



## **MINERVA: UMA ANÁLISE *IN SILICO* DA VIABILIDADE DE UMA TERAPIA MULTIALVO PARA O CÂNCER DE MAMA**

*Ada Jamile Gomes de Oliveira, Mayanna Lago Coelho, Roberto Alexandre Alves Barbosa Filho (Orientador), Alê de Souza Cruz (Coorientador)*

*Discentes e Docentes do Colégio Militar de Manaus, Manaus - AM*  
E-mail de contato: projectminervatherapy@gmail.com

**Recebido em: 15/05/2024 – Aprovado em: 15/06/2024 – Publicado em: 30/06/2024**  
**DOI: 10.18677/EnciBio\_2024B16**

### **RESUMO**

No Brasil, o câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente e a principal causa de morte em mulheres de todas as regiões, após o câncer de pele não melanoma. Assim, levando em conta sua amplitude, o desenvolvimento de outras terapias é crucial para melhorar e aperfeiçoar os resultados do tratamento, visando aumentar a sobrevida dos pacientes ou até mesmo curar. A floresta amazônica, maior floresta tropical do mundo, abriga quase 10% da biodiversidade do planeta, sendo 2.400 espécies de peixes, 1.300 de aves, 425 de mamíferos, 371 de répteis, além de 50 mil espécies de plantas vasculares. Nesse sentido, identificar e analisar compostos bioativos com potencial terapêutico pode contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos mais eficazes, acessíveis e menos tóxicos para os pacientes, visto que o Brasil tem um papel importante no mercado global de produtos naturais e pode se beneficiar economicamente com a descoberta de novos compostos bioativos com atividade anticancerígena. Neste trabalho, relatamos o screening molecular para identificação de compostos bioativos brasileiros que possam interagir com proteínas relacionadas com o câncer de mama no câncer de mama feminino, pois sabe-se que a biodiversidade brasileira, em especial na região amazônica, é uma das maiores do mundo e há uma riqueza de compostos bioativos em plantas, fungos e outros organismos. Com a associação de ferramentas de Bioinformática com processos de automatização baseados em linguagem Python, descobrimos que seis compostos apresentaram alta afinidade com as proteínas selecionadas como alvos terapêuticos. Ao verificarmos a origem desses compostos, descobrimos que alguns deles foram extraídos de plantas que já possuem aplicações medicinais. Como perspectiva de continuidade, pretendemos implementar algoritmos de inteligência artificial para refinar a busca de novos compostos, testar as proteínas alvo com os ingredientes ativos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) e levantar recursos para prosseguir com os testes *in vitro* utilizando linhagens celulares derivadas de câncer de mama já comercializadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer de mama, compostos bioativos, terapia multialvo.

## **MINERVA: AN *IN SILICO* ANALYSIS OF THE FEASIBILITY OF A MULTITARGET THERAPY FOR BREAST CANCER**

### **ABSTRACT**

In Brazil, breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of death in women in all regions, after non-melanoma skin cancer. Therefore, taking into account its breadth, the development of other therapies is crucial to improving and perfecting treatment results, with the aim of increasing patient survival or even curing it. One of the largest tropical rainforests in the world, the Amazon rainforest is home to almost 10% of the planet's biodiversity, with 2,400 species of fish, 1,300 of birds, 425 of mammals, 371 of reptiles and 50,000 species of vascular plants. In this sense, identifying and analyzing bioactive compounds with therapeutic potential can contribute to the development of new treatments that are more effective, accessible and less toxic for patients, given that Brazil plays an important role in the global market for natural products and can benefit economically from the discovery of new bioactive compounds with anti-cancer activity. In this work, we report on the molecular screening to identify Brazilian bioactive compounds that can interact with breast cancer-related proteins in female breast cancer, since it is known that Brazilian biodiversity, especially in the Amazon region, is one of the largest in the world and there is a wealth of bioactive compounds in plants, fungi and other organisms. With the combination of Bioinformatics tools and automation processes based on the Python language, we discovered that six compounds showed high affinity with the proteins selected as therapeutic targets. When we checked the origin of these compounds, we discovered that some of them were extracted from plants that already have medicinal applications. As a prospect for continuity, we intend to implement artificial intelligence algorithms to refine the search for new compounds, test the target proteins with the active components approved by the FDA (Food and Drug Administration) and raise funds to proceed with *in vitro* tests using cell lines derived from breast cancer that have already been commercialized.

**KEYWORDS:** breast cancer, bioactive compounds, multitarget therapy.

### **INTRODUÇÃO**

Na conjuntura brasileira, o câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente em mulheres de todas as regiões, após o câncer de pele não melanoma. Ademais, é o tipo de câncer mais incidente em mulheres no mundo e também a causa mais frequente de morte por câncer nessa população. Portanto, levando em consideração a sua amplitude, o desenvolvimento de novas terapias é crucial para melhorar e aperfeiçoar os resultados do tratamento, visando aumentar a sobrevida ou até mesmo curar os pacientes (INCA, 2023).

Atualmente, para o tratamento de câncer de mama, o SUS oferece todos os tipos de cirurgias, radioterapias e quimioterapias. Entretanto, tais métodos são extremamente invasivos, causam efeitos psicológicos devastadores sobre a percepção da sexualidade feminina e colocam em risco a expectativa de vida. Após uma mastectomia parcial ou radical, que é uma cirurgia para a retirada do tumor, a mulher sente-se mutilada e a incidência de recidiva é grande. Desse modo, caso haja um prognóstico ruim a sua evolução, na maioria das vezes, pode levar ao reaparecimento da doença e, por fim, ao óbito (MAKLUF *et al.*, 2006; BRASIL, 2023).

No que tange a jornada do paciente diagnosticado com o câncer de mama no Sistema Único de Saúde (SUS), pode-se afirmar que a abordagem do câncer de mama no SUS perpassa de todos os níveis de atenção— diretrizes estabelecidas pela Portaria 4.279 de 30 de dezembro de 2010 para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde— e depende da articulação entre eles para o melhor resultado das ações de controle (ALCÂNTARA *et al.*, 2022).

Outrossim, o levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama no SUS apresenta resultados que demonstram aumento substancial dos custos conforme o estadiamento da doença avança. Em relação ao estágio I, o custo ao final, em três anos de tratamento, foi de R\$ 73.718,24. Nos estádios II e III, o custo do tratamento para o mesmo período foi 96% e 129% maior, respectivamente. Já para o câncer metastático (estádio IV), em que os cuidados são paliativos, o custo final foi de R\$ 380.817,01, o que representa aumento de 416%, quando comparado ao estágio I (ALCÂNTARA *et al.*, 2022).

Além dos tratamentos convencionais, a OMS (Organização Mundial da Saúde) também aceita e apoia a fitoterapia como alternativa. Além dos benefícios farmacológicos, os medicamentos fitoterápicos são uma alternativa com bom custo benefício e que não causam tantos efeitos adversos como os medicamentos industrializados (SILVA *et al.*, 2021).

O efeito antineoplásico pode ser percebido em espécies de plantas que podem ser encontradas em diversas regiões, esses são comprovados através de estudos *in vivo* e *in vitro*. Os mecanismos envolvidos na ação dos princípios ativos naturais podem resultar em apoptose celular, inibição de crescimento, migração e proliferação celular (SILVA *et al.*, 2021).

Sabe-se que a biodiversidade brasileira, em especial na região amazônica, é uma das maiores do mundo e há uma riqueza de compostos bioativos em plantas, fungos e outros organismos. Dentro dessa vasta biodiversidade, encontram-se muitas espécies produtoras de compostos bioativos com propriedades medicinais (FEITOZA *et al.*, 2021).

Alguns destes compostos podem ter propriedades anticancerígenas ou a capacidade de inibir o crescimento de células cancerígenas, como já foi observado com o lapacho vermelho (*Tabebuia impetiginosa*, sin. *Tabebuia avellanedae*) e com o pracaxi *Pentaclethra macroloba*. Além disso, as comunidades indígenas da Amazônia usam diversas plantas e substâncias naturais para fins medicinais há séculos, como a bebida conhecida como ayahuasca (obtida de *Banisteriopsis caapi*), e alguns destes remédios tradicionais podem conter compostos bioativos que poderiam ser explorados pelo seu potencial no tratamento do câncer da mama (; MCKENNA *et al.*, 2004; CASTELLANOS *et al.*, 2009; CHAVES, 2022; LAMARÃO *et al.*, 2023).

Nesse sentido, identificar e analisar tais compostos bioativos com potencial terapêutico para o câncer de mama pode contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos mais eficazes, acessíveis e menos nocivos aos pacientes. Este trabalho descreve a análise, através de ferramentas de bioinformática, de compostos bioativos na biodiversidade da região amazônica que possuam potencial terapêutico para o câncer de mama, e dessa forma aumentar a taxa de sobrevivência e fortalecer o posicionamento econômico do Brasil no mercado global de produtos naturais de cunho anticancerígeno.

O objetivo desta pesquisa foi propor uma estratégia de terapia multialvo de natureza inovadora e eficaz, destinada ao tratamento do câncer de mama, com o intuito de otimizar a eficácia terapêutica e mitigar os efeitos adversos associados.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Coleta de dados**

Foi utilizada a base de dados do Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, da UNESP, para selecionar estruturas tridimensionais referentes a compostos bioativos encontrados nos estados da Amazônia Legal brasileira, que integra os estados do Amazonas, Acre, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (PILON *et al.*, 2017).

Para a coleta de informações referentes às proteínas com potencial terapêutico foi utilizada a base de dados Uniprot (disponível em <https://www.uniprot.org/>), onde foram selecionadas estruturas tridimensionais de proteínas cuja relação com a progressão tumoral já é amplamente documentada: Receptor tirosina-proteína quinase (HER2), Receptor de Progesterona (PGR) e Receptor de Estrógeno (ESR1) (UNIPROT, 2023).

### **Edição das estruturas tridimensionais das proteínas**

Os modelos tridimensionais das proteínas foram editados utilizando o software Discovery Studio Visualizer 4.5 para remoção de moléculas de água e outros compostos, além de subunidades e/ou cópias que eventualmente estivessem integrando o modelo e que pudessem interferir nas simulações de interação. Foram também anotadas as coordenadas necessárias para a simulação com ligantes (STUDIO, 2008).

### **Predição da interação entre estruturas tridimensionais**

As interações entre as estruturas tridimensionais dos compostos bioativos e as proteínas selecionadas foram simuladas utilizando o software Vina Autodock. Contudo, como essa etapa demanda tempo considerável de trabalho, foi necessário desenvolver um algoritmo que permitisse automatizar esse processo (TROTT; OLSON, 2010; EBERHARDT *et al.*, 2021).

A automatização das simulações de interação foi realizada por um workflow baseado em Python 3.11, além do software Vina Autodock para executar o docking molecular de cada composto com cada proteína separadamente. O resultado da análise foi então gravado em um arquivo .csv contendo os dados das interações ranqueadas por ordem crescente de energia de interação (kcal/mol) (VAN ROSSUM; DRAKE, 2009).

Para confirmar os resultados das simulações automatizadas, foi realizado um docking individual para cada um dos compostos com melhor energia de afinidade, utilizando o software PyRx. Essa nova simulação foi comparada com a interação dos alvos com outros ligantes já conhecidos na literatura.

### **Análises estatísticas**

As normalidades dos dados foram verificadas referentes à energia de interação e a homogeneidade das variâncias desses dados foram verificadas por meio dos Testes

de Kolmogorov-Smirnov e de Levene, respectivamente. As diferenças entre as energias de interação registradas para cada alvo foram verificadas pelo teste ANOVA com análise Post Hoc de Bonferroni. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando a plataforma R (RSTUDIO TEAM, 2020).

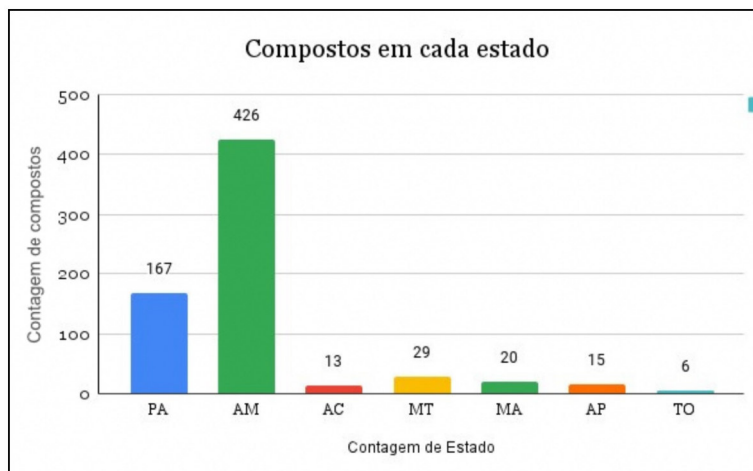
### Análise farmacocinética

Os compostos com melhor energia de interação foram então submetidos à análise farmacocinética utilizando a ferramenta pkCSM (PIRES *et al.*, 2015), baseada em modelos de aprendizagem de máquina treinados com dados experimentais.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionadas 678 estruturas tridimensionais anotadas na base de dados NUBBE, referentes aos compostos bioativos encontrados nos estados da Amazônia Legal brasileira. Destes compostos, 428 são do Amazonas, 167 do Pará, 29 do Mato Grosso, 20 do Maranhão, 15 do Amapá, 13 do Acre e 6 do Tocantins. Os estados de Rondônia e Roraima, também pertencentes à Amazônia Legal brasileira, não apresentaram estruturas anotadas na referida base de dados (Figura 1). Realizou-se a simulação da interação dessas estruturas separadamente com as proteínas HER2, PGR e ESR1.

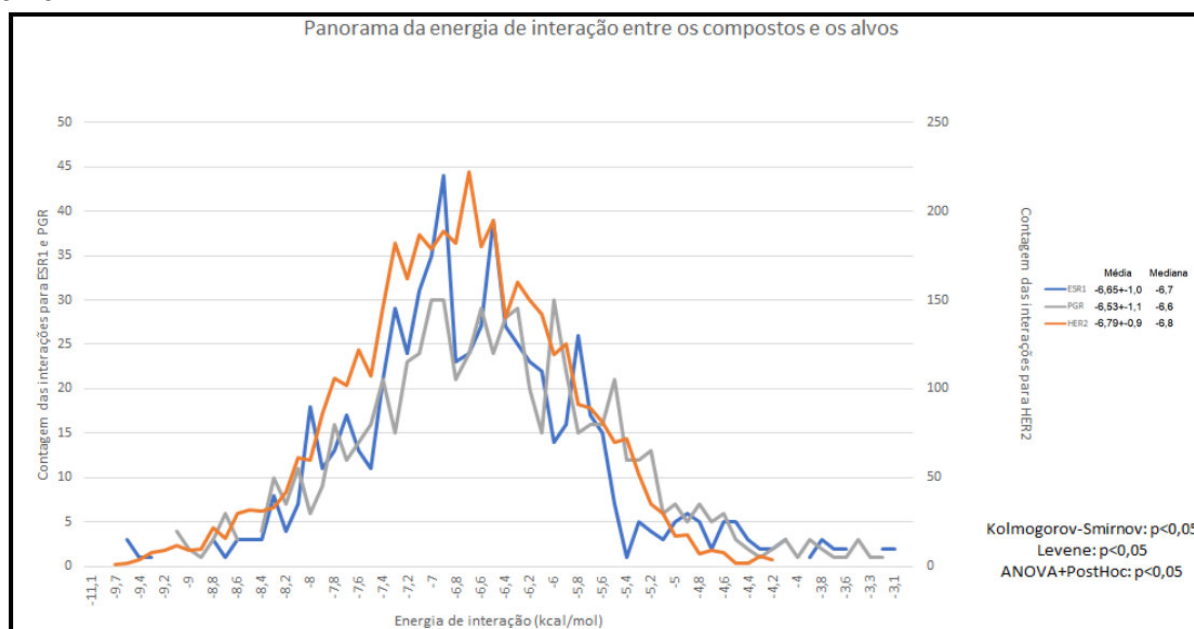
**FIGURA 1.** Distribuição dos compostos bioativos entre os estados da Amazônia Legal.



**Fonte:** Autores (2023).

A automatização das simulações de interação foi realizada por um workflow baseado em Python 3.11, utilizando as bibliotecas “os”, “re”, “pathlib”, “pyautogui”, “time” e “tkinter”, além do software “Vina Autodock”. O código do workflow encontra-se disponível em [https://github.com/robertoaabfilho/bot\\_vina.git](https://github.com/robertoaabfilho/bot_vina.git). O resultado da análise foi então gravado em um arquivo .csv contendo os dados das interações ranqueadas por ordem crescente de energia de interação (kcal/mol).

**FIGURA 2.** Perfil da energia de interação observada entre os compostos bioativos e as proteínas alvo.

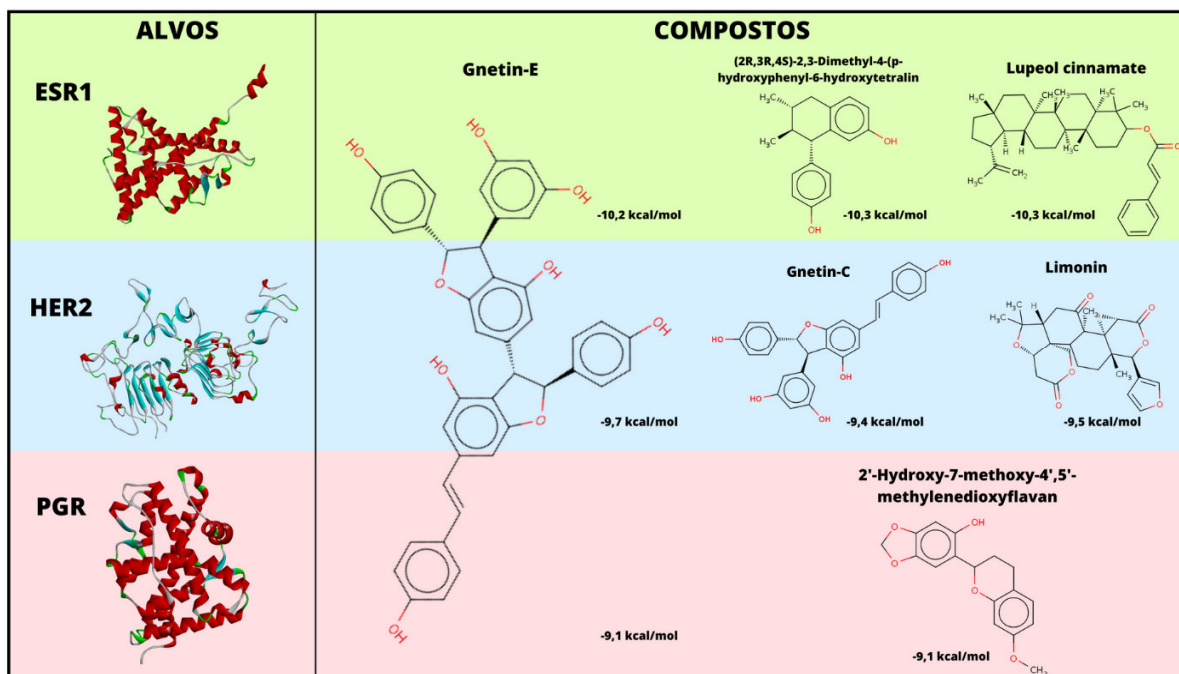


**Fonte:** Autores (2023).

A energia das interações apresentou média de  $-6,69 \pm 0,97$  kcal/mol com mediana de  $-6,7$  kcal/mol. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov mostrou que os valores de afinidade não apresentam distribuição normal para nenhum dos alvos analisados ( $p < 0,05$ ). O teste de homogeneidade de variâncias de Levene mostrou que os dados não apresentam variâncias homogêneas para nenhum dos alvos analisados ( $p < 0,05$ ). O teste ANOVA e a análise Post Hoc de Bonferroni mostraram que há diferença significativa entre os alvos quanto aos valores de energia de interação ( $p < 0,05$ ).

A partir desses dados, constata-se que o composto Gnetin-E (NuBBE\_1967), isolado das plantas *Gnetum schwackeanum* (Manaus-AM) e *Gnetum leybodii*; (Belém-PA), apresentou alta energia de interação com todas as proteínas selecionadas:  $-10,2$  kcal/mol com ESR1,  $-9,7$  kcal/mol com HER2 e  $-9,1$  kcal/mol com PGR. O composto Gnetin-C (NuBBE\_1966), também isolado do gênero *Gnetum* sp, apresentou alta energia de interação com a proteína HER-2 ( $-9,4$  kcal/mol). Estudos farmacológicos mostram que os estilbenos, classe química dos compostos produzidos pelo gênero *Gnetum* sp, possuem diversas atividades como efeitos anticancerígenos, antimicrobianos, antioxidantes, anti-inflamatórios, antidegenerativos, antidiabéticos, neuroprotetores, antienvhecimento e cardioprotetores (TEKA *et al.*, 2022).

**FIGURA 3.** Resultado dos compostos com melhor energia de interação para cada alvo.



**Fonte:** Autores (2023).

O composto (2R,3R,4S) - 2,3 - Dimethyl - 4 - (p - hydroxyphenyl) - 6 - hydroxytetralin (NuBBE\_1647), isolado da planta *Iryanthera grandis* (Itaituba-PA), e o composto lupeol cinnamate (NuBBE\_437), isolado da planta *Himatanthus sucuuba* (Santarém-PA), apresentaram alta energia de interação com ESR1 (ambos com -10,3 kcal/mol). O látex e folhas de *Himatanthus sucuuba* são utilizados como antitumoral, antifúngico, antianêmico, vermífugo e no tratamento de gastrites e artrites. Já a infusão feita a partir da casca do caule dessa planta tem sido usada para tratamento de tumores, furúnculos, edemas, artrites e ainda como vermífugo e laxativo (AMARAL *et al.*, 2007).

O composto Limonin (NuBBE\_1160), isolado da planta *Hortia oreadica* (Itacoatiara-AM) e *Euxylophora paraensis* (Marituba-PA), apresentou alta energia de interação com HER2 (-9,5 kcal/mol). A limonina tem um amplo espectro de efeitos farmacológicos, incluindo propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e analgésicas, antibacterianas e antivírus, antioxidantes e de proteção hepática. No entanto, a limonina também demonstrou causar hepatotoxicidade, toxicidade renal e danos genéticos. Além disso, a limonina também tem impactos complexos nas enzimas metabólicas hepáticas. *Hortia oreadica* é popularmente utilizada como antipirético, substituto da quina, como tônico e estomacal (FAN *et al.*, 2019; PORTELA *et al.*, 2020).

O composto 2' - Hydroxy - 7 - methoxy - 4',5' - methylenedioxyflavan (NuBBE\_1777), isolado da planta *Iryanthera juruensis* (Manaus-AM), que tem sido associada a tratamentos contra infecção fúngica, estomatite aftosa, sarna, feridas e alterações no estado do SNC, apresentou alta energia de interação com PGR (-9,1 kcal/mol) (MORAIS *et al.*, 2009).

Apesar do composto 1 - hydroxyrutaecarpine (NuBBE\_1067), isolado da planta *Spiranthera odoratissima*, ter apresentado boa energia de interação para o receptor de progesterona, não foi selecionado por causa de sua procedência (Cuiabá-MT), não estando mais dentro do bioma Amazônico.

A simulação de interação das proteínas ESR1 e PGR com seus alvos naturais (estrogênio para ESR1 e progesterona para PGR) revelou uma energia de interação menor que a observada entre essas proteínas e os alvos encontrados nessa pesquisa (-9,0 kcal/mol para ESR1 e -8,1 kcal/mol para PGR). Não foi possível simular a interação da proteína HER2 com seus alvos utilizando a ferramenta Vina Autodock.

A análise farmacocinética dos seis compostos baseou-se em parâmetros relacionados com Absorção (A), Distribuição (D), Metabolismo (M), Excreção (E) e Toxicidade (T) e revelou o seguinte:

- A. Todos os seis compostos possuem boa absorção tanto intestinal quanto cutânea.
- D. Os resultados da distribuição mostraram que nenhum dos compostos apresentaram boa distribuição no plasma sanguíneo, o que poderia comprometer a administração oral. Os dados referentes à permeabilidade ao Sistema Nervoso Central mostraram que somente os compostos Gnetin-C e Gnetin-E não apresentaram boa permeabilidade ao SNC, o que poderia ser confirmado com testes *in vitro* usando células do SNC.
- M. A análise do metabolismo revelou que os compostos poderiam interagir com a isoforma 3A4 do citocromo P450, responsável pelo metabolismo de muitos medicamentos.
- E. Os dados referentes à excreção mostraram que todos os compostos possuem baixa taxa de excreção pelos rins, o que poderia influenciar nas concentrações a serem administradas.
- T. Nenhum dos compostos apresentou hepatotoxicidade ou toxicidade cutânea elevadas.

### Questão problema

O câncer de mama possui 4 classificações: tumores luminais A e B, que se caracterizam pela superexpressão de receptores hormonais; o tumor HER-2 positivo que ocorre quando a proteína aparece em excesso no tumor; e o tumor HER-2 negativo, que não tem ambos receptores hormonais e nem a proteína. O câncer de mama HER2-positivo é uma forma da doença que surge devido à amplificação do gene HER2, resultando em um excesso de produção da proteína HER2 nas células cancerígenas. Isso ocorre independentemente da presença de receptores hormonais nas células. Os tratamentos para câncer de mama HER2-positivo incluem terapias endovenosas, a título de exemplo anticorpos monoclonais, como trastuzumabe e pertuzumabe, citando também o anticorpo conjugado trastuzumabe entansina (T-DM1) (CIRQUEIRA *et al.*, 2011).

O câncer de mama Luminal A é o tipo mais comum, tendo a maior incidência em mulheres jovens e sendo o tipo mais agressivo. O Luminal A é caracterizado por tumores que geralmente são positivos para receptores hormonais, ou seja, receptores de estrogênio e progesterona, e não apresentam expressão da proteína HER2 (HER2 negativo). Ademais, células cancerosas apresentam receptores hormonais, o que significa que essas células são sensíveis a esses hormônios femininos. Quando os

receptores são ativados por estrogênio ou progesterona, as células tumorais têm maior probabilidade de crescer e se multiplicar. Isso tem implicações importantes no tratamento, uma vez que terapias que bloqueiam ou reduzem a ação desses hormônios, como terapia hormonal, podem ser eficazes no Luminal A. Esses tumores tendem a crescer mais lentamente e são menos agressivos em comparação com outros subtipos, o que geralmente resulta em um prognóstico mais favorável. O tratamento principal para o câncer de mama Luminal A envolve terapia hormonal, como o tamoxifeno ou inibidores de aromatase, além de cirurgia e radioterapia, tornando o tratamento menos caro e invasivo, com uma taxa de recidiva mais baixa (ARNOLD *et al.*, 2022).

Por outro lado, o câncer de mama Luminal B também envolve receptores de estrogênio e/ou progesterona positivos, mas com uma característica adicional. As células desse subtipo também costumam apresentar um alto índice de proliferação, o que significa que elas se multiplicam mais rapidamente em comparação com o Luminal A, tornando-o mais agressivo. O tratamento para o Luminal B pode envolver uma combinação de terapia hormonal, quimioterapia e terapias direcionadas, dependendo das características específicas do tumor e da paciente (HARBECK *et al.*, 2014).

O câncer de mama triplo-negativo é caracterizado pela ausência de receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e do receptor HER2. O tratamento típico para esse subtipo envolve cirurgia, quimioterapia e radioterapia, e a pesquisa está em andamento para desenvolver terapias direcionadas específicas para esse tipo de câncer de mama (CIRQUEIRA *et al.*, 2011).

## **CONCLUSÕES**

Conseguimos desenvolver o algoritmo de automação para a análise de interação entre os compostos bioativos e as proteínas alvo. Além disso, identificamos 6 compostos bioativos produzidos a partir da biodiversidade amazônica com potencial terapêutico para o tratamento do câncer de mama.

Como perspectiva de continuidade pretendemos desenvolver uma Inteligência Artificial (IA), utilizando um algoritmo de machine learning, que seja capaz de automatizar o processo de identificação dos compostos considerados ideais para a aplicação fitoterápica. Outrossim, temos a intenção de testar as proteínas alvo com os ingredientes ativos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration). Ademais, queremos levantar recursos para prosseguir com os testes *in vitro* na Universidade Federal do Amazonas utilizando linhagens celulares derivadas de câncer de mama já comercializadas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos à Divisão de Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) pelo suporte tecnológico oferecido durante toda a pesquisa. Também expressamos gratidão ao Colégio Militar de Manaus (CMM) pela formação educacional sólida e pelo apoio financeiro e, particularmente, ao Núcleo de Apoio à Pesquisa (NAPCMM), pelo estímulo à busca pelo conhecimento de forma reflexiva e dialógica.

## REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA R.; MILAGRES C.; SANTANA S.; Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). **JBES**, 14(1):51-5, 2022.
- AMARAL, A. C. F.; FERREIRA, J. L. P.; PINHEIRO, M. L. B.; SILVA, J. D. A. Monograph of *Himatanthus sucubus*, a plant of Amazonian folk medicine. **Pharmacosy Reviews**, v. 1, n. 2, p. 305-313, 2007.
- ARNOLD, M.; MORGAN, E.; RUMGAY, H.; MAFRA, A.; SINGH, D.; et al.; Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. **The Breast**, v. 66, p. 15-23, 2022.
- BRASIL- Ministério da saúde; **Tratamento de câncer de mama, 2023**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-mama/tratamento#:~:text=Para%20o%20tratamento%20de%20c%C3%A2ncer,hormonioterapia%20e%20tratamento%20com%20anticorpos> . Acesso em: 21 set. 2023. Publicado em 19/10/2022.
- CASTELLANOS, J. R. G.; PRIETO, J. M.; HEINRICH, M.; Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*) - a global ethnopharmacological commodity? **Journal of ethnopharmacology**, v. 121, n. 1, p. 1-13, 2009.
- CHAVES, L. **Amazônia tem 10% da biodiversidade do planeta e é peça-chave para a garantia de metas da COP15**. Publicado em 15/12/2022. Disponível em: <https://infoamazonia.org>. Acesso em 22/09/2023.
- CIRQUEIRA, M. B.; MOREIRA, M. A. R.; SOARES, L. R.; FREITAS-JÚNIOR, R. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, n. 10, p. 500, 2011.
- EBERHARDT, J.; SANTOS-MARTINS, D.; TILACK, A.F.; FORLI S. AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and python bindings. **Journal of chemical information and modeling**, v. 61, n. 8, p. 3891-3898, 2021.
- FAN, S.; ZHANG, C.; LUO, T.; WANG, J.; TANG, Y.; CHEN, Z.; YU, L. Limonin: a review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics. **Molecules**, v. 24, n. 20, p. 3679, 2019.
- FEITOZA, L. Q.; TERRA, F.S.; GRASSELLI, C. S. M. Plantas Medicinais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 1, 2021.
- HARBECK, N.; SOTLAR, K.; WUERSTLEIN, R.; DOISNEAU-SIXOU, S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. **Cancer treatment reviews**, v. 40, n. 3, p. 434-444, 2014.

INCA- Instituto Nacional do Câncer; **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 21 set. 2023.

LAMARÃO, M. L. N.; FERREIRA, L. M. D. M. C.; GYLES, L.D.; MORAIS, L.R.B.; SILVA JÚNIOR, J.O.C.; COSTA, R.M.R; *Pentaclethra macroloba*: A Review of the Biological, Pharmacological, Phytochemical, **Cosmetic, Nutritional and Biofuel Potential of this Amazonian Plant**. *Plants*, v. 12, n. 6, p. 1330, 2023.

MAKLUF, A. S. D.; DIAS, R. C.; BARRA, A.A.; Avaliação da qualidade de vida em mulheres com câncer da mama. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 49-58, 2006.

MCKENNA, D. J.; Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. **Pharmacology & therapeutics**, v. 102, n. 2, p. 111-129, 2004.

MORAIS, S. K. R.; TEIXEIRA, A. F.; TORRES, Z. E. D. S.; NUNOMURA, S. M.; YAMASHIRO-KANASHIRO, E. H.; et al.; Biological activities of lignoids from Amazon Myristicaceae species: *Virola michelii*, *V. mollissima*, *V. pavonis* and *Iryanthera juruensis*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. 1110-1118, 2009.

PILON, A. C.; VALLI, M.; DAMETTO, A. C.; PINTO, M. E. F.; FREIRE, R. T.; et al.; NuBBEDB: an updated database to uncover chemical and biological information from **Brazilian biodiversity**. *Scientific Reports*, 7, 7215, 2017.

PIRES D. E.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. **Journal Med Chem**. 2015 May 14;58(9):4066-72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25860834; PMCID: PMC4434528.

PORTELA, R.C.; FIUZA, T. S.; PAULA, J.R.; BORGES, L. L.; Phytochemistry, Pharmacology and Botanical Aspects of *Hortia Species* in the Search for Molecules with Bioactive Potential - A Review. **Pharmacognosy Reviews**, v. 14, n. 28, 2020.

RSTUDIO TEAM (2020). RStudio: **Integrated Development for R**. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>

SEROISKA, M. A.; LENZI, L.; WIENS, A.; Custo da Doença em Pacientes com Carcinoma Mamário Tratados com Tamoxifeno. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 2, 2019.

SILVA, D. L.; DA SILVA, J. M.; DE PAIVA, M. J. M. Uso de plantas medicinais no tratamento do câncer de mama. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 109718-109725, 2021.

STUDIO, Discovery. **Discovery studio**. Accelrys [2.1], 2008.

TEKA, T.; ZHANG, L.; GE, X.; LI, Y.; HAN, L.; YAN, X. Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. **Phytochemistry**, v. 197, p. 113128, 2022.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of computational chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010.

UNIPROT; the universal protein knowledgebase in 2023. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D523-D531, 2023.

VAN ROSSUM, G.; DRAKE, F. L. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009.