



## **Compostos bioativos da microalga *Dunaliella* sp. com atividade anticâncer: uma revisão sistemática**

Yanara Alessandra Santana Moura<sup>1</sup>, José Noé da Silva Júnior<sup>2</sup>, Vivianne Lays Ribeiro Cavalcanti<sup>3</sup>, Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa<sup>4</sup>, Ana Lúcia Figueiredo Porto<sup>5</sup>, Raquel Pedrosa Bezerra<sup>6\*</sup>

### **Resumo**

A busca de agentes eficazes e seguros para a terapia do câncer tem crescido nos últimos anos. Estudos sugerem efeitos antitumorais de microalgas *Dunaliella* sp. na carcinogênese. O objetivo deste estudo foi avaliar as evidências científicas dos efeitos de *Dunaliella* sp., bem como os compostos bioativos extraídos de sua biomassa na prevenção e tratamento do câncer. Os estudos publicados entre 2009 e 2019 usando os bancos de dados PubMed, Google Scholar, Periódicos Capes e Science Direct foram revisados com base nas diretrizes de revisão sistemática. De um total de 39.233 artigos obtidos na pesquisa inicial no banco de dados, foram elegíveis 18 publicações, incluindo 14 *in vitro*, 2 *in silico* e 2 estudos experimentais em camundongos. Estudos *in vitro* em várias linhagens celulares e estudos experimentais mostraram efeitos benéficos de *Dunaliella* sp. na prevenção e tratamento do câncer. *Dunaliella salina* e tumores mamários foram os mais estudados. Os resultados desta revisão sistemática sugerem que *Dunaliella* sp. pode estar associado à prevenção do câncer e aos efeitos benéficos no tratamento do câncer, devido a substâncias bioativas como peptídeos, ácidos graxos e carotenóides, principalmente o  $\beta$ -caroteno.

**Palavras-Chave:** antitumoral, biotecnologia, microrganismo, medicamentos

**Bioactives compounds from microalgae *Dunaliella* sp. with anticancer activity: a systematic review.** Search for finding new anticancer agents with better efficacy and lesser side effects has increased intensively in recent years. Studies suggest that compounds of *Dunaliella* sp. has anticancer effect. The aim of study was to evaluate the scientific evidence of effects of *Dunaliella* sp. biomass and their bioactive compounds on prevention and treatment of cancer. A literature search was conducted in PubMed, Google Scholar, CAPES Journals and Science Direct from 2009 up to 2019. The initial electronic search provided 39,233 articles. Following the screening and

<sup>1</sup> Bióloga, UFRPE, Recife, PE, [yanara.moura@gmail.com](mailto:yanara.moura@gmail.com)

<sup>2</sup> Doutorando Biologia Aplicada à Saúde UFPE, Recife, PE, [silvajosejunior94@gmail.com](mailto:silvajosejunior94@gmail.com)

<sup>3</sup> Doutoranda Biociência Animal DMFA-UFRPE, Recife, PE, [yvianecavalcanti@outlook.com](mailto:yvianecavalcanti@outlook.com)

<sup>4</sup> Professor Adjunto ICB – UPE, Recife, PE, [romero\\_brandao@yahoo.com.br](mailto:romero_brandao@yahoo.com.br)

<sup>5</sup> Professora Titular DMFA– UFRPE, Recife, PE, [analuporto@yahoo.com.br](mailto:analuporto@yahoo.com.br)

<sup>6</sup> Professora Adjunta DMFA – UFRPE, Recife, PE, [rpbzerra@gmail.com](mailto:rpbzerra@gmail.com) \*Correspondencia



elimination of ineligible publications, 18 were eligible for the final review, including 14 *in vitro*, 2 *in silico* and 2 *in vivo* using in mice. *In vitro* studies in several tumor cell lines and *in vivo* studies showed beneficial effects of *Dunaliella* sp. in cancer prevention and treatment. *Dunaliella salina* and breast tumors were the most studied. The results of systematic review suggest that *Dunaliella* sp. may be associated with cancer prevention and beneficial effects in cancer treatment, due to bioactive substances as peptides, fatty acids and carotenoids, mainly  $\beta$ -carotene.

**Keywords:** antitumor, biotechnology, microorganism, drugs

## 1. Introdução

O câncer surge da transformação de células normais em células tumorais e é um termo genérico para definir um conjunto de mais de 100 doenças que são conhecidas por promover um crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Estas células tendem a se dividir muito rápido e ser muito agressivas, o que pode levar a formação de tumores que se espalham facilmente para o restante do corpo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019). Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (2018), o câncer é a segunda principal causa de morte em todo o mundo sendo responsável pela morte de cerca de 9,6 milhões de pessoas em 2018. Em escala mundial, uma em cada seis mortes são relacionadas ao câncer e os principais tratamentos conhecidos são consideravelmente agressivos.

Após o diagnóstico da doença, várias opções de tratamento podem ser adotadas a depender do estágio e tipo do tumor, localização e estado de saúde do paciente. Os tratamentos mais conhecidos e utilizados são a cirurgia,

quimioterapia e a radioterapia. A quimioterapia utiliza anticancerígenos para destruir as células cancerosas, contudo, por ter ação sistêmica, atinge também as células normais. A radioterapia é o uso de radiações ionizantes com o objetivo de inibir ou retardar o crescimento das células cancerígenas. Neste tratamento, o planejamento visa prejudicar o mínimo possível as células saudáveis, entretanto sempre haverá células normais sendo atingidas pela radiação podendo gerar alguns efeitos colaterais (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018). Os custos com o câncer no Brasil são consideravelmente altos, em 2015, o Sistema Único de Saúde investiu cerca de 3,5 bilhões de reais no tratamento da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Diante do exposto, novas alternativas, mais efetivas e com menor custo financeiro, têm sido estudadas para o tratamento de câncer, incluindo a utilização de compostos naturais para atividade antitumoral e antiproliferativa.

Nas últimas décadas, a busca por compostos naturais com atividades antitumorais originados principalmente de plantas e microrganismos vem



crescendo consideravelmente. Em 2007, cerca de 60% dos medicamentos com ação antitumoral ainda não regulamentados e aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA foram derivados ou inspirados em compostos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2007). Vários estudos utilizaram flavonas visando a obtenção de proteínas quinases com propriedades anticâncer (ZHAO et al., 2019), adicionalmente diversos trabalhos também avaliaram a utilização de nanopartículas como veículos para proteínas e peptídeos anticâncer (ELZOGHBY et al., 2015). Esses compostos com atividades antitumorais podem ser encontrados em alguns microrganismos, incluindo as microalgas.

Pela facilidade de cultivo, vantagens de custo-benefício, curto ciclo de vida, bioativos obtidos de microalgas têm sido potenciais alvos de estudos nos últimos anos. Várias espécies e compostos obtidos a partir de microalgas já apresentaram consideráveis ações antitumorais. Alguns gêneros recebem destaque na produção de bioativos são o gênero *Chlorella sp.*, *Scenedesmus sp.*, *Chlamydomonas sp.*, *Dunaliella sp.* dentre outras microalgas. Recentemente, foi descrito o efeito anticancerígeno de exopolissacarídeos obtidos de *Chlorella zofingiensis* e *Chlorella vulgaris* frente a células de câncer colorretal (ZHANG et al., 2019), também foi avaliado o potencial de *Scenedesmus obliquus* frente a linhagens de células de câncer de mama, câncer de cólon e carcinoma hepatocelular (MARREZ et al., 2015). ARUN e SINGH (2016) relata que o gênero

*Dunaliella* é rico em lipídios como carotenoides e ácidos graxos, proteínas e carboidratos que possuem efeitos benéficos à saúde humana e animal como antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e antitumorais, sendo uma fonte promissora de compostos naturais com ação farmacêutica. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão sistemática sobre os efeitos dos compostos extraídos da biomassa de *Dunaliella sp.* frente a linhagens de células tumorais.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Estratégia de busca**

As pesquisas foram realizadas a partir de três bases de dados eletrônicas: *Periódicos Capes*, *Google Scholar*, *Science Direct* e *NCBI (PubMed)*. As palavras-chaves utilizadas foram “*Dunaliella* anticâncer”, “microalgae cells cancer” e “algae extract antitumor”.

A seleção de artigos foi realizada a partir de três etapas: 1) leitura do título, sendo excluídos aqueles os quais não apresentavam em sua composição o epíteto genérico “*Dunaliella*” e em seguida sendo excluídos aqueles que não possuíam nenhum dos termos presentes nas palavras-chaves; 2) leitura dos resumos, sendo excluídos aqueles que não utilizavam bioprodutos de *Dunaliella sp.* em suas análises de atividade antitumoral; 3) leitura integral dos artigos.

### **2.2 Critérios de seleção**

#### **2.2.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos apenas artigos originais, publicados em inglês, português ou espanhol entre os anos de 2009 e 2019. Os artigos relacionados à ação antitumoral *in vivo*, *in vitro* e *in silico* da biomassa e de compostos extraídos da biomassa *Dunaliella* sp., independente da espécie, foram incluídos nesta revisão, sendo utilizado como critério apenas o epíteto genérico *Dunaliella*.

### 2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os artigos não-originais, como monografias, dissertações, teses, revisões bibliográficas, cartas, comentários, editoriais ou capítulos de livros.

### 2.3 Extração e gerenciamento de dados

As informações mais relevantes do estudo foram adicionadas em um banco de dados elaborado na plataforma *Microsoft Excel*. As informações inicialmente coletadas e adicionadas no banco de dados incluíram: espécie, tipo de célula tumoral, composto utilizado para o tratamento, tipo de teste, autor e ano de publicação. Para a descrição dos resultados, os artigos foram agrupados de acordo com o composto utilizado para o tratamento.

### 2.4 Critérios de qualidade

Os critérios de qualidade foram realizados seguindo o protocolo *MetaAnalysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MASTARI)* (The Joanna Briggs Institute, 2014) com algumas modificações, já que não existem métodos específicos de avaliação

de qualidade desenvolvidos para estudos *in vitro*. Foram avaliados sete critérios de qualidade utilizando as seguintes questões: (1) “O artigo relata o processo de obtenção dos compostos bioativos?”; (2) “O artigo descreve com clareza o processo de realização da atividade biológica *in vitro*?”; (3) “O artigo usa métodos coadjuvantes para validar a atividade antitumoral de *Dunaliella* sp.?”; (4) “O artigo identifica os compostos ou utiliza métodos para identificar compostos presentes em sua amostra?”; (5) “O artigo descreve possíveis mecanismos de ação para a atividade antitumoral?”; (6) “O artigo identifica a linhagem de célula de câncer utilizada em seus testes?”; (7) “O artigo determinou a concentração necessária do seu composto para inibir 50% das células tumorais? (IC<sub>50</sub>)”. Cada item foi avaliado com “sim”, “não”, “pouco evidente” ou “não aplicável”. A frequência de “sim” para cada critério foi usada para avaliar a qualidade do estado da arte sobre compostos antitumorais em *Dunaliella* sp. Quando a frequência de “sim” era maior que 70% a qualidade foi considerada boa, quando a frequência era entre 50 e 69% a qualidade foi considerada moderada, e quando a frequência era menor que 50% a qualidade foi considerada ruim. As respostas foram apresentadas em uma tabela (Apêndice 1).

### 3. Resultados

Foram identificados um total de 39.248 artigos nas bases de dados NCBI (PubMed) apresentando (n=580), Science Direct (n=1.350) e Google Scholar

(n=37.840). 15 artigos foram excluídos por serem duplicatas, monografias, dissertações, teses ou artigos de revisão. Os títulos dos 39.233 artigos restantes foram selecionados e 39.211 foram excluídos por não serem relevantes para os critérios de inclusão. 22 artigos relevantes foram examinados a partir da leitura do texto completo e 4 foram excluídos a partir da análise do resumo e leitura do texto completo. Finalmente, 18 artigos foram incluídos nessa revisão (Figura 1).

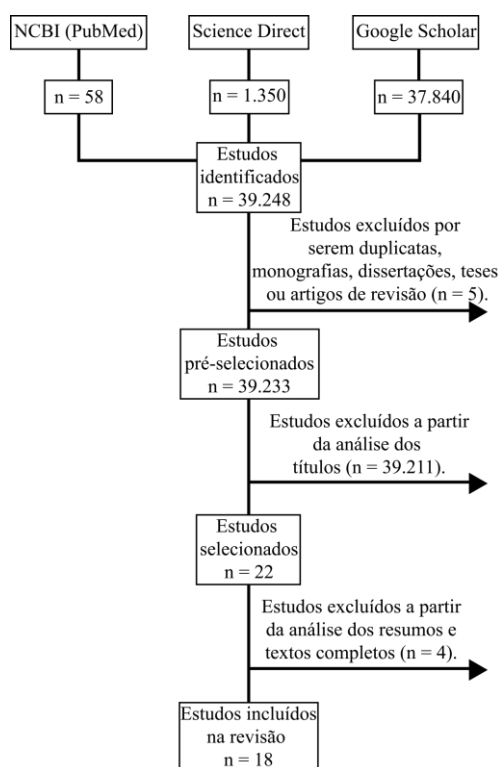


Figura 1 - Fluxograma da revisão sistemática

A Tabela 1 e Figura 2 mostram que 77,77% (n = 14) dos artigos analisados utilizaram a espécie *D. salina* para suas análises sendo esta espécie a mais estudada para testes de atividade antitumoral. Apenas 16,66% (n = 3) dos estudos utilizaram a biomassa ou

compostos obtidos de *D. bardawil* e 5,5% (n = 1) utilizou *D. tertiolecta*.

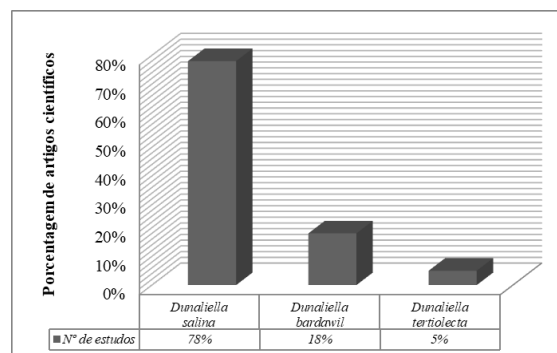


Figura 2 –Frequência de diferentes espécies de *Dunaliella* sp. com atividade antitumoral

Dos trabalhos utilizando *D. salina*, 50% (n = 7) avaliaram seus efeitos sobre linhagens de células de câncer de mama (OLMOS et al., 2015; SINGH et al., 2017; SINGH et al., 2019; SRINIVASAN et al., 2017; ZAMANI et al., 2019; SINGH et al., 2016; EL-BAZ et al., 2017; BADR et al., 2014; PASQUET et al., 2011). El-Baz et al (2017) e Darvish et al., (2017) relataram que pigmentos carotenoides e frações peptídicas de *Dunaliella salina* apresentaram a atividade antitumoral em células de câncer de cólon. Células tumorais de pulmão e hepática foram inibidas na presença de pigmentos carotenoides extraídos de *Dunaliella salina* (El-Baz et al., 2017). A espécie *D. salina* também apresentou atividade antitumoral frente a células de neuroblastoma (7,14%, n = 1) (ATASEVER-ARSLAN et al., 2015), carcinoma epidermóide (14,28%, n = 2) (CHIU et al., 2016; EMTYAZJOO et al., 2011), células leucêmicas (7,14%, n = 1) (CHUANG et al., 2014), células de câncer de próstata (5,00 %, n = 1) (JAYAPPRIYAN et al., 2013) e



células de sarcoma de pele (7,14%, n = 1) (RAZ et al., 2019). Esses dados indicam que metade dos estudos utilizaram os compostos ou biomassa de *D. salina* em carcinoma mamário. *D. bardawil* foi utilizada em 16,66% (n = 3) dos trabalhos nas quais 11,11% (n = 2) frente a células de câncer hepático (BADR et al., 2014; KUNJIAPPAN et al., 2018; BADR et al., 2014) *D. bardawil* também teve seu potencial antitumoral avaliado frente a carcinoma epidermóide (KUNJIAPPAN et

al., 2018) e mamário (BADR et al., 2014). Apenas 5.5% (n = 1) utilizaram *D. tertiolecta* como fonte de bioativos antitumoral. Pasquet et al., (2011) relataram ação antitumoral de extrato orgânico da *D. tertiolecta* em carcinoma mamário e prostático. Dessa forma, observa-se que *D. salina* foi tóxica para diferentes linhagens tumorais enquanto *D. bardawil* e *D. tertiolecta* foram avaliados apenas em células de câncer hepático, mamário e prostático.

Tabela 1: Relação dos artigos científicos incluídos na revisão de acordo com a espécie, tipo de célula testada, composto utilizado, ano de publicação, autor e tipo de teste

Espécie	Tipo de Célula	Composto	Tipo de teste	Autor e ano
<i>Dunaliella salina</i>	Neuroblastoma	Extrato orgânico	<i>in vitro</i>	Atasever-Arslan et al (2015)
<i>Dunaliella salina</i>	Carcinoma epidermóide	Pigmentos carotenóides	<i>in vitro</i>	Chiu et al (2016)
<i>Dunaliella salina</i>	Células leucêmicas	Biomassa	<i>in vivo</i>	Chuang et al (2014)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de próstata	Pigmentos carotenóides	<i>in vitro</i>	Jayappriyan et al (2013)
<i>Dunaliella salina</i>	Carcinoma epidermóide	Extrato orgânico	<i>in vitro</i>	Emtyazjoo et al (2011)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de mama	Pigmentos carotenóides	<i>in vitro</i>	Olmos et al (2015)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de mama	Extrato aquoso nanoencapsulado	<i>in vitro</i>	Singh et al (2017)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de mama	Extrato aquoso nanoencapsulado	<i>in vitro</i>	Singh et al (2019)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de mama	Biomassa	<i>in vivo</i>	Srinivasan et al (2017)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de mama	Extrato orgânico nanoencapsulado	<i>in vitro</i>	Zamani et al (2019)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de sarcoma de pele	Biomassa	<i>in vitro</i>	Raz et al (2019)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de cólon	Frações peptídicas	<i>in vitro</i>	Darvish et al (2017)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de mama	Extrato orgânico	<i>in vitro</i>	Singh et al (2016)
<i>Dunaliella salina</i>	Células de câncer de cólon, pulmão, mama e carcinoma hepatocelular	Pigmentos carotenóides	<i>in vitro</i>	El-Baz et al (2017)
<i>Dunaliella bardawil</i>	Células de câncer de mama e carcinoma hepatocelular	Pigmentos carotenóides	<i>in vitro</i>	Badr et al (2014)
<i>Dunaliella bardawil</i>	Células de câncer hepático	Extrato orgânico nanoencapsulado	<i>in silico</i>	Kunjiappan et al (2018)
<i>Dunaliella bardawil</i>	Carcinoma epidermóide	Extrato orgânico	<i>in silico</i>	Kunjiappan et al (2018)
<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Células de câncer de mama e próstata	Pigmentos carotenóides	<i>in vitro</i>	Pasquet et al (2011)

Nos últimos dez anos, a atividade antitumoral de *Dunaliella* sp. foi avaliada frente a sete diferentes tipos de câncer (Tabela 1). Tumores mamários foram os mais estudados (50%, n = 9). Duas diferentes linhagens de células de câncer de mama foram utilizadas: MCF-7 (SINGH et al., 2017; SINGH et al., 2019; SRINIVASAN et al., 2017; ZAMANI et al., 2019; SINGH et al., 2016; EL-BAZ et al., 2017; BADR et al., 2014; PASQUET et al., 2011) e MDA-MB-231 (OLMOS et al., 2015). Dentre os estudos com tumores mamários, 88,88% (n = 8) utilizaram a linhagem celular MCF-7 e 11,11% (n = 1) utilizaram a linhagem MDA-MB-231, sendo a linhagem MCF-7 a mais estudada. 16,66% (n = 3) dos trabalhos observaram que a *Dunaliella* sp. tem ação tóxica carcinoma epidérmico oral

humano (CHIU et al., 2016; KUNJIAPPAN et al 2018) e da vulva (EMTYAZJOO et al., 2011) e 5,5% (n=1) em sarcoma de pele (Raz et al., 2019). 16,66% (n=3) dos., trabalhos relataram a inibição do carcinoma hepatocelular (hepatoma, linhagem celular Hep G2) por pigmentos carotenóides obtidos de *D. salina* (EL-BAZ et al., 2017; BADR et al., 2014) ou extrato orgânico de *Dunaliella bardawil* (KUNJIAPPAN et al., 2018) e apenas um trabalho utilizando leucêmicas (CHUANG et al., 2014), células pulmonares tumorais (EL-BAZ et al., 2017) e células de neuroblastoma (ATASEVER-ARSLAN et al., 2015) foram realizadas. A Figura 3 descreve a frequência de linhagens de células tumorais tratadas com a biomassa ou compostos extraídos de *Dunaliella* sp.

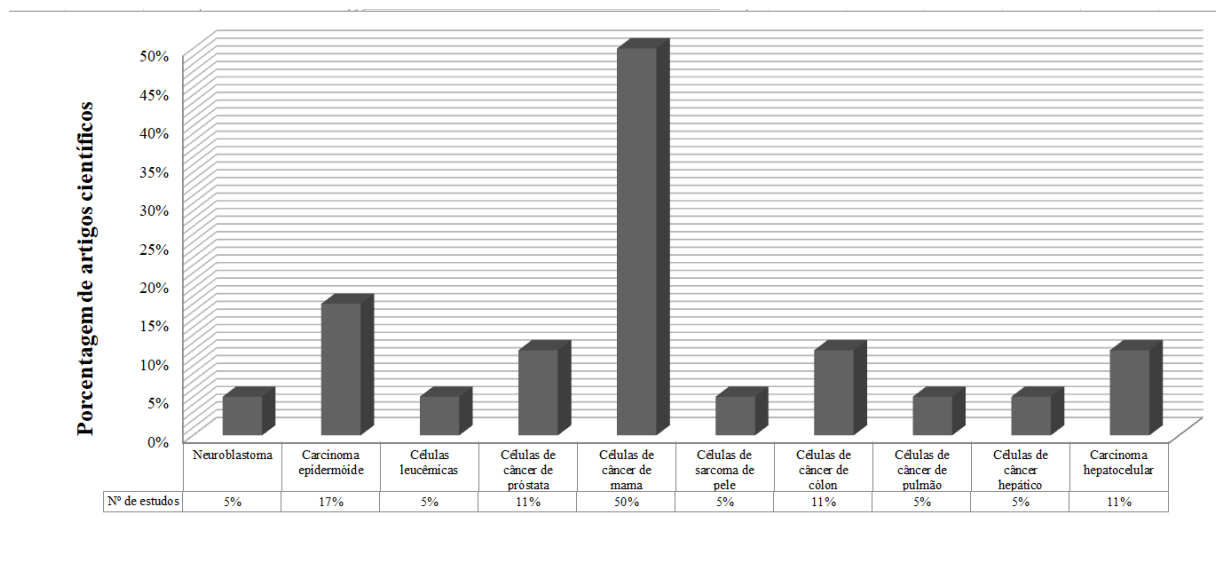


Figura 3 – Percentual das diferentes linhagens de célula tumoral tratadas com a biomassa ou compostos extraídos de *Dunaliella* sp.

Diferentes linhagens de câncer de próstata e de colón foram inibidas pela *Dunaliella* sp. Linhagens celulares LNCaP

(PASQUET et al., 2011) e PC-3 (JAYAPPRIYAN et al., 2013) de câncer de próstata e SW480 (DARVISH et al., 2017)



e HCT116 (EL-BAZ et al., 2017) de câncer de cólon foram inibidas por bioativos extraídos de *Dunaliella* sp (Tabela 1).

Tanto a biomassa inteira (16,16%, n = 3) como os extratos celulares (83,33%, n = 18) de *Dunaliella* sp. apresentaram atividades antitumorais (Tabela 1). O consumo de 500 mg/kg de *D. salina* durante 16 semanas proporcionou redução da perda de peso dos animais com câncer de mama, diminuiu as atividades de peroxidação lipídica e aumentaram a atividade de enzimas antioxidantes, levou à diminuição de glicoproteínas e ao aumento na expressão de receptores hormonais (SRINIVASAN et al., 2017). Verificou-se que as atividades das caspases-3 e -9 diminuíram significativamente, enquanto a atividade da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) foi aumentada nos animais portadores de tumor, entretanto administração de *D. salina* a animais portadores de tumor reverteu os níveis desses marcadores para uma faixa quase normal. Adicionalmente, Chuang et al (2014) demonstrou que a administração de 184,5, 369 e 922,5 mg / kg de *D. salina* prolongou a taxa de sobrevivência em camundongos WEHI-3 leucêmicos e 369 e 922,5 mg / kg de *D. salina* restaurou significativamente a peso corporal sendo mais benéfica do que o  $\beta$ -caroteno sintético, tanto na taxa de sobrevivência quanto no peso. *D. salina* (369 e 922,5 mg / kg) também aumentou a proliferação significativa de esplenócitos nos animais não tratados com concanavalina A (Con A) e lipopolissacarídeo (LPS). Células T induzidas por Con A e células B induzidas

por LPS tiveram a proliferação significativamente aumentada por *D. salina* em baixa dose para células T (184,5 mg/kg) e 369 e 922,5 mg/kg para células B. A alta dose de *D. salina* (922,5 mg / kg) diminuiu consideravelmente os escores de leucemia do baço e diminuiu significativamente os pesos absolutos e relativos do baço. Também foi verificado que *D. salina* aumentou as porcentagens de CD3 e CD19 e Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e Interleucina 2 (IL-2) de maneira dose-dependente, mas reduziu a porcentagem de CD11 e da integrina Mac-3 e IL-4 e IL-10. Resultados positivos também foram obtidos por Raz et al (2019) que demonstrou uma ação sinérgica entre a biomassa de *Haloferox volcanii* e *D. salina* em células de sarcoma e carcinoma epinocelular. O efeito combinado foi maior que cada composto individual. Quando expostas aos compostos, células de carcinoma epinocelular obtiveram uma redução de maneira dose-dependente além de haver uma diminuição da capacidade de células de sarcoma de realizarem invasão e migração. A utilização dos extratos orgânicos usando etanol, metanol e hexano (22,22%, n = 4) foram citotóxicos para células de neuroblastoma (ATASEVER-ARSLAN et al., 2015), carcinoma epidermóide (KUNJIAPPAN et al., 2018; EMTYAZJOO et al., 2011) e câncer de mama (SINGH et al., 2016). Essa citotoxicidade nos extratos orgânicos está correlacionada com a presença de pigmentos carotenoides, principalmente o  $\beta$ -caroteno. Há 33,33% (n=6) de trabalhos que relatam a ação antitumoral



dos pigmentos carotenoides (BADR et al., 2014; PASQUET et al., 2011; EL-BAZ et al., 2017; OLMOS et al., 2015; JAYAPPRIYAN et al., 2013; CHIU et al., 2016). Apenas um

trabalho relata a atividade antitumoral de peptídeos extraídos da biomassa de *Dunaliella sp* (DARVISH et al., 2017), como demonstrado na Figura 4.

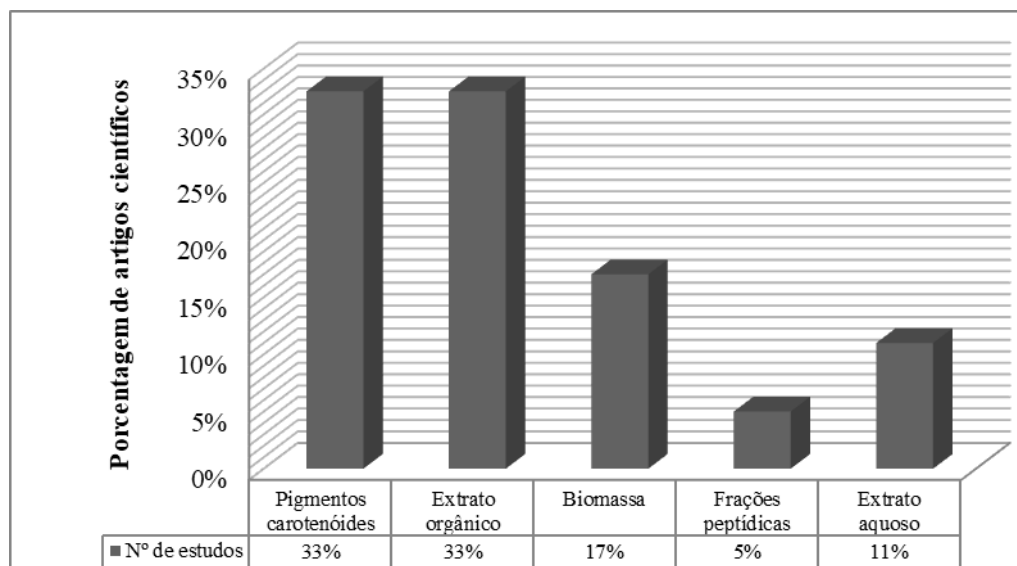


Figura 4 – Porcentagem da biomassa e dos compostos extraídos da biomassa de *Dunaliella sp*. com ação antitumoral

O desenvolvimento de nanopartículas com ação antitumoral vem aumentando devido a sua propriedade de atingir locais alvos de forma mais específicas e alcançar lugares que fármacos comuns não são capazes de alcançar (SAHOO, 2003). Nesse contexto, há 22,22% (n = 4) de artigos que utilizaram extratos de *Dunaliella* nanoencapsulados (Tabela 1). Destes, 50% (n = 2) são extratos orgânicos nanoencapsulados (KUNJIAPPAN et al., 2018; ZAMANI et al., 2019) e 50% (n=2) são extratos aquosos nanoencapsulados (SINGH et al., 2017; SINGH et al., 2019). Singh et al (2017) e Singh et al (2019) utilizaram nanopartículas de prata e ouro, respectivamente, para encapsular os extratos aquosos de *D. salina* e seus resultados mostraram-se semelhantes ou

com valores de IC<sub>50</sub> menores quando comparado aos da cisplatina, fármaco com propriedades antineoplásicas e citotóxicas. Kunjiappan et al., (2018) relataram que nanopartículas N-succinil-quitosana que na concentração de 50 µg/mL exibiram citotoxicidade de 95,60% em células de câncer hepático (HepG2) e mostrou morte celular em 24 e 48 horas representando 13,13% e 47,04%, respectivamente. Zamani et al (2019) relataram que nanopartículas de magnetita enriquecidas com goma arábica e extrato orgânico de *D. salina* possui efeito antineoplásico com valores de IC<sub>50</sub> de 79,83 e 121,45 µg/mL sobre linhas celulares HeLa e de câncer de mama, respectivamente, após 72 h.

Atividades *in vitro*, *in vivo* e *in silico* foram utilizadas para avaliar a atividade

antitumoral da microalga *Dunaliella* sp. (Tabela 1). A maioria dos autores utilizaram testes *in vitro* (77,77%, n = 14), apenas 11,11% (n=2) utilizaram testes *in vivo* em camundongos e 11,11% (n=2) utilizaram testes *in silico* (Figura 5). Assim, ainda é necessário novos estudos para comprovar a eficiência da microalga *Dunaliella* para ação anticâncer.

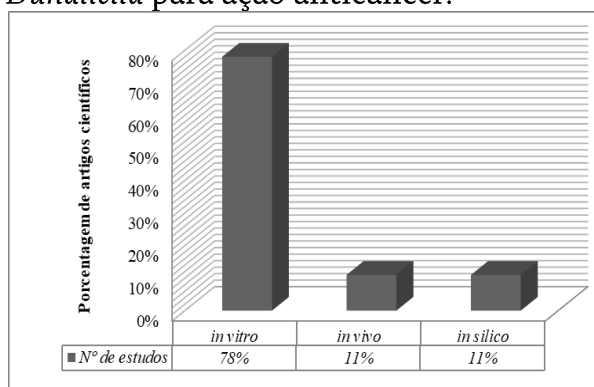


Figura 5 – Porcentagem dos diferentes tipos de testes *in vitro*, *in vivo* ou *in silico* para avaliar a atividade antitumoral da *Dunaliella* sp.

Ferramentas de critério de qualidade são importantes para avaliar o potencial de risco de viés envolvido nas conclusões dos estudos em uma revisão sistemática e avaliar evidências baseadas nesses estudos (Gadioli et al., 2017). De acordo com os critérios utilizados, 61,11% (n=11) dos artigos selecionados foram considerados de boa qualidade, enquanto 33,33% (n=6) foram considerados de qualidade moderada e apenas 5,5% (n=1) foram considerados de qualidade ruim (Tabela 2). A baixa ou moderada qualidade dos artigos está correlacionada ao percentual de critérios de qualidade respondidos positivamente como definido neste trabalho. Contudo, destaca-se que os estudos considerados de qualidade moderada ou baixa podem

ter tido o objetivo apenas de realizar atividade antitumoral dos seus compostos e por isso não realizaram as atividades mencionadas nos critérios de qualidade.

Quanto ao número de artigos que atenderam a respectivos critérios, obteve-se que em relação ao critério 1 (“O artigo relata o processo de obtenção dos compostos bioativos?”), 94,04% dos artigos responderam positivamente; 88,88% dos estudos responderam positivamente para ao critério 2 (“O artigo descreve com clareza o processo de realização da atividade biológica *in vitro*?”); quanto ao critério 3 (“O artigo usa métodos coadjuvantes para validar a atividade antitumoral de *Dunaliella* sp.?”), 61,11% dos artigos responderam positivamente; 72,22% dos artigos responderam positivamente ao critério 4 (“O artigo identifica os compostos ou utiliza métodos para identificar compostos presentes em sua amostra?”); 50% dos artigos responderam positivamente ao critério 5 (“O artigo descreve possíveis mecanismos de ação para a atividade antitumoral?”); todos os artigos (100%) responderam positivamente ao critério 6 (“O artigo identifica a linhagem de célula de câncer utilizada em seus testes?”) e apenas 33,33% dos artigos responderam ao critério 7 (“O artigo determinou a concentração necessária do seu composto pra inibir 50% das células tumorais? (IC<sub>50</sub>)”). Esses resultados foram apresentados na Tabela 3.

**Tabela 2:** classificação e porcentagem dos artigos selecionados de acordo com os critérios de qualidade

Classificação	Porcentagem de artigos
Bom	61,11%
Moderado	33,33%
Ruim	5,50%

**Tabela 3:** Critérios de qualidade utilizados e porcentagem de respostas positivas (sim) para cada um destes

Critérios de qualidade	Porcentagem de respostas positivas (sim)
O artigo relata o processo de obtenção dos compostos bioativos?	94,40%
O artigo descreve com clareza o processo de realização da atividade biológica <i>in vitro</i> ?	88,88%
O artigo usa métodos coadjuvantes para validar a atividade antitumoral de <i>Dunaliella</i> sp.?	61,11%
O artigo identifica os compostos ou utiliza métodos para identificar compostos presentes em sua amostra?	72,22%
O artigo descreve possíveis mecanismos de ação para a atividade antitumoral?	50%
O artigo identifica a linhagem de célula de câncer utilizada em seus testes?	100%
O artigo determinou a concentração necessária do seu composto pra inibir 50% das células tumorais? (IC <sub>50</sub> )	33,33%

#### 4. Discussão

Câncer é um termo geral que inclui um grupo de várias doenças que podem se manifestar em qualquer parte do corpo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2018), o câncer é a segunda maior causa de morte no mundo e foi responsável por 9,6 milhões de

mortes em 2018. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2019), os tratamentos mais comuns contra o câncer são a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Porém o uso dessas além de possuir um forte impacto econômico anual (cerca de US\$ 1.16 trilhões em 2010), ainda pode ser prejudicial para as células saudáveis graças à radiação emitida levando a alguns efeitos colaterais. Nesse contexto, novas terapias são desenvolvidas a partir de diversas fontes naturais como por exemplo, os microrganismos fotossintetizantes. Estes que vêm sendo extensivamente estudados como potencial agente antitumoral por possuírem diversos bioprodutos como carotenoides, PUFAs, polissacarídeos e peptídeos, com atividades biológicas (EL-HACK et al., 2019). Um dos gêneros de microrganismos fotossintetizantes que possuem atividade antitumoral é o gênero *Dunaliella*. Esta é a primeira revisão sistemática sobre atividade antitumoral de microalga *Dunaliella* sp. Nos últimos 10 anos foram encontrados 18 estudos que descrevem seu potencial anticâncer e a destacam como fonte promissora de compostos antitumorais e antiproliferativos com baixa citotoxicidade e efeitos deletérios contra células cancerígenas.

Nesta revisão, observou-se que o tipo de câncer mais estudado é o câncer de mama (50%, n = 9). De acordo com o Ministério da Saúde (2018), o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres no Brasil e no mundo, o primeiro mais frequente é o



câncer de pele. No Brasil, em 2017, 16.927 pessoas morreram em decorrência de tumores mamários sendo 16.724 mulheres e 203 homens (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2017). Além disso, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer que mais mata mulheres (DESANTIS ET AL., 2015). Raramente ocorre antes dos 35 anos e acima desta idade sua incidência aumenta progressivamente, principalmente depois dos 50 anos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2009), o número de casos relacionados a esse tipo de câncer tem aumentado constantemente nos países de baixa e média renda onde ocorre a maioria das mortes, pois as mulheres são diagnosticadas apenas em estágios tardios devido à falta de conscientização sobre detecção precoce e limitações nos serviços de saúde. Para detectar precocemente a doença são recomendados a conscientização dos sinais e sintomas precoces e a triagem por exame clínico, esta última é possível apenas em países com boa infraestrutura de saúde capazes de pagar um programa à longo prazo. Graças aos fatores aqui mencionados, como a alta incidência deste tipo de câncer em mulheres do Brasil e do mundo e as dificuldades de diagnóstico precoce levando a sérias complicações no tratamento e aumento no número de mortes em países de baixa e média renda, o câncer de mama é o mais estudado, como visto na presente revisão.

Autores relatam que a ação antitumoral ocorre devido à presença de peptídeos (DARVISH et al., 2017), ácidos

graxos (ATASEVER-ARSLAN et al., 2015) e carotenoides como a violaxantina (PASQUET et al., 2011) e principalmente o  $\beta$ -caroteno. Darvish et al (2017) relata que peptídeos obtidos da digestão gástrica de *Dunaliella salina* possuem ação citotóxica para células de câncer de cólon. Peptídeos anticâncer são peptídeos de caráter anfipático catiônico que reconhecem e agem nas células tumorais. Os peptídeos anticâncer também podem possuir efeitos imunomoduladores como, por exemplo, a liberação de sinais de perigo de células cancerígenas. Essas ações são interessantes porque elevam o potencial de uma resposta imune anticâncer, o que traz benefícios para o paciente (HILCHIE et al, 2019). Vários trabalhos demonstram a atividade anticâncer de peptídeos e proteínas originados de bactérias (KARPINSKI; ADAMCZAK, 2018), no entanto, apenas um trabalho foi realizado na última década avaliando o potencial anticâncer de peptídeos obtidos de *Dunaliella* sp.

A maioria dos autores estuda a ação de substâncias hidrofóbicas como ácidos graxos e carotenóides. Yoo et al., (2007) e Atasever-Arslan et al (2015) observaram que os ácidos graxos ácido oléico, ácido esteárico e ácido palmítico apresentam efeitos apoptóticos em células tumorais de cólon, provavelmente devido a mediação pela enzima caspase-3, e células tumorais de neuroblastoma, respectivamente. O 9,12,15-octadecatrienóico, ácido graxo ômega 3 mais conhecido com ácido  $\alpha$ -linolênico, extraído de *Dunaliella salina* também apresentou atividade antitumoral



(ATASEVER-ARSLAN et al., 2015) De acordo com Siddiqui et al., (2007) os ômega 3 têm se destacado como potencial antitumoral por agir como supressor da biossíntese de eicosanoides que leva à alterações da resposta imunológica às células tumorais; influência na proliferação celular, apoptose, na ocorrência de metástases e angiogênese; influência na atividade do fator de transcrição nuclear; alterações no metabolismo do estrogênio diminuindo o estímulo ao crescimento das células dependentes de hormônios; alteração na produção de radicais livres; envolvimento em mecanismos ligados à sensibilidade à insulina e à fluidez das membranas.

O uso de carotenoides também tem sido avaliado. Ainda não está claro se existe diferença significativa no uso do  $\beta$ -caroteno natural ou sintético. Olmos et al (2015) relataram que o  $\beta$ -caroteno natural obtido de *D. salina* sobre células de câncer de mama da linhagem MDA-MB-231 apresenta atividade antitumoral maior que o  $\beta$ -caroteno sintético. Por outro lado, Badr et al (2014) mostraram que o  $\beta$ -caroteno sintético apresentou atividade melhor que o  $\beta$ -caroteno extraído de *Dunaliella bardawil* para células de câncer de mama (MCF-7) e hepatoma (HepG2). Jayappriyan et al (2013) não observou diferenças entre o uso de  $\beta$ -caroteno sintético e o natural para células de câncer de próstata (PC-3). Assim, com os resultados obtidos até o momento, não é possível definir a diferença entre o  $\beta$ -caroteno sintético e o natural obtido de

*Dunaliella* sp para a atividade antitumoral. Olmos et al., (2015) utilizou células saudáveis como controle em seus testes com pigmentos carotenoides como agentes antitumorais e não foi observada citotoxicidade relevante para células não tumorais, demonstrando que os carotenoides não apresentam efeitos prejudiciais a células saudáveis.

Os estudos realizados *in vivo* descrevem efeitos positivos no consumo de *D. salina* na redução da perda de peso de ratos com câncer, diminuição da proliferação de células cancerígenas e incidência tumoral, aumento da atividade de enzimas antioxidantes, respostas histopatológicas e imunohistoquímicas positivas, prolongação na taxa de sobrevivência e outros efeitos benéficos. Esses resultados foram obtidos nos trabalhos de Srinivasan et al., (2017) e Chuang et al., (2014), os quais fizeram a administração oral da biomassa de *D. salina* em camundongos com câncer de mama e leucemia respectivamente. Esses efeitos também podem estar relacionados à ação dos carotenóides presentes na biomassa de *D. salina*, bem como peptídeos e outros compostos. Contudo, apenas dois trabalhos foram realizados *in vivo* utilizando a biomassa de *Dunaliella* sp. tornando sua eficiência ainda inconclusiva e evidenciando a necessidade de novos estudos nesse aspecto.

Nas últimas décadas, aspectos relacionados à nanotecnologia têm sido amplamente estudados. Por serem partículas extremamente pequenas, são capazes de atingir seus locais alvos de





maneira mais específica, além de alcançar regiões que medicamentos comuns não são capazes de alcançar (SAHOO, 2003). Nesta revisão foram analisados 22,22% (n = 4) de artigos que utilizaram extratos nanoencapsulados para suas análises. Porém, justamente pelo fato de possuir dimensões muito pequenas, existe a possibilidade de gerar alguns danos à saúde humana, já que a superfície de contato é aumentada significativamente. Singh et al (2017) e Singh et al (2019) utilizaram extratos aquosos nanoencapsulados com ouro ou prata e de modo geral, apresentaram efeitos similares ou inferiores ao da cisplatina. Zamani et al., (2019) mostram que o encapsulamento de extratos orgânicos de *D. salina* em nanopartículas de magnetita trouxe benefícios ao tratamento quando comparado as nanopartículas de magnetita livres dos extratos de *D. salina*, o que indica que existem compostos no extrato orgânico de *D. salina* que possuem ação antitumoral.

As perguntas utilizadas como critério no sistema de pontuação de qualidade foram desenvolvidas e adaptadas especificamente para essa revisão, pois ainda não foram desenvolvidos métodos de avaliação de adequados para o assunto em questão. Os critérios de qualidade utilizados estão relacionados aos principais aspectos que caracterizam ensaios de atividade antitumoral de compostos obtidos de fontes naturais. Contudo, podem não ter sido observados todos os princípios metodológicos minuciosamente e, adicionalmente, esses critérios são

discricionários. Não obstante, acredita-se que os critérios desenvolvidos sejam razoáveis para este tema de pesquisa.

## 5. Conclusão

De modo geral, poucos estudos avaliando o potencial anticâncer de *Dunaliella sp.* foram realizados nos últimos 10 anos. A maioria dos estudos é sobre a ação antitumoral da *Dunaliella salina* em células de câncer de mama. Também há relatos sobre atividade antitumoral em células de câncer de pele, hepático, próstata, cólon, suprarrenais, leucêmicas e câncer pulmonar. Extratos orgânicos e pigmentos carotenoides, principalmente o  $\beta$ -caroteno, obtidos de *Dunaliella sp.* foram os mais estudados em condições *in vitro*. Há apenas dois estudos *in vivo* utilizando a biomassa de *Dunaliella sp.* Assim, há necessidade de novos estudos para avaliar o potencial antitumoral de várias espécies de *Dunaliella sp.* frente a outras linhagens de células tumorais.

## Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro e pelas bolsas concedidas.

## Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não



relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

## Referências

- ARUN, N.; SINGH, D.P. A review on pharmacological applications of halophilic alga *Dunaliella*. *Indian Journal of Geo-Marine Sciences*. v. 45, n. 13, p. 440-447, 2016.
- ATASEVER-ARSLAN, B. et al. Cytotoxic effect of extract from *Dunaliella salina* against SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Gen. Physiol. Biophys.* v. 34, n. 2, 2015. <https://doi.org/10.4149/gpb.2014034>, 2015.
- BADR, A.M. et al. Anti-inflammatory and anti-cancer effects of  $\beta$ -carotene, extracted from *Dunaliella bardawil* by milking. *JFAE*. v. 12, n. 3, p. 24-31, 2014. [https://www.researchgate.net/publication/286520257\\_Anti-inflammatory\\_and\\_antitumor\\_effects\\_of\\_beta-carotene\\_extracted\\_from\\_Dunaliella\\_bardawil\\_by\\_milking](https://www.researchgate.net/publication/286520257_Anti-inflammatory_and_antitumor_effects_of_beta-carotene_extracted_from_Dunaliella_bardawil_by_milking), 2014.
- CHIU, H.F. et al. Anti-proliferative, anti-inflammatory and pro-apoptotic effects of *Dunaliella salina* on human KB oral carcinoma cells. *J. Food Biochem.* v. 41, n. 3, 2017. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12349>, 2017.
- CHUANG, W.C. et al. *Dunaliella salina* Exhibits an Antileukemic Immunity in a Mouse Model of WEHI-3 Leukemia Cells. *J Agrc Food Chem.* v. 62, n. 47, p. 11479-11487, 2014. <https://doi.org/10.1021/jf503564b>, 2014.
- DARVISH, M. et al. Potential Cytotoxic Effects of Peptide Fractions from *Dunaliella salina* Protein Hydrolyzed by Gastric Proteases. *J. Aquat.* v. 27, n. 2, p. 165-175, 2017. <https://doi.org/10.1080/10498850.2017.1414095>, 2017.
- DE SANTIS, C.E. et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* v. 66, n. 1, 2016. <https://doi.org/10.3322/caac.21320>, 2016.
- EL-BAZ, F.K. et al. Cytotoxic activity of carotenoid rich fractions from *Haematococcus pluvialis* and *Dunaliella salina* microalgae and the identification of the phytoconstituents using LC-DAD/ESI-MS. *Phytother Res.* v. 32, n. 2, p. 298-304, 2017. <https://doi.org/10.1002/ptr.5976>, 2017.
- EL-HACK, M.E.A. et al. Microalgae in modern cancer therapy: Current knowledge. *Biomed Pharmacother.* v. 111, p. 42-50, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.069>, 2019.
- ELZOGHBY, A.O.; ELGOHARY, M.M.; KAMEL, N.M. Chapter Six - Implications of Protein- and Peptide-Based Nanoparticles as Potential Vehicles for Anticancer Drugs. *Adv Protein Chem Str*, v. 98, p. 169-221, 2015. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2014.12.002>, 2019.
- EMTYAZJOO, M. et al. Anticancer effect of *Dunaliella salina* under stress and normal conditions against skin carcinoma cell line A431 in vitro. *Iran J Fish Sci.* v. 11, n. 2, p. 283-293, 2011. <http://aquaticcommons.org/22511/>, 2011.
- GADIOLI, I.L.; CUNHA, M.S.B.; CARVALHO, M.V.O.; COSTA, A.M.; PINELI, L.L.O. A systematic review on phenolic compounds in *Passiflora* plants: Exploring biodiversity for food, nutrition, and popular medicine. *Crit Rev Food Sci Nutr.* v. 24, n. 5, p. 785-807, 2018. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1224805>, 2018.
- HILCHIE, A.L.; HOSKIN, D.W.; COOMBS, M.R.P. Anticancer Activities of Natural and Synthetic Peptides. *Adv Exp Med Biol.* v. 1117, p. 131-147, 2019. [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-3588-4\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-3588-4_9), 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER [internet]. Câncer de mama. 2017[acessado em 07 jan 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER [internet]. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil; 2018[acessado em 05 jan 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/2396>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER [internet]. O que é câncer?.; 2019[acessado em 21 out 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>

INSTITUTO ONCOGUIA [internet]. Tratamentos do Câncer; 2018[acessado em 31 out 2019]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>

JAYAPPRIYAN, K.R. et al. In vitro anticancer activity of natural  $\beta$ -carotene from *Dunaliella salina* EU5891199 in PC-3 cells. **Biomedicine & Preventive Nutrition**. v. 3, n. 2, p. 99-105, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2012.08.003>, 2013.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. (2014). The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition. Australia: The Joanna Briggs Institute.

KARPINSKI, T.M.; ADAMCZAK, A. Anticancer Activity of Bacterial Proteins and Peptides. **Pharmaceutics**. v. 10, n. 2, 2018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020054>, 2018.

KUNJIAPPAN, S. et al. Design Graph Theoretical Analysis and In Silico Modeling of *Dunaliella Bardawil* Biomass Encapsulated N-Succinyl Chitosan Nanoparticles for Enhanced Anticancer Activity. **Anticancer Agents Med Chem**. v. 18, n. 13, p. 1900-1918, 2018. <http://doi.org/10.2174/1871520618666180628155223>, 2018.

KUNJIAPPAN, S. et al. Optimization of Microwave-assisted Extraction of Bioactive Compounds from *Dunaliella bardawil* Using RSM and ANFIS Modeling and Assessment of the Anticancer Activity of Bioactive Compounds. **Current Microwave Chemistry**. v. 5, n. 2, 2018. <http://doi.org/10.2174/2213335605666180528084153>, 2018.

MARREZ, D.A. et al. Antimicrobial and anticancer activities of *Scenedesmus obliquus* metabolites.

**Heliyon**, v. 5, n. 3, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01404>, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE [internet]. Câncer de mama: sintomas, tratamentos, causas e prevenção; 2017[acessado em 07 jan 2020]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-mama>

MINISTÉRIO DA SAÚDE [internet]. Oncologia: avanços e desafios para o SUS; 2016[acessado em 31 out 2019]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/11/Forum-Estadao-Oncologia.pdf>

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 5 years. **J Nat Prod**, v. 70, n. 3, p. 461-477, 2007. <https://doi.org/10.1021/np068054v>, 2007.

OLMOS, J.; GÓMEZ, R.; RUBIO, V.P. Apoptosis Comparison Effects Between Synthetic and Natural  $\beta$ -Carotene from *Dunaliella salina* on MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. **JMBT**. v. 7, n. 2, 2015. <https://doi.org/10.4172/1948-5948.1000181>, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [internet]. Breast Cancer Awareness Month in October. 2009[acessado em 18 jan 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/cancer/events/breast\\_cancer\\_month/en/](https://www.who.int/cancer/events/breast_cancer_month/en/)

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE [internet]. Folha informativa – Câncer; 2018[acessado em 31 out 2019]. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)

PASQUET, T. et al. Antiproliferative Activity of Violaxanthin Isolated from Bioguided Fractionation of *Dunaliella tertiolecta* Extracts. **Mar Drugs**. v. 9, n. 5, p. 819-831, 2011. <https://doi.org/10.3390/md9050819>, 2011.

RAZ, O. et al. *Dunaliella salina* and Haloflex volcanii Synergistically Attenuate Skin Cancer in Vitro. **J. Cancer Ther**. v. 10, n. 9, p. 747-754, 2019. <http://doi.org/10.4236/jct.2019.109063>, 2019.



- SAHOO, S.K.; LABHASETWAR, V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. **Drug Discov Today**. v. 8, n. 24, p. 1112-1120, 2003. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02903-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02903-9), 2003.
- SIDDIQUI, R.A. et al. Modulation of Lipid Rafts by omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Cancer: Implications for Use of Lipids During Nutritional Support. **Nutr Clin Pract**. v. 22, n. 1, p. 74-88, 2007. <https://doi.org/10.1177/011542650702200174>, 2007.
- SINGH, A.K. et al. Green synthesis of gold nanoparticles from *Dunaliella salina*, its characterization and in vitro anticancer activity on breast cancer cell line. **J Drug Deliv Sci Tec**. v. 51, p. 164-176, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.023>, 2019.
- SINGH, A.K. et al. Photo-induced biosynthesis of silver nanoparticles from aqueous extract of *Dunaliella salina* and their anticancer potential. **J Photochem Photobiol B**. v. 166, p. 202-211, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.11.020>, 2017.
- SINGH, P.; BARANWAL, M.; REDDY, S.M. Antioxidant and cytotoxic activity of carotenes produced by *Dunaliella salina* under stress. **Pharm Bio**. v. 54, n. 10, p. 2269-2275, 2016. <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1153660>, 2016.
- SRINIVASAN, R. et al. Oral administration of lyophilized *Dunaliella salina*, a carotenoid-rich marine alga, reduces tumor progression in mammary cancer induced rats. **J. Funct. Foods**. v. 8, n. 12, p. 4517-4527, 2017. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/FO/C7FO01328K#!divAbstract>, 2017.
- YOO, YC. et al. Isolation of fatty acids with anticancer activity from *Protaetia brevitarsis* Larva. **Arch Pharm Res**. v. 30, n. 3, p. 361-365, 2007. <http://doi.org/10.1007/bf02977619>, 2007.
- ZAMANI, H.; RASTEGARI, B.; VARAMINI, M. Antioxidant and anti-cancer activity of *Dunaliella salina* extract and oral drug delivery potential via nano-based formulations of gum Arabic coated magnetite nanoparticles. **J Drug Deliv Sci Tec**. v. 54, p. 101-278, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.10.1278>, 2019.
- ZHANG, J.; LIU, L.; CHEN, F. Production and characterization of exopolysaccharides from *Chlorella zofingiensis* and *Chlorella vulgaris* with anti-colorectal cancer activity. **Int J Biol Macromol**, v. 134, n. 1, p. 976-983, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.117>, 2019.
- ZHAO, L. et al. A review on flavones targeting serine/threonine protein kinases for potential anticancer drugs. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 27, n. 5, p. 677-685, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.027>, 2019.



APÊNDICE A – Critérios de qualidade dos estudos selecionados para a revisão sistemática sobre compostos bioativos obtidos de *Dunaliella* sp. com atividade antitumoral

Referência	O artigo relata o processo de obtenção dos compostos bioativos?	O artigo descreve com clareza o processo de realização da atividade biológica in vitro?	O artigo usa métodos coadjuvantes para validar a atividade antitumoral de <i>Dunaliella</i> sp.?	O artigo identifica os compostos ou utiliza métodos para identificar compostos presentes em sua amostra?	O artigo descreve possíveis mecanismos de ação para a atividade antitumoral?	O artigo identifica a linhagem de célula de câncer utilizada em seus testes?	O artigo determinou a concentração necessária do seu composto pra inibir 50% das células tumorais? (IC50)	Porcentagem de respostas positivas (sim) para cada estudo que atingiu o critério de qualidade
Atasever-Arslan et al (2015)	S	S	N	S	N	S	N	57,14%
Chiu et al (2016)	S	S	S	S	S	S	N	85,71%
Chuang et al (2014)	S	NA	S	N	S	S	N	57,14%
Jayappriyan et al (2013)	S	S	S	S	S	S	S	100%
Emtyazjoo et al (2011)	S	S	N	S	N	S	N	57,14%
Olmos; Gómez; Rubio (2015)	S	S	N	S	S	S	N	71,42%
Singh et al (2017)	S	S	S	N	N	S	N	57,14%
Singh et al (2019)	S	S	S	S	S	S	N	85,71%

(continua)

Apêndice A: (continuação)

Srinivasan et al (2017)	S	NA	S	S	S	S	N	71,42%
Zamani; Rastegari;	S	S	S	N	N	S	S	71,42%





Ciências Biológicas

**Scientia Amazonia, v. 9, n.3, B25-B44, 2020**  
Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org>  
ISSN:2238.1910

Varamini (2019)								
Raz et al (2019)	N	S	N	N	S	S	N	42,85%
Darvish et al (2017)	S	S	S	S	N	S	S	85,71%
Singh; Baranwal; Reddy; (2016)	S	S	S	N	N	S	N	57,14%
El-Baz et al (2017)	S	S	N	S	N	S	S	71,42%
Badr et al (2014)	S	S	S	S	N	S	S	85,71%
Kunjiappan et al (2018)	S	S	PE	S	PE	S	PE	57,14%
Kunjiappan et al (2018)	S	S	S	S	S	S	S	100%
Pasquet et al (2011)	S	S	N	S	S	S	N	71,42%
Porcentagem de respostas positivas (sim) para cada critério de qualidade	94,40%	88,88%	61,11%	72,22%	50%	100%	33,33%	-