

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

**BUSCA *IN SILICO* DE NOVOS CANDIDATOS A FÁRMACOS COM EFEITO
CARDIOPROTETOR A PARTIR DE PRODUTOS NATURAIS DA ESPÉCIA**

Annona coriacea

ISABELA ZULIAN DE SOUSA

GOIÂNIA – GO
2024

BUSCA *IN SILICO* DE NOVOS CANDIDATOS A FÁRMACOS COM EFEITO CARDIOPROTETOR A PARTIR DE PRODUTOS NATURAIS DA ESPÉCIE *ANNONA CORIACEA*

Isabela Zulian de Sousa & Leonardo Luiz Borges

Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

Resumo: O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morte e reduzindo a expectativa de vida globalmente. Estima-se que um em cada cinco indivíduos terá câncer durante a vida. O câncer é uma proliferação descontrolada de células que sofreram alterações genéticas, adquirindo a capacidade de invadir tecidos e se espalhar. Existem muitos medicamentos anticancerígenos disponíveis, mas a quimioterapia ainda é amplamente utilizada, apesar dos efeitos colaterais. Os produtos naturais fornecem modelos para compostos farmacologicamente ativos, incluindo agentes anticancerígenos. O gênero *Annona* contém compostos bioativos com potencial antitumoral. A *Annona coriacea*, conhecida como 'marolo' ou 'araticum', é estudada por seus benefícios medicinais, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais. A pesquisa *in silico* busca identificar moléculas com potencial antitumoral presentes nesta planta. Os compostos ativos presentes na espécie *Annona coriacea* foram identificados através de busca de artigos científicos nas bases de dados. A codificação das moléculas (por meio do *canonical smiles*) foram obtidas no Pubchem. Para triar propriedades farmacocinéticas, biológicas e toxicológicas foram utilizados os programas PubChem, SwissADME, PASS PREDICTION, Pred-hERG e ProToxII. Um total 33 moléculas foram identificadas em estudos posteriores e as mais promissoras para a análise antitumoral/antineoplásica foram luteolina, quercetina, bulacina, kaempferol e α -humuleno. Esses compostos foram classificados como "druglike" com base nos critérios de Lipinski, indicando potencial para uso oral. Eles passaram por análises de predição farmacocinética (SwissADME) e de atividade biológica (PassPrediction). Quercetina, luteolina e kaempferol mostraram alta absorção gastrointestinal, enquanto bulacina e α -humuleno tiveram baixa. A toxicidade variou entre as classes 3 a 5. Nenhum composto apresentou bloqueio significativo em modelos binários no PredHerg, mas alguns mostraram bloqueio em modelos multiclass. A atividade antitumoral foi prevista pelo SwissTargetPrediction.

Todos os estudos obtiveram que os compostos apresentam atividade antineoplásica. Kaempferol é destacado por sua eficácia contra diversos tipos de câncer, atuando na apoptose e inibindo a invasão celular. α -Humuleno inibe a proliferação celular e suprime a migração de células cancerosas, sendo útil contra câncer hepático e pancreático. Luteolina regula vias tumorais, inibindo proliferação e induzindo apoptose, sendo eficaz contra câncer de próstata e útero. Quercetina inibe o crescimento de várias células cancerígenas, com efeitos antioxidantes e inibindo a proliferação celular. A *Annona coriacea* destaca-se como uma espécie com diversas propriedades farmacológicas e com futuro promissor na obtenção de fármacos que podem ser utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer.

Palavras-chave: Plantas medicinais; atividade antitumoral; Annonaceae.

Abstract: Cancer is one of the leading public health problems in the world, being one of the leading causes of death and reducing life expectancy globally. It is estimated that one in five individuals will have cancer during their lifetime. Cancer is the uncontrolled proliferation of cells that have undergone genetic alterations, acquiring the ability to invade tissues and spread. There are many anticancer drugs available, but chemotherapy is still widely used despite its side effects. Natural products provide models for pharmacologically active compounds, including anticancer agents. The genus *Annona* contains bioactive compounds with antitumor potential. *Annona coriacea*, known as 'marolo' or 'araticum,' is studied for its medicinal benefits, including antioxidant, anti-inflammatory, and antitumor properties. In silico research aims to identify molecules with antitumor potential in this plant. The active compounds in the *Annona coriacea* species were identified by searching scientific articles in databases. The coding of the molecules (via canonical smiles) was obtained from PubChem. The programs PubChem, SwissADME, PASS PREDICTION, Pred-hERG, and ProToxII were used to screen pharmacokinetic, biological, and toxicological properties. A total of 33 molecules were

identified in subsequent studies, and the most promising for antitumor/antineoplastic analysis were luteolin, quercetin, bullatacin, kaempferol, and α -humulene. These compounds were classified as "druglike" based on Lipinski's criteria, indicating potential for oral use. They underwent pharmacokinetic prediction (SwissADME) and biological activity (PassPrediction) analyses. Quercetin, luteolin, and kaempferol showed high gastrointestinal absorption, while bullatacin and α -humulene had low absorption. Toxicity varied between classes 3 to 5. No compound showed significant blocking in binary models in PredHerg, but some showed blocking in multiclass models. Antitumor activity was predicted by SwissTargetPrediction. All studies found that the compounds exhibit antineoplastic activity. Kaempferol is highlighted for its efficacy against various types of cancer, acting on apoptosis and inhibiting cell invasion. α -Humulene inhibits cell proliferation and suppresses cancer cell migration, being useful against hepatic and pancreatic cancer. Luteolin regulates tumor pathways, inhibiting proliferation and inducing apoptosis, being effective against prostate and uterine cancer. Quercetin inhibits the growth of various cancer cells, has antioxidant effects, and inhibits cell proliferation. *Annona coriacea* stands out as a species with multiple pharmacological properties and a promising future in developing drugs that can treat numerous types of cancer.

Keywords: Medical plants, antitumor activity, Annonaceae.

Introdução

Câncer configura como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morte, reduzindo a expectativa de vida em todo o mundo. Na maioria dos países, corresponde à primeira ou à segunda causa de morte prematura antes dos 70 anos de vida. (SUNG *et al.*, 2021)

Segundo estimativas do Global Cancer Observatory (Globocan), elaboradas pela International Agency for Research on Cancer (Iarc), houve 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo no ano de 2020. Um em cada cinco indivíduos terão câncer durante sua vida. (FERLAY *et al.*, 2021; SUNG *et al.*, 2021)

No Brasil a estimativa é de que ocorrerão 704 mil novos casos de câncer entre os anos de 2023 a 2025. Na mulher o mais frequente é o câncer de mama e já no homem, o de próstata (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, INCA, 2023).

Câncer configura-se basicamente como uma proliferação descontrolada de uma célula normal que teve instabilidades e alterações genéticas e foi transformada em uma célula maligna, essa passa a se proliferar descontroladamente e ganha a capacidade de invadir tecidos adjacentes, se espalhar para linfonodos regionais e de sofrer metástases para tecidos distantes. As instabilidades genéticas incluem mutações nos genes de reparo de DNA, nos genes supressores de tumor, nos oncogenes e nos genes envolvidos no metabolismo de crescimento celular (MADJAROF *et al.*, 2004)

Existem muitos medicamentos anticancerígenos clinicamente aprovados e recomendados para o tratamento do câncer. A quimioterapia sistêmica ainda é a modalidade mais utilizada no tratamento de cânceres. Contudo, boa parte desses medicamentos apresentam uma ampla diversidade de efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, queda de cabelo, destruição de células normais, dentre outros. Os produtos naturais fornecem protótipos para compostos farmacologicamente ativos, como agentes anticancerígenos e antimicrobianos. Dessa forma, há a busca por novos medicamentos que tenham atividade antitumoral, como citotoxicidade, sendo úteis no tratamento do câncer. (AMARAL *et al.*, 2019)

O início das práticas do cultivo humano, marcado pelo nascimento da agricultura durante o período neolítico, inaugurou o desenvolvimento de uma nova relação entre uma sociedade que começa a estruturar-se e a natureza. Desde então, o papel das plantas foi de grande importância, as quais ganharam espaço, relevância e maior aceitação na medicina nas últimas décadas, devido à percepção de que estas apresentam menos efeitos

colaterais e melhor eficácia em relação às suas contrapartes sintéticas. (BATIHA *et al.*, 2020; FELDENS *et al.*, 2018).

O gênero *Annona* faz parte da família Annonaceae e é o mais estudado, pois apresenta um grande perfil de compostos bioativos, os quais já são utilizados na medicina tradicional. Esse gênero compreende um total de 162 espécies, que estão presentes nas Américas e na África. O Brasil há 82 espécies que estão distribuídas por todo o país, ocorrendo nos biomas Caatinga, Cerrado, Floresta Amazônica, Mata Atlântica e Pantanal. (NOGUEIRA *et al.*, 2021)

Fitoquimicamente, a *Annona* apresenta diversas classes de metabólitos, como acetogeninas, alcaloides, óleos essenciais, entertipertenos, flavonoides e carotenoides. Já farmacologicamente, foi destacado o alto potencial antioxidante, anti-inflamatório, antinociceptivo, hepatoprotetor, antiúlcera, antidiabético e antitumoral. Sendo assim, o estudo das atividades de plantas do gênero *Annona* se torna muito oportuno. (NOGUEIRA *et al.*, 2021)

Dessa forma, destaca-se a *Annona coriacea*, que faz parte desse gênero e é popularmente conhecida como 'marolo', 'araticum' e 'araticum-liso', e ocorre na forma de um arbusto perene, amplamente distribuída no cerrado brasileiro. Pode atingir entre 3 e 6 metros de altura, e apresenta folhas, flor e frutos. Extratos de diferentes partes da planta manifestaram diversos compostos biológicos, como acetogeninas, alcalóides, flavonóides e outros. Na medicina popular, as folhas são comumente utilizadas como carminativo, anti-reumático e anti-helmíntico, e tem importância no tratamento de estomatite, neuralgia, reumatismo, dores de cabeça, furúnculos, úlceras e dermatites. Dessa forma, observa-se que alguns desses compostos podem ser de grande importância para a medicina moderna. (NOGUEIRA *et al.*, 2021; NOVAES *et al.*, 2018).



Figura 1. Aspecto geral da espécie *Annona coriacea*.

Fonte: NOGUEIRA *et al.*, 2021

O objetivo do trabalho foi investigar *in silico* as moléculas presentes na espécie vegetal *Annona coriacea* com potencial antitumoral.

Métodos

Os compostos ativos presentes na espécie *Annona coriacea* foram identificados através de busca de artigos científicos nas bases de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://www.scielo.org/>), Sciencedirect (<https://www.sciencedirect.com/>) e Periódicos Capes (<https://www-periodicos-capes.gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php?>). Posteriormente à identificação desses compostos, a codificação das moléculas (por meio do *canonical smiles*) foram obtidas no Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para a realização das análises posteriores. Ademais, para triar propriedades farmacocinéticas, biológicas e toxicológicas foram utilizados os programas PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), PASS PREDICTION (<http://way2drug.com/PassOnline/>), Pred-hERG (<http://predherg.labmol.com.br/>) e ProToxII (https://tox-new.charite.de/prottox_II/).

As substâncias presentes na *Annona coriacea*, identificadas nos artigos científicos, foram submetidas ao programa PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para verificar se apresentam atividade “druglike”, ou seja, se apresentam propriedades moleculares que podem ser usadas como parâmetros qualitativos para definir se determinado composto pode potencialmente ser empregado como um fármaco.

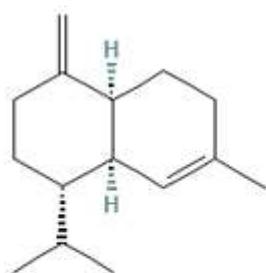
Posteriormente, as substâncias mais promissoras nas primeiras análises foram submetidas ao servidor online PASS PREDICTION (<http://way2drug.com/PassOnline/>), programa que apresenta predição de quais atividades biológicas as moléculas potencialmente podem apresentar.

Para a busca de alvos moleculares, foi empregado o programa SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), servidor que permite prever os alvos macromoleculares mais prováveis de um potencial ligante molécula. As moléculas mais promissoras foram submetidas ao programa Pred-Herg (<http://predherg.labmol.com.br/>), programa utilizado para prever a cardiotoxicidade de cada molécula. Tal atividade é avaliada segundo dois modelos, o modelo Binário e o

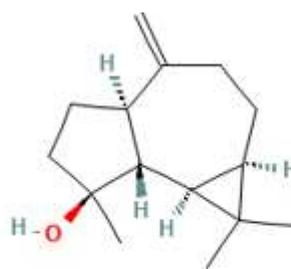
Multiclass, a partir deles é possível verificar se as moléculas possuem algum bloqueio cardiotoxíco.

Resultados

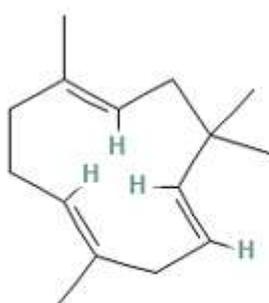
A espécie *Annona coriacea* contém vários de metabólitos diferentes, como compostos alcaloides, flavonoides, fenólicos, acetogeninas, sesquiterpenos, e compostos derivados do ácido benzóico. Dentre esses compostos, alguns sesquiterpenos encontrados são: γ -muuroleno, espatulenol, e α -humuleno. Já algumas acetogeninas são: a bulacina e gigantecina. E alguns flavonoides são: quercetina, kaempferol e luteolina. No total 33 moléculas foram identificadas em estudos posteriores e as mais promissoras para a análise antitumoral/antineoplásica foram 5 moléculas. (NOGUEIRA *et al.*, 2021; ROCHA *et al.*, 2021;)



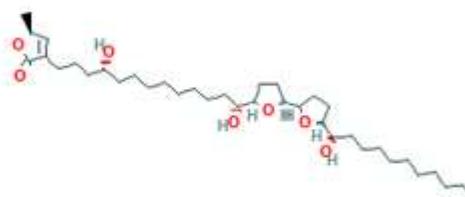
γ -muuroleno



espatulenol



α -humuleno



bulacina

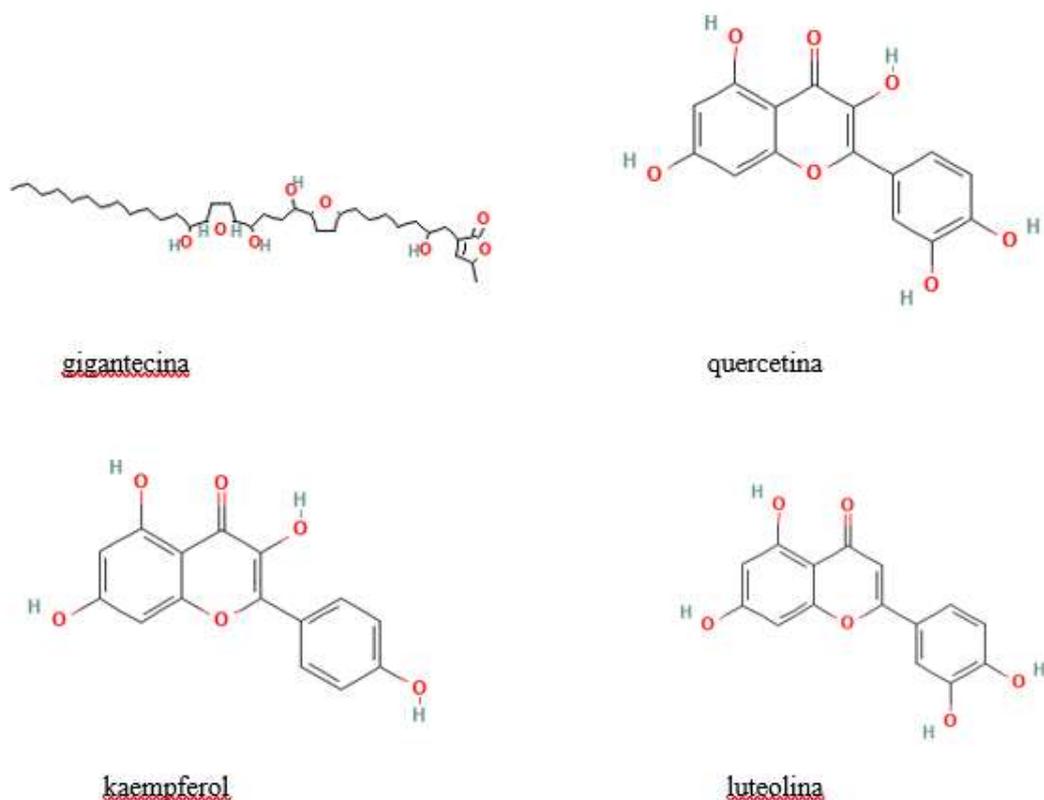


Figura 5. Algumas estruturas presentes na espécie *Annona coriacea* que foram investigadas utilizando as ferramentas *in silico*.

As 33 moléculas inicialmente encontradas na base de dados foram submetidas ao programa Pubchem, que forneceu o *canonical smiles* desses compostos. Posteriormente buscou-se a análise da predição farmacocinética e da atividade biológica utilizando os programas SwissADME e PassPrediction, respectivamente, que apontou quais deles apresentam atividade antitumoral. Sendo assim, 5 moléculas se destacaram como sendo as mais relevantes. No PassPrediction essas moléculas foram classificadas em *druglike*, seguindo os critérios de Lipinski, que prevê a capacidade de seu comportamento ser semelhante a fármacos, de serem utilizados por via oral e a atividade metabólica desses elementos. Todos os compostos bulacina, quercetina, kaempferol, α -humuleno e luteolina foram *druglike*, com no máximo 1 violação às regras de Lipinski, ou seja, todos podem ser utilizados por via oral. Contudo, mesmo que não fossem *druglike* poderiam ser administrados por via parenteral.

No SwissADME, ainda foi possível prever a capacidade de absorção pelo trato gastrointestinal (TGI) com base nas estruturas dos compostos. Dos compostos estudados,

quercetina, luteolina e kaempferol demonstraram possuir alta absorção pelo TGI, já bulacina, e α -humuleno demonstraram baixa absorção pelo TGI. Ademais, a classe de toxicidade e a dose letal média (DL_{50}), foram obtidas através do ProToxII, que demonstrou classe 5 de toxicidade para os compostos luteolina, α -humuleno e kaempferol já bulacina, classe 4, e quercetina, classe 3. Os compostos selecionados ainda foram submetidos ao software PredHerg, todos os compostos bulacina, quercetina, luteolina, kaempferol e α -humuleno não apresentaram bloqueio no modelo binário. Já no modelo multiclass, bulacina, quercetina e kaempferol apresentaram bloqueio fraco; e luteolina, moderado. Entretanto, α -humuleno não constou no programa PredHerg. Já a ação desses metabólicos com atividade antitumoral/antineoplásica foi prevista pelo SwissTargetPrediction. Todos esses resultados estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1. Sumário das propriedades dos metabólitos presentes na espécie *Annona coriacea*.

Compostos	ABS TGI	druglike	PASS prediction	SwissTargetPrediction	Protox	PredHerg
α -humuleno	baixa	1 violação	antineoplásico	serina/treonina quinase (associado à alguns tipos de cânceres)	classe de toxicidade 5	não consta no PredHerg
bulacina	baixa	1 violação	antineoplásico	receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo proteína C quinase alfa	classe de toxicidade 4	Modelo binário: não há bloqueio Modelo multiclass: bloqueador fraco
quercetina	alta	0 violações	antimutagênico e antineoplásico	Monoamina oxidase A Tirosina quinase FLT3 (relacionado à LMA)	classe de toxicidade 3	Modelo binário: não há bloqueio

				receptor do fator de crescimento epidérmico erbB1 (câncer de pulmão)			Modelo multiclass: bloqueador fraco
Kaempferol	alta	0	antimutagênico e anticarcinogênico	Tirosina quinase FLT3 (Relacionado à LMA)	classe de toxicidade	5	Modelo binário: não há bloqueio Modelo multiclass: bloqueador fraco
luteolina	alta	0	antimutagênico	Tirosina quinase FLT3 (Relacionado à LMA)	classe de toxicidade	5	Modelo binário: não há bloqueio Modelo multiclass: bloqueador moderado

Legenda: ABS: absorção; TGI: trato gastrointestinal; LMA: leucemia mieloide aguda.

A partir dessa análise as moléculas mais promissoras para atividade antitumoral/antineoplásica foram quercetina, bulacina, kaempferol, luteolina, α -humuleno. No SwissADME foi possível prever que a bulacina apresenta relação com adenocarcinoma colorretal, glioblastoma multiforme e glioma. Já quercetina relacionou-se com cancro de mama, Leucemia Mielóide Aguda (LMA), câncer de pulmão, adenocarcinoma colorretal e efeito citotóxico; luteolina e kaempferol relacionados ao câncer de mama e à LMA; e α -humuleno com linfomas gástricos e da tireoide.

Discussão

Demasiados estudos corroboram com o fato de que a *Annona coriacea* é uma espécie rica em diversos compostos, como diterpenoides, acetogeninas, alcaloides, sesquiterpenos, monoterpenos, flavonoides e outros. Dessa forma, essa planta é uma rica fonte de fármacos, apresentando atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antifúngicas, ansiolíticas e inclusive antitumorais. (NOGUEIRA *et al.*, 2021)

Várias pesquisas destacam que a espécie *A. coriacea* exibe atividade antiproliferativa contra algumas linhagens de células anticancerígenas, como UA251 (glioma), HT-29 (côlon), NCI-H460 (pulmão), K252 (leucemia), UACC-62 (melanoma), MCF-7 (mama). Em um dos estudos foi observado que coriadenina e gigantetronina, outros compostos presentes na *A. coriacea*, têm potente citotoxicidade contra células de carcinoma nasofaríngeo humano. (NOGUEIRA *et al.*, 2021; SOUSA *et al.*, 2020)

Uma grande parte da literatura destaca que a classe farmacológica acetogenina, como a bulacina, composto destacado nesse estudo, apresenta atividades que poderiam ser utilizadas no tratamento do câncer, como citotoxicidade e inibição do ciclo celular. Ademais, um dos estudos destacou a relação dessa classe com o câncer de útero. Contudo, em contraposição ao nosso estudo, a bulacina, mesmo sendo uma acetogenina, não foi citada especificamente na literatura como uma molécula com atividades antineoplásicas. (FARIA GOMES *et al.*, 2019; NESKE *et al.*, 2020)

Entretanto, já o flavonoide kaempferol, assim como neste estudo, foi apontado na literatura como um composto que pode vir a ser útil no tratamento de diversos tipos de cânceres, como de mama, de bexiga, de cólon, de pulmão, de fígado, de estômago e glioma. Estudiosos mostraram que essa molécula está associada à redução da proliferação de células tumorais, à apoptose celular, à interrupção do ciclo celular e à supressão da invasão celular, impossibilitando a metástase, por estimular a ativação de antioxidantes e por se ligar ao receptor de tirosina quinase. Essa ligação com o receptor de tirosina quinase também foi apontada em nosso estudo como um fator relacionado à atividade antitumoral dessa molécula, corroborando com os resultados aqui apresentados. Somado a isso, nossos resultados acrescentam que o kaempferol está relacionado também à LMA. (PU *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2023)

O sesquiterpeno α -humuleno também é uma molécula que se destaca, tanto no nosso estudo quanto em artigos documentados na literatura, uma vez que várias pesquisas mostraram que esse composto apresenta de fato atividade farmacológica antitumoral. Ele foi documentado como uma molécula útil contra o câncer, pois inibe a proliferação celular, induz a citotoxicidade através da indução de vias apoptóticas, suprime a migração

e a invasão de células cancerosas. Uma pesquisa realizada por Kang et al (2022) apresentou que o α -humuleno apresenta essa atividade farmacológica por inibir o fator transcricional nuclear NF- κ B (fator nuclear kappa B), provocando redução em múltiplas funções celulares, como proliferação e sobrevivência, levando à morte celular. Algumas literaturas destacam que esse sesquiterpeno tem atividade contra carcinoma hepatocelular e câncer pancreático. Nossos resultados vão ao encontro, e colaboram com as pesquisas já apresentadas na literatura, por demonstrar que esse composto tem essa atividade farmacológica e, além dos mais, por apresentar interação com receptores de serina treonina quinase PKL1, agindo em outros tipos de cânceres, como gástricos e tireoidianos. (KANG *et al.*, 2022; LEITE *et al.*, 2021)

Assim como nosso estudo, o flavonoide luteolina também foi apontado por estudiosos como uma molécula antineoplásica. Na base de literatura foi constatado que ele apresenta a capacidade de regular vias implicadas no desenvolvimento de tumores, inibindo a proliferação, invasão e migração de células cancerosas, exibindo, assim, uma potente atividade cancerígena. Estudo recente realizado por Ding et al (2024), mostrou que esse flavonoide tem essa atividade por interromper o ciclo de crescimento de células tumorais, induzir a apoptose e regular os níveis de espécie reativas de oxigênio nas células tumorais, tendo destaque no tratamento contra o câncer. Ademais, a literatura destacou essa utilidade para o câncer de próstata e câncer de útero, enquanto nosso estudo acrescenta que ele apresenta interação contra câncer de mama e LMA. (DING *et al.*, 2024)

Por fim, nossos resultados também vão ao encontro das pesquisas publicadas na literatura acerca da quercetina, pois também destaca essa molécula como sendo antineoplásica. Estudos anteriores mostram que a quercetina inibe o crescimento de células de câncer de mama, pulmão, ovário, cólon e câncer leucêmico. Os efeitos anticancerígenos desse flavonoide foram associados à atividade de eliminação de radicais livres, inibição da proliferação de células cancerígenas através de vias de sinalização celular e por promover atividade antioxidante. Resultados parecidos foram encontrados por nós, uma vez que obtemos que esse composto reage com a Monoamina Oxidase A, relacionado ao câncer de mama e com a tirosina quinase FLT3, que apresenta relação com a LMA. (SELVARAJ *et al.*, 2024)

Conclusão

Portanto, conclui-se a importância da espécie *Annona coriacea* como uma rica fonte de moléculas bioativas que apresentam atividade antitumoral/antineoplásica. A partir dessa análise *in silico* observou-se um total de 5 moléculas que apresentam essa atividade farmacológica. Sendo assim, nosso estudo corrobora com a literatura de que a *Annona coriacea* apresenta compostos que poderiam ser utilizados no tratamento contra diversos tipos de câncer por apresentar atividades citotóxicas, interruptoras do ciclo celular, agir na apoptose celular, impedir a metástase e invasão celular. Dessa forma, nossa análise, assim como estudos anteriores, destaca a importância da espécie *Annona coriacea* no tratamento do câncer e também dos compostos luteolina, quercetina, kaempferol, bulacina, α -humuleno. Contudo, mais estudos são necessários para verificar os mecanismos de ação de cada molécula.

Referências:

- NOGUEIRA DA SILVA AVELINO OLIVEIRA ROCHA, G.; DUTRA, L. M.; LORENZO, V. P.; GUEDES DA SILVA ALMEIDA, J. R. Phytochemicals and biological properties of *Annona coriacea* Mart. (Annonaceae): A systematic review from 1971 to 2020. **Chemico-Biological Interactions**, v. 336, n. December 2020, p. 109390, 2021.
- SOUSA, S. R. DE; LOPES, Â. C. DE A.; GOMES, R. L. F.; et al. Aspectos Botânicos, Fitoquímicos E Nutricionais Do Araticum (*Annona Coriacea* Mart.): Uma Revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 84781–84788, 2020.
- FARIA GOMES, I. N. *et al.* *Annona coriacea* Mart. fractions promote cell cycle arrest and inhibit autophagic flux in human cervical cancer cell lines. *Molecules*, v. 24, n. 21, 2019.
- NESKE, A. *et al.* Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications. *Phytochemistry*, v. 174, n. February, p. 112332, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112332>>.
- PU, Yunzhou et al. Kaempferol inhibits colorectal cancer metastasis through circ_0000345 mediated JMJD2C/ β -catenin signalling pathway. **Phytomedicine**, v. 128, p. 155261, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155261>>.
- WANG, Rui et al. Kaempferol promotes non-small cell lung cancer cell autophagy via restricting Met pathway. **Phytomedicine**, v. 121, n. September, p. 155090, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155090>>.

KANG, Yu et al. Synergistic inhibitory effect of α -humulene and sclareol on human pancreatic cancer cells. **Journal of Functional Foods**, v. 89, p. 104958, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104958>>.

MENDES DE LACERDA LEITE, Giovana et al. Pharmacological and toxicological activities of α -humulene and its isomers: A systematic review. **Trends in Food Science and Technology**, v. 115, n. February, p. 255–274, 2021.

DING, Linlin et al. Improved anti-cancer effects of luteolin@ZIF-8 in cervical and prostate cancer cell lines. **Heliyon**, v. 10, n. 6, p. e28232, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28232>>.

SELVARAJ, Sureshkumar; VENKIDASAMY, Baskar. Quercetin, a natural antioxidant compound for the treatment of oral cancer therapy. **Oral Oncology Reports**, v. 10, n. March, p. 100247, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100247>>.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021.

MADJAROF, C. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS Cristiana Madjarof Atividade Antitumoral dos Extratos e Frações Obtidos de *Didymopanax vinosum* (Araliaceae). , p. 1–93.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil**. 2022.

FELDENS, L. **O Homem a Agricultura a História**. [s.l.: s.n.].

NOVAES, P.; FERREIRA, M. J. P.; SANTOS, D. Y. A. C. DOS. Flavonols from *Annona coriacea* Mart. (Annonaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 78, n. March, p. 77–80, 2018. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bse.2018.04.006>>..

BATIHA, G. E. S. et al. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (fabaceae). **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 1–19, 2020.

Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, Li Q, Shoemaker BA, Thiessen PA, Yu B, Zaslavsky L, Zhang J, Bolton EE. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D1102-09. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017;7(42717).

Poroikov VV, Filimonov DA. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2002;16(11):819–24.

Poroikov VV, Filimonov DA, Borodina YV, Lagunin AA, Kos A. Robustness of Biological Activity Spectra Predicting by Computer Program PASS for Noncongeneric Sets of Chemical Compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Scientists*. 2000;40(6):1349-55.

Sadym A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Prediction of Biological Activity Spectra via The Internet. *Journal SAR and QSAR in Environmental Research*. 2003;14(5-6):339-47.

Jarrahpour A, Fathi J, Mimouni M, Hadda T, Sheikh J, Chohan Z, Parvez A. Petra, Osiris and Molinspiration (POM) Together as a Successful Support in Drug Design: Antibacterial Activity and Biopharmaceutical Characterization of Some Azo Schiff Bases. *Medicinal Chemistry Research*. 2012;21(8):1984-90.

Banerjee P., Eckert O.A., Schrey A.K., Preissner R.: **ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals.**
Nucleic Acids Res (Web server issue 2018); [NAR](#)

Banerjee P , Dehnbostel F.O and Preissner R : **Prediction is a Balancing Act: Importance of Sampling Methods to Balance Sensitivity and Specificity of Predictive Models based on Imbalanced Chemical Data Sets**
[Front. Chem](#)

Drwal M.N., Banerjee P., Dunkel M., Wettig M.R., Preissner R.: **ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity**
Nucleic Acids Res (Web server issue 2014); [NAR](#)

Pred-hERG: A Novel web-Accessible Computational Tool for Predicting Cardiac Toxicity. Braga, R. C.; Alves, V. M.; Silva, M. F. B.; Muratov, E.; Fourches, D.; Liao, L. M.; Tropsha, A.; Andrade, C. H. *Mol. Inform.* **2015**, 34 (10), 698–701.

Tuning HERG out: antitarget QSAR models for drug development. Braga, R. C.; Alves, V. M.; Silva, M. F. B.; Muratov, E.; Fourches, D.; Tropsha, A.; Andrade, C. H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014** 14, (11), 1399–1415.

NOGUEIRA DA SILVA AVELINO OLIVEIRA ROCHA, G.; DUTRA, L. M.; LORENZO, V. P.; GUEDES DA SILVA ALMEIDA, J. R. Phytochemicals and biological properties of *Annona coriacea* Mart. (Annonaceae): A systematic review from 1971 to 2020. **Chemico-Biological Interactions**, v. 336, n. December 2020, p. 109390, 2021. Elsevier B.V. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109390>>. .