

Joana Margarida Agarez Monteiro Cerca da Silva

Metabolitos Secundários das Macroalgas Castanhas de Elevado Potencial para a  
Indústria Farmacêutica

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020



Joana Margarida Agarez Monteiro Cerca da Silva

Metabolitos Secundários das Macroalgas Castanhas de Elevado Potencial para a  
Indústria Farmacêutica

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Metabolitos Secundários das Macroalgas Castanhas de Elevado Potencial para a  
Indústria Farmacêutica

Atesto a originalidade do trabalho:

---

Joana Margarida Agarez Monteiro Cerca da Silva

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção de grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas.

## Sumário

Nos últimos anos, a procura por novos compostos para utilização pela indústria farmacêutica conduziu a um aumento dos estudos com espécies marinhas, uma vez que a sua aplicabilidade para fins terapêuticos é conhecida por parte de comunidades costeiras desde tempos remotos.

O ambiente marinho tem evidenciado uma grande biodiversidade de espécies que demonstraram possuir a capacidade de sintetizar vários compostos com elevado potencial farmacológico. Assim, a indústria farmacêutica tem investido na extração, identificação e estudos de várias moléculas que constituem metabolitos de espécies marinhas, algumas das quais não podem ser encontradas em plantas terrestres

As macroalgas foram, entre outras espécies, alvo desses estudos e provaram a sua importância como fonte de compostos bioativos. Dentro das macroalgas as *Phaeophyceae*, macroalgas castanhas, têm vindo a demonstrar ter metabolitos como por exemplo os polissacarídeos, os florotaninos, os carotenoides e os esteróis com grande interesse para a indústria farmacêutica.

Os metabolitos das macroalgas castanhas possuem várias atividades farmacológicas, tais como atividade antioxidante, anti-tumoral, antifúngica, antivírica ou antibacteriana entre outras, o que pode constituir uma mais valia no desenvolvimento de novos fármacos.

Atualmente, existem no mercado produtos, principalmente suplementos e produtos cosméticos, contendo extratos de macroalgas castanhas, mas é necessária mais pesquisa para se compreender na totalidade as propriedades e aplicabilidades de todos os compostos obtidos destes organismos marinhos.

**Palavras-chave:** macroalgas castanhas; metabolitos secundários; florotaninos; polifenol; algas marinhas; compostos bioativos; antioxidante; antifúngico; antivírico; antitumoral; antibacteriano

## **Abstract**

In recent years, the demand for new compounds for use by the pharmaceutical industry has led to an increase in studies with marine species, since their applicability for therapeutic purposes has been known by coastal communities since remote times.

The marine environment has shown great biodiversity of species that have demonstrated the ability to synthesize various compounds with high pharmacological potential. Thus, the pharmaceutical industry has invested in the extraction, identification, and studies of various molecules that constitute metabolites of marine species, some of which cannot be found in terrestrial plants.

Macroalgae were, among other species, the target of these studies and proved their importance as a source of bioactive compounds. Within the macroalgae, Phaeophyceae, brown macroalgae, have been shown to have metabolites such as polysaccharides, phlorotannins, carotenoids, and sterols with a great interest for the pharmaceutical industry.

The metabolites of brown macroalgae have several pharmacological activities, such as antioxidant, anti-tumor, antifungal, antiviral or antibacterial activity, among others, which can be an asset in the development of new drugs.

Currently, there are products on the market, mainly supplements and cosmetic products, containing extracts of brown macroalgae, but more research is needed to fully understand the properties and applicability of all compounds obtained from these marine organisms.

**Keywords:** brown seaweeds; secondary metabolites; phlorotannins; polyphenol; marine algae; bioactive compounds; antioxidant; antifungal; antiviral; antitumoral; antibacterial.

## **Agradecimentos**

Primeiramente o meu agradecimento à Professora Doutora Rita Catarino, orientadora desta tese pelo conhecimento científico que me transmitiu e pela orientação neste trabalho. Agradeço também, de igual forma, à Professora Doutora Renata Souto, coorientadora desta tese pela ajuda prestada. Sou grata a ambas pela disponibilidade que mostraram.

Aos meus colegas e professores que durante o meu percurso me ajudaram e me incentivaram, o meu sincero obrigado.

Ao André, por todo o amor e paciência demonstrada durante o meu percurso e por não ter desistido mesmo nos dias mais difíceis, o meu obrigado nunca será suficiente.

Por último ao meu Pai, Mãe e Irmã por terem acreditado em mim mesmo quando parecia impossível e por me terem desafiado sempre a tornar-me mais e melhor, obrigado, só foi possível graças a vocês.

## Índice Geral

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice Geral .....	iv
Índice de Figuras .....	v
Abreviaturas.....	vii
I. Introdução.....	1
II. Macroalgas Castanhas .....	4
1. Principais componentes das macroalgas castanhas .....	4
1.1. – Polissacarídeos .....	5
1.2. – Proteínas e aminoácidos .....	7
1.3. – Lípidos.....	8
1.4. – Fenóis e florotaninos .....	13
2. Aplicações na indústria farmacêutica .....	15
2.1. – Ação antioxidante.....	15
2.2. – Ação antivírica .....	18
2.3. – Ação anti tumoral .....	21
2.4. – Ação antibacteriana .....	25
2.5. – Outras aplicações farmacológicas .....	29
3. Aplicações em cosmética.....	35
III. Conclusão .....	41
Referências .....	43

## Índice de Figuras

Figura 1 - Macroalgas castanhas. A: <i>Laminarina japónica</i> ; B: <i>Undaria pinnatifida</i> ; C: <i>Hizikia fusiformis</i> ; D: <i>Sargassum sp</i> .....	4
Figura 2 – Estruturas químicas dos principais polissacarídeos presentes nas macroalgas castanhas: (A) Ácido algínico; (B) Laminarinas; (C) Fucoïdanos .....	7
Figura 3 - Principais aminoácidos presentes nas macroalgas castanhas. ....	8
Figura 4 - Principais ácidos gordos polinsaturados presentes nas macroalgas castanhas. (A) Ácido eicosapentaenóico; (B) Ácido estearidónico; (C) Ácido $\alpha$ -linolénico; (D) Ácido araquidónico.....	9
Figura 5 - Esteróis encontrados nas macroalgas castanhas .....	10
Figura 6 - Carotenoides presentes nas macroalgas castanhas.....	12
Figura 7 - Subclasses de florotaninos: (A) Floroetol; (B) Fualol; (C) Fucol; (D) Fucofloroetol; (E) Ecol; (F) Carmalol .....	14
Figura 8 - Formação de um radical livre e ação de um antioxidante. (A) Formação de um radical livre; (B) Ação do antioxidante .....	17
Figura 9 - Macroalga castanha da espécie <i>Fucus vesiculosus</i> .....	23
Figura 10 - Processo de apoptose celular induzido por fucoïdanos (FCSPs).....	24
Figura 11 - Macroalgas castanhas da espécie <i>Himanthalia elongata</i> (A) e <i>Turbinaria triqueta</i> (B) .....	27
Figura 12 - Macroalgas castanhas da espécie <i>Eisenia bicylis</i> (A) e <i>Ecklonia stolonifera</i> (B).....	28
Figura 13 - Macroalga castanha da espécie <i>Sargassum wightii</i> .....	29
Figura 14 - Macroalga castanha da espécie <i>Ishige okamurae</i> .....	31
Figura 15 - Macroalga castanha da espécie <i>Ecklonia cava</i> .....	32

Figura 16 - Aplicações comerciais do alginato das macroalgas castanhas..... 34

Figura 17 - Produtos comercializados com extratos de macroalgas castanhas ..... 36

## Abreviaturas

AA – Ácido araquidônico

ACE I – Enzima conversora da angiotensina I

AD – Dermatite atópica, do inglês *atopic dermatitis*

AMP – monofosfato de adenosina, do inglês *adenosine monophosphate*

AMPK – Proteína quinase ativada por AMP, do inglês *AMP-activated protein kinase*

AVC – Acidente vascular cerebral

BHA – Butil-hidroxianisol

BHT – Butil-hidroxitolueno

BVDV – Vírus da diarreia viral bovina, do inglês *bovine viral diarrhoea virus*

DENV-2 – Vírus da dengue tipo 2, do inglês *dengue virus type 2*

DNA – Ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*

DOXP-MEP – 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato-2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato, do inglês *1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate-2-C-methyl-D-eritrol 4-phosphate*

DPHC – diflouretohidroxicarmalol, do inglês *diphloretohydroxycarmalol*

EPA – Ácido eicosapentaenóico, do inglês *eicosapentaenoic acid*

GBM – Glioblastoma

HA – Ácido hialurônico, do inglês *hyaluronic acid*

HIV-1 – Vírus da imunodeficiência humana tipo 1, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

HSV-1 – Vírus do Herpes simples tipo 1, do inglês *Herpes Simplex Virus type 1*

IN - Integrase

LNA – Ácido  $\alpha$ -linolénico, do inglês  *$\alpha$ -linolenic acid*

MeV - Vírus do sarampo, do inglês *Measles virus*

MMP – Metaloproteínas de matriz, do inglês *matrix metalloproteinases*

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

MVA - Mevalonato

NK - Células “Natural Killer”

PG – Galato de propilo, do inglês *propyl gallate*

PPAR $\gamma$  – Recetor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissomas, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*

PUFA - Ácidos gordos polinsaturados, do inglês *polyunsaturated fatty acids*

RNA - Ácido ribonucleico, do inglês *ribonucleic acid*

ROS - Espécies reativas de oxigénio, do inglês *reactive oxygen species*

RT - Transcriptase reversa, do inglês *reverse transcriptase*

SDA - Ácido estearidónico, do inglês *stearidonic acid*

SIDA - Síndrome da imunodeficiência adquirida

TBHQ - Hidroquinona terc-butílica do inglês *tertiary butylhydroquinone*

TMZ – Temozolamida

UV – Ultravioleta

## I. Introdução

Sendo o planeta Terra maioritariamente composto por água, é desse ambiente aquático que ao longo dos tempos o ser humano tem vindo a obter grande parte dos seus recursos.

O ambiente marinho tem provado ser uma fonte rica em compostos de grande complexidade e diversidade estrutural com interessantes atividades biológicas (Barbosa *et al.*, 2014).

As macroalgas são organismos marinhos muito abundantes, usadas desde os tempos remotos na alimentação humana (especialmente em países asiáticos), como fertilizantes naturais e, empiricamente, no tratamento de algumas patologias (Pereira, 2018b).

A grande diversidade de espécies de macroalgas, combinada com os ambientes hostis e condições extremas de luz, salinidade e temperatura em que algumas destas espécies se desenvolvem, pode explicar a extraordinária quantidade de compostos bioativos que têm vindo a ser isolados destes organismos. Assim, atualmente é notório o interesse em isolar metabolitos primários e secundários produzidos por estes organismos com atividades biológicas/farmacológicas interessantes. Vários estudos têm demonstrado que os metabolitos secundários e alguns metabolitos primários das macroalgas exibem numerosas e promissoras atividades biológicas, sendo estas descobertas rampas de lançamento para a pesquisa de novos medicamentos e terapêuticas adaptadas (Barbosa *et al.*, 2014).

As macroalgas podem ser classificadas de acordo com a presença de pigmentos específicos em: Chlorophyceae (algas verdes), Phaeophyceae (algas castanhas) e Rhodophyceae (algas vermelhas). A cor das Chlorophyceae é devida à presença de clorofila *a* e *b* na mesma proporção encontrada nas plantas terrestres. A coloração castanha esverdeada das Phaeophyceae é atribuída à presença de fucoxantina, clorofila *a* e *c*. O tom avermelhado das Rhodophyceae é devido à presença de ficobilinas (Barbosa *et al.*, 2014).

As algas castanhas representam um grande grupo de macroalgas marinhas fotoautotróficas, que incluem aproximadamente 265 géneros e mais de 1500 espécies (Sanjeeva *et al.*, 2017), compostas maioritariamente por polissacarídeos e proteínas.

Apresentam um baixo teor em lípidos, destacando-se, no entanto, a predominância de ácidos gordos polinsaturados e esteróis. De entre os metabolitos secundários salientam-se os carotenóides (fucoxantina e xantofilas) e também polifenóis como os florotaninos (Balboa *et al.*, 2013). Das diferentes classes de compostos anteriormente citadas, os compostos fenólicos, designadamente os florotaninos (característicos das macroalgas castanhas) têm vindo a despertar a atenção de grupos de investigação por todo o mundo, devido às propriedades benéficas no tratamento e prevenção de algumas patologias resultantes das suas características antioxidantes, anti-inflamatórias, antidiabéticas e anticancerígenas, entre outras (Thomas e Kim, 2011).

Além dos florotaninos também outros metabolitos das macroalgas castanhas têm motivado o interesse de vários investigadores pelas suas propriedades, podendo vir a ser usados no tratamento de patologias, como é o caso da fucoxantina e do fucoidano que demonstraram possuir características antioxidantes, antibacterianas e anti-tumorais entre outras. (Pereira, 2018b).

A realização desta dissertação de cariz teórico teve por base a atualidade do tema em estudo, o seu interesse para o desenvolvimento do setor farmacêutico e mais valia que constitui na formação de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Para a concretização do trabalho e, no sentido de responder ao objetivo proposto foi efetuada uma análise, avaliação crítica e integração da leitura publicada sobre a temática em causa. Esta revisão de literatura foi elaborada a partir de artigos científicos que se relacionassem com a temática em causa, recolhidos em diferentes bases de dados, tais como *PubMed*, *Science Direct* e o motor de busca Google Académico, usando palavras chave como: Macroalgas Castanhas, Metabolitos Secundários, Compostos Bioativos, Antioxidante, Antifúngica, Anticancerígena, Antivírica entre outras, em português e inglês, na sua generalidade combinadas entre si. Foram escolhidas estas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica, uma vez que reúnem artigos científicos e informações recentemente publicados na área da saúde. Foram também incluídas informações de livros e publicações de organizações oficiais.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre junho de 2019 e dezembro de 2020, e foram estabelecidos alguns critérios de inclusão de artigos para a referida revisão bibliográfica. Os critérios usados foram artigos originais e de revisão que abordassem a temática em

estudo, publicados na língua portuguesa e inglesa com data de publicação posterior ao ano de 2000. Através da combinação das palavras chave, obteve-se um total de 17 400 artigos científicos. Para a definição do corpo documental efetuou-se uma análise preliminar dos resumos/*abstracts*. Seguidamente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, eliminando registos duplicados e artigos fora do âmbito da pesquisa. O corpo documental ficou então definido em 93 artigos científicos.

## II. Macroalgas Castanhas

### 1. Principais componentes das macroalgas castanhas

Uma grande parte dos princípios ativos usados atualmente foram isolados de organismos vivos, nomeadamente plantas. Com efeito, desde tempos remotos que o Homem tem vindo a usar, de forma empírica, várias plantas no tratamento das mais diversas doenças (Anderson, 2005). Desse modo começaram a ser feitos estudos que levaram à descoberta de uma variedade de compostos estruturalmente únicos e metabolitos secundários com atividades de grande interesse (Balboa *et al.*, 2013).

A composição química de várias espécies de macroalgas castanhas tem vindo a ser estudada principalmente a de espécies com grande popularidade em países orientais como é o caso da *Laminaria japonica*, *Hizikia fusiformis* e *Undaria pinnatifida* (Figura 1 A, B e C) (Kumar *et al.*, 2015). Também a espécie *Sargassum sp.*, bastante prevalente na costa portuguesa, tem despertado interesse no que toca a estudos científicos (Figura 1 D) (Pereira, 2008).



Figura 1 - Macroalgas castanhas. A: *Laminaria japonica*; B: *Undaria pinnatifida*; C: *Hizikia fusiformis*; D: *Sargassum sp.* (retirado de <https://oceanexplorer.noaa.gov/>, <http://www.fao.org/>, <https://momandsisters.wordpress.com/> e <http://www.seaweed.ie/>)

Sabe-se hoje que a composição química das macroalgas castanhas varia consoante a espécie, mas também é influenciada por vários fatores, tais como, o estado de maturação das macroalgas e as condições edafoclimáticas (temperatura, salinidade, entre outros) (Gupta e Abu-Ghannam, 2011).

### **1.1. – Polissacarídeos**

Os polissacarídeos representam uma vasta classe estrutural de macromoléculas biológicas compostas por polímeros de monossacarídeos ligados por ligações glicosídicas. Estes compostos possuem uma grande diversidade estrutural que se justifica não só pela existência de diferentes monossacarídeos e seus derivados – por exemplo ácido urónico, mas também pela possibilidade destes se ligarem uns aos outros em diferentes posições (Kang *et al.*, 2015).

Estas macromoléculas têm vindo a conquistar cada vez mais atenção em áreas como a bioquímica e a medicina devido ao seu potencial como moduladores imunológicos e anticancerígenos. Nas macroalgas castanhas, encontram-se essencialmente ao nível da parede celular (sendo essenciais para a manutenção do equilíbrio iónico das células) e a sua composição pode variar, tal como já foi referido, com a estação do ano, idade, espécie e localização geográfica. Nas algas os polissacarídeos, constituem uma reserva alimentar, e proporcionam robustez e flexibilidade às mesmas, permitindo-lhes resistir à força da ondulação (Gupta e Abu-Ghannam, 2011).

Nas macroalgas castanhas os polissacarídeos encontram-se presentes em grande quantidade, constituindo, cerca de 76% do seu peso seco (percentagem muito superior à quantidade encontrada nas restantes macroalgas vermelhas e verdes de apenas 10-30% do seu peso seco) (Charoensiddhi *et al.*, 2017; Rodrigues *et al.*, 2015). De entre os polissacarídeos, destacam-se os alginatos, as laminarinas e os fucoidanos.

Quimicamente o ácido algínico (Figura 2A) é formado por blocos de ácido  $\beta$ -D-manurónico e ácido  $\alpha$ -L-gulurónico, ligados entre si por ligações glicosídicas entre os carbonos 1 e 4 (Pal *et al.*, 2014). É já amplamente utilizado na indústria alimentar, cosmética e em medicamentos, como agente quelante (Gupta e Abu-Ghannam, 2011),

agente espessante, estabilizante de emulsões e de espuma e gelificante, entre outros (Fib, 2013; Pereira, 2018b).

As laminarinas são compostas por cadeias de cerca de 20 a 25 unidades de glucose (Gupta e Abu-Ghannam, 2011), unidas por ligações  $\beta$  (1-3), mas também por algumas ligações  $\beta$  (1-6) que estabelecem maioritariamente ligações entre cadeias (Figura 2B) (Sanjeewa *et al.*, 2017). Este polímero pode apresentar-se de duas formas: cadeias M, em que a terminação destas é feita por uma unidade de manitol ou cadeias G, constituídas apenas por unidades de glucose (Graiff *et al.*, 2015).

A maioria das laminarinas forma complexos que são estabilizados por pontes de hidrogénio entre cadeias e que lhes conferem resistência à hidrólise no trato gastrointestinal superior (Gupta e Abu-Ghannam, 2011) e ao contrário dos outros polissacarídeos, não são digeridas pelo sistema digestivo humano, o que lhes permite auxiliar em funções intestinais, pois têm a capacidade por exemplo de estimular o crescimento de bactérias da flora intestinal (Cardoso *et al.*, 2014), podendo ser assim usadas como prébióticos.

Os fucoidanos são polissacarídeos sulfatados encontrados nas paredes celulares das macroalgas castanhas (O'Connell *et al.*, 2007), constituídos na sua maioria por L- fucose e sulfato (Figura 2C). Podem também conter pequenas quantidades de monossacarídeos na sua constituição como a galactose, glucose, xilose, ramnose e ácido urónico (Balboa *et al.*, 2013). Os fucoidanos, têm sido das macromoléculas mais estudadas nas últimas décadas, devido às suas propriedades biológicas, nomeadamente anticancerígena, antioxidante, anti-inflamatória e antivírica (Sanjeewa *et al.*, 2017; Fitton, 2011).

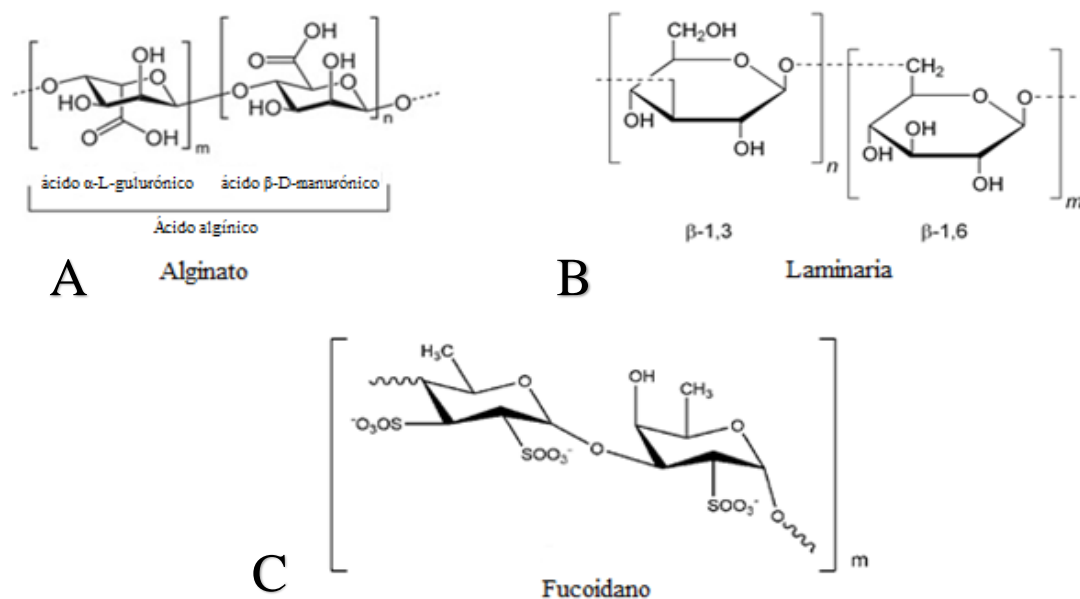


Figura 2 – Estruturas químicas dos principais polissacarídeos presentes nas macroalgas castanhas: (A) Ácido alginico; (B) Laminarinas; (C) Fucoidanos. [adaptado de (Liang *et al.*, 2015), (Anbuechzian et al., 2015) e <https://pt.wikipedia.org>]

## 1.2. – Proteínas e aminoácidos

A composição proteica das macroalgas castanhas é geralmente baixa, cerca de 6-13% do seu peso seco e varia dentro da espécie de acordo com as condições edafoclimáticas (Balboa *et al.*, 2013).

No entanto apesar do baixo teor proteico, as macroalgas castanhas tem elevada quantidade de dois aminoácidos de grande importância, o ácido glutâmico e o ácido aspártico (Figura 3A e 3B respetivamente). Estes aminoácidos são importantes pela sua capacidade de alterar o sabor (Rajapakse e Kim, 2011) mas também por novas e interessantes aplicações nas áreas da medicina e farmácia.

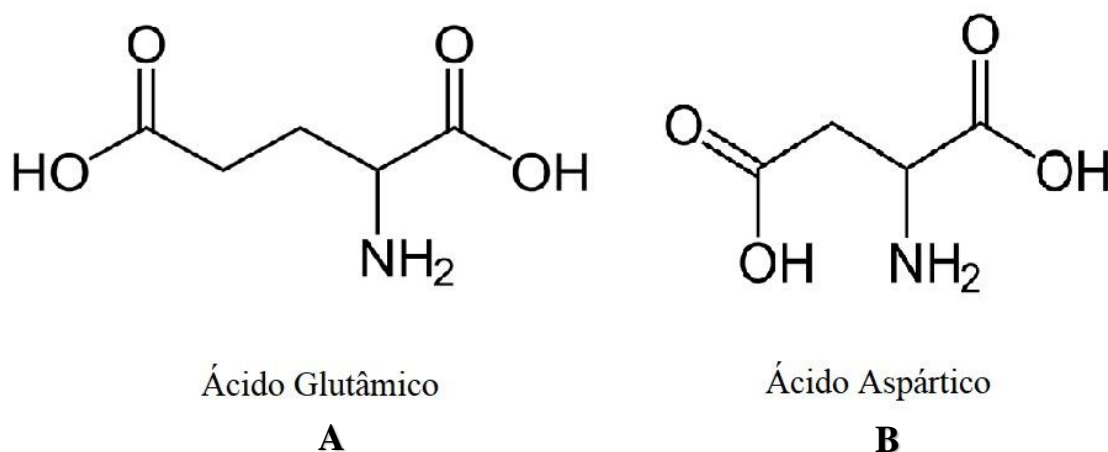


Figura 3 - Principais aminoácidos presentes nas macroalgas castanhas.

Algumas dessas aplicações podem ser de elevado interesse como é o caso da capacidade do ácido aspártico de melhorar a biodisponibilidade na produção de hidrogéis nano estruturados (Adelnia *et al.*, 2019).

Também o ácido glutâmico tem sido alvo de vários estudos no sentido de ser usado na produção de sistemas de administração de fármacos com características especiais e limitativas do seu uso e administração convencional, como por exemplo produção de micropartículas que veiculam fármacos com baixa solubilidade em água de forma a melhorarem a sua absorção oral (Ikeuchi-Takahashi *et al.*, 2019).

### 1.3. – Lípidos

A composição total em lípidos nas algas castanhas é geralmente baixa e pode variar com a espécie, localização geográfica, estação do ano, temperatura, salinidade, intensidade da luz disponível bem como pela interação de vários destes fatores (Miyashita *et al.*, 2011).

Sabe-se que algas de regiões tropicais tem uma composição em lípidos inferior à das algas de águas mais frias (Sánchez-Machado *et al.*, 2004) e foram também comprovadas variações sazonais, em que a composição total em lípidos é significativamente maior

durante a fase de crescimento das algas castanhas no período entre o inverno e a primavera (Terasaki *et al.*, 2009).

As algas castanhas podem ser uma fonte de ácidos gordos essenciais apresentando um teor interessante em ácidos gordos polinsaturados (PUFA), quer do tipo ômega-3, quer do tipo ômega-6 (Miyashita *et al.*, 2011). De entre os ômega-3 predominam, nas macroalgas castanhas, o ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5n-3), o ácido estearidónico (SDA, 18:4n-3) e o ácido  $\alpha$ -linolénico (LNA, 18:3n-3) – (Figura 4) (Miyashita *et al.*, 2013). Quanto aos ômega-6 o principal composto encontrado nestas macroalgas é o ácido araquidónico (AA, 20:4n-6) (Figura 4) (Miyashita *et al.*, 2011).

Os PUFA têm vindo a ser estudados pelo seu interesse como antioxidantes e pela sua importância na prevenção de doenças cardiovasculares e em casos de osteoartrite e diabetes (Kumar *et al.*, 2015).

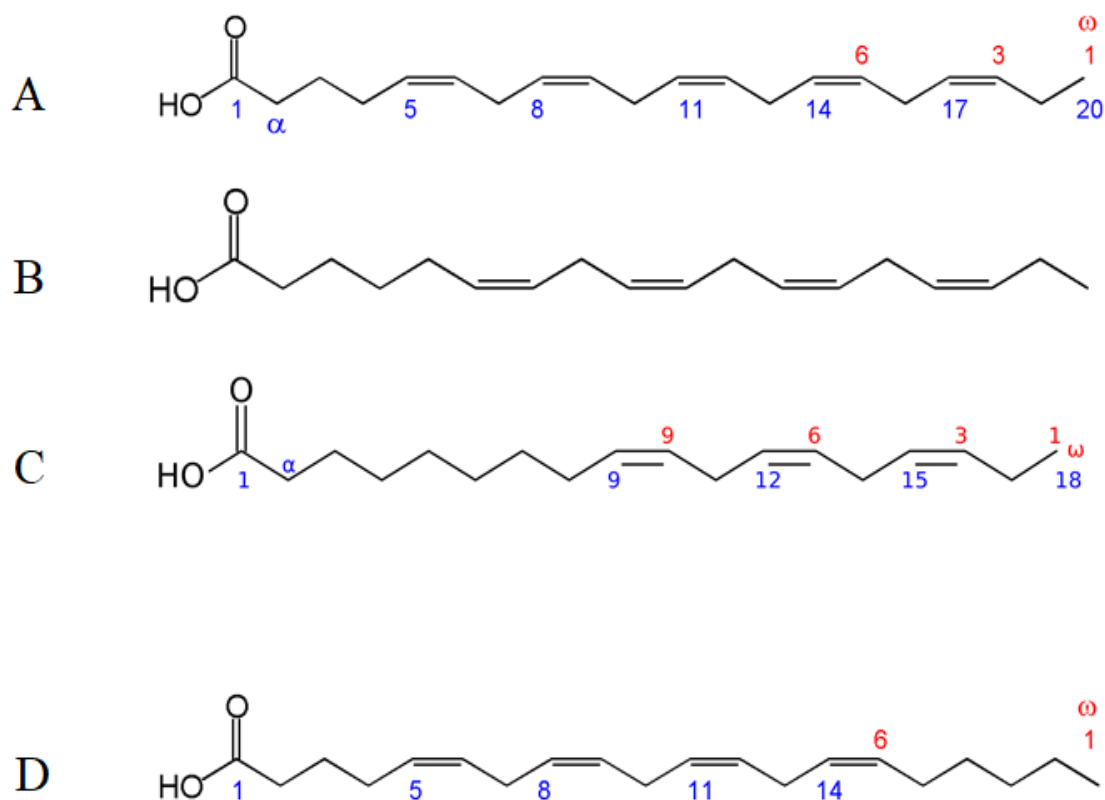


Figura 4 - Principais ácidos gordos polinsaturados presentes nas macroalgas castanhas. (A) Ácido eicosapentaenóico; (B) Ácido estearidónico; (C) Ácido  $\alpha$ -linolénico; (D) Ácido araquidónico. (retirado de <https://pt.wikipedia.org>)

A fração lipídica das macroalgas castanhas além dos PUFA contém outros compostos bioativos de grande interesse, nomeadamente os esteróis e os terpenos (Miyashita *et al.*, 2011).

No que diz respeito aos esteróis o fucosterol (Figura 5) é o mais abundante nas macroalgas castanhas e tem vindo a demonstrar alguns benefícios que o tornam um composto de elevado interesse na área da medicina e farmácia como a inibição da absorção do colesterol, efeitos anticancerígenos, antioxidantes, antidiabéticos e anti-inflamatórios, entre outros (Balboa *et al.*, 2013). Além do fucosterol as macroalgas castanhas apresentam outros fitoesteróis na constituição das membranas celulares apesar de em menores quantidades quando comparados com o fucoesterol sendo estes o desmosterol, ergosterol, estigmasterol, campesterol e  $\beta$ -sitosterol (Figura 5) (Lopes *et al.*, 2011).

Estes metabólitos secundários podem ser sintetizados no caso das macroalgas castanhas por duas vias metabólicas: a via do mevalonato (MVA) ou a via não mevalonato, mais precisamente a via do 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato-2-C-metil-D-eritriol-4-fosfato (DOXP-MEP) (Lopes *et al.*, 2011).

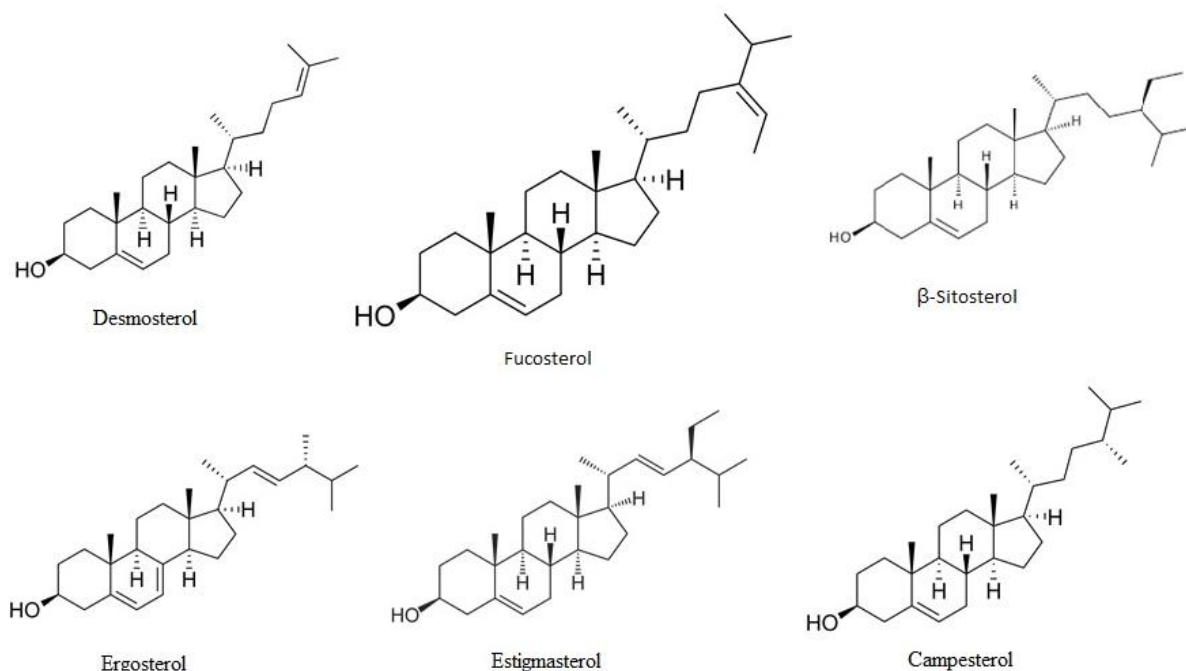


Figura 5 - Esteróis encontrados nas macroalgas castanhas. (retirado de <https://en.wikipedia.org/> e <https://pt.wikipedia.org/>)

Os terpenos são metabolitos secundários lipofílicos derivados do isopreno e podem ser agrupados em hemi-, mono-, sesqui-, di-, sester-, tri-, e tetraterpenóides (Balboa *et al.*, 2013) de acordo com o número de unidades de isopreno. Tal como os esteróis podem ser sintetizados tanto pela via do mevalonato como pela via não mevalonato ou como já foi referido, via DOXP/MEP (Barbosa *et al.*, 2014). Estes compostos demonstraram ter potencial como anticancerígenos, anti-inflamatórios, antioxidantes e antimicrobianos entre outros (Barbosa *et al.*, 2014).

Os diterpenos são compostos carbonados não voláteis com diferentes esqueletos carbónicos, que podem ser encontrados em elevadas quantidades nas macroalgas castanhas do género *Dictyota*. (Gupta e Abu-Ghannam, 2011). Diterpenos como o dictiodial, ditiol C e ditiol H foram isolados de espécies de *Dictyota* e tem grande interesse pelas suas propriedades antitumorais e antivirais (Gupta e Abu-Ghannam, 2011) mas também diterpenos isolados de outras espécies do género *Sargassum* e *Bifurcaria* foram estudados e provaram ter propriedades antioxidantes além das já descritas (Balboa *et al.*, 2013).

Os tetraterpenos ou tetraterpenóides mais abundantes nas macroalgas castanhas são os carotenoides (Balboa *et al.*, 2013). Os carotenoides são assim compostos de oito unidades de isopreno podendo ser classificados em carotenos, quando constituídos por carbono e hidrogénio ou xantofilas, quando além destes elementos possuem oxigénio na sua constituição (Delgado-Vargas *et al.*, 2000). São pigmentos naturais sintetizados pelas algas, plantas e outros organismos fotossintéticos com inúmeras capacidades biológicas (Pádua *et al.*, 2015).

Os carotenoides têm um importante papel na síntese de hormonas, fotossíntese e fotoproteção nas algas e vários foram já identificados como a fucoxantina, violaxantina,  $\alpha$  e  $\beta$ -carotenos, licopeno, luteína, clorofila a e c e zeaxantina (Figura 6) (Balboa *et al.*, 2013), sendo a fucoxantina o mais abundante nas macroalgas castanhas (Delgado-Vargas *et al.*, 2000).

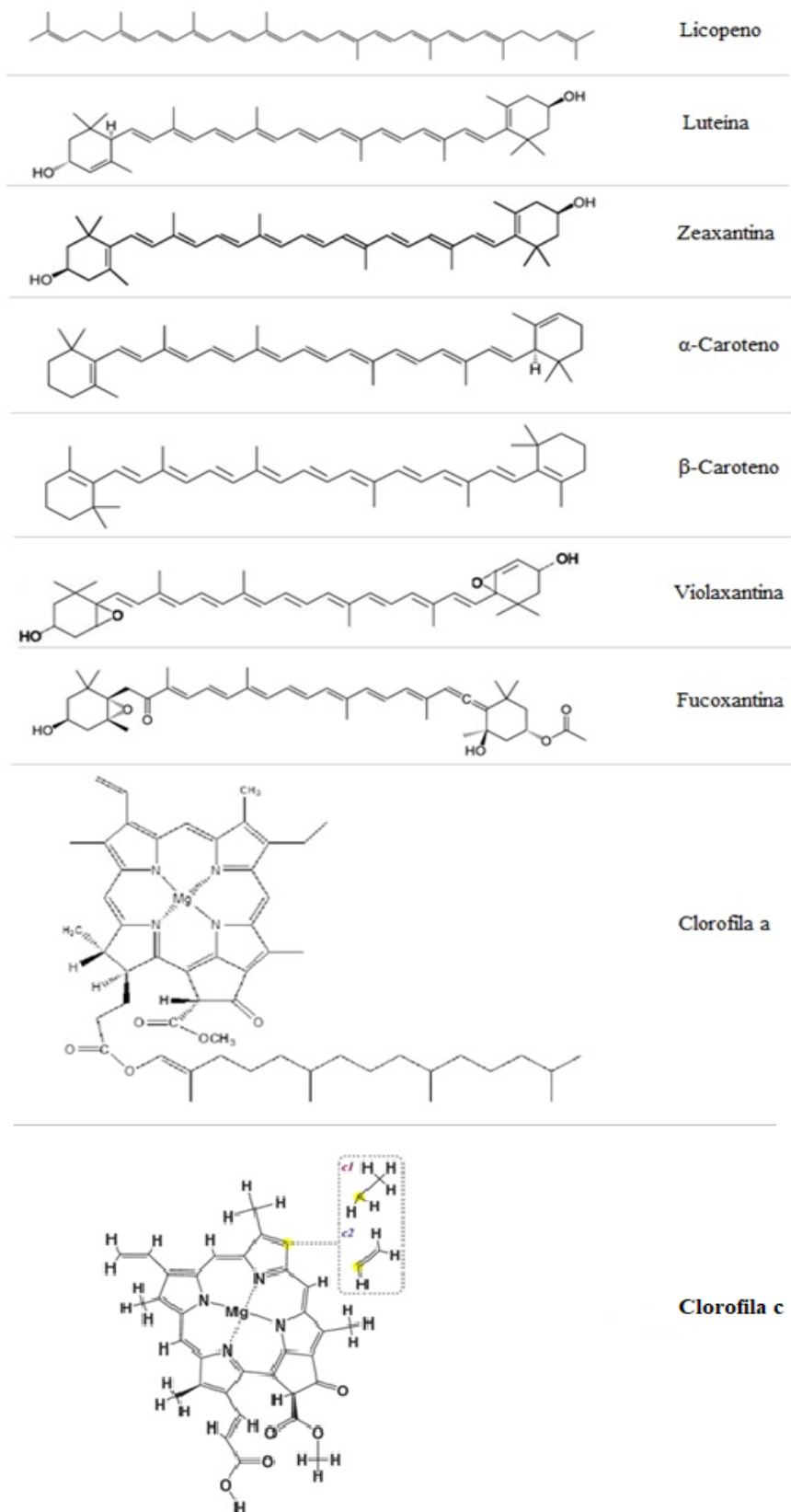


Figura 6 - Carotenoides presentes nas macroalgas castanhas. [adaptado de (Ornelas-Paz *et al.*, 2012), <https://es.wikipedia.org/> e <https://pt.wikipedia.org/>]

A fucoxantina, como foi dito anteriormente, é o carotenoide com maior representação nos cloroplastos das macroalgas castanhas (Miyashita *et al.*, 2011). É um pigmento alaranjado que foi isolado pela primeira vez em macroalgas castanhas do gênero *Fucus*, *Dictyota* e *Laminaria* por Willstätter e Page em 1914 (Peng *et al.*, 2011). Este composto tem uma estrutura molecular especial uma vez que tem uma ligação diénica e grupos funcionais oxigenados como epóxi, hidroxilo, carbonilo e carboxilo que o tornam distinto dos outros carotenoides (Peng *et al.*, 2011). Vários foram os estudos realizados para entender o potencial deste composto e todas as suas propriedades, sendo que a sua capacidade protetora contra os raios UV-B, as propriedades anti-inflamatórias, antidiabéticas, anti obesidade e anti-angiogénicas foram as que despertaram maior atenção (Balboa *et al.*, 2013).

#### **1.4. – Fenóis e florotaninos**

Os fenóis são compostos monoméricos, oligoméricos ou poliméricos com um anel aromático contendo um ou mais grupos hidroxilo ligados ao anel e incluem os fenóis simples, cumarinas, flavonoides, taninos hidrolisáveis e condensados e florotaninos entre outros. São metabolitos secundários derivados da via chiquimato e têm um papel importante como componentes estruturais das paredes celulares das macroalgas castanhas, mas também participam na sinalização, defesa e resposta ao stress ambiental (Balboa *et al.*, 2013).

Destes compostos fenólicos mencionados os mais relevantes são os florotaninos uma vez que são metabolitos secundários característicos e exclusivos das macroalgas castanhas (Balboa *et al.*, 2013).

Os florotaninos são compostos oligoméricos e poliméricos de 1,3,5-trihidroxibenzeno (floroglucinol) (Koivikko *et al.*, 2007) e podem ser subdivididos de acordo com o tipo de ligações que se estabelecem entre as unidades de floroglucinol e o número de grupos hidroxilo que apresentam em: fucofloretóis, fucóis, floretóis e fualóis, ecóis e carmalóis (Figura 7) (Balboa *et al.*, 2013).

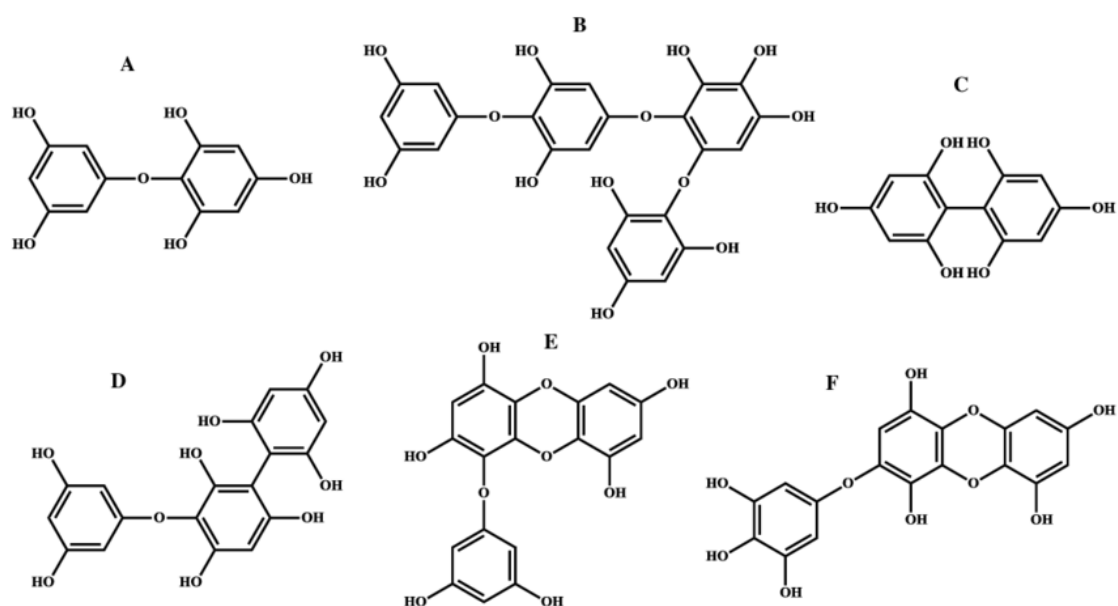


Figura 7 - Subclasses de florotaninos: (A) Floreto; (B) Fualol; (C) Fucol; (D) Fucofloreto; (E) Ecol; (F) Carmalol [retirado (Lopes, 2014)]

Estes compostos são atualmente muito estudados devido ao seu potencial uso nas áreas da medicina e farmácia devido às suas propriedades anti-hipertensoras, anticancerígenas, anti-inflamatórias, antialérgicas e antidiabéticas (Barbosa *et al.*, 2014). Por outro lado, apresentam também capacidade de inibir a síntese de melanina, sendo promissores agentes clareadores em cosmética (Balboa *et al.*, 2013).

## **2. Aplicações na indústria farmacêutica**

A indústria farmacêutica engloba todos os aspetos desde a descoberta de novas moléculas com ação farmacológica, o estudo desses novos compostos no que respeita à sua possível toxicidade, mecanismo de ação, biodisponibilidade, etc., ensaios pré-clínicos e clínicos para avaliar o seu possível uso no tratamento das mais diversas patologias e a preparação de novos medicamentos e sua aprovação clínica. (Anderson, 2005).

O aparecimento de novas patologias e a necessidade de alterar terapêuticas usadas para certas doenças, por efeitos secundários não desejados ou por resistência a compostos já existentes no mercado (Kang *et al.*, 2015), impulsionou a procura por parte da indústria farmacêutica de novas formulações e novos compostos levando à valorização das macroalgas castanhas, por exibirem propriedades benéficas para a saúde humana (Sanjeeva *et al.*, 2017).

Para além do interesse farmacológico de vários compostos isolados destes organismos marinhos, é importante salientar a importância económica para a indústria farmacêutica, uma vez que, a obtenção dos compostos de interesse é feita de uma forma simples, com custo relativamente baixo e em grande quantidade (Sanjeeva *et al.*, 2017), visto que as macroalgas castanhas, têm um rápido crescimento, são facilmente cultivadas em ambientes como aquaculturas e não necessitam de fertilizantes ou outro tipo de produtos químicos para garantir o seu crescimento, o que as torna uma fonte de compostos bioativos naturais bastante interessante para a indústria farmacêutica (Pires, 2016).

### **2.1. – Ação antioxidante**

Um antioxidante pode ser definido como um composto que atrasa ou inibe os danos oxidativos provocados por radicais livres (espécies químicas capazes de existência independente e que apresentam um ou mais eletrões desemparelhados). Existem diferentes tipos de radicais livres, sendo as espécies reativas de oxigénio (ROS do inglês *reactive oxygen species*) as mais importantes (Pôrto, 2001)

Os radicais livres e outras ROS são removidos por agentes de defesa antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos presentes no organismo humano (Pôrto, 2001). Quando essas defesas não existem ou se mostram inadequadas pode ocorrer stress oxidativo, isto é o balanço entre a formação de ROS e a sua eliminação tende para o lado da formação, levando a um possível dano (Pôrto, 2001).

Assim, os antioxidantes protegem o organismo contra o dano causado essencialmente pelas ROS tais como o peróxido de hidrogénio, o anião superóxido e os radicais hidroxilo (Figura 8).

Estas espécies podem causar dano significativo nas estruturas celulares contribuindo assim para a peroxidação lipídica ou para a formação de adutos de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*), que promovem a mutação cancerígena ou a morte celular (Kang *et al.*, 2015).

Os antioxidantes minimizam o dano oxidativo através do aumento das defesas naturais das células e/ou pela captura de radicais livres. Alguns dos antioxidantes mais usados hoje em dia são o butil-hidroxianisol (BHA), o butil-hidroxitolueno (BHT), o galato de propilo (PG, do inglês *propyl gallate*) e a hidroquinona terc-butílica (TBHQ, do inglês *tertiary butylhydroquinone*). Apesar da sua utilização existem algumas preocupações relacionadas com a toxicidade destes compostos nomeadamente no seu metabolismo e possível absorção e acumulação em vários tecidos e órgãos (Kang *et al.*, 2015).

Assim a identificação de antioxidantes naturais seguros passou a ser de elevada importância.

Os organismos marinhos, nomeadamente as macroalgas castanhas, têm vindo a atrair maior atenção dado que, têm sido identificados e isolados vários compostos destes organismos que demonstraram possuir a capacidade de capturar radicais livres sendo, por isso, antioxidantes naturais (Kang *et al.*, 2015).

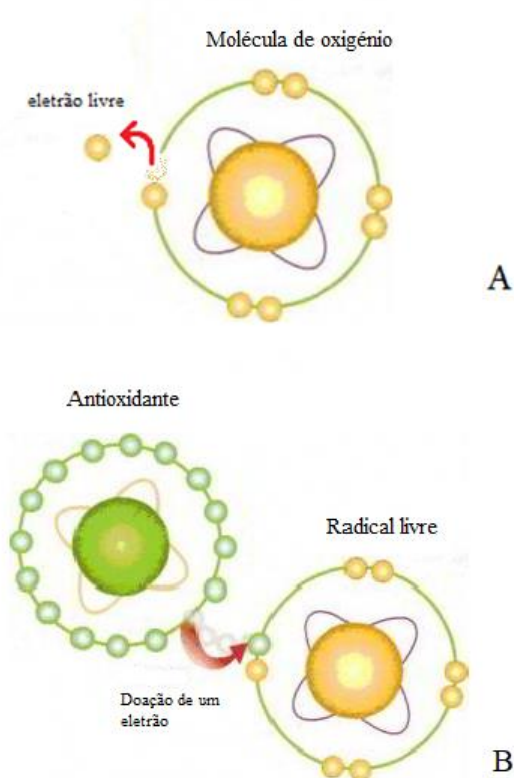


Figura 8 - Formação de um radical livre e ação de um antioxidante. (A) Formação de um radical livre; (B) Ação do antioxidante (adaptado de <https://www.manipurafarmacia.com.br>).

Dos metabolitos secundários das macroalgas castanhas com atividade antioxidante destacam-se os florotaninos, compostos fenólicos característicos das macroalgas castanhas. Estes compostos doam um hidrogénio ao radical livre resultando na sua inativação e também atuam quebrando as reações de oxidação em cadeia provocadas pelos radicais livres (Airanthi *et al.*, 2011). Estudos laboratoriais realizados usando extratos de *Cystoseira trinodis* comprovaram que a capacidade antioxidante demonstrada pelo extrato destas macroalgas castanhas, determinada utilizando o método de Prieto (Prieto *et al.*, 1999), está diretamente relacionada com a elevada concentração de compostos fenólicos, nomeadamente os florotaninos, confirmada por cromatografia em camada fina (TLC) e análise UV (Sathya *et al.*, 2017).

Outros compostos que tem despertado a atenção no que toca à sua atividade antioxidante são os fucoidanos. Como já foi referido anteriormente os fucoidanos são polissacarídeos sulfatados com várias aplicações de interesse para a indústria farmacêutica.

Estes compostos têm a capacidade de capturar radicais livres, o que resulta na sua atividade antioxidante (Pereira, 2018b). Vários estudos foram já efetuados para entender e comprovar esta atividade utilizando fucoidanos extraídos de macroalgas castanhas de várias espécies e géneros como por exemplo, estudos *in vitro* com fucoidanos extraídos de *Fucus vesiculosus*, que comprovaram a sua atividade sequestradora de radicais livres (Rocha de Souza *et al.*, 2007) e também estudos *in vitro* utilizando fucoidanos extraídos de *S. japonica* que demonstraram ter capacidade para prevenir a apoptose induzida pelo peróxido de hidrogénio em células da linhagem celular de feocromocitoma suprarrenal de rato (células PC12) (Gao *et al.*, 2012).

Além dos fucoidanos e dos já mencionados florotaninos, existe outro metabolito secundário das macroalgas castanhas que possui atividade antioxidante, a fucoxantina (Pereira, 2018b), carotenoide com maior representação nas macroalgas castanhas. Estudos feitos com fucoxantina isolada por exemplo de *Sargassum siliquastrum*, comprovam que este metabolito secundário tem a capacidade de proteger as células contra o dano oxidativo causado pelo peróxido de hidrogénio podendo vir a ser usado no tratamento de doenças que possam estar relacionadas com stress oxidativo, ou seja, com a perda da homeostasia entre espécies pró-oxidantes e antioxidantes, tais como doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças neuro-degenerativas (Barbosa *et al.*, 2014; Heo *et al.*, 2008).

## **2.2. – Ação antivírica**

Os vírus podem ser considerados parasitas intracelulares obrigatórios constituídos por um genoma que pode ser de DNA ou de RNA envolvido por uma cápsula proteica (Pereira, 2018b). São agrupados tendo por base o seu tamanho, forma, composição química, estrutura do genoma e modo de replicação. Os vírus que infetam o Homem estão atualmente agrupados em 21 famílias (Pereira, 2018b).

Um grande número de doenças infecciosas causadas por vírus já é conhecido e compreendido, existindo vacinação para combater e prevenir a infeção, mas em algumas dessas doenças apesar dos esforços efetuados ainda não foi descoberta uma cura ou estas

têm reaparecido quando se pensava estarem praticamente erradicadas, como é o caso do sarampo, que em Portugal em 2017 causou um surto depois de se pensar estar erradicado desde 2015 (Novais, 2018).

Apesar de existirem diversos fármacos antivirais desenvolvidos especificamente para combater determinados vírus com elevada eficácia, a descoberta de novas moléculas com atividade antiviral continua a ser muito importante, dado que é bastante comum o aparecimento de resistências aos fármacos antivirais, mesmo quando se recorre à administração de vários antivirais em simultâneo (Kang *et al.*, 2015).

Vários estudos têm demonstrado que alguns metabolitos isolados das macroalgas castanhas apresentam uma interessante atividade antiviral. Destacam-se determinados polissacarídeos, os diterpenos e os florotaninos (Pereira, 2018b).

Dentro dos polissacarídeos os fucoidanos foram identificados como compostos com atividade antiviral contra por exemplo, o vírus da dengue tipo 2 (DENV-2, do inglês dengue virus type 2), o vírus do sarampo (MeV, do inglês Measles virus) (Mohsen *et al.*, 2007), o vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1, do inglês Herpes Simplex Virus type 1) (Sun *et al.*, 2020) e o vírus da imunodeficiência adquirida tipo 1 (HIV-1, do inglês Human Immunodeficiency Virus) entre outros (Mohsen *et al.*, 2007). O alginato, outro polissacarídeo das macroalgas castanhas demonstrou ter também atividade contra o HIV-1 (Wang *et al.*, 2012).

Os diterpenos foram também reconhecidos como compostos com atividade contra o vírus HSV-1 (Vallim *et al.*, 2010), HIV-1 (Pereira *et al.*, 2004) e o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) (Pereira, 2018b). No que diz respeito aos florotaninos, foram identificados como ativos contra o vírus HIV-1 (Pereira, 2018b).

De entre todas as patologias provocadas por vírus, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é seguramente uma das mais importantes e que necessita de atenção especial uma vez que em todo o mundo no ano de 2018 foi estimado existirem cerca de 37,9 milhões de pessoas infetadas com o vírus HIV e no mesmo ano cerca de 770 000 pessoas morreram devido a doenças relacionadas com a SIDA (Avert, 2018).

O vírus HIV é um retrovírus envelopado da família dos lentivírus. Liga-se às células CD4 do hospedeiro através das suas glicoproteínas gp120 e gp41 e dos recetores CD4 e

coreceptores CCR5 ou CXCR4 do hospedeiro. Posteriormente funde o seu envelope com a membrana das células CD4 do hospedeiro e consegue assim entrar na célula onde já no citoplasma o seu RNA é convertido em DNA pela enzima transcriptase reversa (RT) (Kim e Chojnacka, 2015). Depois de transcrito o seu genoma em DNA este é inserido no DNA da célula hospedeira através da atividade das enzimas integrases (IN). Com o genoma viral introduzido na célula hospedeira esta começa a replicação e o vírus usa assim a maquinaria da célula hospedeira para produzir partículas virais e novas cadeias de RNA e, posteriormente, usa a membrana celular da célula hospedeira para formar a sua cápside e envelope. Uma vez fora da célula hospedeira as proteases virais vão através de um processo de corte originar novamente as partículas virais, tornando os novos vírus ativos (Kim e Chojnacka, 2015).

Sabendo como funciona a infeção e replicação do vírus HIV vários testes foram efetuados com compostos extraídos de macroalgas castanhas, avaliando a sua capacidade de inibição das enzimas virais transcriptase reversa, integrases e proteases.

Estudos *in vitro* feitos com fucoidanos isolados de macroalgas castanhas da espécie *Sargassum polycystum*, *Sargassum mcclurei* e *Turbinara ornata*, em células infetadas pelo vírus HIV, comprovaram a atividade antiviral destes metabólitos (em comparação com um polissacarídeo não sulfatado, que demonstrou não ter a capacidade anti-HIV) e a sua segurança, uma vez que demonstraram ter muito baixa citotoxicidade (Thuy *et al.*, 2015).

Foi ainda descrito que em estudos feitos *in vitro* com fucoidano isolado de *Sargassum polycystum* incubado 2 horas antes da infeção tanto em células U373-CD4-CXCR4 como com partículas virais e 2 horas após infeção, este inibia a infeção viral quando pré-incubado com o vírus mas não apresentou inibição quando incubado nas células ou após a infeção, indicando assim que os fucoidanos se ligam ao vírus HIV e inibem a sua entrada nas células alvo (Thuy *et al.*, 2015).

No que diz respeito aos florotaninos, estudos com estes compostos isolados de *Ecklonia cava* nomeadamente o 6,6'-biecol demonstraram a sua atividade anti-HIV por inibirem a enzima transcriptase reversa comprovados por testes de fluorescência (Artan *et al.*, 2008).

Além destes compostos também os diterpenos isolados de *Dictyota menstrualis* mostraram ter capacidade de inibir a transcriptase reversa viral e assim inibir a replicação do HIV-1 (Pereira *et al.*, 2004).

Previamente foi aqui referido que os diterpenos presentes nas macroalgas castanhas têm atividade antiviral contra o vírus HSV-1 (Abrantes *et al.*, 2010).

O HSV-1 é um vírus com um genoma de DNA e faz parte de uma família de vírus envelopados, que pode ser dividida em 3 subfamílias: alfa-, beta-, e gamma-herpes vírus. O HSV-1 é um alfa-herpes vírus causador de herpes oral ou genital (Abrantes *et al.*, 2010), que pode permanecer latente toda a vida e reativar provocando novamente lesões na pessoa infetada (Zandi *et al.*, 2007).

Estudos efetuados com diterpenos isolados de macroalgas castanhas da espécie *Dictyota menstrualis* comprovaram a sua atividade inibitória na replicação do vírus HSV-1 e capacidade de diminuir a expressão de proteínas virais intermédias, apesar de ainda não ser claro o modo de atuação neste caso (Abrantes *et al.*, 2010).

Vários compostos antivirais foram estudados pormenorizadamente e são usados hoje no tratamento de infeções virais provocadas por HSV-1 como por exemplo o aciclovir e o seu pró-fármaco valaciclovir (Abrantes *et al.*, 2010). No entanto, o uso destes fármacos por um longo período de tempo em casos em que os pacientes são imunocomprometidos, pode conduzir ao aparecimento de vírus resistentes, o que levou à procura de novos compostos capazes de combater o HSV-1 mas que tivessem outro alvo que não fosse a DNA polimerase, ao contrário da maioria dos fármacos disponíveis (Eizuru, 2003). Sendo os metabolitos secundários das macroalgas castanhas mencionados capazes de inibir o ciclo viral de uma forma diferente, podem vir a ser bons candidatos para serem utilizados em fármacos com esse intuito.

### **2.3. – Ação anti tumoral**

Nas últimas décadas, a atenção está direcionada para os tratamentos preventivos e os estudos biotecnológicos vocacionados para o desenvolvimento de novos medicamentos

anticancerígenos, resultado de um aumento na incidência de neoplasias e das mortes associadas às mesmas em todo o mundo (Sanjeeva *et al.*, 2017). Com um registo de cerca de 1345680 mortes associadas às doenças oncológicas no ano de 2014 as previsões feitas para o ano de 2019 apontavam para um aumento de cerca de 4,8% nos óbitos decorrentes destas patologias (Malvezzi *et al.*, 2019). A necessidade de encontrar novos fármacos com ação antineoplásica, voltou a atenção da indústria farmacêutica para o estudo de organismos marinhos, tentando isolar novas moléculas que possam vir a ser aprovadas como antineoplásicos (Sanjeeva *et al.*, 2017).

Alguns dos metabólitos secundários das macroalgas castanhas já demonstraram ter eficácia ou capacidade para auxiliar no tratamento/controlo de algumas neoplasias, como por exemplo no caso do glioblastoma (Ferreira *et al.*, 2018).

O glioblastoma (GBM) é um dos tumores do sistema nervoso central mais agressivo, com uma esperança média de vida após o diagnóstico de apenas 1-2 anos, mesmo recorrendo a técnicas mais agressivas de quimioterapia, cirurgia e radioterapia (Ferreira *et al.*, 2018), o que o torna um caso de sério interesse.

Existe uma grande quantidade de fármacos anticancerígenos usados no tratamento do GBM sendo a temozolomida (TMZ) a mais utilizada neste tipo de tumor, tanto em monoterapia como associada a radioterapia (Ferreira *et al.*, 2018). O grande problema que se enfrenta no momento, são as resistências aos fármacos utilizados na terapia anti-tumoral (Holohan *et al.*, 2013), como é o caso da TMZ, fazendo com que estes fármacos deixem de ter o efeito desejado (Loke e Hanafi, 2019).

Neste sentido, a indústria farmacêutica continua a investir na descoberta de novos compostos, extraídos de organismos vivos que possam apresentar uma atividade antineoplásica mais satisfatória. As macroalgas castanhas são, na atualidade, dos organismos mais estudados (Jiang *et al.*, 2014; Ferreira *et al.*, 2018).

A fucoxantina e o floroglucinol, foram identificados como tendo atividade anticancerígena em linhas celulares tumorais, devido às suas propriedades antioxidantes, anti-proliferativas, anti-angiogénicas, citotóxicas e pró-apoptóticas (Ferreira *et al.*, 2018). Embora ainda sejam necessários mais estudos, estes metabólitos podem vir a ser de grande utilidade no tratamento de neoplasias, nomeadamente do GBM, em associação

com antineoplásicos já existentes no mercado para desta forma melhorar a eficácia do tratamento (Ferreira *et al.*, 2018).

Outros compostos que têm despertado interesse no que toca ao tratamento de tumores são os fucoidanos (Torres *et al.*, 2020). Fucoidanos isolados de *Sargassum sp.* e *Fucus vesiculosus* (Figura 9), demonstraram ter atividade anti tumoral *in vitro* em linhas celulares de melanoma e carcinoma pulmonar, por induzirem a apoptose celular e inibirem a proliferação celular (Ale *et al.*, 2011).



Figura 9 - Macroalga castanha da espécie *Fucus vesiculosus* (retirado de <https://www.123rf.com/>)

A apoptose é um processo fisiológico normal de morte celular programada que permite manter a homeostasia. No entanto este processo não ocorre em células tumorais pois as alterações que sofrem no seu genoma garantem uma proteção contra a apoptose e assim uma melhor condição para a proliferação celular (Sanjeewa *et al.*, 2017).

A proliferação celular é um processo em que ocorre um aumento do número de células e crescimento celular, normalmente associado a tumores. As investigações com fucoidanos em linhas celulares de melanoma apontam para a possibilidade destes atuarem como agentes anti-proliferativos, dado que interferem com uma das vias de sinalização da apoptose – a via perforina-granzima. Estes compostos demonstraram ter a capacidade de ativar os macrófagos, o que leva à produção de citocquinas que ativam as células T e ampliam a ativação das células NK (“natural killer”) (Ganesan *et al.*, 2019). As células NK libertam, após ativação, perforinas e granzimas B (Delves *et al.*, 2013). As perforinas sendo proteínas formadoras de poros, auxiliam a entrada da granzima B na célula de melanoma. No interior da célula, a granzima B inicia o processo apoptótico estimulando a libertação de citocromo c mitocondrial e formação de apoptossomas que ativam uma cascata de caspases, culminando na destruição do DNA celular e consequentemente apoptose da célula tumoral (Figura 10) (Ganesan *et al.*, 2019).

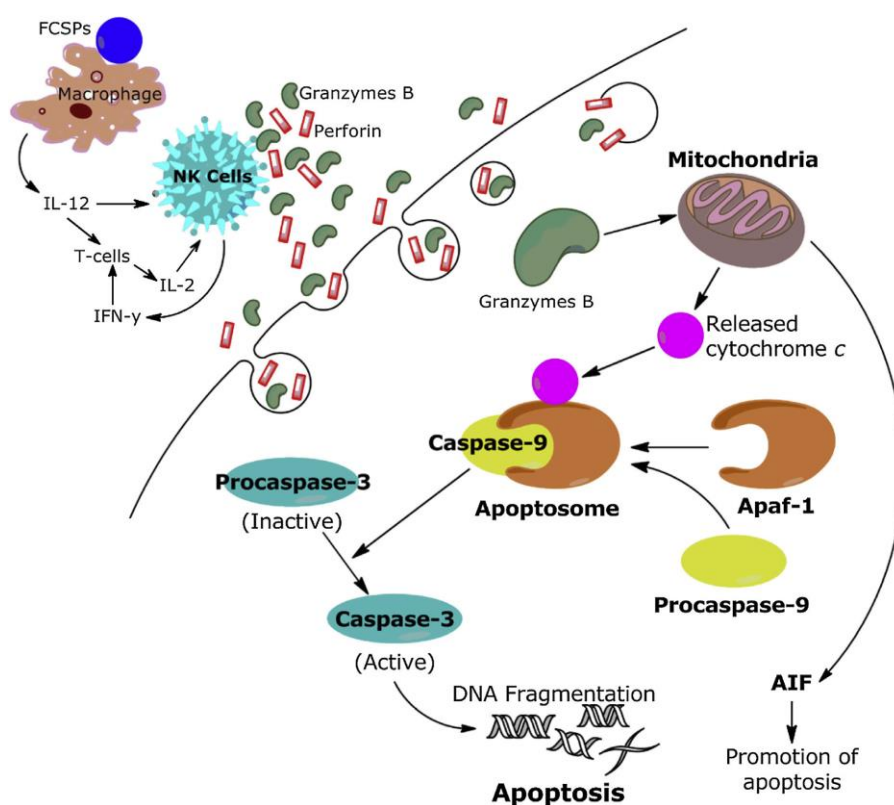


Figura 10 - Processo de apoptose celular induzido por fucoidanos (FCSPs) [retirado de (Ganesan *et al.*, 2019)]

Para além de poderem ser utilizados como anti-proliferativos e indutores da apoptose os fucoidanos têm a capacidade de inibir a angiogénese tumoral (Sanjeeva *et al.*, 2017). Este é o processo através do qual as células tumorais, pela produção de algumas proteínas, estimulam a formação de uma rede de novos vasos sanguíneos que lhes permitem o fornecimento de nutrientes e oxigénio, para que o seu crescimento seja mais rápido (Pinho, 2005).

Além do efeito antiangiogénico, os fucoidanos têm ainda a capacidade de potenciar os efeitos anticancerígenos dos agentes quimioterapêuticos por fenómenos de sinergismo (Sanjeeva *et al.*, 2017). Estudos realizados *in vitro* com fucoidanos extraídos de *Cladosiphon novae-caledoniae* demonstraram a capacidade destes metabólitos potenciarem os efeitos anticancerígenos de quimioterápicos como a cisplatina, o tamoxifeno e o paclitaxel contra linhas celulares de cancro da mama. Os resultados descreveram que a coadministração de fucoidanos, com os quimioterápicos referidos aumentou a apoptose das células tumorais em comparação com os resultados da administração dos fármacos de forma isolada (Sanjeeva *et al.*, 2017).

Assim, considerando todas as capacidades dos metabólitos das macroalgas castanhas como anti-tumorais em estudos já realizados, mais investigação deve ser efetuada para se obter um conhecimento maior e mais detalhado, de forma a que um dia a indústria farmacêutica possa utilizar estes compostos naturais como adjuvantes na terapia contra as mais diversas neoplasias.

#### **2.4. – Ação antibacteriana**

As bactérias são organismos procariotas unicelulares e, por esse motivo, não apresentam membrana nuclear e não possuem organelos intracelulares. Estes procariotas possuem uma capacidade de adaptabilidade que lhes permite resistir e crescer em praticamente todos os ambientes, mesmo quando as condições não parecem permitir (Pereira, 2018b).

Existem inúmeras bactérias que diferem entre si no tamanho, forma, metabolismo e nos habitats preferenciais (De Sousa, 2010).

Podem ser divididas em dois grandes grupos tendo em conta a reação à coloração com o método de Gram: Gram-positivas (paredes celulares espessas com grandes quantidades de peptidoglicano e sem lípidos) e Gram-negativas (paredes celulares com uma camada fina de peptidoglicano e maior quantidade de lípidos) (Pereira, 2018b; De Sousa, 2010).

Muitas bactérias vivem em perfeita simbiose com os humanos, protegendo-os contra outros microrganismos patogénicos, ajudando na digestão e contribuindo para a maturação do sistema imune. Contudo, alterações na flora microbiota normal podem conduzir ao aparecimento de doenças (Pereira, 2018b).

Algumas bactérias têm sido a causa de doenças altamente letais e até mesmo de epidemias em humanos como por exemplo a peste, a cólera, a febre tifoide e a tuberculose. Através do uso de métodos de purificação da água, do melhoramento das condições de higiene e saneamento, da vacinação e da antibioterapia, a morbilidade e mortalidade associadas às infeções bacterianas foram diminuídas, pelo menos nos países desenvolvidos (Pereira, 2018b).

A descoberta da ação antibacteriana das sulfonamidas e, principalmente, da penicilina (em 1928 por Alexander Fleming), constituiu um importante marco na evolução da terapêutica de infeções bacterianas, e até à data, foram aprovados vários fármacos antibacterianos isolados de organismos vivos e/ou sintetizados em laboratório (Yao e Moellring, 2011).

Os antibacterianos são moléculas naturais, sintéticas ou semissintéticas que podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química e/ou mecanismo de ação (Pereira, 2018b).

A combinação de eficácia no tratamento de infeções bacterianas e a facilidade de obtenção dos antibacterianos conduziu a uma utilização exagerada e muitas vezes inapropriada, o que levou ao aparecimento de bactérias resistentes (De Sousa e Peixe, 2010).

A atenção na pesquisa de novos compostos voltou-se assim para as plantas uma vez que 25 a 50% dos fármacos são derivados destes organismos, incluindo as algas. Todavia ainda nenhum composto está a ser usado como antibacteriano apesar de existirem alguns que já demonstraram propriedades interessantes em estudos *in vitro* (Pereira, 2018a).

Um dos metabolitos secundários que demonstrou ter atividade antibacteriana foi a fucoxantina. A fucoxantina isolada de *Himanthalia elongata* (Figura 11A) mostrou ter capacidade de inibir a bactéria *Listeria monocytogenes* em testes usando discos de difusão, enquanto a fucoxantina isolada de *Turbinaria triquetra* (Figura 11B) apresentou capacidade de inibir o crescimento de várias bactérias como *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, e *Pseudomonas aeruginosa* (Shannon e Abu-Ghannam, 2016).

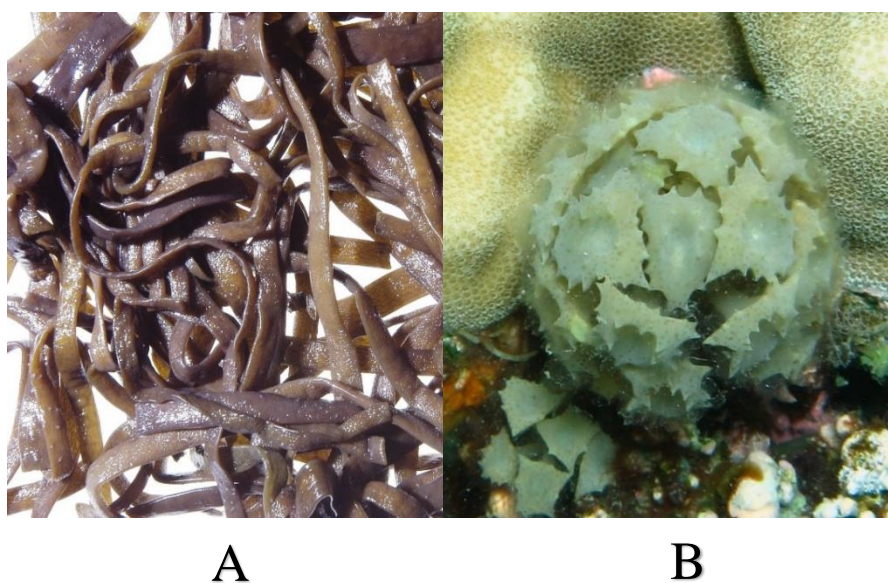


Figura 11 - Macroalgas castanhas da espécie *Himanthalia elongata* (A) e *Turbinaria triquetra* (B) (retirado de <https://www.wikidata.org/> e <https://en.wikipedia.org/>)

Os florotaninos também demonstraram ter aptidão para combater bactérias. Resultados obtidos com estudos *in vitro* com florotaninos isolados de macroalgas castanhas *Ecklonia cava*, *Ecklonia stolonifera* (Figura 12), *Ecklonia kurome*, e *Eisenia bicylis* comprovaram a atividade bactericida destes metabolitos contra várias bactérias como por exemplo *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes* e *Salmonellae typhimurium* entre outras (Nagayama *et al.*, 2002; Eom *et al.*, 2012). Um desses estudos teve como alvo a bactéria *Listeria monocytogenes* causadora de listeriose e concluiu que o fucofuroecol A (florotanino isolado de *Eisenia bicylis*) foi dos

florotaninos testados *in vitro* que revelou uma maior capacidade bactericida tendo também revelado uma capacidade para atuar sinergicamente com a estreptomicina (Kim *et al.*, 2018).

A *Acne vulgaris* é uma doença de pele comum, que afeta maioritariamente adolescentes e jovens adultos, e pode ter origem em vários fatores como o aumento da secreção de sebo, queratinização dos folículos, bactérias e inflamação (Lee *et al.*, 2014).

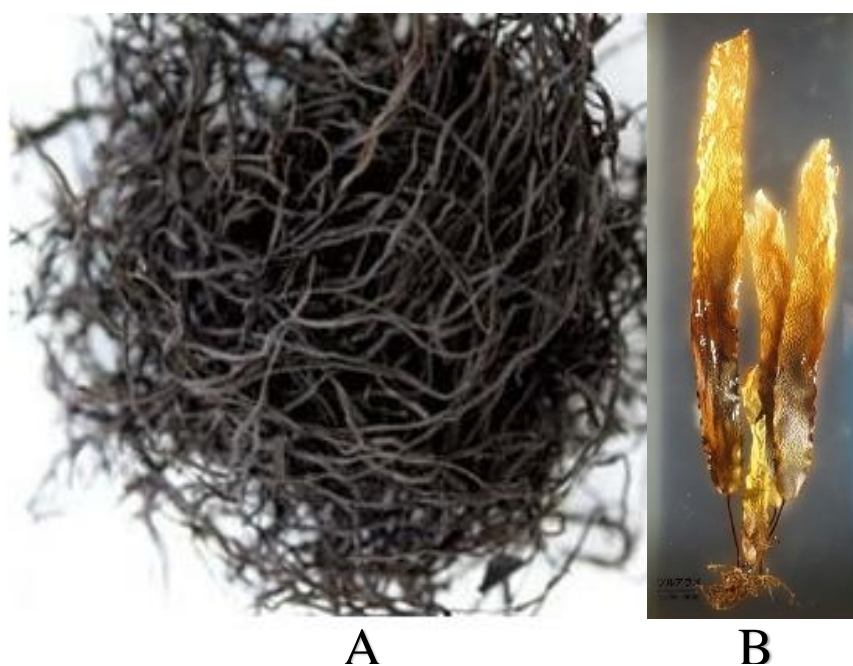


Figura 12 - Macroalgas castanhas da espécie *Eisenia bicyclis* (A) e *Ecklonia stolonifera* (B) (retirado de <https://en.wikipedia.org/> a e <https://www.peonia.gr/>)

Bactérias como *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* estão normalmente envolvidas na queratinização folicular anormal e inflamação. A *P. acnes* e *S. epidermidis* são também reconhecidas como formadoras de pus que desencadeia a inflamação na acne (Lee *et al.*, 2014).

Estudos com florotaninos isolados da macroalga castanha *E. bicyclis* demonstraram que estes compostos têm atividade contra estirpes de *P. acnes* resistentes a antibióticos. Desta forma a utilização destes compostos pode ser uma alternativa ou um complemento à terapia já existente (Lee *et al.*, 2014).

Também os fucoidanos demonstraram ter atividade antibacteriana. Fucoidanos isolados de *Sargassum wightii* (Figura 13) foram testados utilizando o método de difusão em agar e demonstraram possuir atividade contra bactérias como *Vibrio cholera*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella sonnie* e *Klebsiella sp* entre outras (Marudhupandi e Kumar, 2013).



Figura 13 - Macroalga castanha da espécie *Sargassum wightii* [retirado de (Deepak *et al.*, 2018)]

O facto de terem demonstrado ter atividade contra bactérias patogénicas pode ser de grande valor para a indústria farmacêutica numa altura em que, como já foi dito, as resistências aos antibacterianos existentes no mercado vão aumentando, podendo ser também uma forma de complementar as terapias já existentes (Eom *et al.*, 2012).

## 2.5. – Outras aplicações farmacológicas

Os metabolitos secundários das macroalgas castanhas exibem ainda outras atividades farmacológicas interessantes que têm vindo a ser atestadas por estudos científicos.

A obesidade é uma condição médica em que existe uma acumulação de gordura no organismo que pode conduzir ao aparecimento ou mesmo agravamento de condições pré-existentes (caso da diabetes, hipertensão e/ou doenças cardiovasculares). É reconhecido que o consumo de algas castanhas tem um efeito controlador da obesidade através da inibição da expressão do recetor  $\gamma$  ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR $\gamma$ ), regulador da adipogénese e ativação da fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Há também evidências que os metabólitos secundários das macroalgas castanhas podem ser usados para o tratamento da obesidade (Seca e Pinto, 2018).

Entre os metabólitos secundários falados os flototânicos, o fucosterol e a fucoxantina demonstraram ter atividade anti-obesidade por inibição da proteína PPAR $\gamma$  e outras proteínas, inibição da adipogénese através de controlo negativo de vias de sinalização bem como, por estimularem recetores adrenérgicos e proteínas no tecido adiposo unilocular e assim aumentarem a lipólise e termogénese (Seca e Pinto, 2018).

Para além da atividade anti-obesidade, o fucosterol isolado da alga castanha *Pelvetia siliquosa* demonstrou ter ação anti-diabética, ao diminuir a acumulação de sorbitol e a concentração de glucose no plasma de ratos. Também o difloretohidroxycarmalol (DPHC) um florotânico isolado de *Ishige okamurae* (Figura 15) demonstrou inibir as enzimas  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase e levar ao aumento dos níveis de glucose pós-prandial (Gupta e Abu-Ghannam, 2011)



Figura 14 - Macroalga castanha da espécie *Ishige okamurae* (retirado de <https://m.blog.naver.com/>)

Outra condição médica em que as macroalgas castanhas podem ser utilizadas é a hipertensão. A hipertensão é um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares como o enfarte no miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC) sendo, por isso, um problema de saúde de elevada importância que afeta cerca de 20% da população mundial adulta (Wijesekara *et al.*, 2010).

Atualmente os fármacos mais utilizados para o tratamento da hipertensão são os inibidores do sistema renina-angiotensina, os bloqueadores de canais de cálcio e os diuréticos. A renina é a enzima que converte o angiotensinogénio em angiotensina I. Este vasodilatador é depois convertido num potente vasoconstritor, a angiotensina II, pela enzima conversora da angiotensina I (ACE I) (Seca e Pinto, 2018).

Vários florotaninos isolados de *Ecklonia cava* (Figura 16), mas também da macroalga castanha *E. stolonifera*, tais como ecol, florofucofuroecol A e diecol, demonstraram em estudos *in vitro* ter a capacidade de inibir a ACE I não permitindo assim a conversão da angiotensina I em angiotensina II. O florofucofuroecol A foi o florotanino com maior atividade inibitória apesar de não igualar a ação do captopril, usado como controlo positivo na realização deste estudo e comercializado para o tratamento da hipertensão,

podendo ser assim uma mais valia no tratamento desta patologia (Wijesekara e Kim, 2010).



Figura 15 - Macroalga castanha da espécie *Ecklonia cava* (retirado de <https://www.ergogenichealth.com.au/>)

Alguns metabolitos secundários das macroalgas castanhas têm também demonstrado atividade anti-inflamatória. O fucoidano, os florotaninos e a fucoxantina foram os que revelaram maior importância neste campo (Mhadhebi *et al.*, 2014).

Estudos demonstraram que o fucoidano é um potente bloqueador das selectinas (proteínas de adesão), tem a capacidade de inibir a fosfolipase A<sub>2</sub> (enzima importante na cascata inflamatória) e tem a capacidade de inibir a função dos macrófagos e a produção de mediadores inflamatórios. Os florotaninos demonstraram ter a capacidade de inibir, a libertação de histamina (aminas vasoativas), e a síntese de leucotrienos e prostaglandinas (eicosanoides) por inibição da atividade das enzimas fosfolipase A<sub>2</sub>, ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, envolvidas na síntese de eicosanoides na cascata do ácido araquidónico (Mhadhebi *et al.*, 2014).

Mais recentemente tem sido atribuído à fucoxantina a capacidade de inibir a produção de óxido nítrico (Mhadhebi *et al.*, 2014). O óxido nítrico em condições fisiológicas normais é um mediador anti-inflamatório, mas quando produzido em excesso passa a ter uma

atividade pró-inflamatória e está envolvido na patogênese de várias doenças inflamatórias das articulações, pulmões e intestino (Sharma *et al.*, 2007).

Como referido anteriormente, os florotaninos demonstraram ter a capacidade de inibir a libertação de histamina e a síntese de eicosanoides podendo ser usados como anti-inflamatórios mas também como antialérgicos uma vez que a histamina é uma das moléculas libertadas durante uma resposta alérgica (Barbosa *et al.*, 2019).

Estudos *in vitro* usando células KU812 e RBL-2H3 revelaram que tanto o florofucofuroecol A como o fucodifloreto G (dois florotaninos isolados da macroalga castanha *E. cava*) têm a capacidade de inibir a libertação de histamina e assim atuar como antialérgicos (Barbosa *et al.*, 2019). Ensaio *in vitro* usando florofucofuroecol B, um florotanino isolado de *Eisenia arbórea* apontaram o seu potencial como antialérgico pela capacidade que demonstrou ao inibir a libertação de histamina em linhas celulares de basófilos de ratinhos RBL-2H3 (Gupta e Abu-Ghannam, 2011).

Os alginatos também provaram ter várias atividades interessantes, encontrando-se atualmente comercializadas várias especialidades farmacêuticas que incorporam estes compostos (Figura 16). Com efeito, podem ser usados como laxantes (dado que possuem a capacidade de absorver grandes quantidades de água, aumentando o seu volume e facilitando o trânsito intestinal), como adjuvantes no processo de cicatrização da pele, por exemplo nos casos de queimaduras (sendo incorporados em geles ou impregnados em ligaduras e pensos) e no tratamento de intoxicações por ingestão de alguns metais (uma vez que têm capacidade de quelatar metais) (Lee e Mooney, 2012). O alginato de sódio também pode ser associado a antiácidos em especialidades farmacêuticas que promovem o alívio da azia, dado que, em contacto com os ácidos do estômago, forma uma camada de proteção que impede que ocorra refluxo do conteúdo estomacal para o esófago. Pode ainda ser utilizado na área da biotecnologia para produzir microesferas e nanopartículas com fármacos incorporados e veicular assim compostos, melhorando por exemplo a sua biodisponibilidade e/ou estabilidade (Sun e Tan, 2013).



Figura 16 - Aplicações comerciais do alginato das macroalgas castanhas (retirado de <https://www.gamafarma.pt/>; <https://aboutmedical.pt/> e <https://www.dentaltix.com/pt/>)

Os polissacarídeos sulfatados também têm demonstrado possuir ação anticoagulante, podendo ser usados para prevenir várias doenças como AVC, trombose ou embolia pulmonar. Esta atividade já foi descrita em estudos com polissacarídeos sulfatados isolados de *Padina gymnospora*, *Dictyota menstrualis* e *Fucus vesiculosus*. Os resultados obtidos identificam a atividade inibidora da trombina mediada pelo cofator II da heparina como sendo o mecanismo de ação anticoagulante dos polissacarídeos sulfatados das macroalgas castanhas (Gupta e Abu-Ghannam, 2011).

### 3. Aplicações em cosmética

Um cosmético é definido como qualquer substância, ou mistura de substâncias, destinada a ser posta em contacto com partes externas do corpo humano como a epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgão genitais externos, ou mesmo com os dentes e mucosas bucais, tendo como objetivo principal, limpar, perfumar, proteger, modificar o seu aspeto e/ou mantê-lo em bom estado ou mesmo corrigir odores corporais (Infarmed, 2016).

A introdução de cremes com ação antienvelhecimento, pastas de dentes branqueadoras, cremes despigmentantes e as mais recentes “pílulas da beleza”, que alegam conferir “beleza de dentro para fora”, está a baralhar a definição legal de cosmético referida anteriormente, desafiando a barreira existente entre estes produtos e os medicamentos e/ou os suplementos alimentares. Fruto destas inovações surgiu o termo “cosmecêutico” e mais recentemente “nutricosmético” de forma a serem utilizados pela indústria farmacêutica e pelos consumidores para designar produtos que estão entre os cosméticos e os medicamentos ou entre os cosméticos e os suplementos alimentares (Gonçalves, 2016).

Os cosmecêuticos são preparações que contêm na sua formulação ingredientes ativos e podem aparecer na forma de loções, cremes ou óleos. O termo cosmecêutico foi introduzido há cerca de três décadas por Albert Kligman para definir todo o produto que possui substâncias com atividades biológicas e que contém benefícios terapêuticos ou medicinais (Sanjeewa *et al.*, 2016). Alguns destes produtos além de terem o efeito de limpeza e melhoramento da aparência têm igualmente o importante papel de combater possíveis doenças como é o caso dos protetores solares ou dos champôs contra a caspa e secura do couro cabeludo (Ruocco *et al.*, 2016).

Os nutricosméticos podem aparecer em formas de administração oral como comprimidos ou cápsulas. São compostos por ingredientes e nutrientes que podem trazer benefícios para a pele, cabelo e unhas ao nível celular (Ruocco *et al.*, 2016).

Recentemente um grande interesse por parte dos consumidores tem aparecido no que toca a novos compostos com bioatividade para serem usados como ingredientes na área da cosmética (Kim, 2014).

O desejo de parecer mais jovem e de manter essa aparência, traduz-se na procura de produtos que permitam ter uma pele que reflita jovialidade. Há, assim, um número cada vez maior de potenciais consumidores destes produtos, os quais preferencialmente optam por compostos naturais que cumpram com o referido objetivo. De entre os compostos naturais, destacam-se os derivados de plantas por terem menos contraindicações e efeitos secundários indesejados. Estas exigências conduziram ao aparecimento de um novo nicho no mercado no qual as algas têm demonstrado ter uma grande utilidade (Figura 17) (Pereira, 2018b).



Figura 17 - Produtos comercializados com extratos de macroalgas castanhas (retirado de <http://www.refan.com/pt/> e <https://www.beautyforyou.pt/>)

As macroalgas castanhas têm tido um papel de destaque nesta procura por novos ingredientes naturais para incorporação em cosmeceuticos, uma vez que produzem metabolitos secundários que, como salientado, apresentam atividades biológicas interessantes tais como, atividade antioxidante, antibacteriana, anti-inflamatória,

capacidade de proteção contra a radiação UV e capacidade de atuar como clareadores da pele (Kim, 2014).

A pele sendo o maior órgão do corpo humano tem um papel muito importante em muitos processos no organismo. É constituída pela epiderme, derme e hipoderme sendo a epiderme ainda subdividida em estrato córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e basal (Pereira, 2018b).

Na epiderme os queratinócitos, sendo as células mais abundantes, reparam os danos da pele enquanto os melanócitos contêm melanina que além de determinar a cor da pele protege também contra a radiação UV. Para além destas células existem outras que têm um papel igualmente importante, como é o caso das células de Langerhans. Estas células têm um papel na imunidade, contactando com os antígenos de microrganismos e interagindo com as células T. Existem também outras estruturas que importa referir tais como as glândulas sebáceas que produzem uma substância lubrificante da pele conhecida como sebo (Pereira, 2018b).

A derme é composta maioritariamente por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas, fibroblastos, colagénio e elastina. O colagénio e a elastina proporcionam elasticidade à pele enquanto o ácido hialurónico (HA), outro constituinte da derme ajuda na reparação dos tecidos e na retenção de água. A hipoderme é constituída maioritariamente por tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo e têm o papel de proporcionar isolamento e proteção além de ser um reservatório de energia (Pereira, 2018b).

Os metabolitos secundários das macroalgas castanhas que demonstram ter atividade antioxidante podem ajudar a manter a aparência saudável da pele, combater o envelhecimento, os danos causados pela exposição solar como melanomas e a inflamação cutânea. A pele possui uma proteção natural contra a oxidação, mas a exposição à radiação UV, fumo e poluentes atmosféricos gera ROS que podem atacar a membrana lipídica, proteínas e DNA e assim provocar danos celulares que se fazem notar por exemplo na forma de secura na pele, rugas e alterações na pigmentação (Anis *et al.*, 2017). De entre os metabolitos presentes nas macroalgas castanhas os florotaninos, os

polissacarídeos sulfatados, o fucosterol e a fucoxantina destacam-se pela sua capacidade de proteger a pele da ação dos ROS (Kim, 2014). Para além destes existem outros metabolitos que exibem esta atividade como é o caso do  $\beta$ -caroteno que previne a formação de radicais livres e é usado em formulações antienvhecimento como precursor da vitamina A (Guilherme *et al.*, 2017).

Além do stress oxidativo existe outro processo que leva ao aparecimento de rugas na pele diretamente ligado à exposição à radiação UV. Este processo baseia-se na ativação de enzimas proteolíticas zinco-dependentes - as metaloproteínas de matriz (MMPs). Estas enzimas são responsáveis pela degradação de componentes proteicos da matriz celular como o colagénio e a elastina levando a uma aparência menos firme da pele e ao aparecimento das rugas. Existem várias MMPs como por exemplo a MMP-1 e MMP-2 que degradam maioritariamente colagénio e a MMP-9 que tem uma atividade principalmente elastolítica. Em condições normais as MMPs são reguladas de forma equilibrada por inibidores endógenos mas com o avançar da idade ou a exposição à radiação UV esse equilíbrio é perturbado o que origina a progressiva degradação do colagénio e da elastina da pele (Puizina-Ivic, 2008).

Estudos *in vitro* com florotaninos de *E. cava* demonstraram que estes metabolitos têm atividade como inibidores das MMP-2 e MMP-9 de uma forma significativa podendo ser usados para prevenir o aparecimento de rugas (Kim, 2014). O fucoidano, por sua vez, previne a expressão da MMP-1 induzida pela radiação UV e inibe o processo de controlo negativo na síntese de procolagénio, aumentando assim a síntese de colagénio, prevenindo o foto envelhecimento e ajudando na regeneração da pele (Thomas e Kim, 2013). Testes realizados com fucoidano isolado de *H. fusiforme* demonstraram essas capacidades fotoprotetoras em estudos de exposição a radiação UV-B *in vitro*, utilizando fibroblastos humanos e *in vivo*, usando larvas de peixe zebra (Wang *et al.*, 2020).

Outra aplicação dos florotaninos muito interessante é no clareamento da pele. A melanina é um pigmento produzido pelos melanócitos que contribui para a cor da pele e para a proteção contra a carcinogénese induzida pela radiação solar. Contudo a produção anormal de melanina pelos melanócitos pode ser um grande problema para a aparência e

como tal, um assunto importante para a indústria cosmética. Existem algumas formas de contornar este problema como por exemplo evitar a exposição solar, uma vez que a radiação UV ativa a melanogênese. Outra forma de evitar a síntese de melanina é a inibição da enzima tirosinase (glicoproteína da membrana das vesículas no interior dos melanócitos), responsável pela ativação da melanogênese. Os florotaninos já demonstraram ter a atividade inibidora desta enzima, podendo ser usados como clareadores da pele em cosmética por exemplo para o tratamento de distúrbios de pigmentação como o melasma (figura 18) (Kim, 2014).



Figura 18 - Máscara facial clareadora da pele com extrato de *Laminaria sp.* rico em florotaninos (retirado de <https://www.beautyfromthesea.co.uk/>)

Para além dos já referidos, existem mais metabólitos secundários das macroalgas castanhas com atividades interessantes para a indústria cosmética como por exemplo os PUFA, mais precisamente os ómeas-3, pois estimulam a reparação dos tecidos e aumentam a produção de colagénio. Também os alginatos podem melhorar, modificar e estabilizar a textura dos cosméticos e, por serem hidrocolóides, estabilizar emulsões mesmo a um pH baixo (Kim, 2014).

Os florotaninos, podem ser interessantes na área dos cosméticos, pelas suas atividades anti-inflamatória e antialérgica, uma vez que, existem doenças inflamatórias da pele que podem beneficiar com o seu uso, como é o caso da dermatite atópica (AD do inglês *atopic dermatitis*) (Thomas e Kim, 2013).

Doença inflamatória associada muitas vezes a um historial de alergias e que pode ser hereditária, a AD pode ocorrer em qualquer idade, na maioria das vezes em bebés ou crianças pequenas, podendo persistir até a idade adulta, ou só aparecer já nesta fase da vida. Caracteriza-se por um prurido cutâneo agravado pelas lesões provocadas pelo próprio doente, que ao coçar, permite a entrada de antigénios através da pele lesada aumentando a resposta imunitária (Thomas e Kim, 2013).

### III. Conclusão

As macroalgas castanhas são organismos marinhos muito ricos em compostos bioativos, como os fucoïdanos, os alginatos, os florotaninos, a fucoxantina e ácidos gordos ómega-3 entre outros, que podem ser usados na indústria farmacêutica. Estudos efetuados com extratos de várias espécies de macroalgas castanhas e com vários compostos extraídos das mesmas demonstraram que quer os extratos das algas, quer vários dos seus metabolitos possuem atividades farmacológicas interessantes tais como: atividade anti-tumoral, antioxidante, antibacteriana, antiviral, anti-hipertensora, etc. No entanto, a aprovação clínica de alguns destes metabolitos carece ainda da realização de mais estudos.

As macroalgas castanhas são muito abundantes nas costas oceânicas e crescem a um ritmo consideravelmente acelerado o que torna possível a obtenção de compostos bioativos naturais de forma fácil e relativamente barata uma vez que a sua produção não necessita de fertilizantes, ou condições especiais para o crescimento e estão disponíveis durante todo o ano.

Sendo a costa portuguesa tão rica em biodiversidade e com uma extensão tão grande, poderá ser explorada no que toca à obtenção destas espécies e dos seus compostos com a intenção de os comercializar e dessa forma contribuir para o crescimento da economia nacional como já está a acontecer na ilha do Faial nos Açores.

Apesar de algumas algas castanhas já serem utilizadas no fabrico de vários produtos ainda não se explorou na totalidade o seu potencial e como tal ainda é necessário realizar estudos adicionais para melhor compreender o mecanismo de ação e a atividade de muitos dos metabolitos destas espécies. Com efeito, grande parte dos estudos efetuados dizem respeito a ensaios *in vitro* ou usando animais. Mesmo neste último caso, apesar das muitas semelhanças que o organismo de um animal possa ter com o organismo humano, não tem a mesma constituição pelo que as respostas poderão ser distintas. Deste modo estes

estudos acarretam sempre um erro associado às diferenças estruturais, morfológicas e/ou fisiológicas das espécies sendo, por isso, fundamental a realização de estudos *in vivo*.

Por fim é necessário ressaltar que apesar de já se conhecerem muitas espécies de algas castanhas e a sua constituição ainda não foram estudadas todas as espécies existentes e que por essa razão ainda é possível que venham a ser encontrados novos compostos com bioatividades de interesse para a indústria farmacêutica ou novos propósitos para os já identificados.

## Referências

- Abrantes, J. L., Barbosa, J., Cavalcanti, D., *et al.* (2010). The effects of the diterpenes isolated from the Brazilian brown algae *Dictyota pfaffii* and *Dictyota menstrualis* against the herpes simplex type-1 replicative cycle. *Planta Med*, 76, pp. 339-44.
- Adelnia, H., Blakey, I., Little, P. J., *et al.* (2019). Hydrogels Based on Poly(aspartic acid): Synthesis and Applications. *Front Chem*, 7, pp. 755.
- Airanthi, M. K., Hosokawa, M. and Miyashita, K. (2011). Comparative antioxidant activity of edible Japanese brown seaweeds. *J Food Sci*, 76, pp. C104-11.
- Ale, M. T., Maruyama, H., Tamauchi, H., *et al.* (2011). Fucoidan from *Sargassum* sp. and *Fucus vesiculosus* reduces cell viability of lung carcinoma and melanoma cells in vitro and activates natural killer cells in mice in vivo. *Int J Biol Macromol*, 49, pp. 331-6.
- Anbuezhian, R., Karuppiyah, V. and Li, Z. (2015). Prospect of Marine Algae for Production of Industrially Important Chemicals. *In: Das, D. (Ed.) Algal Biorefinery: An Integrated Approach*. Springer, Cham, pp. 195-217.
- Anderson, S. (2005). *Making Medicines: A Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals*. Great Britain, Pharmaceutical Press, pp.
- Anis, M., Ahmed, S. and Hasan, M. M. (2017). Algae as nutrition, medicine and cosmetic: The forgotten history, present status and future trends. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, pp. 1934-1959.
- Artan, M., Li, Y., Karadeniz, F., *et al.* (2008). Anti-HIV-1 activity of phloroglucinol derivative, 6,6'-bieckol, from *Ecklonia cava*. *Bioorg Med Chem*, 16, pp. 7921-6.
- Avert. (2018). *Global HIV and AIDS statistics* [Em linha]. Disponível em: <https://www.avert.org/global-hiv-and-aids-statistics> [Consultado em 21.11 2019].
- Balboa, E. M., Conde, E., Moure, A., *et al.* (2013). In vitro antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae. *Food Chemistry*, 138, pp. 1764-1785.

- Barbosa, M., Lopes, G., Andrade, P. B., *et al.* (2019). Bioprospecting of brown seaweeds for biotechnological applications: Phlorotannin actions in inflammation and allergy network. *Trends in Food Science & Technology*, 86, pp. 153-171.
- Barbosa, M., Valentão, P. and Andrade, P. B. (2014). Bioactive compounds from macroalgae in the new millennium: Implications for neurodegenerative diseases. *Marine Drugs*, 12, pp. 4934-4972.
- Cardoso, S. M., Carvalho, L. G., Silva, P. J., *et al.* (2014). Bioproducts from Seaweeds: A Review With Special Focus On The Iberian Peninsula *Current Organic Chemistry*, 18, pp. 896-917.
- Charoensiddhi, S., Conlon, M. A., Franco, C. M. M., *et al.* (2017). The development of seaweed-derived bioactive compounds for use as prebiotics and nutraceuticals using enzyme technologies. *Trends in Food Science & Technology*, 70, pp. 20-33.
- De Sousa, J. C. F. (2010). Características Morfológicas e Ultra-Estruturais dos Microorganismos Procariotas. *Microbiologia*. LIDEL-Edições técnicas, Lda, pp. 59-93.
- De Sousa, J. C. F. and Peixe, L. V. (2010). Antibióticos Antibacterianos. *Microbiologia*. Lidel-edições técnicas, lda, pp. 453-469.
- Deepak, P., Amutha, V., Birundha, R., *et al.* (2018). Facile green synthesis of nanoparticles from brown seaweed *Sargassum wightii* and its biological application potential. *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.*, 9, pp. 1-10.
- Delgado-Vargas, F., Jiménez, A. R. and Paredes-López, O. (2000). Natural Pigments: Carotenoids, Anthocyanins, and Betalains — Characteristics, Biosynthesis, Processing, and Stability. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 40, pp. 173-289.
- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., *et al.* (2013). *Roitt-Fundamentos da Imunologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 26-30.
- Eizuru, Y. (2003). Development of new antivirals for herpesviruses. *Antivir Chem Chemother*, 14, pp. 299-308.

- Eom, S. H., Kim, Y. M. and Kim, S. K. (2012). Antimicrobial effect of phlorotannins from marine brown algae. *Food Chem Toxicol*, 50, pp. 3251-5.
- Ferreira, J., Ramos, A. A., Almeida, T., *et al.* (2018). Drug resistance in glioblastoma and cytotoxicity of seaweed compounds, alone and in combination with anticancer drugs: A mini review. *Phytomedicine*, 48, pp. 84-93.
- Fib (2013). Os alginatos e suas multiplas aplicações. *Food ingredients Brasil*. Brasil: EDITORA INSUMOS LTDA.
- Fitton, J. H. (2011). Therapies from fucoïdan; multifunctional marine polymers. *Mar Drugs*, 9, pp. 1731-60.
- Ganesan, A. R., Tiwari, U. and Rajauria, G. (2019). Seaweed nutraceuticals and their therapeutic role in disease prevention. *Food Science and Human Wellness*, pp. 12.
- Gao, Y., Dong, C., Yin, J., *et al.* (2012). Neuroprotective effect of fucoïdan on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis in PC12 cells via activation of PI3K/Akt pathway. *Cell Mol Neurobiol*, 32, pp. 523-9.
- Gonçalves, M. S. L. (2016). *Nutricosméticos e Cosmecêuticos: Condicionantes Regulamentares e Posicionamento no Mercado Atual*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.
- Graiff, A., Ruth, W., Kragl, U., *et al.* (2015). Chemical characterization and quantification of the brown algal storage compound laminarin — A new methodological approach. *Journal of Applied Phycology*, 28, pp. 533-543.
- Guilherme, J. B., Couteau, C. and Coiffard, L. (2017). Applications for Marine Resources in Cosmetics. *Cosmetics*, 4, pp. 1-15.
- Gupta, S. and Abu-Ghannam, N. (2011). Bioactive potential and possible health effects of edible brown seaweeds. *Trends in Food Science and Technology*, 22, pp. 315-326.
- Heo, S.-J., Ko, S.-C., Kang, S.-M., *et al.* (2008). Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell damage. *European Food Research and Technology*, 228, pp. 145-151.

- Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., *et al.* (2013). Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer*, 13, pp. 714-26.
- Ikeuchi-Takahashi, Y., Shiokawa, Y., Sekita, K., *et al.* (2019). Development of microparticles coated with poly- $\gamma$ -glutamic acid to improve oral absorption of a poorly water-soluble drug. *Pharmaceutical Development and Technology*, 24, pp. 992-1001.
- Infarmed. (2016). *Cosméticos* [Em linha]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos> [Consultado em 10.12 2019].
- Jiang, P., Mukthavaram, R., Chao, Y., *et al.* (2014). Novel anti-glioblastoma agents and therapeutic combinations identified from a collection of FDA approved drugs. *J Transl Med*, 12, pp. 13.
- Kang, H. K., Seo, C. H. and Park, Y. (2015). The effects of marine carbohydrates and glycosylated compounds on human health. *Int J Mol Sci*, 16, pp. 6018-56.
- Kim, H. J., Dasagrandhi, C., Kim, S. H., *et al.* (2018). In Vitro Antibacterial Activity of Phlorotannins from Edible Brown Algae, *Eisenia bicyclis* Against Streptomycin-Resistant *Listeria monocytogenes*. *Indian J Microbiol*, 58, pp. 105-108.
- Kim, S. and Chojnacka, K. (2015). *Marine Algae Extracts: Processes, Products, and Applications*. Weinheim, Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA pp. 678.
- Kim, S. K. (2014). Marine cosmeceuticals. *J Cosmet Dermatol*, 13, pp. 56-67.
- Koivikko, R., Loponen, J., Pihlaja, K., *et al.* (2007). High-performance liquid chromatographic analysis of phlorotannins from the brown alga *Fucus vesiculosus*. *Phytochem Anal*, 18, pp. 326-32.
- Kumar, S., Sahoo, D. and Levine, I. (2015). Assessment of nutritional value in a brown seaweed *Sargassum wightii* their seasonal variations. *Algal Research*, 9, pp. 117-125.

- Lee, J. H., Eom, S. H., Lee, E. H., *et al.* (2014). In vitro antibacterial and synergistic effect of phlorotannins isolated from edible brown seaweed *Eisenia bicyclis* against acne-related bacteria. *Algae*, 29, pp. 47-55.
- Lee, K. Y. and Mooney, D. J. (2012). Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*, 37, pp. 106-126.
- Liang, Y., Kashdan, T., Sterner, C., *et al.* (2015). Algal Biorefineries. *Industrial Biorefineries & White Biotechnology*. Elsevier, pp. 35-90.
- Loke, M. F. and Hanafi, A. (2019). Molecular Mechanisms Responsible for Drug Resistance. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, 3, pp. 926-931.
- Lopes, G. (2014). *Seaweeds from the Portuguese coast: Chemistry, antimicrobial and anti-inflammatory capacity*. University of Porto.
- Lopes, G., Sousa, C., Bernardo, J., *et al.* (2011). Sterol Profiles in 18 Macroalgae of the Portuguese Coast(1). *J Phycol*, 47, pp. 1210-8.
- Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., *et al.* (2019). European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*, 30, pp. 781-787.
- Marudhupandi, T. and Kumar, T. T. A. (2013). Antibacterial effect of fucoidan from *Sargassum wightii* against the chosen human bacterial pathogens. *International Current Pharmaceutical Journal*, 2, pp. 156-158.
- Mhadhebi, L., Mhadhebi, A., Robert, J., *et al.* (2014). Antioxidant, Anti-inflammatory and Antiproliferative Effects of Aqueous Extracts of Three Mediterranean Brown Seaweeds of the Genus *Cystoseira*. *Iran J Pharm Res*, 13, pp. 207-20.
- Miyashita, K., Mikami, N. and Hosokawa, M. (2013). Chemical and nutritional characteristics of brown seaweed lipids: A review. *Journal of Functional Foods*, 5, pp. 1507-1517.
- Miyashita, K., Nishikawa, S., Beppu, F., *et al.* (2011). The allenic carotenoid fucoxanthin, a novel marine nutraceutical from brown seaweeds. *J Sci Food Agric*, 91, pp. 1166-74.

- Mohsen, M. S., Asker, S. F., Mohamed, F. M., *et al.* (2007). Chemical Structure and Antiviral Activity of Water-soluble Sulfated Polysaccharides from *Sargassum latifolium*. *Journal of Applied Sciences Research*, 3, pp. 1178-1185.
- Nagayama, K., Iwamura, Y., Shibata, T., *et al.* (2002). Bactericidal activity of phlorotannins from the brown alga *Ecklonia kurome*. *J Antimicrob Chemother*, 50, pp. 889-93.
- Novais, V. (2018). *Sarampo, hepatite A, febre-amarela e outros surtos de 2017 [Em linha]*. Observador. **Disponível em:** <https://observador.pt/2018/01/27/sarampo-hepatite-a-febre-amarela-e-outros-surtos-de-2017/> [**Consultado em** 20.12 2019].
- O'connell, E., Murray, P., Piggott, C., *et al.* (2007). Purification and characterization of a N-acetylglucosaminidase produced by *Talaromyces emersonii* during growth on algal fucoidan. *Journal of Applied Phycology*, 20, pp. 107-115.
- Ornelas-Paz, J. J., Yahia, E. M., Gardea, A. A., *et al.* (2012). Antioxidant activity and protection of some selected bioactive components in fruits and vegetables (In Spanish). In: Alvarez-Parrilla, E., De La Rosa, L. A., Aguilar, G. a. G., *et al.* (Eds.) *Antioxidants in food and health*. México, Antioxidants in food and health, pp. 97-132.
- Pádua, D., Rocha, E., Gargiulo, D., *et al.* (2015). Bioactive compounds from brown seaweeds: Phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer. *Phytochemistry Letters*, 14, pp. 91-98.
- Pal, A., Kamthania, M. and Kumar, A. (2014). Bioactive Compounds and Properties of Seaweeds—A Review. *Open Access Library Journal*, 1, pp. 1-17.
- Peng, J., Yuan, J. P., Wu, C. F., *et al.* (2011). Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar Drugs*, 9, pp. 1806-28.
- Pereira, H. S., Leao-Ferreira, L. R., Moussatche, N., *et al.* (2004). Antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga *Dictyota menstrualis* against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Antiviral Res*, 64, pp. 69-76.

- Pereira, L. (2008). As algas marinhas e respectivas utilidades. *Universidade de Coimbra*, pp.
- Pereira, L. (2018a). Antibacterial Activity of Seaweeds and their Extracts. *Therapeutic and Nutritional Uses of Algae*. CRC Press, pp. 347-427.
- Pereira, L. (2018b). *Therapeutic and nutritional use of algae*. CRC Press, pp. 673.
- Pinho, M. S. L. (2005). Angiogênese: O Gatilho Proliferativo. *Rev bras Coloproct*, 25, pp. 396-402.
- Pires, C. R. C. (2016). *Identificação e Análise do Potencial Antifúngico dos Polissacarídeos das Algas Saccharina latissima e Laminaria ochroleuca*. Universidade de Coimbra.
- Pôrto, W. G. (2001). Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia? *Revista Neurociências*, 9, pp. 70-76.
- Prieto, P., Pineda, M. and Aguilar, M. (1999). Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to the Determination of Vitamin E. *Analytical Biochemistry*, 269, pp. 337-341.
- Puizina-Ivic, N. (2008). Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 17, pp. 47-54.
- Rajapakse, N. and Kim, S. K. (2011). Nutritional and digestive health benefits of seaweed. *Adv Food Nutr Res*, 64, pp. 17-28.
- Rocha De Souza, M. C., Marques, C. T., Guerra Dore, C. M., *et al.* (2007). Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds. *J Appl Phycol*, 19, pp. 153-160.
- Rodrigues, D., Freitas, A. C., Pereira, L., *et al.* (2015). Chemical composition of red, brown and green macroalgae from Buarcos bay in Central West Coast of Portugal. *Food Chem*, 183, pp. 197-207.

- Ruocco, N., Costantini, S., Guariniello, S., *et al.* (2016). Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. *Molecules*, 21, pp.
- Sánchez-Machado, D., López-Cervantes, J., López-Hernández, J., *et al.* (2004). Fatty acids, total lipid, protein and ash contents of processed edible seaweeds. *Food Chem*, 85, pp. 439-444.
- Sanjeewa, K. K. A., Kim, E. A., Son, K. T., *et al.* (2016). Bioactive properties and potentials cosmeceutical applications of phlorotannins isolated from brown seaweeds: A review. *J Photochem Photobiol B*, 162, pp. 100-105.
- Sanjeewa, K. K. A., Lee, J. S., Kim, W. S., *et al.* (2017). The potential of brown-algae polysaccharides for the development of anticancer agents: An update on anticancer effects reported for fucoidan and laminaran. *Carbohydr Polym*, 177, pp. 451-459.
- Sathya, R., Kanaga, N., Sankar, P., *et al.* (2017). Antioxidant properties of phlorotannins from brown seaweed *Cystoseira trinodis* (Forsskål) C. Agardh. *Arabian Journal of Chemistry*, pp. S2608-S2614.
- Seca, A. M. L. and Pinto, D. C. G. A. (2018). Overview on the Antihypertensive and Anti-Obesity Effects of Secondary Metabolites from Seaweeds. *Mar Drugs*, 16, pp. 1-18.
- Shannon, E. and Abu-Ghannam, N. (2016). Antibacterial Derivatives of Marine Algae: An Overview of Pharmacological Mechanisms and Applications. *Mar Drugs*, 14, pp.
- Sharma, J. N., Al-Omran, A. and Parvathy, S. S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 15, pp. 252-9.
- Sun, J. and Tan, H. (2013). Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel)*, 6, pp. 1285-1309.
- Sun, Q.-L., Lib, Y., Nib, L.-Q., *et al.* (2020). Structural characterization and antiviral activity of two fucoidans from the brown algae *Sargassum henslowianum*. *Carbohydrate Polymer*, 229, pp. 10.

- Terasaki, M., Hirose, A., Narayan, B., *et al.* (2009). Evaluation of Recoverable Functional Lipid Components of Several Brown Seaweeds (Phaeophyta) from Japan with Special Reference to Fucoxanthin and Fucosterol Contents(1). *J Phycol*, 45, pp. 974-80.
- Thomas, N. V. and Kim, S. K. (2011). Potential pharmacological applications of polyphenolic derivatives from marine brown algae. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32, pp. 325-335.
- Thomas, N. V. and Kim, S. K. (2013). Beneficial effects of marine algal compounds in cosmeceuticals. *Mar Drugs*, 11, pp. 146-64.
- Thuy, T. T., Ly, B. M., Van, T. T., *et al.* (2015). Anti-HIV activity of fucoidans from three brown seaweed species. *Carbohydr Polym*, 115, pp. 122-8.
- Torres, M. D., Flórez-Fernández, N., Simón-Vázquez, R., *et al.* (2020). Fucoidans: The importance of processing on their anti-tumoral properties. *Algal Research*, 45, pp. 1-21.
- Vallim, M. A., Barbosa, J. E., Cavalcanti, D. N., *et al.* (2010). In vitro antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian brown alga *Canistrocarpus cervicornis*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4, pp. 2379-2382.
- Wang, L., Oh, J.-Y., Lee, W., *et al.* (2020). Fucoidan isolated from *Hizikia fusiforme* suppresses ultraviolet B-induced photodamage by down-regulating the expressions of matrix metalloproteinases and pro-inflammatory cytokines via inhibiting NF- $\kappa$ B, AP-1, and MAPK signaling pathways. *International Journal of Biological Macromolecules*, 17, pp. 1-9.
- Wang, W., Wang, S. X. and Guan, H. S. (2012). The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs*, 10, pp. 2795-816.
- Wijesekara, I. and Kim, S. K. (2010). Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitors from marine resources: prospects in the pharmaceutical industry. *Mar Drugs*, 8, pp. 1080-93.

- Wijesekara, I., Yoon, N. Y. and Kim, S. K. (2010). Phlorotannins from *Ecklonia cava* (Phaeophyceae): biological activities and potential health benefits. *Biofactors*, 36, pp. 408-14.
- Yao, J. D. C. and Moellering, R. C. (2011). Antibacterial Agents. *Manual of Clinical Microbiology*. 10 ed. Washington, DC, ASM Press, pp. 1239.
- Zandi, K., Fouladvand, M., Pakdel, P., *et al.* (2007). Evaluation of in vitro antiviral activity of a brown alga (*Cystoseira myrica*) from the Persian Gulf against herpes simplex virus type 1. *African Journal of Biotechnology*, 6, pp. 2511-2514.