

## Produtos marinhos como fonte promissora de fármacos: um foco para ação cardiovascular

### *Marine products as a promising source of pharmacological agents: a focus for cardiovascular actions*

Bárbara da Silva Moreira<sup>1\*</sup>, Darizy Flavia Silva Amorim de Vasconcelos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA.

<sup>2</sup>Professora Adjunto de Farmacologia, UFBA. Professora do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA.

#### RESUMO

**Introdução:** A diversidade marinha é fonte de extensa variedade de componentes biologicamente ativos, cujo potencial terapêutico tem despertado o interesse de muitos cientistas. A busca pela cura ou tratamento mais eficaz de doenças crônicas, a exemplo das doenças cardiovasculares, têm desencadeado a procura de substâncias potentes, eficazes, seletivas e com um reduzido número de efeitos adversos. **Objetivo:** Este artigo de revisão tem como objetivo realizar uma busca detalhada de estudos sobre produtos marinhos com potencial terapêutico para enfermidades cardiovasculares. **Metodologia:** Foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2011 e julho de 2014 no banco de dados eletrônico PubMed. **Resultado:** Quarenta e um (41) artigos foram encontrados e 21 foram selecionados para escrita dessa revisão. A lista de referência dos estudos incluídos foi também verificada. **Conclusão:** Há um crescente interesse pelo estudo de produtos naturais de origem marinha, para busca de novos fármacos com menos efeitos colaterais para o tratamento de diversas patologias, inclusive do sistema cardiovascular. Alguns estudos têm obtido resultados promissores, onde entre as espécies estudadas, as algas têm se destacado, principalmente as de cor marrom. Os terpenoides têm sido a classe química com melhores resultados, porém ainda há um longo caminho para a identificação e desenvolvimento tecnológico desses produtos, visando a que sejam eficazes e seguros para o uso em humano.

**Palavras-chave:** Drogas marinhas. Sistema cardiovascular. Atividade biológica. Potencial terapêutico.

#### ABSTRACT

**Background:** The marine diversity is a source of a wide variety of biologically active components which the therapeutic potential has attracted the interest of many scientists. The search for a cure or more effective treatment for chronic diseases, such as cardiovascular diseases has triggered the search for potent substances, effective, selective and with a reduced number of adverse effects. **Objective:** This review article aims to conduct a comprehensive search for studies of marine products with therapeutic potential for cardiovascular diseases. **Methodology:** Articles published between January 2011 and July 2014 in the electronic database PubMed database. **Results:** Forty-one (41) articles were found and 21 were selected for writing this review. The reference list of included studies was also observed. **Conclusion:** There is a growing interest in the study of natural products of marine origin, to search for new drugs with fewer side effects for the treatment of various diseases, including the cardiovascular system. Some studies have obtained promising results, where among the studied species, the algae have been outstanding, especially the brown color. The terpenoids have been the chemistry class with better results, but there is still a long way to identifying and technological development of these products, aiming to be effective and safe for use in human.

**Keywords:** Marine Flora. Cardiovascular Agents. Biological activity. Therapeutic potential.

#### INTRODUÇÃO

Os oceanos cobrem mais de 70% da superfície do planeta (SENTHILKUMAR et al., 2013) e neles pode ser observada uma grande diversidade taxonômica (COSTANTINO et al., 2004). O ecossistema marinho possui características físico-químicas bastante particulares, pois fatores como luminosidade, profundidade, temperatura, pressão, pH, entre outros, conferem-lhe condições ambientais inigualáveis. Em consequência,

muitos organismos marinhos vivem em *habitats* complexos, expostos a condições extremas e esta diversidade ambiental faz com que eles produzam grande variedade de metabólitos biologicamente ativos que, possivelmente, não podem ser encontrados em outros organismos. Esta situação sugere que a busca de novos compostos no ambiente marinho apresenta possibilidades quase ilimitadas (SENTHILKUMAR; KIM, 2013; SENTHILKUMAR et al., 2013). Diante dessa confluência de fatores, a comunidade científica atualmente tem demonstrado muito interesse em compostos biologicamente ativos derivados de recursos naturais marinhos, brutos, como extrato e moléculas isoladas, especialmente os que podem

Correspondente / **Corresponding:** \*Bárbara da Silva Moreira, Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas Instituto de Ciências da Saúde. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. Vale do Canela. Salvador- BA CEP 40.110-100. E-mail: barbamoreira4@gmail.com

eficientemente atuar em alvos moleculares, envolvidos em várias doenças (AMBATI et al., 2014; GAMMONE et al., 2014). Diferentemente do ambiente terrestre, os oceanos são um reservatório rico e relativamente inexplorado de novos produtos naturais. Mais de 15 mil produtos naturais, estruturalmente diversos, com uma variedade impressionante de atividades biológicas, foram identificados a partir de ambientes marinhos desde 1970 (XIONG et al., 2013).

Tratamentos alternativos para diversas doenças baseados na utilização de produtos naturais têm sido extensivamente investigados, devido à sua toxicidade e aos efeitos secundários reduzidos. Os organismos marinhos são importante alternativa desses produtos, pois constituem fonte de inúmeras e complexas substâncias com efeitos ecológicos e farmacológicos. Entre as doenças extensivamente pesquisadas estão as cardiovasculares (trombose, tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar), pois representam a principal causa de incapacidade e mortalidade no mundo, gerando grandes impactos socioeconômicos (ANDRADE MOURA et al., 2014; QUEIROZ et al., 2011). Apesar da existência de diversas terapias, a presença de efeitos secundários indesejáveis e a frequente necessidade do uso de politerapia têm levado à procura de substâncias potentes, eficazes, altamente seletivas e com um reduzido número de efeitos adversos (ANDRADE MOURA et al., 2014). A finalidade desta revisão é verificar as propriedades farmacológicas e a aplicação terapêutica de produtos de origem marinha no sistema cardiovascular.

## METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa no banco de dados eletrônico *PubMed*, tomando por base o período de janeiro de 2011 a julho de 2014, com os seguintes descritores: *marine drugs, cardiovascular*. Além disso, foram verificadas as listas de referência dos estudos incluídos para maiores informações sobre os resultados citados. Foram encontrados 41 artigos, sendo selecionados 21, uma vez que os demais não atendiam aos critérios de inclusão. Foram incluídos artigos nos idiomas português e inglês, contendo informações sobre o uso de produtos de origem marinha com atividade biológica no sistema cardiovascular.

**Critérios de exclusão:** Foram excluídos os artigos que não continham informações sobre o uso de produtos de origem marinha com atividade biológica no sistema cardiovascular e aqueles cujo texto completo não estivesse disponível.

## FONTES MARINHAS, APANHADO QUÍMICO E BIOLÓGICO

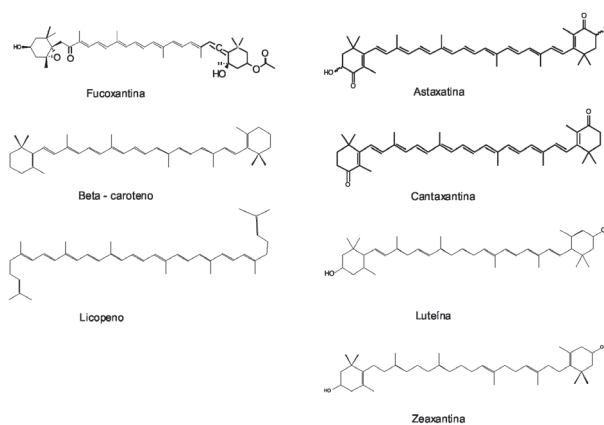
O ecossistema marinho representa uma reserva de ingredientes biologicamente ativos, com relevante potencial como alimento funcional e com substâncias que podem proporcionar vários benefícios para a saúde, tais como a redução de doenças cardiovasculares, anti-inflamatórias e atividades anticancerígenas (GAMMONE

et al., 2014). Atualmente, as classes mais frequentemente estudadas são os terpenoides e os ácidos graxos.

## Terpenoides

Entre eles, os carotenoides (terpenoides com oito unidades de isopreno) têm sido bastante estudados; representam os pigmentos lipossolúveis, com coloração variando de amarelo a vermelho, sintetizados por plantas e microrganismos. São também encontrados em animais que os acumulam a partir da alimentação ou os modificam parcialmente por reações metabólicas. Observa-se que dos 750 carotenoides encontrados na natureza, mais de 250 são de origem marinha. Outra característica marcante dessa classe é a atividade antioxidante; sendo assim, muitos cientistas têm buscado a identificação de carotenoides marinhos que sejam catalizadores potentes de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RODRIGUES; MARIUTTI; MERCADANTE, 2012).

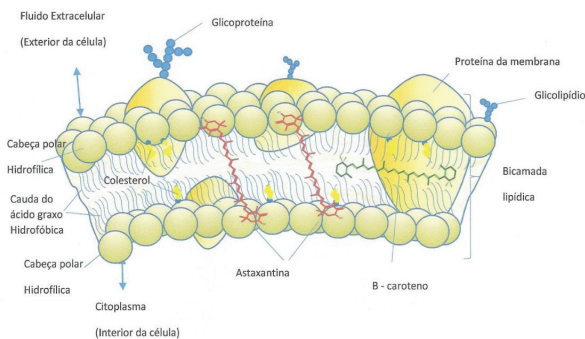
A capacidade antioxidante de alguns carotenoides marinhos – fucoxantina,  $\beta$ -caroteno, licopeno, astaxantina, cantaxantina, luteína e de zeaxantina (Figura 1) – tem sido pesquisada e os resultados demonstram que eles apresentam diferentes níveis de capacidade de sequestrar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Dos exemplos supracitados, a astaxantina, a fucoxantina, a luteína e a zeaxantina demonstraram ser potentes captadores de espécies reativas de oxigênio, enquanto o  $\beta$ -caroteno foi o captador mais eficiente de espécies reativas do nitrogênio (RODRIGUES; MARIUTTI; MERCADANTE, 2012). Embora a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio tenha importância na regulação de processos fisiológicos, o excesso na produção dessas espécies reativas (estresse oxidativo) é bastante preocupante, pois está presente em doenças inflamatórias, neurodegenerativas, autoimunes e no câncer (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007). Isto faz supor que substâncias com ação antioxidante possam ser promissoras no tratamento dessas patologias, pois supostamente elas agiriam na prevenção de estresse oxidativo, evitando assim a superestimulação de algumas vias intracelulares.



**Figura 1** – Estrutura química de carotenoides marinhos

**Fonte:** Elaborado pelas autoras.

Os principais carotenoides marinhos são a astaxantina e fucoxantina, cuja atividade antioxidante é potente (GAMMONE et al., 2014). Ambos são carotenoides xantofila. A astaxantina (3,3'-di-hidroxi- $\beta$ ,  $\beta'$ -caroteno-4, 4'-diona) (GUEDES; AMARO; MALCATA, 2011) está contida em diversos organismos marinhos, tais como: algas (*Haematococcus pluvialis*, *Chlorella zofingiensis*, *Chlorococccum*) fungos, leveduras (*Phaffia rhodozvm*), salmão (*Oncorhynchus*), truta, camarão, lagosta e ovas de peixe (GAMMONE et al., 2014; D'ORAZIO et al., 2012a). A microalga verde *Haematococcus pluvialis* é uma das melhores fontes de astaxantina natural, pois ela acumula alto teor sob condições de estresse (AMBATI et al., 2014). A atividade antioxidante da astaxantina é aproximadamente dez vezes mais potente do que a de todos os outros carotenoides e isto pode ser atribuído a sua estrutura química, que contém dois grupos oxigenados em cada anel aromático (uma hidroxila e um ácido carboxílico) (Figura 1) (FASSETT; COOMBES, 2011), o que lhe confere uma configuração mais polar (ZOU et al., 2013) e permite que ela se ligue à membrana da célula a partir do interior para o exterior (Figura 2) (AMBATI et al., 2014); isto possibilita que a astaxantina proteja os fosfolipídios membranosos e outros lipídios da peroxidação de forma mais eficiente (D'ORAZIO et al., 2012a) e evite alterações nas membranas celulares que poderiam acarretar diversos processos deletérios (por exemplo: ruptura das membranas celulares, perda da seletividade na troca iônica, mutação de DNA, formação de produtos tóxicos) e levar à morte celular. Assim, a astaxantina exibe diversas atividades biológicas, incluindo a prevenção ou melhoria de doenças cardiovasculares, doenças imunes, úlcera gástrica, nefropatia diabética (ZOU, 2013), bem como promove a saúde da próstata e a proteção contra efeitos de luz UV, inflamações, envelhecimento e doenças relacionadas com a idade (D'ORAZIO et al., 2012a).



**Figura 2** – A astaxantina liga-se à membrana da célula a partir do interior para o exterior

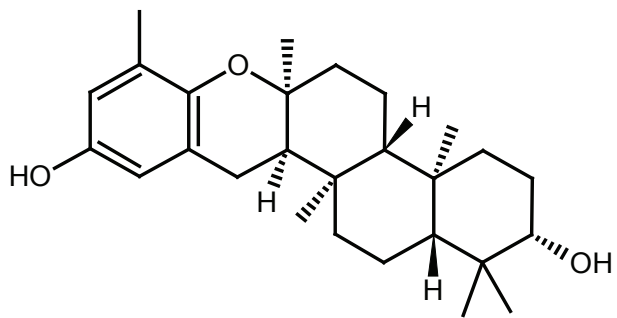
Fonte: Elaborado pelas autoras.

Fucoxantina é um pigmento castanho (GAMMONE et al., 2014), encontrado em algas marrons comestíveis, como *Undaria pinnatifida* (Wakame), *Fusiformis hijikia* (Hijiki), *Laminaria japonica* (Ma-Kombu) e *Sargassum fulvellum* (D'ORAZIO et al., 2012b). Ela protege as

células dos danos oxidativos, melhora a função hepática e a saúde cardiovascular e reduz inflamação, colesterol, triglicérides e a pressão arterial (D'ORAZIO et al., 2012a), impedindo o estresse oxidativo e doenças relacionadas, tanto em atletas quanto em não-atletas (GAMMONE et al., 2014), agindo também na redução de outros fatores de risco cardiovascular, tais como a obesidade e o diabetes (D'ORAZIO et al., 2012b).

Alguns estudos (TIRAPELLI, 2004, 2008, 2010) têm demonstrado que vários diterpenos têm efeitos cardiovasculares significativos, como, por exemplo, atividade hipotensora sistêmica significativa e efeitos vasodilatadores coronários; isto sugere que os diterpenos são potenciais fontes para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos cardiovasculares. Muitos desses diterpenos estudados foram extraídos de algas da família *Dictyotaceae*, a mais bem estudada entre as algas marrons e também uma das mais abundantes em habitats marinhos tropicais. A *Dictyotaceae* produz um número significativo de metabolitos secundários, especialmente diterpenos (C20), terpenoide que tem quatro unidades de isopreno (QUEIROZ et al., 2011).

Outro terpenoide também estudado é o Epitaondiol (Figura 3) (ARECHE et al., 2011a; ARECHE et al., 2011b; GIL et al., 1995; LLANIO et al., 2006; MARTINEZ et al., 1997). O Epitaondiol é isolado da alga *Styopodium flabelliforme*. O gênero *Styopodium* é um grupo tropical de algas marrons com componentes ricos em meroditerpenoides policíclicos, os quais possuem várias atividades biológicas. (GAMMONE et al., 2014)



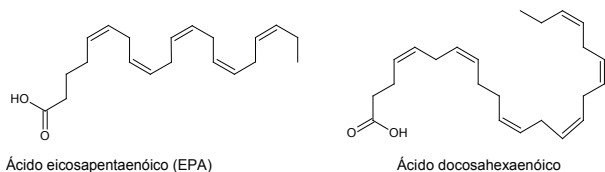
**Figura 3** – Estrutura química do Epitaondiol

Fonte: Elaborado pelas autoras.

### Ácidos graxos

Os ácidos graxos ômega-3 eicosapentaenoico (EPA) (Figura 4) e docosahexaenoico (DHA) (Figura 4) podem ser encontrados em todas as espécies de peixes, mas sobretudo em peixes gordos de climas frios, como o salmão, a tainha e a cavala. Outras fontes marinhas importantes são algas e crustáceos. As algas verdes, como *Ulva pertusa*, são caracterizadas pela presença de ácido hexadecatetraenoico, oleico e palmítico. O ácido graxo octadecatetraenoico é abundante em *Laminaria sp.* e *Undaria pinnatifida*, enquanto o ácido hexadecatetraenoico é proeminente em *Ulva sp.* Os ácidos graxos poli-insaturados Omega-3, usados para diminuir a produção de eicosanoides infla-

matórios, citocinas e espécies reativas de oxigênio, têm efeitos imunomoduladores e atenuam doenças inflamatórias (GAMMONE et al., 2014).

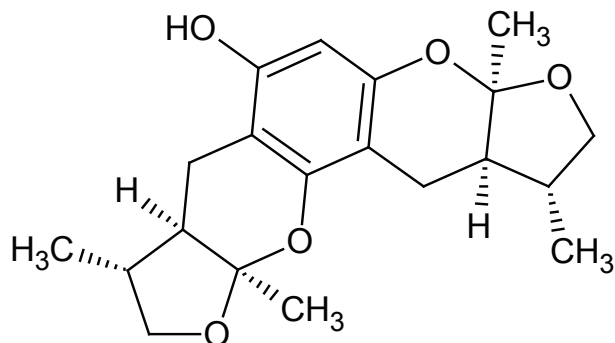


**Figura 4** – Estrutura química de ácidos graxos poli-insaturados

Fonte: Elaborado pelas autoras.

### Outros

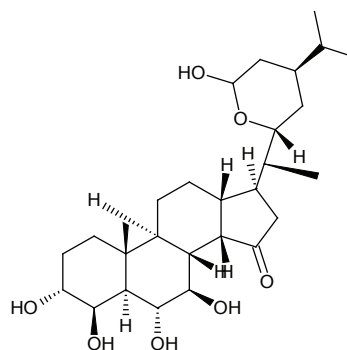
Compostos diversos têm sido identificados no ambiente marinho, alguns com uma estrutura química única, a exemplo do Xyloketal B (Figura 5), isolado a partir do fungo *Xylaria sp.* e que demonstrou ter fortes ações antioxidantes em diferentes modelos de doenças cardiovasculares. Li e colaboradores (2013) demonstraram que o Xyloketal B pode induzir a expressão da heme-oxigenase-1 via PI3K / Akt / Nrf-2. A indução da heme-oxigenase-1 (HO-1), importante enzima antioxidante endógena, tem sido considerada uma estratégia terapêutica potencial para doenças cardiovasculares.



**Figura 5** – Estrutura química do Xyloketal B

Fonte: Elaborado pelas autoras.

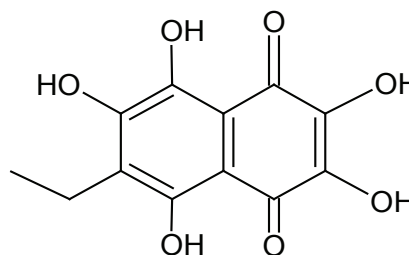
Outro exemplo de composto marinho com estrutura química particular é o contignasterol (Figura 6), esteroide polioxigenado, isolado da esponja marinha *Petrosia contignata*. Ele tem demonstrado ter ação em distúrbios hemodinâmicos que envolvem plaquetas, hipotensão ou hipertensão, trombose, asma, rinite alérgica, psoríase, erupções cutâneas, osteoartrite e inflamação geral (D'ORAZIO et al., 2012a).



**Figura 6** – Estrutura química do Contignasterol

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na busca de novas alternativas terapêuticas, substâncias presentes em medicamentos também têm sido reestudadas para compreensão dos seus mecanismos e possível experimentação de novos usos. Como exemplo, pode ser citado o equinocromo A (EChA) (Figura 7), substância ativa do medicamento oftálmico e cardíaco Histochrome®. O equinocromo é um pigmento naftoquinônico, vermelho-escuro comum no citoesqueleto, espinhos, ovos, larvas e diferentes tecidos do ouriço-do-mar, quimicamente conhecido como 6-etil-2,3,5,7,8-penta-1,4-naftoquinona, com ação antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e quelante (JEONG et al., 2014; LEE et al., 2014).



**Figura 7** – Estrutura química do Equinocromo

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Apesar de que muitos estudos com produtos de origem marinha analisam drogas isoladas, existem diversos estudos que analisam extratos, de onde, possivelmente serão isoladas novas substâncias. Como exemplo, têm-se os estudos realizados com extratos do tentáculo da água-viva *Cyanea capillata* e a alga marrom *Dictyota pulchella*. Estes extratos têm mostrado ação biológica sobre o sistema cardiovascular (WANG et al., 2013).

### POTENCIAL TERAPÊUTICO CARDIOVASCULAR

Algumas substâncias têm apresentado potencial terapêutico com ações diversas no sistema cardiovascular:

### Ação cardíaca

Alguns terpenoides têm demonstrado ação cardíaca promissora, a exemplo o epitaondiol e a astaxantina. O diacetato de epitaondiol mostrou ação farmacológica no sistema cardiovascular de rato, onde foi notado um efeito inotrópico e cronotrópico negativo (D'ORAZIO et al., 2012<sup>a</sup>; GAMMONE et al., 2014). Já o disuccinato dissódico de astaxantina diminuiu o tamanho do infarto do miocárdio e melhorou a recuperação do miocárdio em diferentes animais (ratos *Sprague Dawley*, coelhos e cães), depois de quatro dias de tratamento prévio com o disuccinato dissódico de astaxantina, nas doses de 25, 50, 75, 125 e 500 mg / kg de peso corporal, usando as vias de administração intravenosa e oral (AMBATI et al., 2014; FASSETT; COOMBES, 2011; RICCIANI et al., 2011). Em outro estudo, a astaxantina também mostrou ação na redução da hipertrofia ventricular em animais hipertensos (MONROY-RUIZ et al., 2011).

Os estudos com extrato também têm apresentado ação cardíaca, pois tem sido observado que o extrato CH 2 Cl2 / MeOH da *Dictyota pulchella*, uma alga marrom, produz bradicardia (QUEIROZ et al., 2011).

### Ação em cardiomiócitos

Estudo com o equinocromo A, utilizando células cardíacas de ratos mioblastos H9c2 e cardiomiócitos isolados de ratos, indicou que o EChA oferece potencial terapêutico para reduzir a lesão induzida por agentes cardiotóxicos como: terc-butil hidroperóxido (espécie reativa indutora do oxigênio orgânico), nitroprussiato de sódio (fármaco anti-hipertensivo) e doxorubicina (droga utilizada no tratamento de câncer), que causam a disfunção mitocondrial, como aumento do nível de espécies reativas indutoras do oxigênio orgânico e diminuição do potencial de membrana mitocondrial (JEONG et al., 2014).

### Ação em vasos sanguíneos

Alguns estudos têm sido realizados utilizando produtos naturais de origem marinha em vasos sanguíneos de condutância e resistência; entre estes, há estudos com o terpenoide astaxantina e com extratos (*Cyanea capillata* e *Dictyota pulchella*). Em estudo (AMBATI et al., 2014) utilizando a astaxantina, esta apresentou efeito sobre pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), normotensos Wistar Kyoto (NWK) e ratos espontaneamente hipertensos, pré-disponíveis a acidente vascular cerebral (SPSHR). Porém, em outro experimento (FASSETT; COOMBES, 2011), a astaxantina reduziu significativamente a pressão arterial nas linhagens de ratos supracitadas, exceto na Wistar Kyoto. A astaxantina exerce efeito hipotensor que se associa à melhora da vasodilatação endotélio-dependente, em vasos de resistência (MONROY-RUIZ et al., 2011) e também demonstrou influência direta sobre a estrutura vascular, induzindo a diminuição da relação parede/lúmen em estudo com artéria coronariana e aorta de SHR (FASSETT; COOMBES, 2011).

Nos estudos utilizando extratos, foi verificado efeito vasoconstritor direto do extrato de tentáculo da

água-viva, *C. capillata*, em anéis isolados da aorta de ratos Sprague-Dawley, e relaxamento funcional fraco, que pode ser mediado por vasodilatador derivado do endotélio (óxido nítrico) (WANG et al., 2013).

Entretanto, em experimento usando o extrato CH 2 Cl2/MeOH da *Dictyota pulchella* em ratos Wistar, verificou-se que ele produz hipotensão dependente da dose. O extrato hexano/EtOAc da mesma alga induziu um relaxamento dependente da concentração, em anéis de artéria mesentérica, previamente contraídos com fenilefrina; o efeito vasorrelaxante não foi modificado pela remoção do endotélio vascular ou pela incubação prévia com KCl (20 mM), tetraetilamônio (TEA, 3 mM) ou com agonista de tromboxano A 2 U-46619 (100 nM). Diante desses resultados, Queiroz e colaboradores (2011) sugeriram que os extratos de *Dictyota pulchella* utilizados tiveram ação vasorrelaxante independente do endotélio, pela influência da inibição do afluxo de cálcio, devido ao bloqueio dos canais de cálcio sensíveis a voltagem.

### Ação nas células musculares lisas

Estudo realizou experimentos com H9c2 (linhagem celular de mioblastos de rato) e células A7r5 (linhagem celular do músculo liso da aorta vascular de rato), onde foi observado que o equinocromo A mostrou atividade anti-acetilcolinesterase dose-dependente, irreversível e não competitiva. Desta maneira, Lee e colaboradores (2014) sugeriram que o equinocromo não pode produzir vasorrelaxamento desde que a acetilcolinesterase, ou outro estímulo mediador da produção de óxido nítrico, possa ser suprimida na presença de equinocromo A.

### USO COMO ALIMENTOS OU NUTRACÊUTICOS

Fatores genéticos, idade, estilo de vida e dieta são fatores de risco importantes para doenças cardiovasculares. Medidas alimentares como: redução do consumo de gordura animal e de sódio, aliada à redução do colesterol sérico devem ser as medidas fundamentais para a prevenção de doenças arteriais coronarianas. Dessa maneira, adequações na dieta deve ser o passo inicial no tratamento de doenças cardiovasculares (RICCIANI et al., 2011).

Atualmente, a importância de uma alimentação saudável tem sido bastante enfatizada por médicos e cientistas. Em decorrência, a ingestão habitual de peixe marinho e frutos do mar, como microalgas, muito ricos em alguns compostos químicos, tem sido fortemente associada a vários benefícios na saúde humana (GAMMONE et al., 2014). Aliado a isto, tem sido crescente o enfoque dado também aos nutracêuticos.

Estudos epidemiológicos e alguns testes de suplementação em humanos têm relacionado a ingesta de carotenoides com o declínio do aparecimento de doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer, sugerindo que este efeito é ocasionado pela atividade antioxidante dos carotenoides que, *in vivo*, diminuem o estresse oxidativo induzido por espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio (RODRIGUES; MARIUTTI; MERCADANTE, 2012).

O terpenoide astaxantina apresentou potencial atividade biológica *in vitro* e *in vivo*. A biodisponibilidade de astaxantina em animais foi reforçada após a alimentação da biomassa *Haematococcus*, como fonte de astaxantina. A astaxantina tem sido utilizada como um suplemento nutricional, antioxidante e para doenças cardiovasculares, entre outros fins. Sendo assim, produtos de astaxantina são usados para aplicações comerciais, na forma de comprimidos, cápsulas, xaropes, óleos, geles, cremes suaves, biomassa e pós- granulados. O uso de astaxantina como um suplemento nutricional tem crescido rapidamente em ração, alimentos, nutracêuticos e produtos farmacêuticos. Camarão, caranguejo e salmão podem servir como fontes alimentares de astaxantina. A fim de obter 3,6 mg de astaxantina, deve-se comer 165 gramas de salmão por dia. A astaxantina comercial é principalmente obtida a partir de levedura de *Phaffia*, *Haematococcus* e pela síntese química (AMBATI et al., 2014). Alguns estudos clínicos em humanos, utilizando a astaxantina, que avaliaram a segurança, biodisponibilidade e as características antioxidantes e anti-inflamatórias dessa droga, não mencionaram presença de efeitos indesejável ou tóxicos; indicaram, sim, que ela tem potencial antioxidante e anti-inflamatório e que melhora a viscosidade e fluidez sanguínea (FASSETT; COOMBES, 2011; RICCONI et al., 2011).

Outros carotenoides de origem marinha (fucoxantina, luteína,  $\beta$ -caroteno) também têm despertado interesse como nutracêutico. A fucoxantina afeta muitas enzimas envolvidas no metabolismo da gordura, determinando um aumento da termogênese e da liberação de energia a partir de gordura. Ela parece aumentar a capacidade termogênica do tecido adiposo castanho e da expressão do gene UCP1 no tecido adiposo branco, atuando como regulador do metabolismo de lipídios, nos tecidos adiposos e do gasto energético (GAMMONE et al., 2014), sendo que a luteína e o  $\beta$ -caroteno também mostraram um efeito antioxidante em reduzir marcadores de estresse oxidativo e estes são componentes em alimentos e produtos dietéticos (RICCONI, 2012).

O mar representa a mais importante fonte de ácidos graxos poli-insaturados. Em particular, os ácidos graxos omega-3 marinhos são essenciais na nutrição humana: eles também a regulam a pressão sanguínea, a coagulação do sangue, a tolerância à glicose, processos inflamatórios e a função do sistema nervoso, sendo úteis na prevenção e tratamento de várias doenças. Em particular, o ácido docosahexaenoico (DHA) tem sido demonstrado por aumentar a oxidação de lipídios e a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, além de poder aumentar a capacidade glicolítica em células musculares (GAMMONE et al., 2014). Os ácidos graxos Omega-3 poli-insaturados de cadeia longa produzem benefícios cardiovasculares, melhorando a função endotelial, pois fornecem proteção contra a degranulação dos corpos citoplasmáticos de Weibel-Palade; estes são grânulos de armazenamento presentes em células endoteliais que formam o revestimento interior do vaso sanguíneo. Eles armazenam e liberam o fator de von Willebrand e a P-selectina e assim promovem a homeostasia e a inflamação. Logo, a proteção exercida pelos ácidos

graxos Omega-3 poli-insaturados contra a degranulação dos corpos citoplasmáticos de Weibel-Palade contribui para uma melhor compreensão dos efeitos antitrombóticos, anti-inflamatórios e vasoprotetores (BÜRGIN-MAUNDER; BROOKS; RUSSELL, 2013). Porém, estudo realizado por Venø e colaboradores, em 2013, não forneceu evidências do efeito cardioprotetor dos ácidos graxos Omega-3 poli-insaturados, agindo por meio de mecanismo dependente de CD36 (receptor envolvido na absorção de lipídios e na inflamação). Outro estudo (WEINTRAUB, 2013) relata que formulações com ácidos graxos ômega-3 – que contêm ácido eicosapentaenoico e ácido docosahexaenoico – têm mostrado aumento dos níveis de LDL-C (lipoproteína de baixa densidade), enquanto o acetato de icosapenteno tem reduzido os níveis de triglicerídeos, sem aumentar os níveis de LDL-C, isoladamente ou em combinação com a estatina; ainda enfatiza que estudos recentes não têm sido capazes de demonstrar redução do risco cardiovascular após o tratamento com fibratos, niacinas, inibidores da absorção de colesterol ou com formulações de ácidos graxos ômega-3, contendo tanto ácido eicosapentaenoico e ácido docosahexaenoico, em pacientes tratados com estatinas. Esta informação já tinha sido verificada em estudo anterior (KULLENBERG et al., 2012) que afirmou o metabolismo dos glicerosfolipídeos ainda precisar ser mais bem elucidado e que isto requer mais estudos para se entender os benefícios do seu uso na dieta.

## CONCLUSÃO

O estudo de produtos naturais de origem marinha tem crescido muito nos últimos anos, fundamentado pela busca de novos fármacos com menos efeitos colaterais para o tratamento de diversas patologias, inclusive do sistema cardiovascular. Alguns pesquisadores têm obtido resultados promissores que vêm auxiliando não somente no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, como também no conhecimento da fisiopatologia das doenças cardiovasculares. Nessa busca por novas substâncias com atividade biológica, o ecossistema marinho (plantas, animais e fungos) tem sido considerado, pois apresenta características próprias e tem uma grande variedade de espécimes. Acredita-se que os organismos presentes no ambiente marinho possam gerar inúmeros metabolitos com características inigualáveis. As algas, notoriamente, têm sido as espécies mais pesquisadas, principalmente as de cor marron. Em relação à classe química, os terpenoides têm tido maior destaque e resultados promissores, porém, ainda há muitos produtos de origem marinha a serem investigados. Sendo assim, mais estudos são necessários para a identificação e desenvolvimento tecnológico desses produtos, visando a que sejam eficazes e seguros para o uso em humano.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao suporte financeiro da FAPESB (Fundação de Amparo à pesquisa do estado da Bahia) e CNPq-Brasil (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

## REFERÊNCIAS

1. AMBATI, R. R. et al. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications – a review. **Mar. Drugs**, Basel, v. 12, n. 1, p. 128-152, 2014.
2. ANDRADE MOURA, L. de. Antiplatelet and anticoagulant effects of diterpenes isolated from the marine alga, *Dictyota menstrualis*. **Mar. Drugs**, Basel, v.12, n. 5, p. 2471-2484, 2014.
3. ARECHE, C. et al. Biotransformation of stypotriol triacetate by *Aspergillus niger*. **J. mol. Struct.**, Amsterdam, v. 998, n. 1-3, p. 167-170, 2011.
4. ARECHE, C. et al. Gastroprotective activity of epitaondiol and sargaol. **Nat. Prod. Commun.**, Westerville, v. 6, n. 8, p. 1073-1074, 2011.
5. BÜRGIN-MAUNDER, C. S.; BROOKS, P. R.; RUSSELL, F. D. Omega-3 fatty acids modulate weibel-palade body degranulation and actin cytoskeleton rearrangement in pma-stimulated human umbilical vein endothelial cells. **Mar. Drugs**, Basel, v. 11, n. 11, p. 4435-4450, 2013.
6. CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G. de; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, abr 2007.
7. COSTANTINO, E. et al. Chemical diversity of bioactive marine natural products: an illustrative case study. **Curr. Med. Chem.**, Schiphol, v. 11, n. 13, p. 1671-1692, 2004.
8. D'ORAZIO, N. et al. Marine bioactives: pharmacological properties and potential applications against inflammatory diseases. **Mar. Drugs**, Basel, v. 10, n. 4, p. 813-833, 2012a.
9. D'ORAZIO, N. et al. Fucoxantin: a treasure from the sea. **Mar. Drugs**, Basel, v. 10, n. 3, p. 604-616, 2012b.
10. FASSETT, R. G.; COOMBES, J. S. Astaxanthin: a potential therapeutic agent in cardiovascular disease. **Mar. Drugs**, Basel, v. 9, n. 3, p. 447-465, 2011.
11. GAMMONE, M. A. et al. Marine bioactives and potential application in sports. **Mar. Drugs**, Basel, v. 12, n. 5, p. 2357-2382, 2014.
12. GIL, B. et al. Inhibition of inflammatory responses by epitaondiol and other marine natural products. **Life Sci**, Oxford, v. 57, n. 2, p. 25-30, 1995.
13. GUEDES, A. C.; AMARO, H. M.; MALCATA, F. X. Microalgae as sources of carotenoids. **Mar. Drugs**, Basel, v. 9, n. 4, p. 625-644, 2011.
14. JEONG, S. H. et al. Echinochrome a protects mitochondrial function in cardiomyocytes against cardiotoxic drugs. **Mar. Drugs**, Basel, v. 12, n. 5, p. 2922-2936, 2014.
15. KULLENBERG, D. et al. Health effects of dietary phospholipids. **Lipids Health Dis.**, Londres, v. 11, n. 3, 2012. DOI 10.1186/1476-511X-11-3. Disponível em: <http://www.lipidworld.com/content/11/1/3>. Acesso em: 30 ago. 2014.
16. LEE, S.R. et al. Acetylcholinesterase inhibitory activity of pigment echinochrome a from sea urchin *Scaphechinus mirabilis*. **Mar. Drugs**, Basel, v. 12, n. 6, p. 3560-3573, 2014.
17. LI, Z. et al. Xylketal B exhibits Its antioxidant activity through induction of HO-1 in vascular endothelial cells and zebrafish. **Mar. Drugs**, Basel, v. 11, n. 2, p. 504-522, 2013.
18. LLANIO, M. et al. The marine plant thalassia testudinum possesses anti-inflammatory and analgesic properties. **Pharmacology online**, Salerno, v. 3, [s. n.], p. 594-600, 2006.
19. MARTINEZ J. L. et al. Efectos en aorta y auricula aisladas de rata de diacetil epitaondiol, diterpenoide del alga *Stypopodium flabelliforme*. **An. Asoc. Quím.**, Buenos Aires, v. 85, n. 1-2, p. 69-75, 1997.
20. MONROY-RUIZ, J. et al. Astaxanthin-enriched-diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. **Pharmacol. Res.**, London, v. 63, n. 1, p. 44-50, 2011. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.09.003.
21. QUEIROZ, T. M. et al. Vasorelaxation, induced by dictyota pulchella (Dictyotaceae), a brown alga, is mediated via inhibition of calcium influx in rats. **Mar. Drugs**, Basel, v. 9, n. 10, p. 2075-2088, 2011.
22. RICCIONI, G. et al. Marine carotenoids and cardiovascular risk markers. **Mar. Drugs**, Basel, v. 9, n. 7, p. 1166-1175, 2011.
23. RICCIONI, G. Marine carotenoids and oxidative stress. **Mar. Drugs**, Basel, v. 10, n. 1, p. 116-118, 2012.
24. RODRIGUES, E.; MARIUTTI, L. R. B.; MERCADANTE, A. Z. Scavenging capacity of marine carotenoids against reactive oxygen and nitrogen species in a membrane-mimicking system. **Mar. Drugs**, Basel, v. 10, n. 8, p. 1784-1798, 2012.
25. SENTHILKUMAR, K. et al. Brown seaweed fucoidan: biological activity and apoptosis, growth signaling mechanism in cancer. **Int. J. Biol. Macromol.**, Guildford, v. 60, p. 366-374, set. 2013.
26. SENTHILKUMAR, K.; KIM, S. K. Marine invertebrate natural products for anti-inflammatory and chronic diseases. **Evid. based Complement. Altern. Med.**, Oxford, v. 2013,[s. n.], p 1-10. 2013, Dec. 2013.
27. TIRAPELLI, C. R. et al. Evidence for the mechanisms underlying the effects of pimaradienoic acid isolated from the roots of Viguiera arenaria on rat aorta. **Pharmacology**, Basel, v. 70, n. 1, p. 31-38, 2004.
28. TIRAPELLI, C. R. et al. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: a therapeutic promise for the treatment of hypertension. **Fito-terapia.**, Milano, v. 81, n. 7, p. 690-702, 2010.
29. TIRAPELLI, C. R. et al. Pimaradienoic acid inhibits vascular contraction and induces hypotension in normotensive rats. **J. Pharm. Pharmacol**, London, v. 60, n. 4, p. 453-459, 2008.
30. VENØ, S. K. et al. The effect of low-dose marine n-3 fatty acids on plasma levels of scd36 in overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Mar. Drugs**, Basel, v. 11, n. 9, p. 3324-3334, 2013.
31. WANG, B. et al. Pharmacological studies of tentacle extract from the jellyfish cyanea capillata in isolated rat aorta. **Mar. Drugs**, Basel, v. 11, n. 9, p. 3335-3349, 2013.
32. WEINTRAUB, H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. **Atherosclerosis.**, Amsterdam, v. 230, n. 2, p. 381-389, 2013.
33. XIONG, Z.Q. et al. Recent advances in the discovery and development of marine microbial natural products. **Mar. Drugs**, Basel, v. 11, n. 3, p. 700-717, 2013.
34. ZOU, T. et al. Response surface methodology for ultrasound-assisted extraction of astaxanthin from haematococcus pluvialis. **Mar. Drugs**, Basel, v. 11, n. 5, p. 1644-1655, 2013.

---

 Submetido em: 6/10/2014

Aceito em: 15/12/2014