

Título da redação: Fármacos marinhos, a química e os oceanos

A necessidade de sobrevivência e adaptação, assim como a curiosidade, moveram, a ciência e o conhecimento do mundo. No contexto atual, chegamos a um momento em que muitas descobertas já foram feitas, mas a demanda por alternativas e inovação contínua. Entre os muitos ramos do conhecimento, a produção de produtos farmacêuticos se faz importante, uma vez que visa a manutenção e prolongamento do bem-estar humano. Neste âmbito, a biodiversidade marinha se mostrou muito promissora no desenvolvimento e descoberta de substâncias com potencial de tratar diversas doenças e sintomas¹.

No entanto, uma vez que diversas consequências do descaso das ações humanas com o meio ambiente já são muito claras, vive-se um século cujas pautas de preocupação ambiental se fazem muito necessárias. Emissão desenfreada de dióxido de carbono (CO_{2(g)}), despejo inadequado de poluentes e outras intervenções antrópicas, provocam alterações físicas, biológicas e químicas nas condições dos habitats marinhos². Nota-se por conseguinte que, intervenções sobre a vida marinha, impactam nas condições de outros seres vivos diretamente ou indiretamente dependentes dela. Não só o bem-estar e a sobrevivência desses seres é comprometida, como também as condições que fazem da Terra um planeta habitável são postas em risco²⁻³. Portanto, é importante aproveitar a riqueza química oferecida pela fauna marinha, sem causar grandes impactos ecológicos.

Muitos dos princípios ativos, isso é, substâncias químicas capazes de gerar algum tipo de efeito medicamentoso, são encontrados na natureza. A biodiversidade terrestre sempre foi explorada em busca de novos e melhores fármacos, porém não é mais a única possível fonte dessas substâncias. Os estudos hoje se voltam também para compostos de origem marinha, que devido às condições muitas vezes únicas do mar, são inexplorados e incomuns princípios ativos. Não só são muito diferentes dos até então conhecidos, como também dos fármacos oriundos dos oceanos têm menor toxicidade e efeitos colaterais reduzidos⁵. Vale ressaltar que a tendência de investimentos na área é consideravelmente recente. O estudo da vida marinha enfrentava barreiras tecnológicas devido à dificuldade de contato com a profundidade oceânica até meados de 1950, sendo nas décadas de 70 a 80 o começo da real exploração dessas substâncias. Equipamentos capazes de alcançar o fundo dos oceanos, junto das novas estratégias de isolamento e síntese de substâncias resultaram na diminuição dos limites impostos aos pesquisadores. Desde então, as aparições de novas descobertas sobre a vida marinha e uma atenção especial ao potencial de desenvolvimento de drogas anticancerígenas, a partir de metabólitos marinhos, fizeram esses investimentos aumentarem.

Assim, a química e outras disciplinas, como a oceanografia e a própria farmacêutica, trabalham para viabilizar o aproveitamento de todos os benefícios da exploração da diversidade molecular residente dos mares. Compostos marinhos naturais são preciosos objetos de pesquisa, uma vez que possuem complexidade muito particular. Eles possuem grupos funcionais, conjuntos de átomos arranjados de forma característica, e cadeias carbônicas pouco comuns podem ser encontrados em plantas e animais oceânicos⁴. Como exemplo, os primeiros nucleotídeos descobertos, contendo um açúcar diferente da ribose ou da desoxirribose, foram isolados da esponja do mar *Tethya crypta*. Nucleotídeos são formados por uma base nitrogenada e um açúcar de cinco carbonos, uma pentose. No caso, o açúcar incomum na estrutura era a arabinose⁹⁻¹⁴.

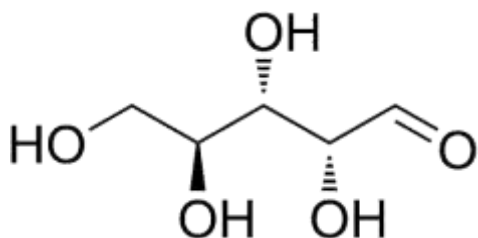


Figura 1: Estrutura molecular da arabinose.

Fonte: próprio autor

Da mesma forma que o mar proporciona substâncias ativas de estruturas variadas, os efeitos mais diversos são encontrados como ação antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória, analgésicos, fotoprotetores, entre outros. Esses efeitos podem ser observados nos compostos chamados de metabólitos secundários, sendo geralmente moléculas de massa pequena. Tais substâncias são chamadas assim, pois não participam, ou são produtos de reações bioquímicas essenciais dos organismos vivos marinhos como na geração de energia ou formação de células¹⁻¹⁵. Consequentemente, os metabólitos de interesse são participantes de mecanismos de

defesa e interação com o meio e, portanto, podem variar de acordo com a disponibilidade de luz, temperatura, exposição à radiação ultravioleta, poluentes e patógenos, entre outras variantes, bióticas ou abióticas, que constituem o ambiente⁴⁻¹⁵.

Entre as plantas e animais que foram pesquisadas em busca de princípios, as esponjas do mar são até hoje o grupo de seres vivos em que mais se descobriu potenciais compostos bioativos. Como já mencionado, os fármacos marinhos são metabólitos secundários utilizados para adequações do organismo às condições a que são expostos. Por essa razão, esponjas do mar são uma fonte de destaque por oferecerem diversidade de compostos, uma vez que são encontradas diferentes espécies em diversos ambientes. Seja nos oceanos ou em rios, em climas tropicais ou polares ou em diversas profundidades, há esponjas adaptadas que sobrevivem graças aos seus sofisticados mecanismos bioquímicos⁷. Entre as substâncias que elas oferecem, a espongotimidina e a espongouridina, isoladas e estudadas por Bergmann em meados da década de 50 a partir de esponjas da espécie *Tethya crypta*, merecem destaque. São dois nucleotídeos muito similares que posteriormente inspiraram a síntese da citarabina (Ara-C) e vidarabina (Ara-A), medicamentos análogos utilizados no tratamento contra leucemia e no tratamento antiviral da herpes⁶. Além de serem alguns dos primeiros compostos ativos marinhos isolados, foram estas as moléculas que evidenciaram a existência de nucleotídeos naturais que possuíam arabinose⁹⁻¹⁴.

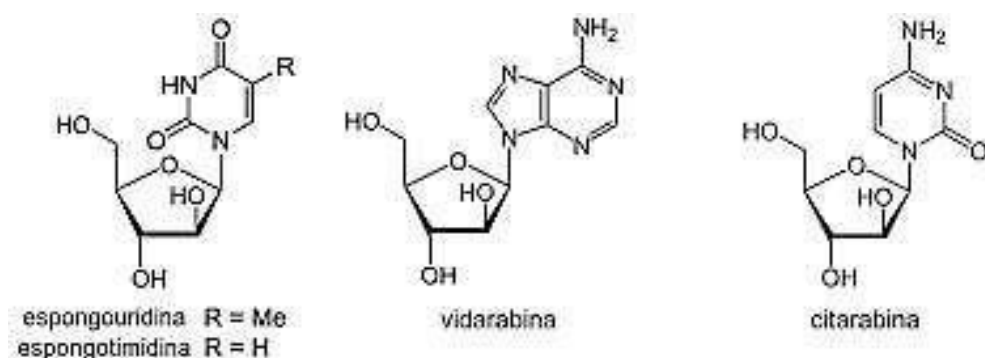


Figura 2: Estruturas moleculares da espongouridina e espongotimidina à esquerda, vidarabina ao centro e citarabina à direita.

Fonte: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/20541/1/2016_tese_easantos.pdf. Acesso em 22 de março de 21.

Outro grupo de destaque como fonte de fármacos são as algas. Apesar de não apresentarem a mesma diversidade de metabólitos que as esponjas, as algas são abundantes em muitas partes do planeta, são mais acessíveis e mais fáceis de cultivar⁴. Compostos com os mais diversos princípios ativos são encontrados em algas. Algas rodofíceas, clorofíceas ou feofíceas, trivialmente conhecidas como vermelhas, verdes e marrons respectivamente, são os únicos vegetais conhecidos que apresentam polissacarídeos sulfatados, sendo substâncias com potenciais anticoagulantes⁷. Nas algas feofíceas *Spatoglossum schröderi* e *Dictyota menstrualis*, colhidas na praia de Búzios-RN, por exemplo, foram em estudo evidências de polissacarídeos sulfatados que mostraram bons resultados como anticoagulante farmacêutico⁷. Vale ressaltar que esponjas e algas não são os únicos seres vivos com potenciais descobertas científicas. Espécies de corais, águas vivas e microrganismos, entre muitos outros organismos dos oceanos, contribuem para o conhecimento e desenvolvimento químico e farmacológico⁷.

No entanto, fármacos aprovados de origem marinha ainda enfrentam muita dificuldade para se consolidarem e serem efetivamente utilizados. Alguns fármacos como a citarabina, a vidarabina, e a azidotimidina, utilizada no tratamento do HIV são exceções dentro de todos os princípios ativos marinhos que mostram resultados positivos em pesquisa.¹⁻⁹ A princípio, esses compostos são muito difíceis de serem isolados, são algumas vezes bastante complexos e estão presentes em pouca quantidade nos indivíduos. Além disso, por mais que existam técnicas de síntese de moléculas orgânicas já desenvolvidas, elas não substituem a necessidade dos compostos naturais. Desenvolver uma nova substância na indústria farmacêutica pode levar até 15 anos considerando apenas as etapas anteriores aos testes em humanos, o que exige um investimento muito alto. Mesmo depois de desenvolvida e testada, a própria produção do medicamento precisa de uma grande quantidade da substância para que valha a pena ser comercializada. Diante desses desafios, a preocupação com a extração sustentável destes fármacos é uma realidade que também enfrentam as pesquisas e a comercialização das substâncias¹⁻¹⁶.

Cultivar macro-algas é normalmente muito viável por meio de técnicas simples. A aquicultura e maricultura destes e de outros organismos como peixes é uma opção sustentável e promissora para a comercialização e produção de compostos suficientes para suprir o mercado farmacêutico, sem gerar danos expressivos ao ambiente marinho¹⁻¹⁰. Todavia, outros organismos fontes de metabólitos secundários como as esponjas do mar e micro-organismos, não podem ser cultivados. Recriar as condições muitas vezes exclusivas do complexo ambiente oceânico é impraticável. Isso posto, percebe-se a importância da utilização e aprimoramento de ferramentas e de estudo de processos mais sofisticados que o cultivo tradicional, que viabilizem a obtenção de quantidades suficientes das drogas almejadas a fim de serem testadas e comercializadas¹.

Alguns processos envolvendo manipulação genética ou co-cultivo, uma técnica de cultura que busca criar condições artificiais mais próximas às naturais, são práticas possíveis em alguns casos. Porém, há também alternativas proporcionadas pela química e seus métodos que podem auxiliar a extração mais sustentável de fármacos de origem marinha¹. Como exemplo, pode-se citar a modificação molecular de fármacos. A técnica consiste na síntese de princípios ativos semelhantes à molécula ativa pré-definida como protótipo, através de uma série de reações orgânicas. Assim, é possível formar compostos com propriedades mais adequadas ao princípio ativo almejado. O método inclusive pode ser um meio que leve à descoberta do grupo funcional responsável pelo efeito medicamentoso¹⁻¹⁶.

Os oceanos cobrem cerca de dois terços da superfície terrestre e exercem papéis indispensáveis para a manutenção dos processos ecológicos terrestres¹¹. Eles são responsáveis pela maior parte do oxigênio gasoso (O_{2(g)}) da atmosfera. São também responsáveis pela regulação da temperatura do planeta, têm um papel importante no ciclo da água e no controle de dióxido de carbono na atmosfera²⁻¹². A importância dos oceanos também é socioeconômica uma vez que é fonte de alimento e renda para milhões de pessoas e proporciona recursos industriais e energéticos¹¹. Consequentemente, a preocupação com a preservação da biodiversidade marinha se fundamenta na importância que as relações entre os seres vivos e o meio ambiente exercem no bom funcionamento da dinâmica responsável pelo ecossistema da Terra. Microorganismos, plantas e animais são todos parte de complexas interligações que mantêm o equilíbrio ecológico. Qualquer alteração nessas relações, como a extração ou extinção de uma espécie natural do meio, portanto pode resultar em problemas ao meio ambiente.

Em conclusão, pode-se afirmar a importância dos fármacos marinhos como exemplo de recurso que apresenta muitos benefícios para a humanidade, cujo desenvolvimento é valioso para o futuro da medicina e da química, uma vez que tais substâncias são complexas, com propriedades muitas vezes únicas e ainda há uma vasta quantidade delas a serem descobertas. Os mares, portanto, podem ser considerados fontes imensas de inovação, bem-estar e riquezas naturais que a ciência deve usar a seu favor. Entretanto, salienta-se tais que recursos naturais são finitos e na grande maioria das vezes muito importantes para o pleno funcionamento do ecossistema da Terra. Por isso, a química, assim como diversas outras áreas do conhecimento, deve estar disposta a continuar desenvolvendo formas de gerar soluções e inovações de maneira sustentável, gerando um ganho mútuo para a humanidade e para a vida na Terra.

Bibliografia

1. MACHADO, Matilde de Albuquerque Veloso. **Organismos Marinhos como Fonte de Novos Fármacos**. 2019. Tese de Doutorado. Disponível em: < <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/43349> >. Acesso em: 22 de março de 2021.
2. HATJE, Vanessa; COSTA, Mônica Ferreira da; CUNHA, Letícia Cotrim da. Oceanografia e química: unindo conhecimentos em prol dos oceanos e da sociedade. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1497-1508, 2013. Doutorado. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422013001000004&script=sci_abstract&tlng=es >. Acesso em: 22 de março de 2021.
3. OBJETIVO 14: Vida na água. **PNUD Brasil**. Disponível em: < <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/sustainable-development-goals/goal-14-life-below-water.html> >. Acesso em: 22 de março de 2021
4. SILVA, Patrícia Miranda da. **Atividades biológicas de extratos de algas marinhas brasileiras**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Doutorado. Disponível em: < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-16062010-084634/en.php> >. Acesso em: 22 de março de 2021.
5. DA SILVA MOREIRA, Bárbara; DE VASCONCELOS, Darizy Flavia Silva Amorim. Produtos marinhos como fonte promissora de fármacos: um foco para ação cardiovascular. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 13, n. 3, p. 363-379, 2014. Disponível em: < <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/12944> >. Acesso em: 22 de março de 2021.
6. ALVES, Luís Filipe Feio. **Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos**. 2014. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: < <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4850> >. Acesso em: 22 de março de 2021.
7. SANTOS, Evelyne Alves dos. **Policetídeos citotóxicos da esponja marinha Plakortis angulospiculatus**. 2016. Disponível em: < <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/20541> >. Acesso em: 22 de março de 2021.
8. ROCHA, Hugo AO et al. Polissacarídeos sulfatados de algas marinhas com atividade anticoagulante. **Infarma (Brasília)**, v. 16, n. 1-2, p. 82-87, 2004. Disponível em: < https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/82/i09-infarma_009.pdf >. Acesso em: 22 de março de 2021.
9. COSTA-LOTUFO, Letícia Veras et al. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: Histórico & perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 703-716, 2009. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422009000300014&script=sci_arttext >. Acesso em: 22 de março de 2021.
10. MOURA, C. W. N.; ALMEIDA, W. R.; MONIZ-BRITO, K. L.; KORN, M. G. A. Macroalgas Bentônicas. Cartilha. Projeto Baía de Todos os Santos. Disponível em: < http://www.institutokirimure.pro.br/wp-content/uploads/2015/10/cartilha_macroalgas.pdf >. Acesso em: 22 de março de 2021.
11. NO Dia Mundial dos Oceanos, UNESCO reforça a importância da preservação do maior ecossistema do planeta. **UNESCO**, 2020. Disponível em: < <https://pt.unesco.org/news/no-dia-mundial-dos-oceanos-unesco-reforca-importancia-da-preservacao-do-maior-ecossistema-do> >. Acesso em: 22 de março de 2021
12. BARRADAS, J. Os oceanos como instrumento de Educação Ambiental. **Revista de Ensino de**

- Ciências e Matemática**, v. 11, n. 2, p. 24-33, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Juliana-Barradas/publication/340304597_Os_Oceanos_como_Instrumento_de_Educacao_Ambiental_The_Oceans_as_Tools_to_Environmental_Education/links/5e8335804585150839af900e/Os-Oceanos-como-Instrumento-de-Educacao-Ambiental-The-Oceans-as-Tools-to-Environmental-Education.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.
13. RAMOS, Maria das Graças Ouriques; AZEVEDO, MRQA. **Eossistemas Brasileiros. Maria das Graças Ouriques Ramos, Márcia Rejane de Queiroz.** Disponível em: <http://www.ead.uepb.edu.br/arquivos/cursos/Geografia_PAR_UAB/Fasciculos%20-%20Material/Eossistemas_Brasileiros/Eco_Bra_A06_MD_GR_230610.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.
 14. ERBERT, Cíntia. **Estudos químicos e biológicos de algas marinhas do gênero Bostrychia Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e fungos endofíticos associados.** 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-06072011-155402/en.php>>. Acesso em: 22 de março de 2021.
 15. SANTOS, Deborah Yara Alves Cursino dos. **Botânica aplicada: metabólicos secundários na interação planta-ambiente.** 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/livredocencia/41/tde-29092015-103721/publico/LD_DEBORAH.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.
 16. VARGAS, J. G.; ARAÚJO, G. L. B.; LOURENÇO, F.R. **Introdução à gênese de fármacos.** 2019. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4626573/mod_resource/content/1/02_Introdu%C3%A7%C3%A3o%20a%20genese%20de%20f%C3%A1rmacos_Gabriel.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.
 17. ZOTTIS, Nelson. **Desenvolvimento de fármacos- avanços e perspectivas. ICTQ. Indústria Farmacêutica.** Disponível em: <<https://www.ictq.com.br/industria-farmaceutica/384-desenvolvimento-de-farmacos-avancos-e-perspectivas>>. Acesso em: 22 de março de 2021.