

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE FUNGOS COM ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Rigoberto Moreira de Matos¹; Bruna Vanessa Nunes Pereira²; Carolina de Albuquerque Lima Duarte³; Daniela de Araújo Viana Marques⁴

^{1,2}Pós-graduando em Saúde e Desenvolvimento Sócio Ambiental, Universidade de Pernambuco (UPE), Garanhuns, Pernambuco.

^{3,4}Professora do programa de pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental, Universidade de Pernambuco (UPE), Garanhuns, Pernambuco.

DOI: 10.47094/IICOLUBRAIS2022/17

PALAVRAS-CHAVE: Estudo *in vivo*. Medicamento. Hipertensão.

ÁREA TEMÁTICA: Outras.

INSTITUIÇÃO DE FOMENTO: Agradecimento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

INTRODUÇÃO

A hipertensão é uma das doenças cardiovasculares mais comum e, frequentemente, identificada como mortal e silenciosa em função de sua relevância como fator de risco para várias doenças reconhecidas como sendo as causas mais significativas de mortes em países industrializados, como disfunção renal, síndrome metabólica, aterosclerose, infarto do miocárdio, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (Lee & Pan, 2012). É mais comum em indivíduos adultos mais velhos e sedentários (Psaty et al., 2003). Alguns fatores como hereditariedade, idade, peso corporal, ambiente e dieta podem levar uma pessoa a sofrer desta doença crônica (Perez & Musini 2008).

A terapia da hipertensão em grau de moderada a grave necessita de medicação permanente associada com alterações no estilo de vida, como diminuir o consumo de sal e gordura, reduzir a ingestão de álcool e redução de peso (Perez & Musini 2008; Lee & Pan, 2012). Os padrões de prescrição pelos médicos e a aderência ao tratamento pelos pacientes são influenciados pelo aumento da prevalência da hipertensão e pelo custo cada vez maior do tratamento da doença (Jarari et al., 2016), logo, existe uma necessidade de se buscar medicamentos alternativos com custo mais acessível, principalmente em países subdesenvolvidos.

Metabólitos secundários de fungos têm demonstrado capacidade para atuar como agente no tratamento de algumas doenças, em função de possuir atividades biológicas expressivas (Zheng et al., 2021). Estudos desenvolvidos com testes *in vivo* apontam alguns metabólitos secundários de fungos promissores com atividade biológica anti-hipertensiva (Wu et al.2009; Lee & Pan, 2012). Alguns destes já foram relatados e são bastantes conhecidos, como a monascina e ancaflavina (Hsu et al., 2010).

Visto a importância desta temática, esta revisão teve como objetivo avaliar dados de pesquisas publicadas nos últimos 10 anos que analisaram metabólitos secundários de fungos com atividade anti-hipertensiva.

METODOLOGIA

Uma revisão integrativa foi desenvolvida em novembro de 2022, utilizando as bases de dados eletrônicas Medline (PubMed), Web of Science, Science Direct e LILACS (BVS), considerando estudos relevantes publicados nos últimos 10 anos. Na busca nas bases de dados, utilizaram-se os descritores escolhidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e combinado com o operador booleano (AND), da seguinte forma: “Fungi” AND “Drugs” AND “Hypertension”.

A revisão integrativa para sintetizar os estudos disponíveis sobre metabólitos secundários de fungos com atividade anti-hipertensiva foi elaborada conforme Souza et al. (2010). Tendo em vista reconhecer os estudos elegíveis a partir dos artigos localizados nas bases de dados, alguns critérios de elegibilidade foram utilizados, para isso, foram incluídos nesta revisão artigos originais publicados em inglês que traziam estudos relacionados ao uso de metabólitos secundários de fungos com atividade anti-hipertensiva e foram excluídos os artigos duplicados, revisões, capítulos de livro, artigos de congressos e não originais.

Após examinar os títulos e resumos dos artigos, aqueles não condizentes com os critérios de inclusão foram excluídos e os incluídos foram analisados o texto completo para elegibilidade por três revisores independentes e as discordâncias foram debatidas e decididas em consenso. Em seguida, extraíram-se dados como local de origem, fungo, solvente de extração, método de isolamento, metabólito secundário, modelo de estudo, dose e tempo de tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas nas bases de dados bibliográficas resultaram na seleção de artigos 57 artigos, onde, 12 foram obtidos da Medline (PubMed), 14 do Web of Science, 5 do Science Direct e 26 do LILACS (BVS), sendo que, 55 destes artigos foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão desta revisão, conseqüentemente, apenas 2 artigos publicados em inglês nos últimos 10 anos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram inclusos na presente revisão. As principais especificidades metodológicas e dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características metodológicas e resultados dos estudos incluídos.

Local de origem	Fungo	Solvente de extração	Método de isolamento	Metabólito secundário	Modelo de estudo	Atividade biológica	Dose	Tempo de tratamento	Referência
SunWay Biotech. (Taipei, Taiwan)	<i>Monascus purpureus</i> NTU 568	---	---	Monascina e Ankaflavina	<i>In vivo</i>	Anti-hipertensiva	500 mg	56 dias	Chen et al. (2017)
Martapura, South Sumatra, Indonésia	<i>Trichoderma ghanense</i> MF078652	Acetato de etila 1:1	Cromatografia em coluna	2-(hydroxymethyl)-1-(4-hydroxyphenyl)butane-1,3-diol	<i>In vivo</i>	Anti-hipertensiva	100, 200 e 300 mg/kg	1 - 6 horas	Habisukan et al. (2022)

Um ensaio clínico foi realizado por Chen et al. (2017), onde, pacientes com hipertensão leve a moderada, receberam duas cápsulas de 500 mg de Ankascin 568 por 56 dias. Este medicamento possui em sua composição metabólitos secundários como Monascina e Ankaflavina, extraídos do fungo *Monascus purpureus* NTU 568. Sendo que, os pacientes que receberam doses deste medicamento, apresentaram diminuição considerável no avanço da hipertensão existente.

Os produtos fermentados pelo fungo *Monascus purpureus* são capazes de prevenir o rearranjo da parede vascular, desta forma, a redução da resistência vascular periférica pode resultar em efeito hipotensor. Ainda, os produtos fermentados por este fungo têm o potencial de aumentar os efeitos anti-hipertensivos (Lee & Pan, 2012). A atividade anti-hipertensiva é desempenhada através da capacidade da Ancaflavina e Monascina em inibir a fosforilação da proteína quinase regulada por sinal extracelular e a translocação do fator nuclear (Hsu et al., 2012). Além disso, a Ancaflavina e Monascina proporcionaram incremento na expressão da síntese endotelial. O óxido nítrico proveniente do endotélio é um potente vasodilatador (Higuchi et al., 1999). Assim, os metabólitos secundários do fungo *Monascus* podem reduzir a pressão arterial e prevenir a hipertensão.

No estudo desenvolvido por Habisukan et al. (2022), foi identificado o metabólito secundário 2-(hydroxymethyl)-1-(4-hydroxyphenyl) butane-1,3-diol a partir do fungo *Trichoderma ghanense* MF078652. Doses de extrato do fungo foram administradas em ratos machos brancos, o que resultou em aumento do volume de urina e de íons na urina. Os pesquisadores concluíram que este metabólito secundário fenólico apresentou potencial como terapia inicial para hipertensão.

O aumento do volume urinário ou a diurese ocorreu devido ao extrato fúngico utilizado (Habisukan et al., 2022), para tanto, acontece o impedimento da reabsorção de água pelos rins que resulta em acréscimo do volume urinário (Tufer et al., 2021). O extrato fúngico contém metabólitos fenólicos que inibem a enzima conversora de angiotensina e, conseqüentemente, aumentam a diurese (Huyut et al., 2017; Madyastuti et al., 2020). Estas informações explicam como os metabólitos secundários de fungos atuam como agentes anti-hipertensivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos *in vivo* demonstraram que metabólitos secundários de fungos possuem atividade biológica anti-hipertensiva. A descoberta de metabólitos secundários de fungos com atividade anti-hipertensiva é uma alternativa como terapia para hipertensão.

Poucos são os estudos realizados com metabólitos secundários de fungos visando à atividade anti-hipertensiva, contudo, os resultados obtidos são promissores e outras espécies de fungos podem ser estudadas para esta mesma finalidade.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Chen, C. L.; Tseng, J. H.; Pan, T. M.; Hsiao, S. H. A Randomized, Double-Blind Clinical Study on Blood Pressure Reduction and Blood Lipid Profile Amelioration on Treatment with Ankascin 568. *Chin J Physiol*, v.60, n.3, p.158-165, 2017.

Habisukan, U. H.; Elfiti; Widjajanti, H.; Setiawan, A.; Salni; Oktiansyah, R. A Phenolic Compound of Endophytic Fungi Isolated from Stem of *Syzygium aqueum* and its Diuretic Activity.

Biointerface Research in Applied Chemistry, v.12, n.5, p.7040-7051, 2022.

Hsu, W. H.; Lee, B. H.; Lu, I. J.; Pan, T. M. Ankaflavin and Monascin Regulate Endothelial Adhesion Molecules and Endothelial NO Synthase (eNOS) Expression Induced by Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.60, n.7, p.1666-1672, 2012.

Higuchi, H.; Granger, D. N.; Saito, H.; Kurose, I. Assay of antioxidant and antiinflammatory activity of nitric oxide in vivo. *Methods Enzymol*,v.301, p.424–436, 1999.

Hsu, Y.W.; Hsu, L.C.; Chang, C.L.; Liang, Y.H.; Kuo, Y.H.; Pan, T.M. New anti-inflammatory and anti-proliferative constituents from fermented red mold rice *Monascus purpureus* NTU 568. *Molecules*, v.15, p.7815-7824, 2010.

Huyut, Z.; Beydemir, Ş.; Gülçin, I. Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds. *Biochem Res Int* p.1-10, 2017.

Jarari, N., Rao, N., Peela, JR et al. Uma revisão sobre os padrões de prescrição de medicamentos anti-hipertensivos. *Clin Hypertens*, v.22, n.7, p.1-8, 2015.

Lee, B. H., Pan, T. M. Benefit of *Monascus*-fermented products for hypertension prevention: a review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v.94, n.5, p.1151–1161, 2012.

Madyastuti, R.; Wientarsih, I.; Widodo, S.; Purwaningsih, E.H.; Harlina, E. The diuretic activity and urin mineral analysis of cat wishker's extract (*Orthosiphon stamuneus benth*) effect in male rats. *Acta Vet Indones* v.8, p.16-23, 2020.

Perez, M. I.; Musini, V. M. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*, v.22, p.596-607, 2008.

Psaty, B. M.; Lumley, T., Furberg, C. D.; Schellenbaum, G.; Pahor, M.; Alderman, M. H. and Weiss, N.S. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 289: 2534-2544, 2003.

Souza, M.T.;Silva,M.D.;Carvalho,R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v.8, p.102-6, 2010.

Tufer, S.; Engidawork, E.; Ayele, A.G.; Bashea, C. Evaluation of the diuretic activity of

aqueous and 80% methanol extracts of *Croton macrostachyus* (euphorbiaceae) leaves in saline-loaded rats. *J Exp Pharmacol* p. 213–221, 2021.

Wu, C. L.; Lee, C. L.; Pan, T. M. Red mold dioscorea has a greater antihypertensive effect than traditional red mold rice in spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem*, v.57, p.5035-5041, 2009.

Zheng, R.; Li, S.; Zhang, X.; Zhao, C. Biological Activities of Some New Secondary Metabolites Isolated from Endophytic Fungi: A Review Study. *International journal of molecular sciences*, v.22, n.2, 2021.