicidade, porém, dentre as concentrações analisadas foram as que apresentaram maior atividade antitumoral com valores de inibição $\geq 75\%$ em pelo menos duas das linhagens testadas, como mostra a figura 4.

Amostra	SF295	GI%	HCT-8	IG%	MDA-MB435	GI%
	Média	DPM	Média	DPM	Média	DPM
<i>A. muricata</i> (graviola)	81,27	2,79	86,31	0,29	70,55	2,24
<i>S. terebinthifolius</i> (aroeira)	25,20	2,77	31,36	0,55	20,27	2,66
<i>Hyptis pectinata</i> (sambacaitá)	49,56	8,15	61,57	1,19	49,59	1,56
<i>C. adstringens</i> (urtiga)	-29,16	6,13	8,74	0,01	10,29	2,79
<i>S. adstringens</i> (barbatimão)	23,30	6,34	30,34	7,74	46,93	7,12
<i>C. bonduc</i> (unha de gato)	5,53	0,45	16,70	5,80	19,16	11,64
<i>Euphorbia tirucalli</i> L. (avelós)	23,50	5,39	-20,19	5,00	40,89	5,14
<i>Aloe vera</i> L. <i>Burm.f</i> (babosa)	-39,56	7,34	19,56	4,50	19,23	1,78
DOXORRUBICINA	87,38	5,50	97,33	3,78	99,88	1,34

FIGURA 4: Percentual de inibição de crescimento celular das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 50µg/mL. Valores são média ± DPM

Na avaliação *in vivo*, com camundongos portadores de sarcoma 180 induzidos a uma dose de 100mg/kg do chá da folha de diferentes vegetais, a espécie *A. muricata* causou contorções e morte de mais ou menos 80% dos camundongos. Quando submetidos a uma dosagem de 30mg/kg, a graviola ocupou o quarto maior percentual de inibição (57%) como observado na Figura.

Amostras	Dose mg/kg	Média (% de inibição)
1	100	70,5
2	2,5	67,1
3	100	58,9
4	30	57,5
5	100	54,7
6	100	51,5
7	100	45,1
8	100	25,5

FIGURA 5: Efeito antitumoral dos extratos administrados em camundongos infiltrados com sarcoma 180. Amostras: 1- *H. pectinata*, 2- *S. terebinthifolius*, 3- *E. tirucalli*, 4- *A. muricata*, 5- *A. vera*, 6- *S. adstringens*, 7- *C. urens*, 8- *C. bonduc*.

Concluindo seu ensaio, constatou-se que das 8 amostras de plantas medicinais a *A. muricata* é a que apresentou a maior toxicidade (*in vitro*) como havia ocorrido em estudos anteriores, porém, com elevado poder inibitório de tumores sobre as três linhagens do experimento, em contrapartida sua falta de seletividade em dosagens altas promoveu lise celular. No que se refere aos ensaios *in vivo*, somente duas plantas apresentaram atividade antineoplásica (*Hyptis pectina* e *Annona muricata*) além de, histopatologicamente falando, manteram fígado, rins e baço dos animais ilesos (BARBOSA, 2009).

Os benefícios da *Annona muricata* como fitoterápico, Najmuddin e seus colaboradores (2016), que propuseram à analisar os efeitos anticâncer e antiproliferativo do extrato bruto da *Annona muricata* em linhagens de células do CA de mama, uma vez que 1 milhão de mulheres no mundo são acometidas com essa doença e se faz necessário a busca por estratégias que possam suprir as limitações do tratamento, como a metástase de células cancerígenas.

Najmuddin *et al* (2016) utilizou 19 amostras de folhas maduras da espécie *Annona*, cultivadas no Instituto de Pesquisa Florestal da Malásia. As amostras foram secas ao ar livres a fim de serem moídas e inseridas em meio aquoso, sendo incubadas durante 3 dias, filtradas para retirada de resíduos sólidos e finalmente serem secas para obtenção do produto final, extrato concentrado de *Annona muricata* (ECAM). Parte das amostras foram usadas em ensaio com perfil antiproliferativo, observando-se o seu ciclo celular, migração, invasão e poder de cicatrização de feridas com extrato aquoso mais potente. Outra parte do experimento foi feita *in vivo*, com ratos separados em três grupos: normal, tratados e não tratados e observados durante sete dias. Os ratos induzidos ao câncer do grupo dos tratados, foram alimentados com ECAM e os demais grupos apenas com água destilada.

O resultado foi a redução do tamanho e do peso dos tumores de CA de mama submetidos a ECAM, além de mostrar um efeito antimetastase e apoptose celular. O experimento *in vivo*, foi realizado para justificar os resultados *in vitro* e observar sua atividade em células dos demais tecidos (NAJMUDDIN *et al*, 2016).

A citotoxicidade também veio a ser alvo de pesquisa do estudo realizado pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Emory, Atlanta (2015). O objetivo era comprovar os benefícios do extrato da folha da graviola como promotores de saúde, analisando seus efeitos quimioterápicos e possivelmente preventivos, comparado a atividade do isolamento da sua “fração mais ativa” e a sinergia fitoquímica dos componentes de seu extrato, os flavonoides e as acetogeninas. O estudo *in vitro* revelou que a fração enriquecida com flavonoides no ECAM, tem um valor maior (7x mais) de biodisponibilidade de rutina, do que as frações enriquecidas com acetogeninas. No entanto, ao administrar 100mg/kg de ECAM por via oral em camundongos enxertados com células tumorais prostáticas, o isolamento de frações de acetogeninas em sua forma mais ativa mostrou-se mais efetiva inibindo o crescimento tumoral 1,2 maior do a concentração de flavonoides (YANG *et al*, 2015).

Embora as ACGs terem menor biodisponibilidade e absorção de rutina, sua eficácia foi comprovada quando comparadas as concentrações enriquecidas com flavonoides em células de CA de próstata, porém, sua toxicidade provocou a morte dos camundongos. Assim, o estudo enfatiza as ACGs provenientes da folha da graviola como promotores de saúde, com a ressalva de que se faz necessário o desenvolvimento de um regime de doses favoráveis para o manejo do câncer de próstata, a fim de alcançar benefícios terapêuticos ideais (YANG *et al*, 2015).

Outro agente químico usado no tratamento do câncer é a mitocina C, comercialmente conhecida Mitocin. Sua possível interação com o uso de fitoterápicos com concentração de ACGs, gerou o estudo com moscas mutantes portadoras de marcadores *warts* de tumores epiteliais e tratadas com a mitocina C. Outra parte ficou exposta por 6 horas na mitocina C e, posteriormente tratadas com diferentes concentrações do extrato aquoso da polpa da graviola (25, 50 e 100%).

E por fim, houve a visualização e contagem da proliferação de tumores. Foi detectado que as larvas de moscas tratadas apenas com extrato concentrado da polpa da graviola em concentração de 100% não apresentaram aumento significativo da frequência de tumores, enquanto as de concentração de 25% e 50% induziram o desenvolvimento tumoral.

As larvas expostas por 6 horas na mitomicina C e tratadas com extrato aquoso da polpa da graviola, apresentaram elevado crescimento tumoral na concentração de 25% superior ao controle positivo, enquanto as concentradas a 50% e 100% tiveram atividade insignificante. Diante do exposto, os testes foram eficientes nas concentrações de 50 e 100% com a presença de mitocina, porém com atividade tumoral nas concentrações de 25 e 50% sem o uso da mitocina. Sugerindo que o não aparecimento de tumores em ECAM da polpa de graviola está provavelmente relacionado a concentração de ACGs e sua citotoxicidade. Concluiu-se por tanto, que o uso de ECAM não deve ser utilizados como preventivos anticancerígenos, uma vez que podem desencadear em desordem celular (tumores) devido sua alta citotoxicidade. Um diagnóstico médico confirmado para neoplasias malignas permite que se faça o uso simultâneo aos tratamentos convencionais, visto que diminui a frequência de tumores no organismo (SILVA; NEPOMUCENO, 2011).

Balachandran E Gvidarajan (2005) demonstraram que a bulatacina, uma acetogenina isolada dos frutos da *Annona*, induz apoptose em células tumorais. Por tanto, o provável mecanismo responsável pela redução de tumores seria a indução de apoptose pelas acetogeninas encontradas, normalmente, nos frutos, caules e folhas das *Annonas muricatas*, método este utilizado e confirmado no experimento (SILVA E NEPOMUCENO, 2016).

A conclusão de que as ACGs inibem o crescimento de tumores foi confirmada também no estudo do Centro Médico de Nebraska (2012), onde a graviola foi identificada como a mais nova droga natural para o tratamento de câncer. Nesse estudo, Torres e colaboradores (2012) se propuseram a analisar células de câncer pancreático devido ao aumento de diagnósticos e a escarcas de conteúdo literário devido ser uma doença esporádica e que em sua maioria não apresenta sintomas. As estatísticas preveem um aumento de 55% de novos casos de CA pancreático até o ano de 2030.

A pesquisa fez uso de cápsulas de suplementos da graviola, que consistiam no pó da folha das *Annonas* incubadas em duas linhagens diferentes de CA de pâncreas FG / COLO357 e CD18 / HPAF para detecção e quantificação de apoptose e necrose, cicatrização de feridas, motilidade *in vitro*, e

tumorigenicidade *in vivo* por meio de xenoenxertos em camundongos. As linhagens de células do CA de pâncreas foram incubadas em diferentes concentrações de extrato de graviola (EG) e todas apresentaram diminuição progressiva de tamanho dos tumores no ensaio de citotoxicidade sendo a linhagem CD18 / HPAF mais sensível ao extrato de Graviola do que a linha celular FG / COLO357 (Torres *et al* 2012).

Torres *et al* (2012), analisou o comportamento do EG em vários estágios da via glicolítica do CA pancreático, visto que quando ativado a glicose aeróbica ocorre geração de ATP glicolítico nas células tumorais, causando alterações metabólicas, deixando-as adaptadas e resistentes a ambientes agressivos. Nesse contexto, após a incubação de EG foi observado a redução do metabolismo uma vez que células cancerígenas tratadas com doses de extrato de Graviola acima de 10 µg / mL tivessem uma taxa menor de captação de glicose quando comparadas às células não tratadas (0 µg / mL) sugerindo um efeito direto desse produto natural no CA de pâncreas. Da mesma forma, a capacidade migratória das células pancreáticas também foi reduzida após o tratamento com extrato de Graviola. No que se refere ao ensaio *in vivo*, o crescimento do tumor durante o tratamento foi monitorado por imagem a cada duas semanas. Após 35 dias de tratamento por via oral, os animais foram eutanasiados e os tumores pancreáticos foram removidos e pesados. Embora os tumores pancreáticos não tenham sido completamente erradicados, os resultados indicam que o crescimento do tumor diminuiu significativamente em camundongos tratados com extrato de Graviola em comparação ao grupo controle. As lesões metastáticas em cada rato foram avaliadas em vários órgãos vitais, incluindo o fígado, baço, nódulos linfáticos mesentéricos (LN), intestinos delgado e grosso, peritônio, diafragma e ovários. Embora as lesões metastáticas não indiquem redução em camundongos tratados com extrato de Graviola em comparação com camundongos controle não tratados, a incidência de metástases no fígado, LN mesentérico e ovários, foi significativamente reduzida. O estudo concluiu que existe a necessidade de avaliar uma dosagem segura que possa ativar o sistema imunológico que venha a controlar as lesões celulares cancerígenas. Por mais que as cápsulas de extrato natural usadas nestes estudos contivessem numerosos compostos, a presença de ACGs de *Annonas*

era evidente pela depleção de produção de ATP em células de PC depois de ser incubada com extrato de Graviola. Os tumores pancreáticos desenvolvem-se a partir de uma interação complexa de numerosas vias de sinalização e o extrato de Graviola mostrou características antineoplásicas promissoras, entretanto, deve ser considerado como suplemento e não como substituto terapêutico (TORRES, 2012).

A Graviola é muito popular nos EUA, vendida em cápsulas (folha e pó de caule) e chá night, nome comercial (SUN *et al*, 2014). As ACGs podem exibir propriedades anticâncer variadas pois a quantidade de componentes variam e recebem influência da localização geográfica da planta. Fato este que justificada a investigação de extratos brutos de *a. muricata* coletado de vários locais e relatou como suas potências diferentes afetaram as linhagens celulares de câncer de mama em ensaios de Najmuddin *et al*, 2016, em que os resultados sugeriram, de fato, que a distribuição geográfica afeta a composição fitoquímica e, portanto, propriedades anticâncer. Qazi enfatizou que todas as advertências devem ser levadas em consideração, principalmente por se tratar de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* (animais) e mais estudos precisam ser explorados no sentido de identificar e caracterizar formas seguras do uso terapêutico (QAZI *et al*, 2018).

O número de atividades farmacológicas em estudos *in vitro* tornou-se tão expressivo que resultou em uma revisão de literatura em que Qazi *et al* (2018), teve como proposta reunir e descrever os mecanismos de defesa anticâncer oriundos da graviola em sete tipos diferentes de câncer (figura 6),

Tipo de cancro	Modelos de metalúrgica	Extrato de graviola	Resultado	(Ref)
CA pancreático	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Folha de graviola finamente branqueada/pó de colmo	Catástrofe metabólica por downregulation de HIF-1 α , GLUT1, GLUT4, HK2 e Idha; diminuição da motilidade celular e invasão por MUC4 de baixa regulação, regressão tumoral	19
	<i>in vitro</i>	Extrato da folha	Antiproliferativa	20
CA de cólon	<i>in vitro</i>	Extrato da folha	Apoptóticas	(38, 63)
	<i>in vitro</i>	Extrato da folha	Citotóxicos	(40 – 42)
Câncer de pulmão	<i>in vitro</i>	Extrato da folha	Prisão de ciclo celular	27
CA de próstata	<i>in vitro</i>	Extrato da polpa da fruta	Efeito antiproliferativo diminuindo a expressão de HIF-1 α	30

Tipo de cancro	Modelos de metalúrgica	Extrato de graviola	Resultado	(Ref)
CA de mama	<i>in vitro</i>	Acetogeninas da fruta da graviola	Antiproliferativa e apoptótica	31
	<i>in vitro e in vivo</i>	Extrato da folha	Antitumorigenic e apoptóticas	(33)
CA ECP	<i>in vitro e in vivo</i>	Extrato da fruta	Antitumorigênico e antiproliferativo	(34)
	<i>in vitro</i>	Extrato da folha	Antiproliferativa	(44)
Malignidades hematológicas	<i>in vitro</i>	Folha, galhos e raízes	Antiproliferativo, prisão por ciclo celular, perda de MMP	(46)
	<i>in vitro</i>	Extrato da folha	Apoptóticas	(47)

FIGURA 6: Levantamento dos estudos que buscam evidências do potencial anticâncer da *A. muricata* (graviola).

Conforme a atual revisão sobre a atuação das acetogeninas em células cancerígenas, todos os estudos enfatizam essas propriedades como agentes promotores de saúde e a possibilidade de serem administrados como tratamento coadjuvante alternativo. Até o momento, não há publicações nacionais sobre as

acetogeninas provenientes da *Annona muricata* como fitoterápico em ensaios *in vivo* (animais) e com seres humanos, impossibilitando comparações.

Os artigos analisados em leitura integral encontram-se tabelados com seus Títulos originais, ano e respectivos autores.

Ano	Autores	Título
2016	Natália Lima de Barros Caetano.	Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações.
2009	Círia Vieira Barbosa	Avaliação do potencial antineoplásico de plantas medicinais utilizadas como coadjuvantes no tratamento do câncer pelos pacientes do CACON/UFAL
2016	Lidiany Nepomuceno da Rocha	Uso da fitoterapia por pacientes submetidos à tratamento antineoplásico.
2016	NAJMUD <i>et al.</i>	Anti-cancer effect of <i>Annona muricata</i> Linn crude extract.
2015	Chunhua Yang; Sushma, Reddy Gundala; Rao, Mukkavilli; Subrahmanyam, Vangala; Michelle D.Reid; and Ritu Aneja	Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (<i>Annona muricata</i>) leaves confer protection against prostate câncer

2011	Lívilá Mara Silva; Júlio César Nepomuceno	Efeito modulador da polpa da Graviola (<i>Annona muricata</i>) sobre a carcinogenicidade da mitocina C, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumor (warts) em <i>Drosophila melanogaster</i> .
2012	María p. Torres; Satyanarayana Rachagani; Vinee Purohit; Poomy Pandey; Suhasini Joshi; Erik D. Moore; Sonny L. Johansson; Pankaj K. Singh; Apar K. Ganti; Surinder K. Batra.	Graviola: A novel promising natural derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo through altering cell metabolism.
2018	Qazi, Asif Khurshid; Siddiqui, Jawed A; Jahan, Rahat; Chaudhary, Sanjib; Walker, Larry A; Sayed, Zafar; Jones, Dwight T; Batra, Surinder K; Macha, Muzafar A.	Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers.
2018	Haowen Li; Yijing Li; Hui Ao; Dongdong Bi; Meihua Han; Yifei Guo; Xiangtao Wang	Folate-targeting annonaceous acetogenins nanosuspensions: significantly enhanced antitumor efficacy in HeLa tumor-bearing mice.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos adversos de fármacos sintéticos, a crença em tratamentos naturais, além do baixo custo, e crescente busca científica à cerca da eficácia e segurança de espécie vegetais, tem estimulado o uso de fitoterápicos. Com base nos dados disponíveis, está bastante documentado que as acetogeninas provenientes da *annona muricata* (graviola) possui potencial terapêutico antitumoral, entretanto, sua eficácia dependa da região geográfica de cultivo e parte da planta extraída, além da necessidade de novos estudos e diretrizes que conduzam sua forma de administração e consumo que validem uma forma de uso segura uma vez que os níveis de concentração dos extratos podem comprometer a saúde do indivíduo sua elevada citotoxicidade, interação farmacológica e a não recomendação como agente preventivo.

Diante do exposto, este trabalho teve como contribuição agrupar dados científicos que deem fundamento ao uso popular de plantas medicinais como a *Annona muricata*. O Instituto Nacional do Câncer enfatiza que você não deve considerar um tratamento alternativo particular seguro ou efetivo até que tenha sido submetido a pesquisas e ensaios clínicos semelhantes aos praticados para tratamentos convencionais contra o câncer.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, E. C.; OLIVEIRA, R. A. G.; CORIOLANO, A. T.; ARAÚJO, E. C. **Uso de Plantas Medicinais pelos pacientes com câncer de hospitais da rede pública de saúde em João Pessoa (PB)**. Revista Espaço para a Saúde, v.8, n.2, p.44 – 52, jun.2007.

BERNADES, Silvio de Moura. Efeitos das acetogeninas da graviola contra o câncer. **Medicina alternativa**. Entrevista 22/05/2014. Disponível em: <http://www.medicinanatura.com.br/medicinaalternativa/cancer>>>. Acesso em: março de 2018.

BARATA, L. E. S.; ALENCAR, A. A. J.; CONE, M.; TAMASHIRO, J. **Plantas medicinais brasileiras. IV. *Annona muricata* L. (Graviola)**. Revista Fitos, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 132 - 138, 2009.

BARBOSA, Círia Vieira. **Avaliação do potencial antineoplásico de plantas medicinais utilizadas como coadjuvantes no tratamento do câncer pelos pacientes do CACON / UFAL**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2009.

BERMEJO, A.; FIGADÈRE, B.; ZAFRA-POLO, M. C.; BARRACHINA, I.; ESTORNELL, E.; CORTES, D. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. **Natural Products Reports** 2005, 22, 269.

BADRIE, Neela; SHEHAUSS, Alexandre. Soursop (*Annona muricata*): Composition, nutritiond value, medicinal uses, and toxicology. **Bioactive Foods in Promoting Health: Fruits and Vegetables.**, Publisher: Academic Press: Oxford, Editors: Watson RR, and Preedy V, 2010. p.621-643.

CLEMENT, Y.N.et al. **Herbal remedies and functional foods used by cancer patients attending specialty oncology clinics in Trinidad**. BMC Complement. Altern. Med. 2016, 16, 399.

CAETANO, Natália Lima de Barros. **Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2016.

ELGELKE, F. Fitoterápicos e legislação. **Jornal Brasileiro de Fitomedicina**, v.1, n.1, p. 10 - 15, 2003.

Folhas de fatos estatísticos do SEER: Pâncreas. **Instituto Nacional do Câncer**; 28 de outubro de 2011.

JUNIOR, Valdir Florencio da Veiga. **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população.** Departamento de Química, Universidade Federal do Amazonas. Rev. bras. farmacogn. vol.18 no.2 João Pessoa Apr./June 2008.

INCA 2018. Estimativa 2018: **Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer.** Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>
Acesso em: 9 e fevereiro de 2018.

LORENZI, Henri. Árvores Brasileiras. Plantas Medicinais No Brasil - Nativas e Exóticas - 2ª Ed.

LORENZI,Harri; MATOS,F. J. **Abreu. Plantas Medicinais no Brasil.** Plantarum. Vol. 1. São Paulo, 2016

LUNA, J. S.; CARVALHO, J. M.; LIMA, M. R. F.; BIEBER, L. W.; BENTO, E. S.; FRANCK, X.; SANT'ANA, A. E. G. **Acetogenis in Annona muricata L. (Annonaceae) leaves are potente molluscides.** Natural Product Research, v. 20, n. 3, p. 253 - 257, 2006.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A.C.; VEIGA JR, V. F. **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares.** Química Nova, vol. 25, 2002.

MELO, J.G.; MARTINS, J.D.G.R.; AMORIM, E.L.C.; ALBUQUERQUE, U.P. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v.21, n.1, 2007.

MILITÃO, G. C. G. **Potencial antitumoral de flavonoides isolados de plantas do Nordeste brasileiro: estudos preliminares da relação estrutura - atividade citotóxica**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Departamento de Fisiologia e Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

NAJMUDDIN, S.U.*et al.* **Anti-cancer effect of Annona muricata Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line**. BMC Complement. Altern. Med. 2016, 16, 311.

OLIVEIRA, L. A. R.; MACHADO, R. D.; RODRIGUES, A. J. L. **Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis**. Rev. Bras. Pl. Med., v. 16, n. 1, p.32 – 40, 2014.

QAZI, Asif Khurshid; SIDDIQUI, Jawed A; JAHAN, Rahat; CHAUDHARY, Sanjib; WALKER, Larry A; SAYED, Zafar; JONES, Dwight T; BATRA, Surinder K; Macha, Muzafar A. **Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers**. BMC Complement. Altern. Med. 2018.

ROCHA, Lidiany Nepomuceno da. **Uso da fitoterapia por pacientes submetidos à tratamento antineoplásico**. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso em enfermagem). Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2016.

RODRIGUES, Elaine; CARLINI, Elisaldo L. de Araújo. A importância dos alimentos etnofarmacológicos no desenvolvimento de fitomedicamentos. **Revista Racine**, São Paulo, n.70, p. 30 - 35, 2008.

SALGADO, Jocelim. **Consumo da graviola no combate ao câncer não tem comprovação científica**. Entrevista (01/01/2016), disponível em: <http://www.vyaestelar.com.br> . Acesso em: 13 de novembro de 2017.

SIANI, A. C., *et al.* **Desenvolvimento Tecnológico de Fitoterápicos: Plataforma Metodológica.** Rio de Janeiro: Ed. Scriptorio, 2003, p. 99.

SILVA, Ana Carolina. **Uma atualização sobre a influência das Plantas Medicinais em tratamentos de quimioterapia.** Dissertação (Mestrado em Farmacologia Aplicada). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, 2013, F. 73.

SILVA, Egidi Mayara Firmino, *et al.* **Estudo in vitro do potencial citotóxico da *Annona muricata* L.** Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2015; 36(2): 277-283.

SILVA, Lívila Mara; NEPOMUCENO, Júlio César. **Efeito modulador da polpa da Graviola (*Annona muricata*) sobre a carcinogenicidade da mitocina C, avaliado por meio do teste de detecção de clones de tumor (warts) em *Drosophila melanogaster*.** Revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Extensão | ISSN: 1806-6399 Patos de Minas: UNIPAM, n. 8, vol. 1, jul. 2011, pp. 80-94

STAN SD, SINGH SV, BRAND RE. **Estratégias de quimioprevenção para câncer de pâncreas.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7: 347-356.

SUN, S. *et al.* **Three new anti-proliferative Annonaceous acetogenins with mono-tetrahydrofuran ring from graviola fruit (*Annona muricata*).** Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 2773 – 2776.

VANINI, M.; BARBIERI, R. L.; HECK, R. M.; SCHWARTZ, E. **Uso de plantas medicinais por pacientes oncológicos y familiares en un centro de radioterapia.** Enfermería Global, v. 21, p.1-6, 2011.

VIEIRA, Rita de Cassia Franz. **Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementares, por pacientes atendidos no Centro de Pesquisa Oncológicas – CEPON/SC.** 2008. 176f. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

WÉLÉ, A.; ZHANG, Y.; CAUX, C.; BROUARD, J.P.; POUSSET, J.L.; BODO, B.
Annomuricatin C, a novel cyclohexapeptide from the seeds of *Annona muricata*. *Comptes Rendus Chimie*, v.7, n.10-11, p.981-988, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013 - 2020**. Geneva, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**. Lyon: IARC 2015.
Disponível em: http://globo.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx . Acesso em: 13 de novembro de 2017.