

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHAREL EM FARMACIA

ANNA LETÍCIA DE AQUINO FONSECA
JEFFERSON DAMIÃO DA SILVA

**USO DE *Annona Muricata* (GRAVIOLA) COMO ALTERNATIVA NO
TRATAMENTO DE DOENÇAS CARCINOGENICAS**

MOSSORÓ
2024

**ANNA LETÍCIA DE AQUINO FONSECA
JEFFERSON DAMIÃO DA SILVA**

**USO DE *Annona Muricata* (GRAVIOLA) COMO ALTERNATIVA NO
TRATAMENTO DE DOENÇAS CARCINOGENICAS**

Artigo Científico apresentado a Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dra. Laura Amelia Fernandes Barreto

MOSSORÓ
2024

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

S586u Silva, Jefferson Damiano da.

Uso de *annona muricata* (graviola) como alternativa no tratamento de doenças carcinogênicas / Jefferson Damiano da Silva; Anna Letícia de Aquino Fonseca. – Mossoró, 2025.

35 f. : il.

Orientador. Profa. Dra. Laura Amelia Fernandes Barreto. Artigo Científico (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Câncer. 2. *Annona muricata*. 3. Graviola. 4. Anticancerígeno.
I. Fonseca, Anna Letícia de Aquino. II. Título.

CDU 633.88

**ANNA LETÍCIA DE AQUINO FONSECA
JEFFERSON DAMIÃO DA SILVA**

**USO DE *Annona Muricata* (GRAVIOLA) COMO ALTERNATIVA NO
TRATAMENTO DE DOENÇAS CARCINOGENICAS**

Artigo Científico apresentado a Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Laura Amelia Fernandes Barreto – Orientador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Esp. José Nyedson Moura de Gois - Avaliador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Profa. Esp. Janielly Pereira da Costa – Avaliador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

USO DE *Annona Muricata* (GRAVIOLA) COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARCINOGENICAS

USE OF *Annona Muricata* (GRAVIOLA) AS AN ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF CARCINOGENIC DISEASES

**ANNA LETÍCIA DE AQUINO FONSECA
JEFFERSON DAMIÃO DA SILVA**

RESUMO

O câncer é uma doença multifacetada, caracterizada pelo crescimento desordenado de células anormais não apoptóticas, resultante de mutações genéticas que comprometem processos celulares fundamentais como proliferação, diferenciação e apoptose. Alterações em proto-oncogenes, que podem se tornar oncogenes, estão associadas ao desenvolvimento de tumores benignos e malignos. Essa pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que pode ser conceituada como um tipo de revisão sistemática da literatura que tem como objetivo sintetizar e integrar os resultados de estudos sobre um determinado tema ou questão de pesquisa. Sendo assim, o objetivo desse estudo é verificar, através de uma revisão bibliográfica, se a *Annona Muricata* possui metabólitos potentes para ser considerado um seguro anticancerígeno. A pesquisa analisou 6 artigos selecionados entre 618 inicialmente encontrados em bases de dados. Os resultados demonstraram que a graviola apresenta propriedades promissoras no combate ao câncer, especialmente em estágios iniciais, podendo atuar como terapia complementar. Contudo, reforça-se a necessidade de mais estudos para validar sua eficácia clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; *Annona muricata*; Graviola; Anticancerígeno.

ABSTRACT

Cancer is a multifaceted disease characterized by the disordered growth of abnormal, non-apoptotic cells resulting from genetic alterations that compromise fundamental cellular processes such as differentiation, differentiation and apoptosis. Alterations in proto-oncogenes, which can become oncogenes, are associated with the development of benign and malignant tumors. This research is an integrative literature review, which can be conceptualized as a type of systematic literature review that aims to synthesize and integrate the results of studies on a specific topic or research question. Therefore, the objective of this study is to verify, through a bibliographic review, whether *Annona Muricata* has potent metabolites to be considered a safe anticancer agent. The research analyzed 6 articles selected from 618 initially found in databases. The results demonstrated that soursop has promising properties in the fight against cancer, especially in initial projects, and can act as a complementary therapy. However, the need for further studies to validate its clinical efficacy is reinforced.

KEYWORDS: Cancer; *Annona muricata*; Graviola; Anticancer.

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA¹), o câncer é uma doença complexa e multifacetada cuja função primária é o seu crescimento desordenado e acelerado de células anormais não apoptóticas, células essas que formam tumores agressivos que podem se espalhar para várias regiões do corpo. A causa do seu surgimento se dá por mutações genéticas, alterando seu DNA e perturbando os processos celulares normais de proliferação, diferenciação e morte. Podem ocorrer alterações em genes especiais chamados proto-oncogenes, que são inicialmente inativos nas células normais. Quando são estimulados os proto-oncogenes, genes que ajudam as células a crescerem, tornam-se oncogenes que são genes associados ao surgimento de tumores tanto benignos quanto malignos.¹

Embora os tratamentos convencionais contra o câncer, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia, tenham tido algum sucesso, eles geralmente apresentam efeitos colaterais e desafios significativos, incluindo resistência aos medicamentos e baixa especificidade. Há um interesse crescente a ser explorado em alternativas complementares para o tratamento do câncer, incluindo o uso de fitoterápicos. Um desses candidatos à base de plantas é *Annona Muricata*, comumente conhecida como graviola, que tem sido objeto de crescente interesse de pesquisa por seus potenciais propriedades anticancerígenas. *Annona muricata* é uma planta tropical nativa de partes das Américas e tem uma longa história de uso tradicional no tratamento de diversas doenças, incluindo doenças infecciosas e crônicas não transmissíveis como o câncer.²

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, representando uma das maiores preocupações de saúde pública. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer e a *The global burden of cancer: priorities for prevention*.³ Apontam que cerca de 19,3 milhões de casos novos de câncer ocorrem no mundo, sendo 18,1 milhões, se excluir os casos de câncer de pele não melanoma, e espera-se que este número atinja 23,6 milhões até 2030. A probabilidade é que um em cada cinco indivíduos terão câncer em sua vida. A nível global a taxa de incidência de câncer foi 19% maior para homens do que em mulheres, o que varia entre as diferentes regiões do mundo. A nível Brasil, mais especificamente na região Nordeste do país foi estimado para o ano de 2023 uma taxa bruta de 20.650 (38,1%) casos de câncer de próstata em homens e 15.690 (28,1%) casos de câncer de mama feminino em mulheres, sendo os tipos de carcinomas prevalentes nesses dois grupos.

Nos países de baixo e médio Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), o fardo é maior para o câncer, onde o acesso ao rastreio, ações de prevenção e combate ao câncer e

tratamento eficazes do mesmo é muitas vezes limitado. As causas do câncer são multifacetadas, com fatores genéticos e ambientais. A exposição a agentes cancerígenos, como o fumo do tabaco, a poluição do ar e certos produtos químicos, tem sido associada ao desenvolvimento de vários tipos dessa doença. Apesar dos vários avanços nos tratamentos convencionais do câncer, tais como cirurgias e quimioterapias.

A *Annona Muricata* é uma alternativa complementar ao tratamento convencional, conhecida como Graviola é uma fruta tropical que apresenta potencial promissor no tratamento de doenças cancerígenas, muitos compostos foram identificados e isolados desta planta, sendo alcaloides, fenóis e acetogeninas os mais importantes. O extrato de *A. Muricata* são ricos nesses metabólicos secundários e foram caracterizados em estudos in vitro como potentes antibióticos, anti-inflamatórios, antioxidante, inseticida, larvicida e citotóxico para células cancerígenas regulando negativamente os genes antiapoptóticos e diversos outros genes envolvidos no metabolismo pró-câncer diminuindo a expressão de proteínas relacionada a invasão celular e metástase. Além de ajudar positivamente genes apoptóticos. Estudos in vivo apontam atividades ansiolíticas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antimaláricas, antidepressivas, gastroprotetoras, cicatrizantes, hepatoprotetoras, hipoglicêmicas, anticâncer e antitumorais. Por mais que alguns metabólicos isolados do extrato de *A. Muricata* tenham mostrado efeitos neurotóxicos in vivo e in vitro, algo que deve ser mais investigado e estudado a fundo, quanto sua dosagem ideal e mecanismos de ação, o extrato de *A. Muricata* se mostrou um fitoterápico em potencial no emprego como promissores e seguros agentes anticâncer.²

Sendo assim, o objetivo desse estudo é Verificar, através de uma revisão bibliográfica, se a *Annona Muricata* possui metabólicos potentes para ser considerado um seguro anticancerígeno.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 NEOPLASIAS E INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL

As neoplasias, popularmente conhecidas como câncer, são um conjunto complexo de doenças caracterizadas pelo crescimento e proliferação descontrolada de células anormais no organismo. A habilidade dessas células malignas de invadir tecidos próximos e se espalhar para áreas distantes, por meio da metástase, é um fator crucial que torna seu tratamento desafiador. Isso ocorre devido a alterações e distúrbios no genoma durante a divisão celular,

os quais promovem tanto o crescimento quanto a migração dessas células, além de comprometer proteínas que normalmente suprimiriam tumores. Essas células hostis conseguem escapar da apoptose, evitar a detecção pelo sistema imunológico e se replicar indefinidamente. Fatores amplos e diversos, como tabagismo, predisposição genética, obesidade, consumo de alimentos processados, exposição à radiação, estresse e influências ambientais, são frequentemente associados a casos de câncer (Montané et al., 2020).⁴ (Habli et al., 2017).⁵ (Keyvani et al., 2022).⁶

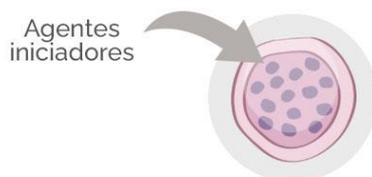
Conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o processo de formação de uma célula cancerígena, e eventualmente do câncer, é denominado carcinogênese ou oncogênese. Esse processo é gradual e pode levar anos para que uma célula cancerosa se multiplique a ponto de formar um tumor visível. A exposição acumulada a diferentes agentes carcinogênicos é responsável pelas fases de iniciação, promoção e progressão do tumor.

O desenvolvimento do carcinoma é dividido em estágios. A fase de iniciação é o primeiro passo, em que o gene sofre alterações causadas por agentes carcinogênicos ou oncoaceleradores, preparando a célula com potencial para se tornar cancerosa na fase de promoção. Essa modificação genética pode resultar de exposição externa a um carcinógeno, como o fumo, que interfere nos três estágios de desenvolvimento do carcinoma. Nem todas as pessoas expostas a carcinógenos desenvolverão câncer, pois o risco depende de fatores como a intensidade da exposição e a predisposição genética. Vale destacar que, nesta fase inicial, o tumor ainda não é clinicamente detectável, sendo assintomático e de diagnóstico médico difícil.⁷

O estágio de Iniciação está exemplificado na imagem a seguir:

Figura 1: Estágio de Iniciação do carcinoma

Como surge o câncer?

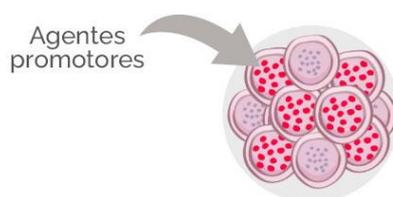


Fonte: (INCA, 2022)¹

O segundo estágio no desenvolvimento do carcinoma é conhecido como Estágio de Promoção, caracterizado pela transformação gradual de uma célula que passou pela iniciação em uma célula maligna, devido à exposição prolongada a agentes promotores, como medicamentos de reposição hormonal. Ao contrário dos carcinógenos, os promotores não causam o câncer diretamente, mas facilitam que as células iniciadas, que já sofreram mutações no estágio anterior, se tornem cancerosas. Em alguns casos, os oncoaceleradores são tão potentes que podem gerar células cancerosas sem a necessidade de um agente promotor, como ocorre com a exposição à radiação ionizante. A interrupção do contato com esses promotores pode interromper o processo de promoção, como ilustrado na imagem a seguir.¹

Figura 2: Estágio de Promoção do carcinoma

Como surge o câncer?



Fonte: (INCA, 2022)¹

O estágio final em que o câncer se multiplica rapidamente é conhecido como Estágio de Progressão. Nessa fase, o câncer já está estabelecido e começa a se manifestar de maneira ativa no organismo, resultando nas primeiras manifestações clínicas da doença. Esse estágio também é caracterizado pela disseminação do carcinoma pelo corpo. O tumor pode crescer e invadir tecidos ao redor ou se espalhar para órgãos e estruturas próximas por meio do sistema linfático. Essa expansão é típica dos carcinomas, que se movem para outros locais e continuam a se proliferar. Além disso, existem tumores que se propagam pela corrente sanguínea, conhecidos como sarcomas. A imagem a seguir ilustra o Estágio de Progressão.⁷

Figura 3 : Estágio de Progressão do Carcinoma

Como surge o câncer?



Fonte: (INCA, 2022)¹

Na luta contra o câncer, o desenvolvimento de terapias antineoplásicas eficazes é essencial, já que os tratamentos convencionais geralmente combinam cirurgias, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia para atacar tanto as células cancerígenas primárias quanto as metastáticas. Os medicamentos quimioterápicos desempenham um papel central no tratamento de diversos tipos de câncer. Contudo, a complexidade da biologia dos tumores e o surgimento de resistência a esses medicamentos representam desafios contínuos, demandando pesquisas e inovações constantes nessa área. Novas abordagens, como terapias-alvo e imunoterapias, estão sendo desenvolvidas para aumentar a eficácia dos tratamentos tradicionais. Compreender melhor os mecanismos moleculares por trás da progressão do câncer e da resposta aos medicamentos pode possibilitar tratamentos mais personalizados e eficientes, contribuindo para o combate dessa crise global de saúde (Gonciar et al., 2019)⁸ (Park & Nam, 2020)⁹ (Senapati et al., 2018)¹⁰ (Bidram et al., 2019).¹¹

A cada ano, mais de 10 milhões de novos casos de câncer são diagnosticados, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) projeta que as mortes relacionadas à doença podem chegar a 13,1 milhões até 2030, destacando o câncer como uma das enfermidades mais devastadoras do mundo. No entanto, a taxa de mortalidade vem diminuindo nos últimos anos, graças a um melhor entendimento tanto da gravidade da doença quanto da biologia dos tumores. Esse avanço tem permitido progressos na prevenção, detecção e tratamento do câncer. Apesar disso, encontrar uma terapia eficaz ainda é um desafio, considerando o tipo de câncer, o estágio em que é detectado e as estratégias inadequadas para controlar metástases agressivas. No Brasil, o câncer é uma preocupação crescente de saúde pública, com o país figurando entre os 20 primeiros no ranking global de incidência e mortalidade. Relatórios recentes indicam que mais de 600 mil novos casos de câncer são diagnosticados anualmente no Brasil, ressaltando a necessidade urgente de estratégias eficazes de prevenção e tratamento para enfrentar essa epidemia crescente.⁴

O desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos tem sido um ponto focal da investigação do câncer, com cientistas e médicos se esforçando para identificar tratamentos mais eficazes e direcionados e avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes ao carcinoma, tais como o papel da angiogénese, a interação entre o sistema imunitário e as células cancerígenas e a influência dos fatores de crescimento, que abriram caminho para a descoberta de novos alvos terapêuticos promissores.¹²

A quimioterapia é um dos principais tratamentos contra o câncer, consistindo no uso de medicamentos com o objetivo de destruir os carcinomas e evitar o retorno da doença. Existem diferentes formas de administração da quimioterapia, incluindo via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal e tópica.¹ De acordo com INCA et al. (2022), os medicamentos anticâncer podem ser classificados como específicos ou inespecíficos do ciclo celular:

Ciclo Inespecífico	São medicamentos que agem em células independentemente de estarem ou não no processo de divisão celular (ex: Mostarda nitrogenada, que tem ação citotóxica e inibidora da mitose celular)
Ciclo Específico	São aqueles que atuam exclusivamente em células envolvidas no processo de proliferação (ex: Metotrexato, que tem ação imunossupressora e antimetabólica sendo análogo do ácido fólico)

A quimioterapia utiliza um ou mais medicamentos quimioterápicos. A combinação de múltiplos fármacos (poliquimioterapia) tem se mostrado mais eficaz do que o uso de um único medicamento (monoquimioterapia). O objetivo da quimioterapia combinada é atingir células em diferentes fases do ciclo celular, aproveitar o efeito sinérgico entre os medicamentos, reduzir o desenvolvimento de resistência às drogas e aumentar a eficácia de cada dose administrada. Dependendo de sua finalidade, a quimioterapia pode ser classificada como: curativa, quando o objetivo é eliminar completamente as células tumorais; adjuvante, quando aplicada após uma cirurgia curativa para eliminar células locais ou circulantes com potencial metastático, diminuindo a chance de metástases; neo-adjuvante, utilizada previamente para reduzir parcialmente o tumor; e paliativa, que visa melhorar a qualidade de vida do paciente quando a cura já não é mais possível.¹³

Dentre as principais drogas antineoplásicas utilizadas em tratamentos para câncer, pode-se separá-las de acordo com sua classe medicamentosa:

Alquilantes polifuncionais	São compostos que se ligam ao DNA (ácido desoxirribonucleico), bloqueando a separação dos filamentos da dupla hélice, processo essencial para a replicação do DNA. Dessa forma, afetam as células em todas as fases do ciclo celular. No entanto, raramente produzindo efeitos desejados sem o auxílio de outros agentes fase-específico do ciclo celular (mostarda nitrogenada, mostarda fenil-alanina, ciclofosfamida, o bussulfam, as nitrosuréias, cisplatina, ifosfamida). (ex de alquilantes polifuncionais: topotecano, vinorelbina, ciprofloxacino,)
Antimetabólicos	Esses agentes inibem a biossíntese de compostos essenciais encontrados no DNA e RNA (ácido ribonucleico), o que impede a multiplicação e as funções normais das células. Eles são eficazes contra células que estão na fase de síntese celular. Esse bloqueio da biossíntese pode ser direcionado às purinas, à produção de ácido timidílico e a outras etapas na síntese de ácidos nucleicos. (ex de antimetabólicos: metotrexato; fluorouracil e floxuridina, antagonistas das pirimidinas; citarabina, mercaptopurina e pentostatina, análogos das purinas)
Antibióticos antitumorais	Embora impeçam a formação de DNA e proteínas, esses agentes não conseguem direcionar-se a uma fase específica do ciclo celular. Eles contêm ligações de anéis insaturados que favorecem a adição de elétrons extras, resultando na produção de radicais livres. Além disso, podem apresentar outros grupos funcionais que introduzem novos mecanismos de ação, como alquilação (como na mitomicina C), inibição

	enzimática (como na actinomicina D e mitramicina) ou inibição da função do DNA por meio de intercalação (como na bleomicina, daunorrubicina, actinomicina D e adriamicina, além de seus análogos mitroxantona e epirrubicina).
Inibidores mitóticos	Esses agentes podem inibir a mitose devido ao seu impacto na tubulina, que forma os microtúbulos responsáveis pela estrutura do fuso mitótico, ao longo do qual os cromossomos se movem. Como consequência, a migração dos cromossomos é bloqueada durante a metáfase, resultando na interrupção da divisão celular. Entre eles estão os alcaloides da vinca (como vincristina, vinblastina e vindesina) e derivados da podofilotoxina (como VP-16, etoposídeo, e VM-26, teniposido). Esses medicamentos devem ser utilizados em combinação com outros fármacos para potencializar a eficácia da quimioterapia.
Outros agentes	Alguns medicamentos não agrupados em uma classe em especial, como a dacarbazina (usado para tratar melanoma avançado, tecidos moles e linfoma), procarbazina (para Hodgkin), L-asparaginase tratamento de leucemia Linfocítico agudo. ¹³

Da mesma maneira, a investigação de compostos naturais, como os triterpenoides, tem atraído um interesse crescente como potenciais agentes antineoplásicos, devido às suas propriedades antiproliferativas e anticancerígenas comprovadas. Um composto natural que tem ganhado destaque é a *Annona muricata*, reconhecida como um fitoterápico complementar no combate ao câncer.¹⁴

Os tratamentos convencionais contra o câncer, como quimioterapia e radioterapia, frequentemente apresentam efeitos colaterais adversos ou tóxicos para os pacientes. Isso torna

a busca por novos agentes anticancerígenos, especialmente aqueles derivados de fontes naturais, como plantas, uma área de pesquisa bastante ativa.¹⁵

As plantas medicinais têm sido empregadas no tratamento de diversas enfermidades ao longo de milênios, resultando em um considerável número de medicamentos modernos que têm origem nelas. Os produtos naturais, especialmente os metabólitos secundários extraídos de plantas, têm atraído atenção significativa por suas propriedades anticancerígenas comprovadas. Esses compostos vegetais podem proporcionar uma abordagem mais acessível, rápida e holística no combate ao câncer, apresentando potencial para efeitos sinérgicos entre os diversos compostos presentes nas ervas medicinais. Os metabólitos podem ser classificados de acordo com suas vias de síntese, englobando três grupos principais: terpenoides (derivados poliméricos do isopreno formados pela via do ácido mevalônico a partir do acetato), fenólicos (provenientes das vias do chiquimato e contendo um ou mais anéis aromáticos hidroxilados) e alcaloides altamente diversos (compostos não proteicos que contêm nitrogênio e são sintetizados a partir de aminoácidos como a tirosina, usados na medicina há séculos).¹⁶

Embora certos compostos naturais apresentem propriedades anticâncer notáveis, sua utilização em ambientes clínicos é dificultada por características físico-químicas, como baixa biodisponibilidade e/ou toxicidade. Em contrapartida, os metabólitos secundários extraídos de plantas costumam ser excelentes candidatos para o desenvolvimento de fármacos. Assim, modificar a estrutura química desses compostos promissores é uma estratégia eficaz para aumentar sua eficácia e seletividade anticâncer, aprimorar suas propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, além de minimizar sua toxicidade e efeitos colaterais.¹⁶

2.2 ASPECTOS BOTÂNICOS, QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA ANNONA MURICATA

A *Annona muricata* L conhecida popularmente como graviola é uma das mais importantes espécies da família Annonaceae que abrange aproximadamente 130 gêneros e 2300 espécies.¹⁷ A graviola tem seu crescimento erguido com alta taxa da altura e amplitude da copa. Ela sendo adulta possui uma altura média de 4 m a 8 m de talo único e subdivisões. O fruto é uma baga com peso variando de 0,4 kg a 6,7 kg, de forma instável, ela pode ser oval, cordiforme e desiguais. Quando a casca do fruto é verde escura está em processo de desenvolvimento, e quando está no ponto de colheita é verde clara, portam espinhos carnudos

e curvados. A polpa é branca, contém muito suco, é moderadamente azedo de sabor e o seu odor é marcante.¹⁸

Figura 4: ANNONA MURICATA



Fonte: Fitoterapia Brasil (2024)

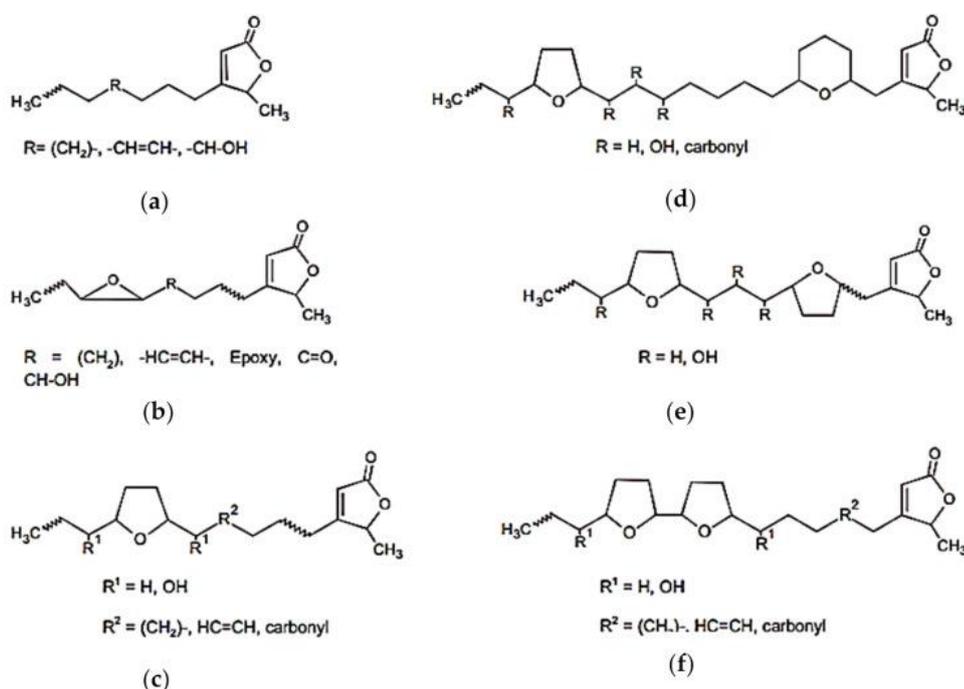
A graviola é uma árvore frutífera de planície que cresce nas florestas tropicais da África, América do Sul e Sudeste Asiático.¹⁷ Além de seu ambiente natural, *Annona muricata* é plantada em diferentes lugares ao redor do mundo, como na Flórida e no Caribé onde também é muito utilizada em terapias tradicionais para o uso de inúmeras enfermidades.¹⁹

Sendo a mais tropical das Annonaceae, a gravioleira não suporta climas frios e as temperaturas abaixo de zero graus causam danos, enquanto acima de 30 C a planta cresce e prospera facilmente. *Annona muricata* é típica de climas tropicais e subtropicais úmidos com altitude máxima de 1.200m. Entre as espécies da annonacea e ela possui, o maior sistema radicular e se adapta em diferentes tipos de solos, apesar da sua preferência ser em solos profundos e ricos.²⁰

Quanto a estrutura química da ANNONA MURICATA, os pesquisadores identificaram 388 componentes, representando uma variedade de classes de compostos.¹⁷ A família Annonaceae contém distintos tipos de propriedades químicas bioativas, como alcalóides, acetogeninas, flavonóides, terpenos e óleo essencial, o que quer dizer que as plantas desta família são grandes agentes terapêuticos.²¹ *A. muricata* contém produtos químicos como acetogeninas sendo os principais (anomuricanas e anonacina), alcaloides sendo (coreximina e reticulina), flavonoides (quercetina) e vitaminas, que se prognostica

responsáveis pela ação biológica.²² Foram encontrados como componentes voláteis liberados pelos frutos da graviola três ésteres: hexanoato de metila, 2-hexenoato de metila e 2-hexenoato de etila. Nas folhas, casca e raiz foi notado diversos alcaloides como reticulinas, coreximina, coclarina e anomurina. Nas sementes são encontrados ciclopeptídeos como anomuricata B, hexapeptídeos cíclicos como anomuricata A e C e diversas acetogeninas que foi visto nas folhas, caule e raízes.²³

Figura 5: Compostos de acetogenina em ANNONA MURICATA



Fonte: Mutakin et al. (2022).²²

A graviola em si chamou bastante atenção devido à sua grande variedade de propriedades medicinais, variam desde efeitos antioxidantes até aplicações potenciais no tratamento de condições tão diversas como inflamações e distúrbios digestivos. Estudos mostraram que folhas possuem compostos que proporciona benefícios para saúde, contribuindo para seu uso na medicina, propriedades diuréticas e anti-inflamatórias, enquanto estudos introdutórios sugerem que as sementes também podem apresentar efeitos antiproliferativos, aumentando o potencial dessa planta notável (Formagio et al., 2013)²⁴ (Cavalcante et al., 2022).²⁵ As partes aéreas da graviola têm múltiplas funções, os frutos têm sido extensamente utilizados na alimentação, enquanto várias preparações, especialmente o

cozimento da casca, frutos, folhas, sementes e raízes, têm sido amplamente utilizadas na medicina tradicional para tratar várias doenças, incluindo o câncer.²⁶

O fruto e suas sementes abatidas têm resultados contra vermes, parasitas, vírus (Herpes simplex), além do êxito em ser bons adstringente, antitérmico, diurético e antidepressivo. Sua casca, raízes e folhas são vistos como sedativos, antiespasmódicos, anti-inflamatórios, hipotensivos, antidiabética e antitumorais.²⁷

Essa planta contém múltiplas formas de ser usada, tanto na alimentação quanto no auxílio aos benefícios a saúde, incluindo efeitos quimioterápicos e quimiopreventivos. O extrato da fruta, casca, sementes, raízes e folhas da graviola, juntamente com várias outras espécies de Annonaceae, têm sido extensivamente investigados quanto às propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e antioxidantes. O estudo da estrutura química molecular até as propriedades biológicas da *Annona* identificaram as acetogeninas, sendo uma classe de constituintes bioativos derivados de policetídeos, e esse composto está presente em diferentes partes da graviola.²⁸

Esses compostos bioativos, como fenóis e acetogeninas, mostrou a capacidade de inibir a proliferação celular ou causar danos e lesões às células, que as levam a morte celular e também foi visto a habilidade antiproliferativa contra várias linhagens de células cancerígenas, incluindo as do câncer de mama, pulmão, próstata e cólon.²⁹ Principalmente as folhas da *Annona muricata*, mostraram resultados na evolução do crescimento e na generalização de células cancerígenas, bem como no estímulo da apoptose dessas células.²¹ A habilidade anticâncer da *Annona muricata* é ainda mais apoiado por estudos que demonstram sua capacidade de reduzir a inflamação e a angiogênese, dois processos crucial que contribuem para a evolução do câncer.³⁰

3 MATERIAL E MÉTODOS

Essa pesquisa tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que pôde ser conceituada como um tipo de revisão sistemática da literatura que teve como objetivo sintetizar e integrar os resultados de estudos sobre um determinado tema ou questão de pesquisa. Este método de revisão foi amplamente utilizado na área da saúde e em outras disciplinas acadêmicas para reunir evidências de várias fontes e fornecer uma visão abrangente e integrada do estado do conhecimento sobre um tópico específico.³¹

Sendo assim, a pesquisa foi realizada através de artigos publicados nos últimos 10 anos, isto é, entre janeiro de 2014 a janeiro de 2024, por meio das bases de dados científicas

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MDPI, INCA e ScienceDirect, operacionalizadas através do cruzamento dos descritores “Annona Muricata”, “anticancerígeno” e “Tratamento contra o Câncer”, articulados por meio do operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos disponíveis na íntegra, no idioma português ou inglês e que estivessem de acordo com a temática pesquisada. Em relação aos critérios de exclusão, foram eliminados os artigos encontrados em duplicidade nas bases de dados, que estavam incompletos, além de monografias, dissertações e teses.

A coleta foi realizada a partir da leitura exploratória dos títulos e resumos, a fim de identificar os materiais relevantes para a pesquisa, seguida da leitura seletiva com o propósito de verificar a pertinência para os objetivos do TCC e, a partir disso, os respectivos autores do trabalho registraram as devidas informações extraídas das fontes, sendo assim montado e tabelado seguindo a estruturação de: Título; Autores; Ano; Palavras-chave e Resultados, visando à síntese dos conceitos principais dos dados coletados nos artigos escolhidos para a análise.

Para a análise das informações, foi empregado o método da Análise de Conteúdo. A Análise de Conteúdo de Bardin foi uma técnica bastante utilizada para a construção de pesquisas qualitativas devido à facilidade em sequenciar tarefas e atividades para seguir e fazer a análise dos dados (Bardin, 2015). Esse tipo de análise, segundo Bardin (2015), foi desenvolvido em 3 etapas:

1º Pré-análise: onde se procedeu à escolha dos documentos, à formulação de hipóteses e à preparação do material para análise;

2º Exploração do material: que envolveu a escolha das unidades, a enumeração e a classificação;

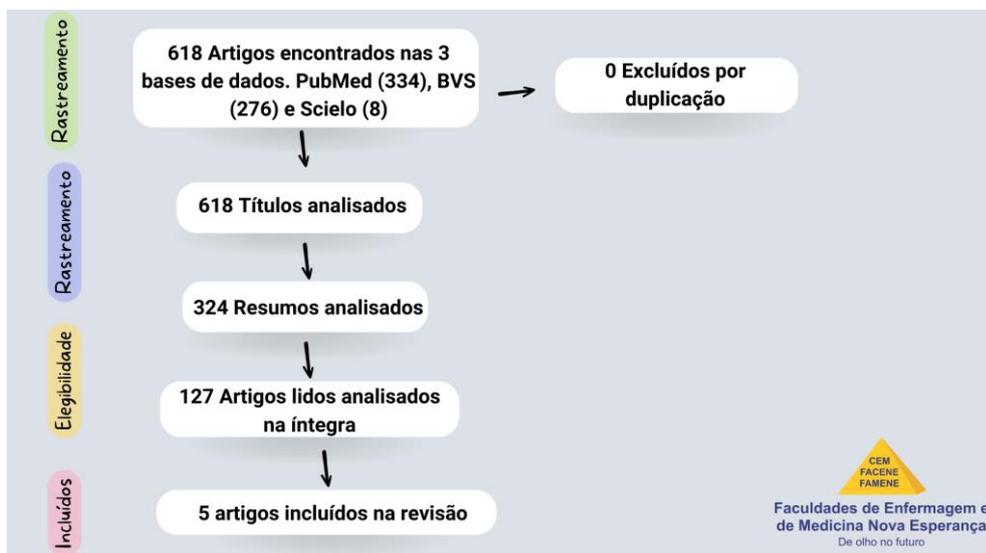
3º Tratamento, Interferência e Interpretação de dados: que objetivaram tornar os dados válidos e significativos.

4 RESULTADOS

Dentre os 618 artigos inicialmente encontrados na primeira busca nas bases de dados, 0 artigos foram excluídos por duplicação. Dos 618 analisados, 294 foram excluídos após leitura do título (1ª etapa), restando 324 artigos para leitura do resumo. Dos 324 artigos restantes, 198 foram excluídos após a leitura dos resumos (2ª etapa), restando assim 127

artigos para leitura na íntegra (3ª etapa). Após esta etapa, 5 artigos foram mantidos para compor essa revisão integrativa. Esses dados estão expressos na figura 1.

Figura 1: Fluxograma de busca de artigos e critérios de seleção



Fonte: Autoria própria (2025)

Os artigos mantidos neste estudo estão dispostos na tabela 1:

REFERÊNCIA	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADOS
Ilango S et al., 2022.	Uma revisão sobre <i>Annona muricata</i> e sua atividade anticâncer	Este artigo tem como objetivo dar uma visão geral de <i>A. muricata</i> e seus derivados contra vários tipos de câncer, incluindo câncer de pâncreas, carcinoma de pulmão, carcinoma de próstata, câncer de mama, carcinoma de cólon, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, malignidades hematológicas, câncer de fígado e câncer cervical.	À medida que nossa compreensão dos mecanismos moleculares de diferentes componentes do extrato de graviola que regulam a metástase, proliferação, apoptose e sinalização celular esses componentes em um método personalizado para fortalecer nosso arsenal contra o câncer.

<p>Rojas-Armas et al., 2022.</p>	<p>Constituintes Fitoquímicos e Efeito Melhorador do Óleo Essencial das Folhas de <i>Annona muricata</i> L. em um Modelo Murino de Câncer de Mama</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito benéfico do óleo essencial das folhas de <i>Annona muricata</i> (EOAm) em um modelo experimental de câncer de mama e determinar os constituintes voláteis com cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS). Trinta ratas foram designadas a cinco grupos: o grupo controle; o grupo DMBA (7,12-dimetilbenz[α]antraceno); e três grupos receberam doses diárias de EOAm de 50, 100 e 200 mg/kg/dia, mais DMBA, respectivamente.</p>	<p>Em conclusão, de acordo com os resultados obtidos nas condições experimentais, o óleo essencial das folhas de <i>A. muricata</i> apresentou efeito melhorador em um modelo experimental de câncer de mama em ratas. O óleo essencial revelou quatro sesquiterpenos principais, como Z-cariofileno, α-selineno, β-pineno e β-elemeno, que foram determinados por GC-MS e os mais abundantes na composição total. Em relação aos marcadores bioquímicos avaliados, o óleo essencial a 200 mg/kg reduziu MDA e VEGF e aumentou GSH. No entanto, não houve diferença entre as doses de 100 e 200 mg/kg na avaliação histopatológica, mas melhorou vários indicadores em comparação com os animais com câncer de mama.</p>
<p>Hadisaputri YE et al., 2021.</p>	<p>Atividade antiproliferativa e mecanismo apoptótico do extrato e frações das folhas de graviola (<i>Annona muricata</i> L.) em células de câncer</p>	<p>Este estudo teve como objetivo esclarecer o efeito citotóxico do extrato da folha de <i>A. muricata</i> e frações usando células de câncer de mama MCF7 em</p>	<p>Em conclusão, o tratamento de células de câncer de mama usando a fração de acetato de etila da folha de <i>A. muricata</i></p>

	de mama MCF7	comparação com os efeitos em células renais não cancerosas CV1 e confirmar a morte de células MCF7 induzida pelo extrato da folha de <i>A. muricata</i> por meio da coloração celular. Além disso, avaliamos os níveis de expressão de mRNA para esclarecer o mecanismo molecular da morte de células MCF7 por meio da apoptose induzida pelo tratamento com extrato da folha de <i>A. muricata</i> e frações de acetato de etila.	produziu um nível mais alto de citotoxicidade que foi responsável pela atividade antiproliferativa do que o extrato da folha de <i>A. muricata</i> ; isso foi possível por meio de uma redução significativa na integridade das membranas mitocondriais que resultou na indução de apoptose de células de câncer de mama. O mecanismo apoptótico pode ser visto a partir de mudanças na morfologia celular e na expressão de Bcl-2, caspase-9 e caspase-3 mRNA que medeiam a atividade citotóxica da fração de acetato de etila da folha de <i>A. muricata</i> em células MCF7.
Liu N et al., 2016.	Análise proteômica funcional revela que o extrato etanólico de <i>Annona muricata</i> L. induz apoptose de células cancerígenas do fígado por meio da via de estresse do retículo endoplasmático	O estudo investigou os mecanismos moleculares subjacentes à apoptose de células cancerígenas do fígado desencadeada pelo extrato etanólico das folhas de <i>Annona muricata</i> L.	Nossos resultados indicam que o extrato etanólico das folhas de <i>Annona muricata</i> L. causa apoptose de células cancerígenas do fígado por meio da via de estresse do ER, o que apoia o uso etnomedicinal desta erva como uma terapia alternativa ou complementar para o câncer.

Abdallah et al., 2024.	Perfil químico abrangente e percepção mecanicista da atividade anticâncer do extrato de folhas de <i>Annona muricata</i>	O objetivo era investigar a diversidade dos constituintes fitoquímicos do extrato aquoso da cápsula da folha e seus impactos no EAC como agentes anticâncer.	Nosso estudo concordou com os efeitos apoptóticos encontrados in vivo, onde <i>A. muricata</i> inibiu a progressão de tumores de mama e pâncreas implantados ortotopicamente em camundongos e câncer de mama induzido quimicamente em ratos
------------------------	--	--	---

Fonte: Autoria própria (2025)

O artigo de Rojas-Armas et al. (2022)³² investiga os constituintes fitoquímicos e o efeito terapêutico do óleo essencial das folhas de *Annona muricata* L. em um modelo murino de câncer de mama. A *Annona muricata*, conhecida popularmente como graviola, é uma planta amplamente utilizada na medicina tradicional devido às suas diversas propriedades farmacológicas.

A análise fitoquímica do óleo essencial extraído das folhas de *Annona muricata* identificou a presença de compostos bioativos com potencial terapêutico. Entre os principais constituintes, destacam-se:

Cariofileno: Um sesquiterpeno com propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e antifúngicas. □

2-Hexenal: Um composto volátil com odor característico de folhas verdes, utilizado na agricultura como inseticida e fungicida. □

Beta-Elemeno: Um sesquiterpeno com atividade antitumoral, suprimindo o crescimento de tumores em modelos experimentais. □

Estudos anteriores corroboram a presença desses compostos e suas respectivas atividades biológicas, reforçando o potencial terapêutico do óleo essencial de *Annona muricata*.

No modelo murino de câncer de mama, a aplicação tópica do óleo essencial das folhas de *Annona muricata* resultou em uma diminuição significativa no tamanho dos tumores. Esse efeito antitumoral é atribuído à ação sinérgica dos compostos presentes no óleo essencial, que atuam na modulação de vias metabólicas relacionadas ao crescimento tumoral. A eficácia do

óleo essencial foi comparável a tratamentos convencionais, sugerindo seu potencial como alternativa terapêutica no combate ao câncer de mama.

Os achados do estudo de Rojas-Armas et al. (2022)³² destacam o óleo essencial de *Annona muricata* como uma fonte promissora de compostos com atividade antitumoral. A identificação dos constituintes fitoquímicos e a demonstração de seu efeito terapêutico em modelos experimentais reforçam a importância de pesquisas adicionais para avaliar o potencial clínico desse óleo essencial no tratamento do câncer de mama. □

O artigo de Hadisaputri YE et al. (2021)³³ investiga a atividade antiproliferativa e os mecanismos apoptóticos do extrato e frações das folhas de *Annona muricata* L. em células de câncer de mama MCF7. A *Annona muricata*, conhecida como graviola, é uma planta medicinal tradicionalmente utilizada com propriedades anticancerígenas.

A preparação do extrato e frações é realizada a partir de 3,1 kg de folhas de *Annona muricata*, obteve-se 527,39 g de extrato bruto (17,01% de rendimento). Este extrato foi fracionado utilizando solventes n-hexano, acetato de etila e água, resultando em frações com rendimentos de 0,5%, 19,01% e 85%, respectivamente. A presença de compostos acetogeninas foi confirmada por cromatografia em camada fina (TLC), evidenciada por manchas com valor de $R_f = 0,4$.

A avaliação da atividade antiproliferativa revelou que a fração de acetato de etila apresentou a maior eficácia contra as células MCF7, com um valor de IC₅₀ de 2,86 µg/mL. O extrato etanólico e as frações de n-hexano e água também exibiram atividades antiproliferativas, com valores de IC₅₀ de 5,3 µg/mL, 3,08 µg/mL e 48,31 µg/mL, respectivamente. Importante notar que nenhuma dessas frações apresentou atividade significativa contra as células normais CV1.

A exposição das células MCF7 ao extrato e à fração de acetato de etila levou a alterações morfológicas características de apoptose, como ruptura e perda da integridade da membrana e do núcleo celular. A análise da expressão gênica revelou que esses tratamentos reduziram significativamente a expressão de Bcl-2 (um gene antiapoptótico) e aumentaram as expressões de caspase-9 e caspase-3, proteínas-chave na via de apoptose.

Os resultados deste estudo indicam que o extrato e as frações das folhas de *Annona muricata* possuem potente atividade antiproliferativa contra células de câncer de mama MCF7, induzindo apoptose por meio da modulação da expressão de genes relacionados à via de caspase. Essas descobertas reforçam o potencial da graviola como fonte de compostos anticancerígenos, embora sejam necessários estudos adicionais para elucidar completamente seus mecanismos de ação e avaliar sua eficácia clínica.

O artigo de Liu N et al. (2016)³⁴ investigou os mecanismos moleculares pelos quais o extrato etanólico das folhas de *Annona muricata* L. induz a apoptose em células de câncer hepático. Utilizando células HepG2 como modelo, os pesquisadores avaliaram a viabilidade celular com o ensaio MTT e confirmaram a apoptose por citometria de fluxo e ensaio TUNEL. Uma análise proteômica funcional foi empregada para identificar as vias moleculares envolvidas.

O extrato reduziu a viabilidade celular e induziu apoptose nas células HepG2. A análise proteômica identificou 14 proteínas associadas à apoptose induzida pelo extrato, incluindo HSP70, GRP94 e proteína PDI-relacionada 5. Essas proteínas estão envolvidas na via de estresse do retículo endoplasmático (RE). Além disso, o extrato aumentou a fosforilação de PERK e eIF2 α , bem como a expressão de Bip e CHOP, confirmando a ativação da via de estresse do RE.

Os achados sugerem que o extrato etanólico de *Annona muricata* L. induz apoptose em células de câncer hepático por meio da ativação da via de estresse do retículo endoplasmático, reforçando seu potencial como terapia anticâncer.

Já o artigo de Ilango S et al. (2022)³⁵ é uma revisão que aborda os compostos bioativos presentes em *Annona muricata*, especialmente as acetogeninas, e sua atividade anticâncer. A planta, conhecida como graviola, é nativa de regiões tropicais e tem sido amplamente estudada por suas propriedades terapêuticas.

As acetogeninas são compostos químicos presentes na família Annonaceae, com destaque para a *Annona muricata*. Estudos in vitro e in vivo demonstraram que essas substâncias possuem propriedades anti-inflamatórias, antitumorais, hepatoprotetoras e hipoglicemiantes. Elas atuam inibindo a cadeia respiratória mitocondrial, levando à morte celular seletiva de células tumorais.

Pesquisas revelaram que extratos de *Annona muricata* exibem atividade citotóxica contra diversas linhagens celulares, incluindo SF295, HCT-8 e MDA-MB435. Ensaios in vivo também mostraram que esses extratos inibem o crescimento de tumores, como o sarcoma 180, com redução significativa do volume tumoral. Uma das pesquisas que revela esses resultados é a pesquisa de Lima et al. (2012), que avaliou o extrato acetônico das folhas de *Annona muricata* em várias linhagens celulares, incluindo SF-295, HCT-8 e MDA-MB-435S. Esse estudo demonstrou que o extrato apresentou ação citotóxica com valores de IC50 significativos, como 0,2191 $\mu\text{g/mL}$ para SF-295 e 0,2457 $\mu\text{g/mL}$ para HCT-8.

Além disso, a pesquisa de Boava et al. (2016), que também investigou o potencial anticâncer de *Annona muricata*, demonstrou em ensaios in vivo que extratos de *Annona*

muricata reduziram o volume tumoral de modelos de sarcoma 180, proporcionando evidências de sua eficácia antitumoral.

Esses estudos destacam a atividade anticâncer do extrato de *Annona muricata* e corroboram a ideia de que a planta pode ter um efeito importante na inibição do crescimento tumoral e na citotoxicidade contra diversas linhagens celulares cancerígenas.

Apesar do potencial terapêutico, é importante considerar os riscos associados ao uso de *Annona muricata*. Estudos indicam que compostos presentes na planta podem causar neurotoxicidade, com sintomas semelhantes a doenças neurodegenerativas. Portanto, é essencial realizar mais pesquisas clínicas para determinar a segurança e eficácia do uso de *Annona muricata* no tratamento do câncer.

A *Annona muricata* demonstra potencial como agente anticâncer devido às suas acetogeninas e outros compostos bioativos. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para confirmar sua eficácia e segurança no tratamento de cânceres.

O artigo de Abdallah et al. (2024)¹⁷ oferece uma análise detalhada do perfil químico e dos mecanismos de ação do extrato de folhas de *Annona muricata*, enfatizando sua atividade anticâncer. A *Annona muricata*, popularmente conhecida como graviola, tem sido objeto de diversas pesquisas devido às suas propriedades terapêuticas.

A pesquisa identificou que o extrato de folhas de *Annona muricata* contém compostos bioativos, como acetogeninas, que demonstram atividade antiproliferativa contra células cancerígenas. Esses compostos atuam inibindo a cadeia respiratória mitocondrial, levando à morte seletiva de células tumorais. Estudos anteriores corroboram essa ação, destacando o potencial anticâncer da planta.

Além disso, Abdallah et al. (2024)¹⁷ investigaram os mecanismos moleculares envolvidos na ação do extrato, observando alterações na expressão de proteínas relacionadas à apoptose e ao ciclo celular. Essas alterações contribuem para a indução da morte celular programada em células malignas, reforçando o potencial terapêutico do extrato.

A pesquisa também avaliou a citotoxicidade do extrato em células não cancerígenas, observando que, em concentrações terapêuticas, o extrato não apresentou efeitos adversos significativos, indicando uma margem de segurança para seu uso potencial.

Em síntese, o estudo de Abdallah et al. (2024)¹⁷ reforça a evidência de que o extrato de folhas de *Annona muricata* possui compostos com atividade anticâncer, atuando por meio da indução de apoptose e modulação de proteínas-chave no ciclo celular. Esses achados abrem caminho para futuras pesquisas clínicas visando a aplicação terapêutica do extrato no tratamento de cânceres.

5. DISCUSSÃO

Os artigos analisados apresentam distintas abordagens sobre as propriedades anticâncer de *Annona muricata*, evidenciando tanto semelhanças quanto diferenças em seus objetivos, metodologias e resultados.

A pesquisa de Ilango S et al. (2022)³⁵ é uma revisão que compila estudos existentes sobre os constituintes fitoquímicos de *Annona muricata* e sua atividade anticâncer. O foco principal é destacar os compostos bioativos presentes na planta e discutir os mecanismos pelos quais eles exercem efeitos antitumorais. Embora forneça uma visão abrangente do potencial terapêutico da planta, a revisão não apresenta dados originais ou novas descobertas experimentais.

Em contraste, o estudo de Rojas-Armas et al. (2022)³² investiga especificamente os efeitos do óleo essencial das folhas de *Annona muricata* em um modelo murino de câncer de mama. A pesquisa identifica os constituintes fitoquímicos do óleo essencial e avalia sua eficácia na redução do volume tumoral em camundongos. Além disso, explora os mecanismos subjacentes, sugerindo que o óleo essencial pode induzir apoptose em células cancerígenas.

Hadisaputri YE et al. (2021)³³ também se concentram na atividade antiproliferativa de *Annona muricata*, mas direcionam sua pesquisa para as frações das folhas em células de câncer de mama MCF7. Utilizando ensaios como MTT e citometria de fluxo, os autores observam que a fração de acetato de etila apresenta a maior eficácia antiproliferativa, induzindo alterações morfológicas características de apoptose e modulando a expressão de genes relacionados às vias de apoptose.

Liu N et al. (2016)³⁴ adotam uma abordagem diferente ao realizar uma análise proteômica funcional para entender como o extrato etanólico de *Annona muricata* induz apoptose em células de câncer hepático. Através da identificação de proteínas associadas à via de estresse do retículo endoplasmático, os pesquisadores elucidam os mecanismos moleculares específicos pelos quais o extrato exerce seus efeitos antitumorais.

Por fim, Abdallah et al. (2024)¹⁷ oferecem uma análise detalhada do perfil químico do extrato de folhas de *Annona muricata* e investigam os mecanismos pelos quais ele exerce atividade anticâncer. Identificando compostos como acetogeninas, os autores discutem como esses elementos bioativos inibem a cadeia respiratória mitocondrial, levando à morte seletiva de células tumorais, e destacam a ausência de efeitos adversos significativos em células não cancerígenas.

Uma semelhança notável entre os estudos é a identificação e análise de compostos bioativos presentes em *Annona muricata* com propriedades anticâncer. Todos os artigos revisados reconhecem o enorme potencial terapêutico dessa planta, seja para o tratamento de cânceres específicos, como câncer de mama ou câncer hepático, ou mesmo para efeitos mais amplos, como a indução de apoptose ou inibição de proliferação celular. Essa identificação dos compostos bioativos é uma característica comum entre os estudos, que enfatizam substâncias como as acetogeninas, flavonoides e outros alcaloides que estão presentes nas folhas, sementes ou óleos essenciais da planta. A maioria dos artigos concorda que as acetogeninas, particularmente, possuem atividades citotóxicas robustas, agindo diretamente na mitocôndria das células tumorais, interferindo com a cadeia respiratória e levando à morte celular seletiva das células cancerígenas.

No entanto, apesar dessa semelhança no foco em compostos específicos, os estudos diferem significativamente quanto à abordagem metodológica e ao foco nos diferentes tipos de compostos. Por exemplo, enquanto alguns estudos, como o de Rojas-Armas et al. (2022)³², se concentram nos efeitos do óleo essencial das folhas de *Annona muricata*, outros, como o de Abdallah et al. (2024)¹⁷, exploram extratos etanólicos das folhas, que podem conter uma diversidade de compostos bioativos. O uso de frações específicas de extrato permite um aprofundamento sobre quais componentes individuais são mais responsáveis pelos efeitos terapêuticos observados. De fato, alguns estudos, como o de Hadisaputri YE et al. (2021)³³, avaliaram frações específicas das folhas e observaram que diferentes frações (como o acetato de etila) exibiram diferentes graus de eficácia antiproliferativa. Isso revela uma tentativa de entender quais compostos ou combinações de compostos são mais eficazes na modulação de processos biológicos, como a indução de apoptose em células tumorais.

Além disso, uma diferença crucial nos estudos está no uso de técnicas avançadas para explorar os mecanismos subjacentes da atividade anticâncer de *Annona muricata*. Enquanto muitos estudos se concentram na observação dos efeitos *in vitro* sobre células tumorais, como os estudos de Hadisaputri YE et al. (2021)³³ e Rojas-Armas et al. (2022)³², outros, como o de Liu N et al. (2016)³⁴, adotam uma abordagem mais detalhada e molecular, utilizando análise proteômica para identificar as vias celulares ativadas pelo extrato. Liu N et al. (2016)³⁴ identificaram proteínas e vias relacionadas ao estresse do retículo endoplasmático (RE) que são ativadas pelo extrato etanólico de *Annona muricata*, sugerindo que a planta pode induzir a morte celular de uma forma que é mediada por um estresse celular específico, algo que não foi explorado de forma tão detalhada nos outros artigos. Essa abordagem, mais técnica e avançada, permite uma compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares que

sustentam os efeitos terapêuticos da planta, indo além de uma simples observação de atividade antiproliferativa.

A variedade de modelos experimentais utilizados também é um ponto significativo que distingue os estudos. Alguns, como o de Rojas-Armas et al. (2022), focam em modelos animais, especificamente modelos murinos de câncer de mama, para testar a eficácia do óleo essencial de *Annona muricata* em condições mais fisiológicas e realistas, incluindo a avaliação do crescimento tumoral em vivo. Outros estudos, como o de Hadisaputri YE et al. (2021)³³, utilizam linhagens celulares humanas, como MCF7, para entender a interação entre os compostos da planta e células específicas do câncer de mama. A diferença entre esses modelos é crucial, pois enquanto os modelos in vitro são úteis para estudar os efeitos diretos sobre células isoladas, os modelos animais fornecem informações adicionais sobre a farmacocinética, a biodisponibilidade e os efeitos sistêmicos da planta, aspectos que não podem ser totalmente analisados em sistemas de cultura celular.

Outra diferença interessante entre os estudos está na escolha do tipo de câncer investigado. Enquanto alguns estudos se concentram no câncer de mama, como o estudo de Rojas-Armas et al. (2022)³² e Hadisaputri YE et al. (2021)³³, outros, como o de Liu N et al. (2016)³⁴, investigam *Annona muricata* em modelos de câncer hepático. Isso amplia a gama de potenciais terapêuticos da planta, mostrando que seus efeitos anticâncer não são limitados a um tipo específico de tumor. Estudos que abordam diferentes tipos de câncer, seja em modelos de mama, fígado ou outros órgãos, são essenciais para compreender a abrangência da eficácia da planta e identificar possíveis diferenças nos mecanismos de ação entre diferentes linhagens tumorais.

Além das metodologias e tipos de câncer investigados, os estudos também se diferenciam quanto aos resultados e suas implicações terapêuticas. Por exemplo, o estudo de Abdallah et al. (2024)¹⁷ observa que o extrato de *Annona muricata* pode ter efeitos citotóxicos significativos, mas com uma margem de segurança para células não cancerígenas, o que sugere que o extrato pode ser relativamente seguro para uso terapêutico, caso esses efeitos se mantenham. Por outro lado, o estudo de Liu N et al. (2016)³⁴ sugere que o extrato de *Annona muricata* pode induzir estresse no retículo endoplasmático, o que, por sua vez, pode desencadear vias de apoptose, um mecanismo muito relevante no tratamento de células cancerígenas que frequentemente apresentam respostas inadequadas ao estresse celular.

Por fim, a combinação de diferentes abordagens metodológicas, como o uso de modelos animais, linhagens celulares específicas e técnicas avançadas como a proteômica, oferece uma visão mais abrangente do potencial terapêutico de *Annona muricata*. Cada estudo

traz uma contribuição única para a compreensão de como os compostos bioativos dessa planta podem ser aproveitados no tratamento do câncer, seja ao investigar suas propriedades de apoptose, inibição da proliferação celular ou seus efeitos no estresse celular. No entanto, apesar dos achados promissores, muitos desses estudos ainda são preliminares e conduzidos *in vitro* ou em modelos animais, o que implica que mais pesquisas clínicas são necessárias para avaliar a eficácia e segurança dessa planta em humanos.

Essa variedade de enfoques metodológicos, tipos de compostos e modelos experimentais fortalece a base de evidências sobre o potencial anticâncer de *Annona muricata*, mas também destaca a necessidade de estudos mais aprofundados e padronizados que possam validar os resultados em um contexto clínico.

A diversidade de metodologias e enfoques nos estudos reflete a complexidade da planta e a necessidade de abordagens multifacetadas para explorar seu potencial terapêutico. Embora alguns estudos identifiquem compostos específicos com atividade anticâncer, outros elucidam os mecanismos moleculares subjacentes, proporcionando uma visão mais completa dos efeitos biológicos de *Annona Muricata*.

No entanto, é importante notar que, apesar dos resultados promissores, muitos dos estudos foram conduzidos *in vitro* ou em modelos animais. São necessários ensaios clínicos adicionais para confirmar a eficácia e segurança do uso de *Annona Muricata* em humanos.

Além disso, a variabilidade nos métodos de extração, composição dos extratos e modelos experimentais utilizados dificulta a comparação direta entre os estudos. Futuras pesquisas padronizadas e colaborativas podem ajudar a consolidar os achados existentes e avançar no desenvolvimento de terapias baseadas em *Annona Muricata*.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos artigos científicos revisados, verificou-se que *Annona muricata*, popularmente conhecida como graviola, é amplamente utilizada na medicina tradicional devido às suas propriedades antitumorais, anti-inflamatórias, antioxidantes e antibacterianas. Esses efeitos terapêuticos são atribuídos à presença de diversos compostos bioativos, como flavonoides, terpenos, óleos essenciais e, principalmente, acetogeninas.

Os estudos analisados apresentam resultados consistentes quanto ao potencial benéfico da *A. muricata* no combate ao câncer, sobretudo em estágios iniciais da doença. Dessa forma, a graviola revela-se uma alternativa promissora como terapia complementar, destacando-se a

necessidade de estudos adicionais para comprovar sua eficácia clínica e estabelecer protocolos de uso seguros.

A investigação sobre a *Annona muricata* mostra-se relevante para a população, pois contribui para a valorização do conhecimento tradicional aliado à comprovação científica de seu uso terapêutico. A planta é amplamente utilizada no tratamento de diversas enfermidades, inclusive o câncer. O objetivo deste trabalho foi avaliar se a *A. muricata* possui metabólitos com potencial para atuar como agente anticancerígeno seguro. A hipótese foi confirmada parcialmente, uma vez que a graviola demonstrou propriedades relevantes no combate ao câncer, podendo ser utilizada como tratamento complementar. No entanto, é imprescindível a realização de ensaios clínicos em humanos para validar sua eficácia e segurança.

Durante a elaboração do trabalho, enfrentaram-se algumas limitações, principalmente relacionadas à escassez de estudos clínicos em humanos, sendo a maioria dos dados obtidos de pesquisas *in vitro* ou em modelos animais. Além disso, observou-se dificuldade em encontrar dados padronizados sobre dosagens seguras da planta, o que limita a aplicação direta em seres humanos.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer>
2. Gavamukulya Y. *Annona muricata*: is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(9):835–48. doi: 10.1016/j.apjtm.2017.08.009
3. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2009;31(1):100–10. doi: 10.1093/carcin/bgp263
4. Montané X, Sanchis J, García-Álvarez M, et al. Encapsulation for cancer therapy. *Molecules*. 2020;25(7):1605. doi: 10.3390/molecules25071605
5. Habli Z, El-Sherbiny M, El-Sayed M, et al. Emerging cytotoxic alkaloids in the battle against cancer: overview of molecular mechanisms. *Molecules*. 2017;22(2):250. doi: 10.3390/molecules22020250
6. Keyvani V, Zeynizadeh N, Asgarian-Omran H, et al. Gynecologic cancer, cancer stem cells, and possible targeted therapies. *Front Pharmacol*. 2022;13:823572. doi: 10.3389/fphar.2022.823572
7. Gale RP. Desenvolvimento e propagação do câncer. In: Manual MSD versão saúde para a família. 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt->

br/casa/c%C3%A2ncer/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-o-c%C3%A2ncer/desenvolvimento-e-propaga%C3%A7%C3%A3o-do-c%C3%A2ncer

8. Gonciar D, Silva M, Silva L, et al. Nanotechnology in metastatic cancer treatment: current achievements and future research trends. *J Cancer*. 2019;10(6):1358–69. doi: 10.7150/jca.28394
9. Park SY, Nam JS. The force awakens: metastatic dormant cancer cells. *Exp Mol Med*. 2020;52(4):569–81. doi: 10.1038/s12276-020-0423-z
10. Senapati S, Mahapatra JK, Sahoo SK. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3(1):7. doi: 10.1038/s41392-017-0004-3
11. Bidram E, Shaterian A, Moghaddam S, et al. A concise review on cancer treatment methods and delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;54:101350. doi: 10.1016/j.jddst.2019.101350
12. Fantini MC, Tavares J, Silva A, et al. Angiogenesis, immune system and growth factors: new targets in colorectal cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5(4):681–94. doi: 10.1586/14737140.5.4.681
13. Martins Schulze M. Tratamento quimioterápico em pacientes oncológicos. *Rev Bras Oncol*. 2007;12(3):1–10. Disponível em: <https://www.sbec.org.br/sbec-site/revista-sbec/pdfs/12/artigo3.pdf>
14. Fontana G, Ruggiero A, Pessina F, et al. Synthesis, in vitro and in silico analysis of new oleanolic acid and lupeol derivatives against leukemia cell lines: involvement of the NF- κ B pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6594. doi: 10.3390/ijms23126594
15. Malviya J, Joshi V. Anticancer activity evaluation and some Indian medicinal plants from Amarkantak Mekal Plateau Madhya Pradesh, India. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2016;5(11):478–83. doi: 10.20546/ijemas.2016.511.055
16. Seca AM, Pinto DC. Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):263. doi: 10.3390/ijms19010263
17. Abdallah RH, Al-Mansoub MA, Al-Sharif F, et al. LCMS/MS phytochemical profiling, molecular, pathological, and immune-histochemical studies on the anticancer properties of *Annona muricata*. *Molecules*. 2023;28(15):5744. doi: 10.3390/molecules28155744
18. Pinto ACQ, Genu PJdC. Contribuição ao estudo técnico-científico da graviola (*Annona muricata* L.). Brasília: Embrapa; 1984. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/547976/1/Contribuicao-ao-estudo-tecnico-graviola.pdf>
19. Patel MS, Patel R, Patel K. A review on a miracle fruits of *Annona muricata*. *J Pharmacogn Phytochem*. 2016;5(1):137–48. Disponível em: <https://www.phytojournal.com/archives/2016/vol5issue1/PartB/4-4-42.pdf>

20. Assis RA. Caracterização de aspectos fenológicos da espécie *Annona muricata* L. Brasília: Embrapa; 2013. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/96293/1/p241.pdf>
21. Zubaidi SN, Zainal Z, Ismail Z, et al. Assessing the acute toxicological effects of *Annona muricata* leaf ethanol extract on rats: biochemical, histopathological, and metabolomics analyses. *Toxics*. 2023;11(8):688. doi: 10.3390/toxics11080688
22. Mutakin M, Kurniawan A, Sari D, et al. Pharmacological activities of soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*. 2022;27(4):1201. doi: 10.3390/molecules27041201
23. Barata L, Souza M, Silva M, et al. Plantas medicinais brasileiras. IV. *Annona muricata* L. (Graviola). Rio de Janeiro: Fiocruz; 2024. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19163>. doi: 2653-4775
24. Formagio ASN, Volobuff CRF, Santiago M, Cardoso CAL, Vieira MdoC, Valdevina Pereira Z. The flavonoid content and antiproliferative, hypoglycaemic, anti-inflammatory and free radical scavenging activities of *Annona dioica* St. Hill. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:14. doi: 10.1186/1472-6882-13-14
25. Cavalcante M, Andrade-Neto M, Lima M, et al. An HPLC method to determine phenolic compounds of plant extracts: application to *Byrsonima crassifolia* and *Senna alata* leaves. *Pharmacogn Res*. 2022;14(4). Disponível em: <https://www.phcogres.com/article/2022/14/4/105530pres14458>
26. Rady I, Bloch MB, Chamcheu JC, et al. Anticancer properties of Graviola (*Annona muricata*): a comprehensive mechanistic review. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1–39. doi: 10.1155/2018/1826170
27. Freitas EC, Olímpia M, Carolina A. Metabólitos secundários presentes na *Annona muricata* L e suas propriedades nutricionais e funcionais em oncologia. *RBONE - Rev Bras Obes Nutr Emagrec*. 2017;11(61):19–22.
28. Qazi AK, Hussain A, Khan T, et al. Emerging therapeutic potential of Graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*. 2018;39(4):522–33. doi: 10.1093/carcin/bgy024
29. Valarezo E. Composição enantiomérica, capacidade antioxidante e atividade anticolinesterásica do óleo essencial das folhas de chirimoya (*Annona cherimola* Mill.). *Plants*. 2022;11(3):367. doi: 10.3390/plants11030367
30. Odoh UE, Odinama OA. Studies on standardization of a useful medicinal plant: *Annona muricata* Linn (Annonaceae). Zenodo. 2020; Publicado em: 30 set. Disponível em: <https://zenodo.org/record/4059166>
31. Gil AAC. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo: Atlas; 2016.
32. Rojas-Armas JP, Arroyo-Acevedo JL, Ortiz-Sánchez J, et al. Phytochemical constituents and ameliorative effect of the essential oil from *Annona muricata* L. leaves in a murine model of breast cancer. *Molecules*. 2022;27(6):1818. doi: 10.3390/molecules27061818

33. Hadisaputri YE, Sukandar EY, Adnyana IK, et al. Antiproliferation activity and apoptotic mechanism of soursop (*Annona muricata* L.) leaves extract and fractions on MCF7 breast cancer cells. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021;13:447–57. doi: 10.2147/BCTT.S317682
34. Liu N, Yang B, Bu P, et al. Functional proteomic analysis reveals that the ethanol extract of *Annona muricata* L. induces liver cancer cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway. *J Ethnopharmacol*. 2016;189:210–7. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.045
35. Ilango S, Sandhiya S, Bhuvaneshwari V, et al. A review on *Annona muricata* and its anticancer activity. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4539. doi: 10.3390/cancers14184539