



## DERIVADOS DA SHIKONINA COM POTENCIAL ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Alison Pontes da Silva<sup>1</sup>, Francisco Patricio de Andrade Júnior<sup>2</sup>, Bruna Braga Dantas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutico, Residente em Saúde Materno-Infantil, Hospital Universitário Ana Bezerra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Santa Cruz, RN, Brasil.

<sup>2</sup> Doutor em Farmacologia, Graduando em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

<sup>3</sup> Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

\*Email para correspondência: [alisonpds2@gmail.com](mailto:alisonpds2@gmail.com)

### Resumo

Objetiva-se realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o potencial anticâncer de derivados da shikonina. Realizou-se uma revisão integrativa de artigos publicados no PubMed, BVS, *Science Direct* e SciELO entre os anos de 2017 a 2021. Das 328 publicações encontradas, 12 foram incluídas na pesquisa após o processo de busca. Em comparação à shikonina, grande parte dos seus derivados mostrou melhor atividade antiproliferativa contra linhagens celulares cancerígenas, além de serem menos tóxicas para células não cancerígenas, representando assim maior seletividade. Em adição a isso, outros experimentos *in vitro* mostraram que todos os derivados da shikonina atuam por um ou mais dos seguintes mecanismos: indução de apoptose, alteração do potencial de membrana mitocondrial, interrupção do ciclo celular na fase G1 ou G2/M, inibição da polimerização da tubulina e da migração celular. Com relação aos resultados *in vivo*, os estudos revelaram que os compostos testados tiveram efeito promissor na redução de tumores, bem como não alteraram parâmetros físicos e bioquímicos nos modelos animais estudados. Com base nessas informações, depreende-se que os compostos derivados da shikonina possuem potencial atividade anticâncer promissora e podem ser alvo de pesquisas visando o desenvolvimento de novos fármacos.

**Palavras-chave:** antineoplásicos, derivados da shikonina, mecanismo de ação, naftoquinona.

### Abstract

The objective is to conduct an integrative literature review on the anticancer potential of shikonin derivatives. An integrative review was carried out using articles published in PubMed, BVS, *Science Direct*, and SciELO between 2017 and

2021. Out of 328 publications initially identified, 12 were included in the study after the screening process. Compared to shikonin, most of its derivatives demonstrated superior antiproliferative activity against cancer cell lines and showed reduced toxicity to non-cancerous cells, indicating higher selectivity. Additionally, *in vitro* experiments revealed that all shikonin derivatives act through one or more of the following mechanisms: induction of apoptosis, alteration of mitochondrial membrane potential, cell cycle arrest at G1 or G2/M phases, inhibition of tubulin polymerization, and suppression of cell migration. Regarding *in vivo* results, the studies indicated that the tested compounds had promising effects in tumor reduction and did not alter physical or biochemical parameters in the animal models studied. Based on this information, it can be inferred that shikonin derivatives exhibit promising anticancer potential and could serve as targets for further research in the development of new drugs.

**Keywords:** antineoplastic agents, shikonin derivatives, mechanism of action, naphthoquinone.

## 1 Introdução

Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças que possuem como característica central o crescimento desordenado de células, resultante de alterações em proto-oncogenes, genes supressores de tumor e/ou genes de reparo de DNA (KONTOMANOLIS et al., 2020). O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, além de ser a enfermidade com maior impacto negativo em termos de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY – do inglês *Disability Adjusted Life Years*), o que reflete na qualidade de vida dos indivíduos e nos gastos em saúde pública em todo o planeta (MATTIUZZI; LIPPI, 2019).

A fim de tratar esta enfermidade, pode ser utilizada cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia alvo, entre outras estratégias (WANG; LEI; HAN, 2018). Haja vista as dificuldades inerentes a cada método, investigar novas opções terapêuticas é uma meta para o desenvolvimento da humanidade e, no contexto da quimioterapia, os esforços ganham mais importância considerando a demasiada toxicidade e o desenvolvimento de resistência aos fármacos disponíveis (MANSOORI et al., 2017).

Nesse contexto, os produtos naturais permanecem sendo uma ampla fonte de pesquisa de novos fármacos, podendo estes ser isolados de plantas, micro-organismos e organismos marinhos, por exemplo (TAYLOR; JABBARZADEH, 2017). Em meio a isso, é possível pontuar o potencial biológico das naftoquinonas. Estas são compostas e possuem em sua estrutura uma quinona e um anel naftaleno, podendo ser classificadas, a depender da posição das carbonilas, como 1,2-naftoquinonas e 1,4-naftoquinonas. Dentre as naftoquinonas, pode-se destacar

lawsona, plumbagina, lapachol, juglona e shikonina com diversas propriedades biológicas (PEREYRA et al., 2019).

Dentre estas, a shikonina, que pode ser encontrada em raízes de *Lithospermum erythrorhizon*, conhecida popularmente na China como “Zicao”, tem se destacado devido ao seu potencial anticâncer. No entanto, uma questão a ser considerada é sua possível toxicidade, demonstrada em células não cancerígenas, a qual, embora necessite de estudos *in vivo* que empreguem diferentes vias de administração, pode representar um aspecto a ser aperfeiçoado visando o desenvolvimento de um novo fármaco antineoplásico. Em adição a isso, a baixa hidrossolubilidade da shikonina também é um fator que pode ser aprimorado, a fim de melhorar aspectos como absorção, distribuição, potência e eliminação (GUO et al., 2019; WANG et al., 2019; FIGAT et al., 2021; ANDÚJAR et al., 2013; LI, 2019).

Por essa razão, o desenvolvimento de novos compostos com estrutura química baseada na shikonina pode ser uma estratégia a fim de amenizar possíveis efeitos tóxicos e aprimorar a atividade anticâncer. Assim sendo, o objetivo deste trabalho é recuperar informações na literatura acerca do potencial dos derivados da shikonina no tratamento do câncer.

## **2 Metodologia**

### **2.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, a qual é uma ferramenta de grande importância para pesquisas na área de saúde, pois possibilita a síntese do conhecimento sobre determinada temática, bem como a expansão do campo de pesquisa ao gerar novos pontos a serem investigados, assegurando assim a prática baseada em evidências (SOARES et al., 2014; ANDRADE JÚNIOR et al., 2021).

Com base nisso, foi utilizada a seguinte pergunta norteadora: compostos derivados da shikonina possuem potencial atividade anticâncer?

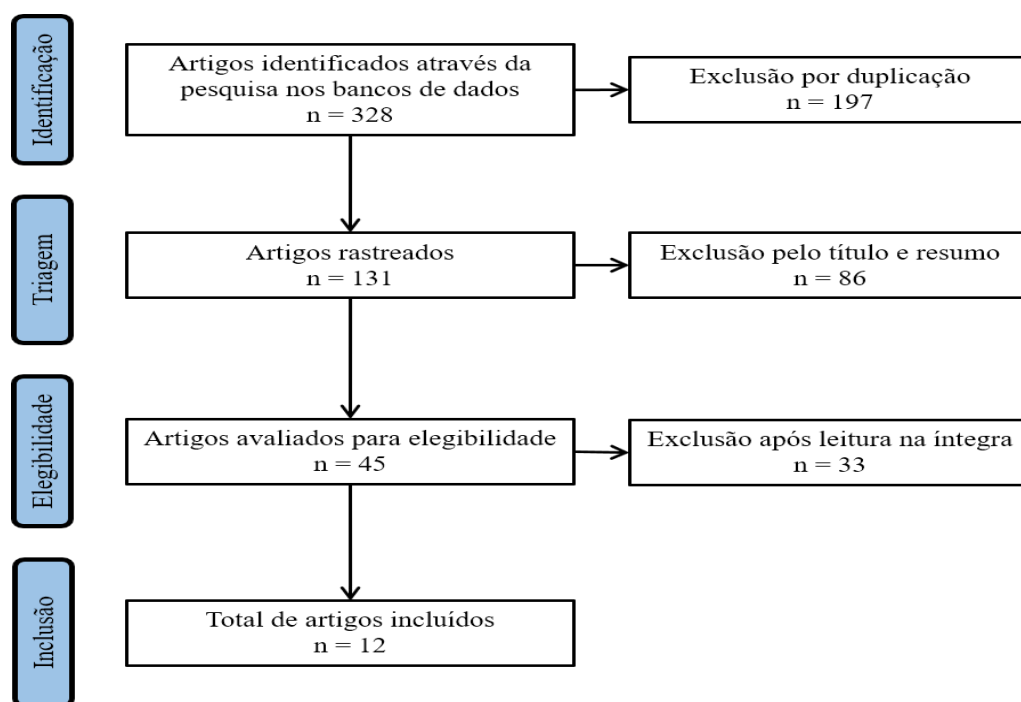
## 2.2 Fontes de dados

Foram recuperados artigos no PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Science Direct* e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

## 2.3 Estratégias de busca

A busca dos artigos foi realizada entre os dias 03 de março a 28 de abril de 2022. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Agente antineoplásico”, “Agente anticâncer” e “Agente antitumoral”, combinado com os termos “Shikonina” e “Derivados da shikonina” utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” da seguinte maneira: ((Agente antineoplásico) OR (Agente anticâncer) OR (Agente antitumoral)) AND ((Shikonina) OR (Derivados da shikonina)), ((*Antineoplastic agents*) OR (*Anticancer agents*) OR (*Antitumor agents*)) AND ((*Shikonin*) OR (*Shikonin derivatives*)), ((*Agente antineoplásico*) OR (*Agente anticancerígeno*) OR (*Agente antitumoral*)) AND ((*Shikonina*) OR (*Derivados de shikonina*)).

A partir dos descritores e termos utilizados, foram recuperadas 328 publicações, das quais 45 foram avaliadas pelo texto completo, restando 12 artigos para serem incluídos nesta revisão (Figura 1).



**Figura 1 – Fluxograma para a seleção dos artigos**

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

## 2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Incluídos artigos presentes nas fontes de dados supracitadas que tenham sido publicados em português, inglês ou espanhol entre os anos de 2017 a 2021. A escolha deste período se deu em virtude da necessidade de otimizar o processo de busca e de, concomitantemente, compilar as evidências mais atuais acerca da temática. Adicionalmente, os estudos deveriam ter natureza experimental, a fim de investigar possível atividade anticâncer de derivados da shikonina.

É importante ressaltar que artigos de revisão, capítulos de livros, editoriais, resumos, dissertações e teses, bem como artigos que abordavam a atividade anticâncer da shikonina isoladamente foram excluídos na presente pesquisa.

## 3 Resultados e Discussão

As informações coletadas dos artigos incluídos na revisão podem ser observadas no Quadro 1.

É possível observar que a maior parte dos artigos incluídos se trata de estudos *in vitro*. Além disso, nota-se que os estudos fizeram triagem de compostos com potencial anticâncer utilizando diferentes ensaios de viabilidade celular, dentre os quais o ensaio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazólio) foi empregado em 10 dos 12 estudos selecionados.

Basicamente, este ensaio consiste na conversão do MTT em formazan, um composto que absorve energia luminosa no comprimento de onda de 540 nm, sendo a sua absorbância diretamente proporcional ao número de células viáveis. Devido sua simplicidade e eficácia, o ensaio MTT tem sido bastante utilizado para avaliar atividade anticancerígena de compostos (BAHUGUNA et al., 2017).

Nesta etapa de triagem, foram sintetizados e testados 195 compostos nos estudos selecionados, dos quais 13 obtiveram os melhores resultados e foram escolhidos para elucidação de possíveis mecanismos de ação. O fato de menos de 10% dos compostos terem sido selecionados exemplifica como o processo de desenvolvimento de novos fármacos envolve um grande gargalo que representa elevação dos custos (HARRER et al., 2019).

Ademais, na triagem o parâmetro a ser avaliado é a citotoxicidade dos compostos tanto contra linhagens cancerígenas ( $CI_{50}$ ), quanto contra linhagens não cancerígenas ( $CC_{50}$  – concentração citotóxica para 50% das células não cancerígenas). Com base nisso, o Quadro 2 mostra os valores de  $CI_{50}$  e  $CC_{50}$  dos

compostos selecionados pelos estudos como os mais promissores, bem como da própria shikonina.

**Quadro 1: Triagem dos derivados da shikonina com potencial anticâncer.**

<b>Autor e ano</b>	<b>Periódico</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Total de compostos</b>	<b>Ensaio de viabilidade celular</b>	<b>Composto(s) promissor(es)</b>
Ma et al., 2021	Bioorganic Chemistry	<i>In vitro</i>	16	CCK-8 <sup>(1)</sup>	M9
Li et al., 2019	Chemical and Pharmaceutical Bulletin	<i>In vitro</i>	02	MTT <sup>(2)</sup>	Composto 2
Sun et al., 2019	Bioorganic & Medicinal Chemistry	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	15	MTT	PMMB-317
Todorovic et al., 2021	Nutrients	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	05	MTT	IBS e MBS
Huang et al., 2018	European Journal of Medicinal Chemistry	<i>In vitro</i>	45	MTT	9m
Qiu et al., 2017a	Scientific Reports	<i>In vitro</i>	16	MTT	PMM-172
Kretschmer et al., 2021	International Journal of Molecular Sciences	<i>In vitro</i>	31	XTT <sup>(3)</sup>	Composto 5
Shao et al., 2020	European Journal of Medicinal Chemistry	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	17	MTT	6c
Lin et al., 2018	European Journal of Medicinal Chemistry	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	18	MTT	1c
Qiu et al., 2017b	Biochemical Pharmacology	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	18	MTT	PMMB-187
Qiu et al., 2017c	ChemMedChem	<i>In vitro</i>	18	MTT	PMMB-259
Han et al., 2018	Biomedicine & Pharmacotherapy	<i>In vitro</i>	12	MTT	PMMB232

<sup>(1)</sup>Contagem de Células Kit-8; <sup>(2)</sup>Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazólio; <sup>(3)</sup>3-bis-(2-metóxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazólio-5-carboxanilida

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

**Quadro 2: Valores de  $CI_{50}$  e  $CC_{50}$  dos derivados da shikonina mais promissores e da shikonina.**

Nome do composto	Linhagem cancerígena	Linhagem não cancerígena	Derivados da shikonina		Shikonina		Autor e ano
			$CI_{50}^{(1)} \pm DP^{(2)}$ ( $\mu M$ )	$CC_{50}^{(3)} \pm DP$ ( $\mu M$ )	$CI_{50} \pm DP$ ( $\mu M$ )	$CC_{50} \pm DP$ ( $\mu M$ )	
<b>M9</b>	Câncer de mama (MDA-MB-231)	Célula epitelial de mama humana (MCF-10A)	4,52 $\pm$ 0,28	> 100	7,62 $\pm$ 0,26	20,94 $\pm$ 1,1	Ma et al., 2021
<b>Composto 2</b>	Câncer gástrico (SGC-7901)	ND <sup>(4)</sup>	36,10 $\pm$ 0,87	ND	1,38 $\pm$ 0,04	ND	Li et al., 2019
<b>PMMB-317</b>	Adenocarcinoma pulmonar (A549)	Célula hepática humana normal (L02)	4,37 $\pm$ 0,46	89,2	6,13 $\pm$ 1,68	12,2	Sun et al., 2019
<b>IBS e MBS<sup>(5)</sup></b>	Leucemia linfóide crônica murina (BCL1)	ND	0,86 $\pm$ 0,16 e 1,07 $\pm$ 0,19	ND	ND	ND	Todorovic et al., 2021
<b>9m</b>	Câncer de cólon (HCT-15)	Fibroblasto da pele humana (HSF)	0,27 $\pm$ 0,02	> 50	0,86 $\pm$ 0,12	1,25 $\pm$ 0,12	Huang et al., 2018
<b>PMM-172</b>	Câncer de mama (MDA-MB-231)	Células epitelial de mama humana (MCF-10A)	1,98 $\pm$ 0,49	95,4 $\pm$ 0,62	2,88 $\pm$ 0,25	23,5 $\pm$ 1,01	Qiu et al., 2017a
<b>Composto 5</b>	Melanoma (WM9)	Célula epitelial humana (HEK-293)	1,5 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,2	ND	ND	Kretschmer et al., 2021
<b>6c</b>	Câncer de cólon (HT29)	Célula hepática humana (L02)	0,18 $\pm$ 0,04	154,76 $\pm$ 9,98	2,80 $\pm$ 0,26	11,77 $\pm$ 0,14	Shao et al., 2020
<b>1c</b>	Câncer cervical (HeLa)	Célula renal embrionária humana (293 T)	3,14 $\pm$ 0,58	88,83 $\pm$ 3,37	6,86 $\pm$ 1,22	62,76 $\pm$ 2,21	Lin et al., 2018
<b>PMMB-</b>	Câncer de	Célula	1,81	86,9 $\pm$	2,88	23,5	Qiu et al.,

<b>187</b>	mama (MDA-MB-231)	epitelial de mama humana (MCF-10A)	$\pm$ 0,32	5,15	$\pm$ 0,25	$\pm$ 3,01	2017b
<b>PMMB-259</b>	Câncer de mama (MCF-7)	Célula renal embrionária humana (293 T)	2,36 $\pm$ 0,32	>100	7,61 $\pm$ 0,16	9,27 $\pm$ 0,01	Qiu et al., 2017c
<b>PMMB232</b>	Câncer cervical (HeLa)	Célula hepática humana (L02)	3,25 $\pm$ 0,35	35,04 $\pm$ 2,80	6,50 $\pm$ 1,89	6,22 $\pm$ 1,31	Han et al., 2018

<sup>(1)</sup>Concentração inibitória de 50% do efeito máximo; <sup>(2)</sup>Desvio padrão; <sup>(3)</sup>Concentração citotóxica para 50% das células não cancerígenas; <sup>(4)</sup>Não Determinado; <sup>(5)</sup>Cl<sub>50</sub> expressa em µg/ml

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Ao analisar os dados oriundos dos estudos selecionados, nota-se que todos os compostos tiveram valores menores de Cl<sub>50</sub> e valores maiores de CC<sub>50</sub> do que a shikonina, sendo o composto 2 a única exceção. Em outras palavras, os derivados mostraram maior citotoxicidade contra células cancerígenas, assim como foram menos citotóxicos contra linhagens não cancerígenas em comparação com a própria shikonina. Tais resultados indicam que os referidos derivados da shikonina mostraram maior seletividade do que seu composto-base. Além disso, alguns dos derivados apresentaram atividade citotóxica contra linhagens cancerígenas na ordem de nanomolar, a exemplo dos compostos 9m e 6c.

A seletividade é um parâmetro relevante no desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos. Isso porque quanto mais seletivo for o composto, melhor será o seu perfil de segurança, contribuindo assim para uma maior adesão ao tratamento e, conseqüentemente, aumentando a probabilidade de sua eficácia (GAVAMUKULYA et al., 2021).

Considerando o índice de seletividade (IS), que corresponde à razão entre os valores de CC<sub>50</sub> e Cl<sub>50</sub> de um determinado composto, verifica-se que os derivados possuem valores de IS que variaram de 2,3 (composto 5) a 859,8 (composto 6c). A shikonina, por sua vez, deteve valores de IS que variaram de 0,96 a 9,15. Logo, a ótima seletividade de 6c indica que tal composto pode ser ainda mais promissor em comparação à shikonina e aos demais derivados.



É importante pontuar que alguns dos estudos utilizaram outros compostos como controle positivo, tais como doxorubicina, 5-fluorouracila, colchicina, entre outros (SHAO et al., 2020; HUANG et al., 2018; LIN et al., 2018). O fato de apenas a shikonina ter sido destacada no Quadro 1 justifica-se devido à necessidade de simplificar as informações, bem como a vantagem de padronizar a exposição dos resultados ao utilizar o mesmo controle.

O Quadro 3 apresenta os principais resultados *in vitro* para os compostos derivados da shikonina que tiveram o seu mecanismo de ação investigado.

**Quadro 3: Principais resultados *in vitro* para os compostos promissores.**

<b>Composto(s) promissor(es)</b>	<b>Principais resultados <i>in vitro</i></b>	<b>Autor e ano</b>
<b>M9</b>	Indução de apoptose de forma dose-dependente; indução de parada do ciclo celular na fase G2/M; inibição de migração de células MDA-MB-231 regulando a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina; infrarregulação da expressão de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), proteína quinase B (Akt), p-Akt e proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR); inibição da formação de clones	Ma et al., 2021
<b>Composto 2</b>	Não Determinado	Li et al., 2019
<b>PMM B-317</b>	Atividade inibidora do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) superior à shikonina e semelhante ao afatinibe; indução de apoptose de forma dose-dependente; indução de parada do ciclo celular na fase G2/M; inibição da polimerização dos microtúbulos; inibição da migração celular pela via Wnt/ $\beta$ -catenina; redução dose-dependente da fosforilação de EGFR, ERK e Akt	Sun et al., 2019
<b>IBS e MBS</b>	Indução de apoptose de forma dose-dependente; atividade anti-proliferativa contra células BCL1; inibição da expressão de genes regulados por transdutor de sinalização e ativador de transcrição 3 (STAT3) e pSTAT3	Todorovic et al., 2021
<b>9m</b>	Indução da parada do ciclo celular na fase G1; células tratadas mostraram características típicas de apoptose, como fragmentação nuclear e condensação da cromatina	Huang et al., 2018

<b>PMM-172</b>	Redução da atividade da luciferase STAT3 de maneira dose-dependente; indução de apoptose de maneiras dependentes de dose e tempo; redução do potencial transmembranar mitocondrial e redução da ativação constitutiva e induzível de STAT3; supressão da localização nuclear de STAT3, com uma ligeira vantagem sobre Stattic; ausência de supressão da ativação de STAT3 e da viabilidade em células não cancerígenas; inibição da expressão de genes alvo a jusante de STAT3	Qiu et al., 2017a
<b>Composto 5</b>	Indução de apoptose possivelmente por ativação de caspases; possível indução de necrose e/ou necroptose; alterações no ciclo celular apenas em altas concentrações	Kretschmer et al., 2021
<b>6c</b>	Inibição da formação de colônias de uma forma dependente da dose; inibição da polimerização da tubulina e possível competição com o sítio de ligação da colchicina; interrupção do ciclo celular em G2/M; aumento da expressão de P21 e Ciclina B1 e diminuição da expressão de Cdc2, p-CDC2 e p-Cdc25c; indução de apoptose e despolarização mitocondrial e colapso dos microtúbulos; inibição da formação de tubos e migração celular	Shao et al., 2020
<b>1c</b>	Indução de parada do ciclo celular na fase G2/M através de inibição da polimerização da tubulina; possível inibição de piruvato desidrogenase quinase 1 (PDK1) e ativação de piruvato desidrogenase (PDH), forçando as células HeLa a processar mais metabolismo aeróbico; perda de potencial mitocondrial; indução de apoptose	Lin et al., 2018
<b>PMMB-187</b>	Indução de apoptose de modo tempo e dose-dependente; redução do potencial de membrana mitocondrial; produção de espécies reativas de oxigênio; inibição da ativação constitutiva e induzível de STAT3; supressão da localização nuclear de STAT3 e a atividade do repórter STAT3-luciferase; ausência de supressão da atividade de STAT3 e da viabilidade em células não cancerígenas; inibição da infrarregulação de genes alvo STAT3	Qiu et al., 2017b
<b>PMMB-259</b>	Potente inibição da polimerização de tubulina; indução de apoptose de maneira dependente da dose e do tempo; redução do potencial de membrana mitocondrial; indução de parada do	Qiu et al., 2017c

	ciclo celular na fase G2/M; diminuição significativa da densidade dos microtúbulos e perturbação da organização radial dos mesmos	
<b>PMMB232</b>	Indução de apoptose; efeito no potencial de membrana mitocondrial melhor que a shikonina; indução de estresse oxidativo e da capacidade de adesão; inibição da expressão de fator 1-alfa induzível por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ) e suprarregulação da expressão de E-caderina; aumento da expressão de PDH-E1 $\alpha$ ; diminuição da expressão de PDK1 e p-PDH-E1 $\alpha$ ; aumento da expressão de PARP clivado e sem mudanças evidentes nos níveis de PARP	Han et al., 2018

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

De modo geral, observa-se que todos os derivados da shikonina atuam por um ou mais dos seguintes mecanismos: indução de apoptose, alteração do potencial de membrana mitocondrial, interrupção do ciclo celular na fase G1 ou G2/M, inibição da polimerização da tubulina e da migração celular (MA et al., 2021; LI et al., 2019; SUN et al., 2019; TODOROVIC et al., 2021; HUANG et al., 2018; QIU et al., 2017a; KRETSCHMER et al., 2021; SHAO et al., 2020; LIN et al., 2018; QIU et al., 2017b; QIU et al. 2017c; HAN et al., 2018).

Estudos anteriores evidenciaram uma ampla gama de mecanismos que explicam a atividade anticâncer da shikonina, tais como inibição da proliferação celular, indução de apoptose, inibição da migração e invasão e indução de autofagia e necroptose (ANDÚJAR et al., 2013; GUO et al., 2019; WANG et al., 2019). Logo, evidencia-se que os compostos derivados da shikonina investigados nos estudos selecionados atuam, em geral, por mecanismos semelhantes ao seu composto-base. Considerando que a maior parte dos derivados mostrou maior seletividade, é possível sugerir que os mesmos podem ser ainda mais promissores do que a própria shikonina como potenciais agentes anticâncer.

Com relação aos resultados *in vivo*, Sun et al. (2019) avaliaram o composto PMMB-317 em camundongos nude, nos quais foram inoculadas células de adenocarcinoma pulmonar (A549). Na dose de 4 mg/kg, o composto mostrou uma capacidade de redução tumoral similar ao afatinibe e melhor do

que a shikonina, além de que PMMB-317 não teve efeito significativo na massa corporal dos camundongos.

Todorovic et al. (2021) avaliaram os compostos IBS e MBS em camundongos BALB/c que receberam injeções de células BCL1. Os dois compostos em doses de 2 mg/kg e 4 mg/kg reduziram de forma significativa a porcentagem de células com característica de leucemia linfóide crônica no sangue periférico e baço de camundongos. Além disso, os dois compostos não alteraram de forma significativa os níveis séricos de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), ureia e creatinina.

Shao et al. (2020) avaliaram parâmetros farmacocinéticos do composto 6c. Para isso, foram injetados em ratos *Sprague-Dawley* (SD) em uma concentração de 1,5 mg/kg. Os resultados indicaram que o composto é relativamente estável.

Lin et al. (2018) avaliaram a atividade antitumoral de 1c em camundongos nude em que foram injetadas células de câncer cervical (HeLa). O composto mostrou efeito similar à shikonina na redução tumoral, mas, diferentemente desta, não alterou significativamente a massa corporal dos camundongos.

Qiu et al. (2017b) avaliaram a atividade antitumoral de PMMB-187 em camundongos em que foram inoculadas células de câncer de mama (MDA-MB-231). O composto reduziu significativamente o crescimento tumoral e não causou alterações na massa corporal. Além disso, as análises moleculares dos tecidos tumorais mostraram que o efeito apoptótico do composto exerce influência no efeito antitumoral *in vivo*.

De modo geral, os resultados dos estudos *in vivo* evidenciaram que os derivados da shikonina testados possuem atividade antitumoral promissora, além de que não demonstraram alterações aparentes em parâmetros físicos e metabólicos nos modelos animais utilizados. Em outras palavras, os compostos se mostraram eficazes e seguros nos modelos experimentais avaliados.

#### 4 Considerações finais

Com base nos ensaios de viabilidade celular realizados em cada um dos artigos, foram evidenciados alguns compostos com efeito citotóxico contra linhagens cancerígenas superior à própria shikonina, bem como menor citotoxicidade contra células não cancerígenas, o que significa uma maior seletividade por parte dos derivados da shikonina.

Ao explorar melhor os possíveis mecanismos de ação dos derivados, mostrou-se que podem induzir apoptose, alterar o potencial de membrana mitocondrial, interromper o ciclo celular na fase G1 ou G2/M e/ou inibir a polimerização da tubulina e a migração celular. Em adição a isso, os estudos *in vivo* mostraram que alguns dos compostos reduziram significativamente o crescimento tumoral, sem alterar parâmetros físicos e bioquímicos.

A partir das informações recuperadas dos estudos analisados, é possível verificar evidências *in vitro* e *in vivo* de que os compostos derivados da shikonina possuem potencial anticâncer e podem ser candidatos a fármacos, sendo necessário, porém, que sejam realizados estudos clínicos a fim de avaliar a segurança e a eficácia em seres humanos.

#### 5 Referências

- ANDRADE JÚNIOR, F. P. et al. Sobrevivendo na ciência em tempos de pandemia: como lidar? **HOLOS**, v. 4, p. e11599, 2021.
- ANDÚJAR, I. et al. Pharmacological properties of shikonin—a review of literature since 2002. **Planta Medica**, v. 79, n. 18, p. 1685-1697, 2013.
- BAHUGUNA, A. et al. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 12, n. 2, p. 115-118, 2017.
- FIGAT, R. et al. Cytotoxicity and antigenotoxicity evaluation of acetylshikonin and shikonin. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 2, p. 140-147, 2021.
- GAVAMUKULYA, Y. et al. *Annona muricata* silver nanoparticles exhibit strong anticancer activities against cervical and prostate adenocarcinomas through regulation of CASP9 and the CXCL1/CXCR2 genes axis. **Tumor Biology**, v. 43, n. 1, p. 37-55, 2021.
- GUO, C. et al. Pharmacological properties and derivatives of shikonin – A review in recent years. **Pharmacological Research**, v. 149, p. 104463, 2019.
- HAN, H.-W. et al. The evaluation of potent antitumor activities of shikonin coumarin-carboxylic acid, PMMB232 through HIF-1 $\alpha$ -mediated apoptosis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 656-666, 2018.

HARRER, S. et al. Artificial intelligence for clinical trial design. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 40, n. 8, p. 577-591, 2019.

HUANG, G. et al. Synthesis and biological evaluation of sulfur-containing shikonin oxime derivatives as potential antineoplastic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 166-181, 2018.

KONTOMANOLIS, E. N. et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. **Anticancer Research**, v. 40, n. 11, p. 6009-6015, 2020.

KRETSCHMER, N. et al. Synthesis and Pharmacological In Vitro Investigations of Novel Shikonin Derivatives with a Special Focus on Cyclopropane Bearing Derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2774, 2021.

LI, B. et al. Biosynthesis of novel shikonin glucosides by enzymatic glycosylation. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 67, n. 10, p. 1072-1075, 2019.

LIN, H-Y. et al. Design and characterization of  $\alpha$ -lipoic acyl shikonin ester twin drugs as tubulin and PDK1 dual inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 144, p. 137-150, 2018.

MA, Y et al. Design, synthesis and biological evaluation of anilide (dicarboxylic acid) shikonin esters as antitumor agents through targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Bioorganic Chemistry**, v. 111, p. 104872, 2021.

MANSOORI, B. et al. The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, n. 3, p. 339-348, 2017.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Current cancer epidemiology. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 9, n. 4, p. 217-222, 2019.

PEREYRA, C. E. et al. The diverse mechanisms and anticancer potential of naphthoquinones. **Cancer Cell International**, v. 19, n. 1, p. 1-20, 2019.

QIU, H-Y et al. Identification of new shikonin derivatives as antitumor agents targeting STAT3 SH2 domain. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017a.

QIU, H-Y. et al. Identification of new shikonin derivatives as STAT3 inhibitors. **Biochemical Pharmacology**, v. 146, p. 74-86, 2017b.

QIU, H-Y. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone-containing shikonin derivatives as inhibitors of tubulin polymerization. **ChemMedChem**, v. 12, n. 5, p. 399-406, 2017c.

SHAO, Y-Y. et al. Synthesis and biological evaluation of novel shikonin-benzo [b] furan derivatives as tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 190, p. 112105, 2020.

SOARES, C. B. et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, p. 335-345, 2014.

SUN, W-X et al. Design, synthesis and biological evaluation of benzoylacrylic acid shikonin ester derivatives as irreversible dual inhibitors of tubulin and EGFR. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 23, p. 115153, 2019.

TAYLOR, W. F.; JABBARZADEH, E. The use of natural products to target cancer stem cells. **American Journal of Cancer Research**, v. 7, n. 7, p. 1588-1605, 2017.

TODOROVIC, Z. et al. Shikonin derivatives from *Onsoma visianii* decrease expression of phosphorylated STAT3 in leukemia cells and exert antitumor activity. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1147, 2021.

WANG, F. et al. Synthesis, biological function and evaluation of Shikonin in cancer therapy. **Fitoterapia**, v. 134, p. 329-339, 2019.

WANG, J. J.; LEI, K. F.; HAN, F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, p. 3855-3864, 2018.