



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTADO DA ARTE, EM 2013, DOS FÁRMACOS DE ORIGEM
MARINHA**

Trabalho submetido por
Tânia Alexandra Candeias Couceiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTADO DA ARTE, EM 2013, DOS FÁRMACOS DE ORIGEM
MARINHA**

Trabalho submetido por
Tânia Alexandra Candeias Couceiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Zilda Morais

fevereiro de 2014

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os que amo mas, em especial ao meu pai e avô que apesar de não estarem fisicamente presentes, estão sempre presentes e sei que estão orgulhosos.

AGRADECIMENTOS

O caminho até chegar aqui foi longo, e nada fácil. Agradeço a todas as pessoas que de qualquer forma me ajudaram a continuar em frente.

Agradeço em primeiro lugar ao meu pai e avô que já não estão perto de mim, mas sei que sempre olharam por mim.

À minha avó por tudo o que fez por mim, pelos ensinamentos da vida e por me transmitir a sua experiência de vida.

À minha mãe, que fez por mim tudo o que pode, que sempre que eu ficava a estudar até tarde me perguntava “Não te vais deitar?” ou quando se levantava de manhã me perguntava “Já ai estás?”, quando muitas vezes eu nem me tinha deitado ainda!

Agradeço ao Mário, o meu namorado, por tudo! Mas em especial por ter a paciência de me aturar naqueles dias em que tudo corria mal. Que esteve sempre presente, quer nos bons, quer nos maus momentos e que tem a capacidade de me fazer sorrir mesmo nas alturas em que só me apetece chorar.

Agradeço à professora Zilda Morais, minha orientadora, pela ajuda e entrega com que contribuiu para este trabalho, um muito obrigado pela sua grande colaboração.

À Sofia, com quem desabafei muitas vezes, e que me compreendia na perfeição pois para além de colega de facultade, se tornou uma grande amiga. Ajudando-me a fazer as pausas necessárias e em maratonas de estudo, estando sempre presente nos bons e maus momentos.

Às minhas grandes amigas, Sandra e à Sara, um obrigado por me ajudarem a ultrapassar momentos menos bons, e estarem presentes noutros melhores, que tiveram sempre um bom conselho para dar e por terem aturado, muitas vezes o meu mau feitio, e as minhas choradeiras!

E para finalizar e apesar de ser só um cão, não me poderia esquecer o meu mais fiel amigo de quatro patas, o Pierre, que muitas vezes esteve deitado ao meu colo, outras se sentou em cima dos livros e apontamentos, obrigando-me a parar por momentos (que também fazia falta).

RESUMO

Neste trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica sobre os fármacos de origem marinha, com vista a detetar os fatores condicionantes do desenvolvimento de novos fármacos a partir do ambiente marinho. A baixa proporção de fármacos marinhos atualmente em comercialização contrasta com a elevada biodiversidade dos ecossistemas marinhos. Numa retrospectiva histórica, verifica-se que o avanço dos estudos dos compostos marinhos começou no limiar dos anos 50 do século XX, pelo trabalho de Bergman com a descoberta dos nucleosídeos de esponouridina e espongotimidina que deram origem aos fármacos citarabina e vidarabina, o primeiro um anticancerígeno e o segundo, um antiviral. A partir de então, foram descritos mais de 20.000 novos compostos marinhos, os quais constituem um grande potencial para a descoberta de novos fármacos. Dos organismos marinhos conhecidos que têm revelado interesse para a indústria farmacêutica, destacam-se os invertebrados cujos metabolitos secundários apresentam diversas atividades terapêuticas. Os invertebrados que até ao momento deram origem a fármacos pertencem aos filos Bryozoa (1), Cnidária (1), Mollusca (7), Nemertea (1), Porifera (4) e sub-filo Tunicata (3). A seguir ao reino Animalia, sobressaem os microrganismos dos reinos Fungi (1) e Monera (3).

Considerando os 23 fármacos marinhos desenvolvidos, 18 têm atividade terapêutica direcionada para o cancro. Os restantes apresentam atividade antiviral, analgésica, cicatrizante e ainda indicação para o tratamento de dislipidémias e doenças neurológicas.

Em 2013 existiam sete fármacos marinhos aprovados para comercialização na União Europeia, nomeadamente a citarabina (Cytosar[®]), vidarabina (Vira-A[®]), mesilato de eribulina (Halaven[®]), ziconotida (Prialt[®]), a Trabectedina (Yondelis[®]), brentuximab vedotina (Adcetris[®]) e os esteres etílicos de ácidos omeg-3 (Lovaza[®], Omacor[®] e Vascepa[®]). Nas diversas fases de ensaios clínicos existiam em 2013, dez fármacos em estudo.

Em Portugal os fármacos marinhos mais consumidos tem sido os ésteres de ácidos ómega-3, de venda em farmácia, e a citarabina, utilizada exclusivamente em meio hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos marinhos; fármacos marinhos; organismos marinhos; produtos naturais marinhos.

ABSTRACT

In this work conducted a literature review about the marine drugs, in order to detect the factors affecting the development of new drugs from marine environment.

Nowadays, there is a relevant difference between the small quantity of commercialized marine drugs and the high marine ecosystem biodiversity. The study of marine compounds started in the early 50s of the 20th century, mainly due to the work of Bergman, namely with the discovery of nucleosides of spongouridine and spongothymidine which led to the development of drugs such as cytarabine (anticarcinogenic) and vidarabine (antiviral). From that time, there were described more than 20.000 new marine products which are of great potential concerning the discovery of new drugs.

From the already known marine organisms which have shown interest to the pharmaceutical industry, the invertebrate shall be mentioned due to their secondary metabolites which present several therapeutic activities. The invertebrate that have already enabled the production of drugs are contained in the phyla: Bryozoa (1), Cnidaria (1), Mollusca (7), Nemertea (1), Porifera (4) and sub-phylum Tunicata (3). Besides the Animalia kingdom there shall also be mentioned the microorganisms from Fungi (1) and Monera (3).

Taking into consideration the 23 marine drugs developed, 18 have therapeutic activity directed to cancer. The remaining ones present antiviral, analgesic, cicatrizing activities and also indication for the treatment of dyslipidemias and neurological diseases.

In 2013 existed seven approved marine drugs for sale in the EU, namely cytarabine (Cytosar[®]), vidarabine (Vira-A[®]), eribulin mesylate (Halaven[®]), ziconotide (Prialt[®]), Trabectedin (Yondelis[®]), brentuximab vedotin (Adcetris[®]) and omega-3-acid ethyl esters (Lovaza[®], Omacor[®] e Vascepa[®]). In the several clinical testing phases there were, in 2013, 10 drugs under study.

In Portugal the most consumed marine drugs have been esters of omega-3s, sale in pharmacies, and cytarabine, used exclusively in hospitals.

KEYWORDS: Marine compounds; marine drugs; marine organism; marine natural products.

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	2
AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Objetivo da monografia	10
1.2. Metodologia adotada.....	10
1.3. Enquadramento histórico	10
1.4. Relevância científica e económica do estudo de produtos do mar	14
2. ORGANISMO MARINHOS	16
2.1. Organismos marinhos que deram origem a fármacos.....	23
3. FÁRMACOS DE ORIGEM MARINHA.....	26
3.1. Fármacos de origem marinha comercializados.....	30
3.1.1. Citarabina (Ara-C) e Vidarabina (Ara-A)	32
3.1.2. Ziconitida	33
3.1.3. Trabectedina.....	36
3.1.4. Mesilato de eribulina.....	37
3.1.5. Bretuximab vedotina	39
3.1.6. Esteres etílicos de ácidos ómega-3.....	42
3.2. Compostos marinhos em estudo para o desenvolvimento de novos fármacos	45
3.2.1. Ensaio clínico de fase III.....	46
3.2.2. Ensaio clínico de fase II	47
3.2.3. Ensaio clínico de fase I	51
3.3. Aspectos gerais da comercialização e consumo dos fármacos de origem marinha	54
4. CONCLUSÃO	56
5. BIBLIOGRAFIA.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos; proporção entre os compostos com atividade biológica e os efetivamente comercializados; tempo decorrido desde a descoberta da molécula à sua comercialização (adaptado de Pharmaceutical Research & Manufactures of America, 2013).	13
Figura 2: Mercado global de biotecnologia marinha entre 2010 e 2016 (adaptado de RCC Research, 2011).	15
Figura 3: Terra e Mar, comparação percentual entre o espaço ocupado no planeta e a ocorrência das espécies conhecidas (adaptado de Fattorusso et al, 2012).	16
Figura 4: Organização taxonómica do Reino Animalia (Adaptado de Hickman, Larson & Eisenhour, 2011).	17
Figura 5: Distribuição dos organismos marinhos conhecidos pelos agrupamentos taxonómicos atuais (adaptado de Fattorusso <i>et al</i> , 2012).	18
Figura 6: Novos produtos naturais a partir de filós de invertebrados marinhos de 1990 a 2009 (adaptada de Leal <i>et al</i> , 2012).	19
Figura 7: (A) Número de novos produtos de invertebrados marinhos para os <i>hostspots</i> de biodiversidade entre os anos de 2000 e 2009; (B) Ecossistemas com maior número de novos produtos naturais de invertebrados marinhos (adaptado de Leal <i>et al</i> , 2012).	22
Figura 8: Distribuição dos fármacos de origem marinha até 2013. (A) Consoante os reinos dos organismos de obtenção; (B) Consoante a distribuição do reino Animalia em vertebrados e invertebrados (dados da Tabela 2).	23
Figura 9: Estado de aprovação dos fármacos de origem marinha em 2013 (dados das Tabelas 5 e 6).	26
Figura 10: Aplicações terapêuticas dos fármacos de origem marinha (dados da Tabela 4).	28
Figura 11: Classes químicas dos fármacos aprovados e em ensaios clínicos até 2013 (adaptado a partir dos dados de Mayer et al, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).	30

Figura 12: Citarabina e Vidarabina: organismo marinho de obtenção, respectivas estruturas químicas e organismo responsável pela síntese química da virabina (adaptado de Simmons, 2011).	32
Figura 13: Ziconitida, organismo marinho de obtenção e estrutura química. (adaptado de Mayer <i>et al</i> , 2010).	34
Figura 14: Comparação entre o mecanismo de ação da ziconotida e o da morfina (adaptado de Lawson & Wallace, 2010).	35
Figura 15: Trabectedina: organismo marinho original, estrutura química e organismo atual de obtenção (adaptado de Simmons, 2011).	36
Figura 16: Eribulina: organismo marinho de obtenção e estrutura química (adaptado de Simmons, 2011).	38
Figura 17: Brentuximab vedotina: organismo marinho de obtenção e estrutura química e sua síntese química (adaptado de Mayer, 2012 e de Gerwick & Moore, 2012).	40
Figura 18: Mecanismo de ação do brentuximab vedotina (adaptado de Seattle Genetics, 2013).	41
Figura 19: Estrutura química dos ácidos gordos polinsaturados da série ômega-3, EPA e DHA (adaptado de FDA, 2013).	42
Figura 20: Quantidade de ômega-3 (em gramas) por 100 gramas de peixe (adaptado de Lobo, 2011).	43
Figura 21: Plitidepsina: organismo marinho de obtenção e estrutura química (adaptado de Mayer, 2010).	46
Figura 22: Compostos marinhos em ensaios clínicos de fase II, organismos de obtenção e respectivas estruturas químicas (adaptado de Mayer, 2010 e Mayer 2012).	47
Figura 23: Compostos marinhos em ensaios clínicos de fase I, organismos de obtenção e respectivas estruturas químicas (adaptado de Mayer, 2010 e Mayer 2012).	51

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Filos, classes e ordens de invertebrados responsáveis por 90% de todos os novos produtos naturais marinhos descobertos desde 1990 (adaptada de Leal, <i>et al</i> , 2012).....	20
Tabela 2: Organismos marinhos que deram origem a fármacos que se encontravam aprovados ou em ensaios clínicos com maior relevância até ao ano de 2013 (adaptado de Mayer <i>et al</i> , 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).....	24
Tabela 3: Principais laboratórios farmacêuticos envolvidos no desenvolvimento de fármacos de origem marinha em 2013 (adaptado de Mayer <i>et al</i> , 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).....	27
Tabela 4: Caracterização dos compostos de origem marinha em relação à sua atividade terapêutica (adaptada de Mayer <i>et al</i> , 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).	29
Tabela 5: Fármacos de origem marinha aprovados para comercialização até 2013 (adaptado de Mayer <i>et al</i> , 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012; com dados de UE Public Health 2, 2014).....	31
Tabela 6: Fármacos de origem marinha em ensaios clínicos até 2013 (adaptado de Mayer <i>et al</i> , 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).....	45

1. INTRODUÇÃO

1.1. Objetivo da monografia

Os organismos marinhos têm-se revelado importantes produtores de moléculas com as mais variadas atividades biológicas e portanto de elevado interesse biotecnológico. O objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma revisão da literatura científica existente até ao ano de 2013, sobre os fármacos de origem marinha. Desta forma, foram abordados os fármacos já aprovados para comercialização e os que ainda se encontravam em estudos clínicos, com vista a verificar os fatores limitantes do desenvolvimento de novos fármacos a partir do ambiente marinho.

1.2. Metodologia adotada

A consulta da literatura foi realizada através da internet pelos motores de busca PubMed, Google Académico e Google. As principais palavras-chave utilizadas foram marine pharmaceuticals, marine natural products, marine drugs, fármacos de origem marinha, organismos marinhos, produtos naturais de origem marinha, compostos marinhos. Em linhas gerais, foram selecionados os textos mais recentes, a partir de 2010, de entre os disponíveis na b-on.

1.3. Enquadramento histórico

Os problemas de saúde individual e de saúde pública representam uma constante ameaça para a humanidade conduzindo o Homem a uma incessante procura de soluções. Os produtos de origem natural, sobretudo as plantas terrestres e os seus extratos, foram as primeiras fontes utilizadas para o tratamento de doenças, estando descritas as suas utilizações como agentes terapêuticos desde há milhares de anos. A utilização de preparados à base de plantas com fins medicinais está relatada em textos das culturas grega, romana e indiana, além da medicina tradicional chinesa. É provável que o registo mais antigo esteja num papiro egípcio de 1500 a.C., denominado papiro Ebers em homenagem ao investigador Georg Ebers que o editou em 1874 (Jones, 2011).

Com o desenvolvimento da ciência, a partir do século XVI, a situação não se alterou muito, os primeiros medicamentos vieram de fontes naturais, como fungos e plantas. A primeira droga sintética, hidrato de cloral (2,2,2-tricloroetano-1,1-diol) só foi sintetizada em 1832, por Liebig, e divulgada em 1869. No limiar do século XX

começou a exploração sistemática dos microrganismos terrestres produtores de metabolitos com atividade terapêutica, que levou à descoberta da penicilina, por Fleming em 1928. Também no século XX inúmeras moléculas com atividade farmacológica derivadas de plantas foram isoladas, purificadas e desenvolvidas. Exemplos famosos incluem a morfina da *Papaver somniferum*, os salicilatos a partir da casca da *Salix alba*, o quinino da árvore *Cinchona pubescens*, os glicosídeos cardíacos (digoxina e digitoxina) a partir da *Digitalis lanata*, a cafeína das Rubiaceae, a nicotina da *Nicotiana tabacum* e os canabinóides das folhas da *Cannabis sativa*.

Neste início do século XXI, apesar do grande progresso na síntese e *design* de fármacos sintéticos, os produtos naturais continuam a ser considerados o alicerce da indústria farmacêutica, pois grande parte dos fármacos comercializados tem uma origem natural, 25 a 50% consoante o país (Felício *et al.*, 2012).

Nos últimos anos tem-se observado uma diminuição nas descobertas de novos recursos naturais terrestres. Este fenómeno pode ser contornado com a valorização dos recursos marinhos, através do desenvolvimento sustentável de uma parceria a nível global. “A Terra é azul”, constatou Yuri Gagarin, o primeiro astronauta que a avistou do espaço, e mesmo na comunidade académica existe quem defenda que o planeta Terra dever-se-ia chamar "planeta água", pois é constituído por 71% de água (Pinteus, 2011). Os recursos marinhos encontram-se distribuídos abundantemente em mais de 70% do globo e fornecem uma gama diversificada de produtos naturais com propriedades únicas. Os oceanos são detentores da maior biodiversidade de seres vivos existentes no planeta e constituem um dos principais recursos para a descoberta de novos produtos naturais com aplicações em diversas áreas. (Costa-Lotufo, Wilke, Jimenez & Epifanio, 2009).

Até meados dos anos 50, devido à grande profundidade dos oceanos e ao difícil acesso, em parte pela falta de equipamento de mergulho adequado, o potencial biotecnológico do ecossistema marinho permanecia desconhecido (Gerwick & Fenner, 2013). O desenvolvimento tecnológico subsequente e a revelação dos resultados de pesquisas com algas e invertebrados marinhos, no início da década de 70, alterou as perspetivas, despertando o interesse e o investimento das indústria farmacêutica na pesquisa de produtos naturais de origem marinha, pois a biodiversidade marinha é extremamente vasta de tal forma que se acredita conhecer apenas 5% de todo o ecossistema marinho (Li & Qin, 2005; Ding, Yin, Zhang & Li, 2010).

A vantagem do estudo dos seres marinhos é o facto de serem uma fonte abundante de metabolitos secundários, em que muitos são moléculas farmacologicamente ativas com diversas atividades biológicas como, por exemplo, atividade antifúngica, anti-helmíntica, anticancerígena, antibacteriana e antiviral. Estes compostos são, normalmente, produzidos em resposta a pressões ambientais extremas de pressão, temperatura, salinidade e luminosidade a que os organismos que habitam o ecossistema marinho estão expostos. Uma substância que atua como defesa para um organismo pode também ser a esperança para o tratamento ou cura de muitas doenças conhecidas. A desvantagem de muitas das moléculas marinhas isoladas é o facto de possuírem elevada toxicidade, custos experimentais muito elevados, dificuldade de síntese orgânica e baixo rendimento do material (Mayer, 2012).

A imensa biodiversidade de organismos marinhos e o seu potencial biotecnológico, têm ao longo do tempo ganho cada vez mais interesse e despertado a atenção de cientistas das diversas áreas da biotecnologia, sendo a indústria farmacêutica um dos sectores principais de investimento, na procura de novas alternativas no mar. Do aumento de interesse, nas últimas décadas resultou um crescente aumento de fármacos produzidos a partir de produtos naturais bioativos originários dessa nova fonte, uns com a comercialização já aprovada, outros em diferentes fases de ensaios clínicos (Mayer *et al*, 2010).

A primeira grande descoberta de fármacos vinda das profundezas do mar remonta ao início dos anos 50, a partir do trabalho de Werner Bergman. Um nucleosídeo, espongouridina, encontrado numa esponja marinha do mar da Flórida, nos Estados Unidos da América, mostrou-se particularmente eficaz no combate a diversas formas de leucemia. Com base nessa substância, formularam-se análogos sintéticos que resultaram no desenvolvimento de dois fármacos, a citarabina, utilizada no tratamento de diversas formas de leucemia, e a vidarabina, um antiviral indicado para tratamento do herpes (Costa-Lotufo *et al*, 2009).

De um modo geral, o ambiente marinho é considerado pleno de oportunidades e potencialidades, em termos de descoberta de novos fármacos assim como fonte de novos conhecimentos sendo a indústria farmacêutica o sector de investimentos principal no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos com novas classes de agentes terapêuticos. Contudo, nos dias de hoje permanece obscura, em grande parte, a potencialidade dos oceanos para a biotecnologia sendo difícil neste momento a sua gestão e utilização racional e sustentada, mesmo considerando apenas os organismos já

conhecidos. Assim, apesar dos importantes resultados já obtidos, não é de estranhar que apenas uma pequena fatia dos investimentos se destinem à biotecnologia marinha pois, para além dos custos elevados, é longo o tempo envolvido no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, podendo levar cerca de 15 anos desde a descoberta da molécula à sua comercialização (Figura 1) (Costa-Lutufu *et al*,2009; Organização Pan-Americana da Saúde, 2010). As histórias de sucesso tiveram não só de superar estas dificuldades como também as relacionadas com o fornecimento do organismo de obtenção dos compostos, assim como também as questões relacionadas com a complexidade estrutural das moléculas (Gerwick & Moore, 2012).

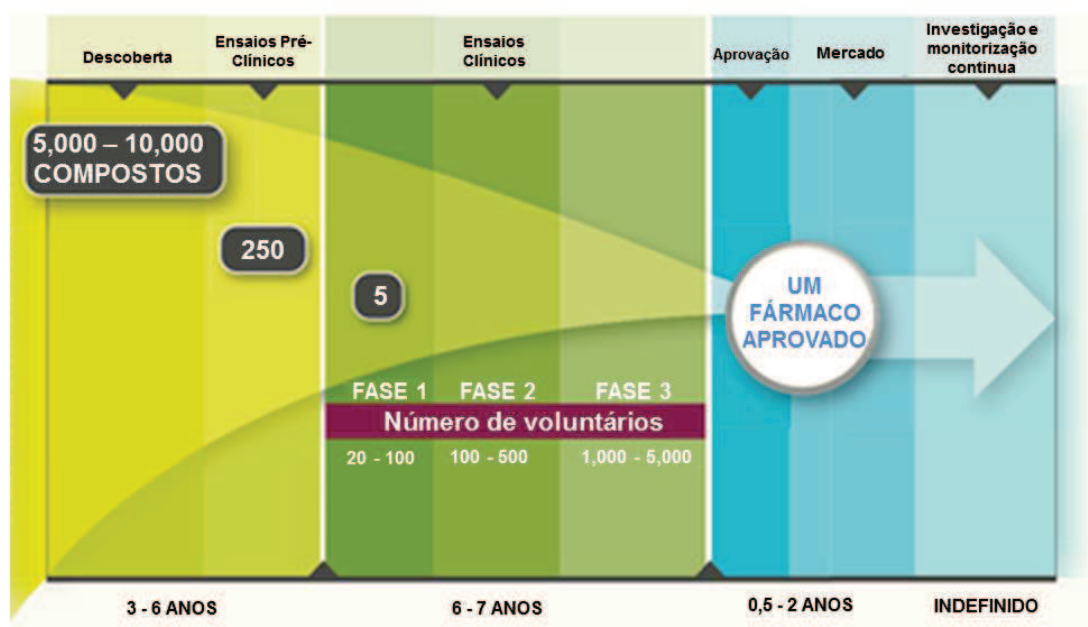


Figura 1: Processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos; proporção entre os compostos com atividade biológica e os efetivamente comercializados; tempo decorrido desde a descoberta da molécula à sua comercialização (adaptado de Pharmaceutical Research & Manufactures of America, 2013).

Nos nossos dias, o número de investigações desenvolvidas com o objetivo de isolar os metabolitos secundários bioativos, produzidos por organismos marinhos, tem vindo a aumentar progressivamente e representa um novo desafio à comunidade científica. (Balboa, Conde, Moure, Falqué, & Domínguez, 2013; Christaki, Bonos, Giannenas, & Florou-Paneri, 2012; Eom *et al.*, 2012; Oliveira, Felício, & Deboni, 2012). A nível da União Europeia deve citar-se a iniciativa “Conhecimento do meio

marinho 2020”, um programa comunitário de investigação científica que abrange o período de 2014 a 2020. Relativamente aos anos 2014 e 2015, foi criada a linha de investigação “Crescimento Azul: libertar o potencial dos mares e oceanos” (*Blue growth: unlocking the potential of seas and oceans*) à qual foram atribuídos 20 milhões de euros para projectos que visem o desenvolvimento de abordagens inovadoras para resolver os gargalos técnicos de identificação dos recursos marinhos, por exemplo, a separação, a elucidação da estrutura e a identificação do perfil dos compostos bioativos, assim como as estratégias de produção eficiente e com viabilidade ambiental (ECD, 2013).

1.4. Relevância científica e económica do estudo de produtos do mar

Desde a descoberta, em 1951, dos dois nucleósídeos, esponouridina e espongotimidina, que revelaram propriedades anticancerígenas e antivirais e serviram de modelo para o desenvolvimento de antivirais como o AZT (Azidovudina), mais de 20.000 compostos foram descobertos a partir de organismos marinhos pertencentes às três classes biológicas principais: microrganismos (incluindo o fitoplâncton), algas e invertebrados. Desde então a biotecnologia marinha tem vindo a desenvolver-se rapidamente em diversas áreas como a bioquímica, genética, genómica, aquacultura e bioenergia, entre outras.

Como exemplos de aplicações de produtos marinhos na ciência em geral podem referir-se: (1) a aplicação da tecnologia do DNA recombinante em algas marinhas (Organização Pan-Americana da Saúde, 2010); (2) a enzima DNA polimerase encontrada na bactéria termófila marinha *Pyrococcus furiosus* (Pfu), que é amplamente utilizada em reações de cadeia da polimerase (PCR); (3) a proteína fluorescente verde (GFP) isolada da medusa *Aequoria victoria*, descoberta pela qual foi atribuído o Prémio Nobel da Química em 2008. Outras proteínas fluorescentes têm sido isoladas de organismos marinhos com características únicas por emitirem luz na região infravermelha e com aplicações em diversas áreas da biologia, possibilitando a visualização de diversos processos metabólicos (Burgess, 2012); (4) os materiais base para plásticos biodegradáveis como o PHB (polihidroxibutirato) que são PHAs (polihidroxialcanoatos) produzidos por procariotas marinhos; (5) as proteínas anticongelantes sintetizadas por peixes que habitam os polos que são hoje utilizadas no controlo da deterioração induzida pelo frio de alimentos, dispositivos médicos e cosméticos; (6) diversos outros produtos marinhos são também utilizados como suplementos nutricionais (Patrício, 2011).

O valor científico e comercial dos produtos de origem marinha na indústria biotecnológica, em vendas globais rondava os 2,4 mil milhões de dólares para o ano de 2002. Em 2007, o sector químico era detentor da maior fatia (53,5%) das patentes referentes aos recursos genéticos marinhos, seguido do sector farmacêutico (32,2%), alimentar (5,7%), agrícola (1,7%), cosmético (1,2%) e outros (5,7%) (Patrício, 2011). O número de patentes solicitadas relacionadas com os organismos marinhos tem vindo a crescer cerca de 12% ao ano. Em 2011 o valor de mercado para os fármacos derivados do mar era de aproximadamente 4,8 mil milhões de dólares (Figura 2), sendo a prospeção de mercado da biotecnologia marinha para o ano de 2016 uma taxa de crescimento anual de 12,5%, prevendo-se que o valor aumente para 8,6 mil milhões de dólares (RCC Research, 2011).

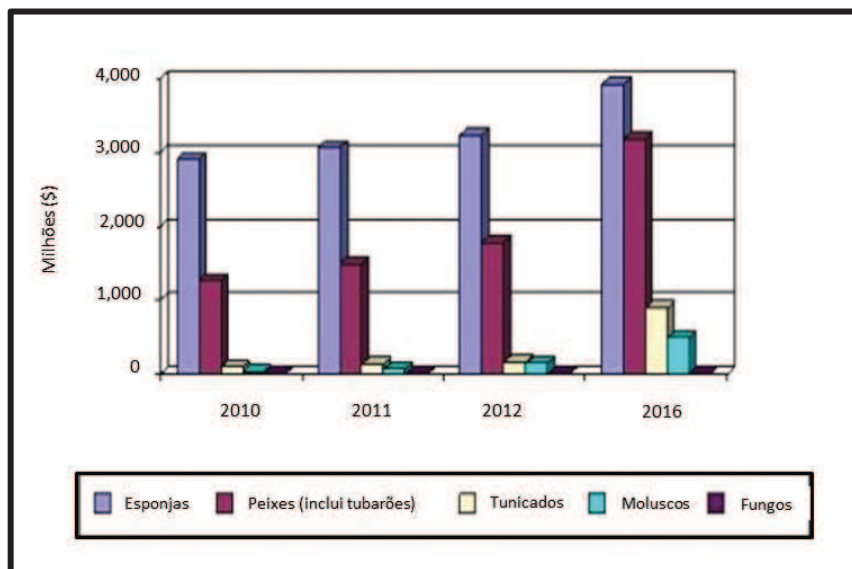


Figura 2: Mercado global de biotecnologia marinha entre 2010 e 2016 (adaptado de RCC Research, 2011).

No sector farmacêutico, os mais conhecidos e bem-sucedidos fármacos oriundos da biotecnologia marinha que chegaram ao mercado nos últimos anos incluem a citarabina (Cytosar[®]), vidarabina (Ara-A[®]), ziconotida (Prialt[®]), mesilado de eribulina (Halaven[®]), brentuximab vedotina (Adcetris[®]), ésteres etílicos do ácido ómega-3 (Lovaza[®], Omacor[®] e Vascepa[®]), e também a trabectedina (Yondelis[®]) que serão abordados adiante em pormenor. Além destes, dez compostos marinhos encontram-se em diferentes fases de ensaios clínicos e, em concomitância, centenas de outros compostos são candidatos à pesquisa e desenvolvimento de fármacos.

2. ORGANISMO MARINHOS

A diversidade total das espécies dos ecossistemas marinhos é maior que a das florestas tropicais. Porém os produtos naturais provenientes do mar têm sido pouco estudados quando comparados com os de origem terrestre. A Figura 3 ilustra a diferença entre o espaço ocupado pelos oceanos no planeta, cerca de 71%, e a percentagem que atualmente as espécies marinhas representam no total de espécies conhecidas, cerca de 12%. Os oceanos são o componente mais crítico da biosfera do planeta Terra, único no sistema solar e muito provavelmente entre as várias centenas de outros sistemas planetários descobertos em todo o Universo. Os componentes essenciais da biosfera são a atmosfera rica em oxigênio, a hidrosfera predominantemente salina, com uma profundidade média de 3800m e a massa da terra, cuja altura média é de 840m. Em combinação, estes recursos suportam uma incrível diversidade de formas de vida (Fattorusso *et al*, 2012).

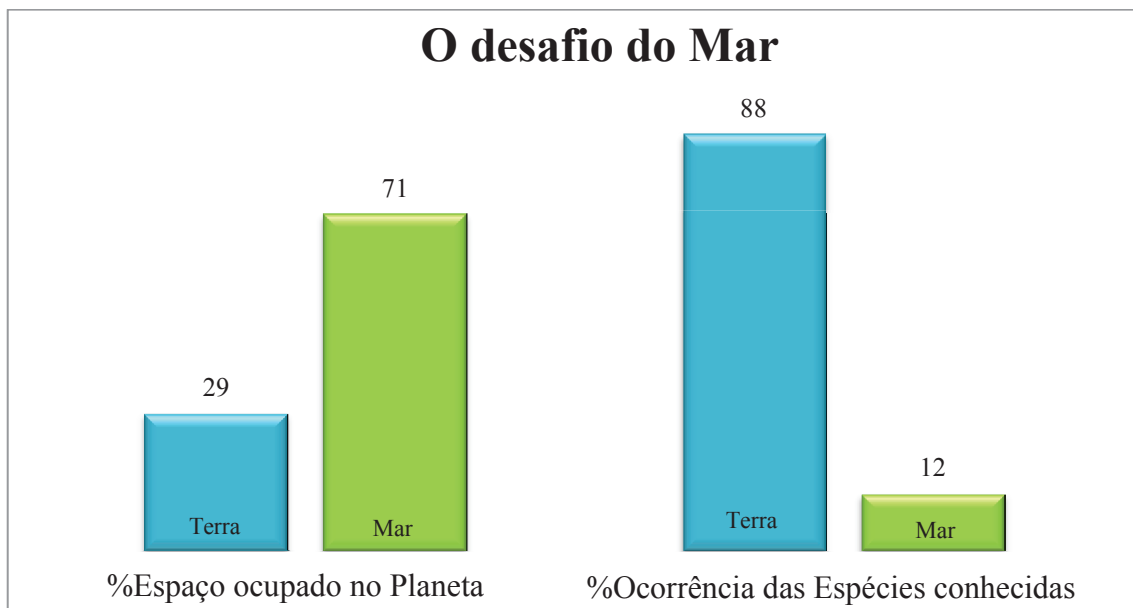


Figura 3: Terra e Mar, comparação percentual entre o espaço ocupado no planeta e a ocorrência das espécies conhecidas (adaptado de Fattorusso et al, 2012).

Tendo como base os organismos já conhecidos, na comunidade científica há consenso de que o número de espécies conhecidas na Terra oscila entre 1,75 – 1,9 milhões. Este número poderá ser inferior ao real, pois há uma considerável incerteza ao lidar com grupos difíceis de classificar, como é o caso dos microrganismos. (Fattorusso

et al, 2012). A contribuição do ambiente marinho para o total das espécies do planeta é relativamente modesta, devido a este ambiente ainda não ser totalmente conhecido. Embora existam diferentes especulações no que diz respeito ao número total de espécies marinhas, segundo o Registo Mundial de Espécies Marinhas (WoRMS, 2014) há atualmente 221.414 espécies aceites, das quais 209.101 foram verificadas (94%), e 398.833 nomes de espécies, incluindo sinónimos. O WoRMS ultrapassou a marca de 200 mil espécies conhecidas em 2010 e o número aceite como o mais provável do total de espécies marinhas é de 230.000, prevendo-se um incremento anual de 2.000 espécies recém descritas.

A sistemática tenta categorizar a diversidade biológica na Terra e classificar as várias formas de vida em grupos coerentes mas, até aos dias de hoje, não existe uma definição única do que constitui uma espécie. Devido aos novos dados e às novas metodologias, principalmente a nível molecular, a sistemática tem vindo a ser influenciada e, como consequência, a taxonomia e os agrupamentos de espécies têm estado em constante evolução. O resultado é que nos últimos anos tem havido grandes realinhamentos nos grupos taxonómicos, baseados em estudos genómicos, mesmo em grupos já bem conhecidos (Figura 4) (Fattorusso *et al*, 2012).

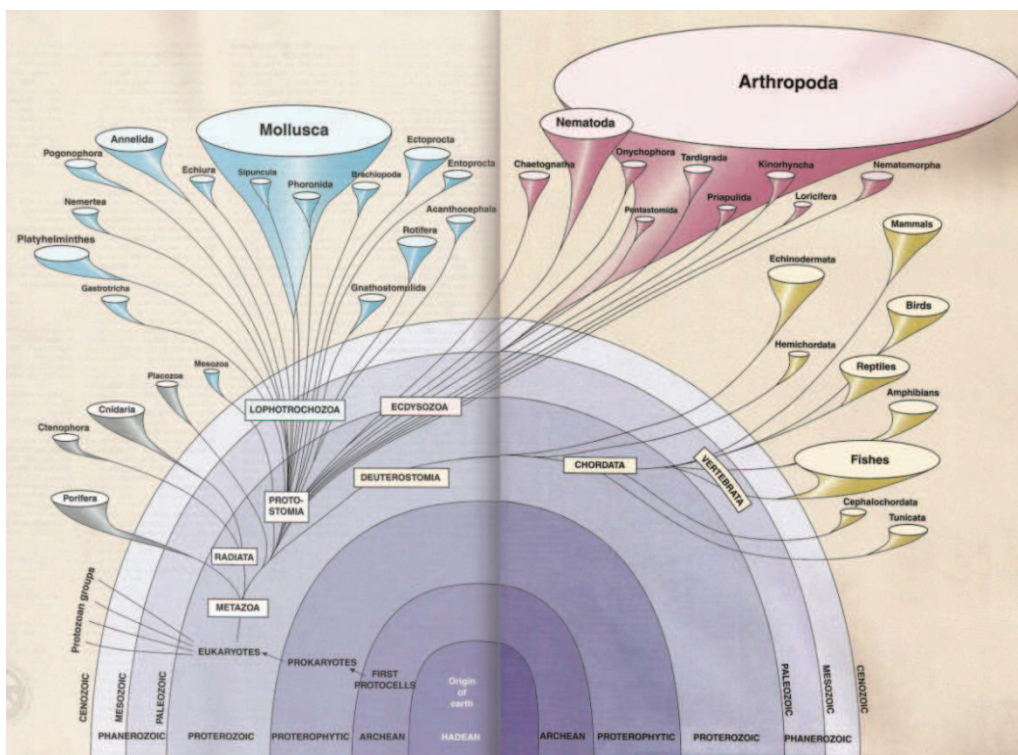


Figura 4: Organização taxonómica do Reino Animalia (Adaptado de Hickman, Larson & Eisenhour, 2011).

Tendo em conta as espécies marinhas conhecidas, verifica-se que o reino Animalia é dominante, contribuindo com 84% para o número total (Figura 5). Esta elevada proporção do reino Animalia é típica dos seres marinhos, sendo que, de todos os 35 filões animais descritos até agora, apenas o filo Onychophora não tem representantes marinhos, e 15 filões animais ocorrem exclusivamente em ecossistemas marinhos - com destaque para os filões Porifera, Echinodermata e Bryozoa (Fattorusso *et al*, 2012; Leal, Puga, Serôdio, Gomes & Calado, 2012).



Figura 5: Distribuição dos organismos marinhos conhecidos pelos agrupamentos taxonômicos atuais (adaptado de Fattorusso *et al*, 2012).

De entre os animais marinhos, destacam-se os invertebrados, com cerca de 60% de toda a diversidade marinha conhecida, os quais pertencem aos filões Annelida, Arthropoda, Bryozoa, Cnidaria, Echinodermata, Mollusca, Platyhelminthes, Porifera e ao sub-filo Tunicata (apesar dos tunicados pertencerem ao filo Chordata, também são incluídos neste grupo de organismos).

A literatura científica mostra que a diversidade dos invertebrados marinhos leva a uma grande variedade de produtos naturais. Os filões Porifera e Cnidaria têm sido os principais responsáveis pela descoberta de novos produtos naturais marinhos desde 1990, contribuindo com 77,4%. Dos restantes filões pode referir-se a participação de Equinodermes, Chordata e Mollusca, Annelida, Bryozoa, Platyhelminthes, Hemichordata, Brachiopoda e Arthropoda (Leal *et al*, 2012).

Na Figura 6 pode verificar-se o aumento notável do número cumulativo de novos produtos naturais de origem marinha de 1990 a 2009. O filo Porífera foi o mais estudado dos filios, nos primeiros cinco anos da década de 1990, e posteriormente manteve uma média de aproximadamente 250 novos produtos naturais por ano (1995-2009). A descoberta de novos produtos a partir do filo Cnidaria também aumentou sensivelmente ao longo das duas décadas. A partir do ano 2000 ocorreu um intenso desenvolvimento na investigação de produtos naturais do filo Mollusca (Leal *et al*, 2012).

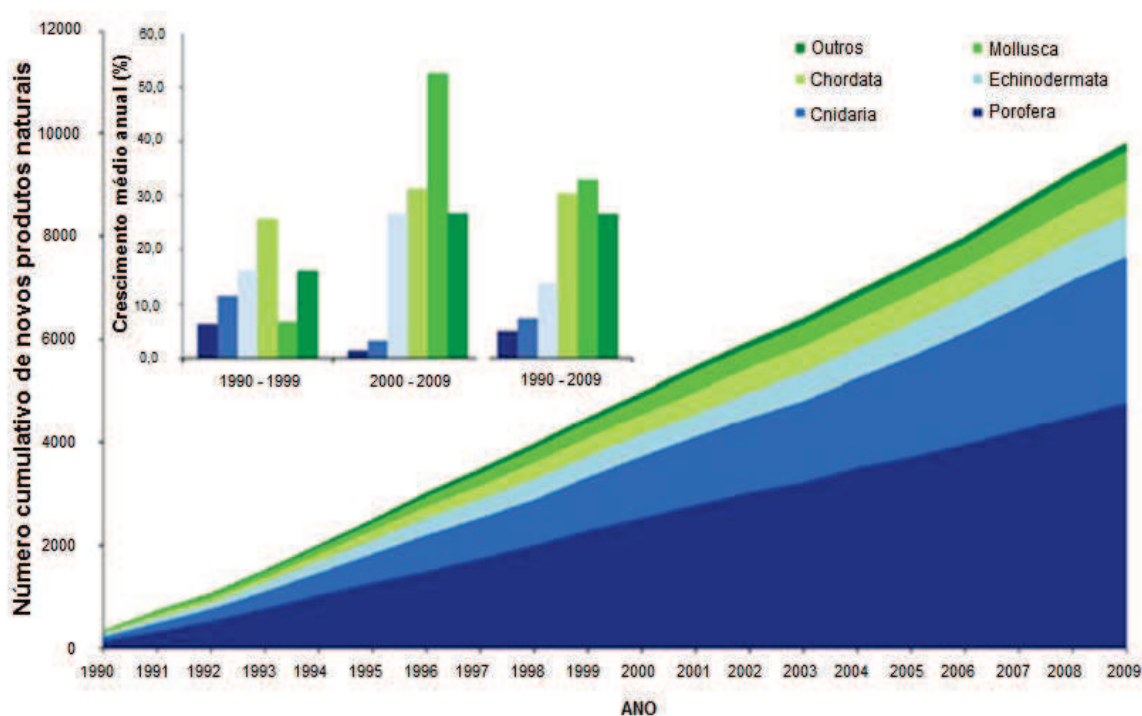


Figura 6: Novos produtos naturais a partir de filios de invertebrados marinhos de 1990 a 2009 (adaptada de Leal *et al*, 2012).

A Tabela 1 resume os filios, classes e ordens de invertebrados responsáveis por 90% de todos os novos produtos naturais marinhos descobertos desde 1990. Como se pode verificar, os filios Porífera e Cnidária apresentam os maiores números de espécies com novos produtos naturais, 593 e 305 respetivamente. As ordens com números médios de produtos naturais por espécie superiores a 10 pertencem aos filios Porífera (Ordem Homosclerophorida e Ordem Dictyoceratida), Echinodermata (Ordem Spinulosida e Ordem Valvatida) e Cnidária (Ordem Alcyonacea).

Tabela 1: Filos, classes e ordens de invertebrados responsáveis por 90% de todos os novos produtos naturais marinhos descobertos desde 1990 (adaptada de Leal, *et al*, 2012).

Taxa	Número de espécies validas	Número (%) de espécies com novos produtos naturais	Número médio de produtos naturais por espécie
Filo Chordata			
(Sub-filo Tunicara)	2959	128 (4,3)	5,3
Classe Ascidiacea	2814	120 (4,3)	5,7
Ordem Aplousobranchia	1480	96 (6,5)	5,9
Filo Cnidaria	10923	305 (2,8)	9,3
Classe Anthozoa	7041	300 (4,3)	9,3
Ordem Alcyonacea	3243	257 (7,9)	10,2
Filo Echinodermata	7353	153 (2,1)	5,3
(Sub-filo Asterozoa)	4018	72 (1,8)	6,2
Classe Asteroidea	1849	74 (4,0)	7,2
Ordem Forcipulatida	273	22 (8,1)	5,2
Ordem Spinulosida	131	7 (5,3)	12,4
Ordem Valvatida	733	25 (3,4)	10,1
(Sub-filo Echinozoa)	2890	58 (2,0)	0,3
Classe Holothuroidea	1800	51 (2,8)	4,2
Ordem Dendrochirotida	794	25 (3,3)	5,2
Filo Mollusca	35407	147 (0,4)	3,9
Classe Gastropoda	24655	125 (0,5)	3,8
Ordem Anaspeida	44	14 (31,8)	6,6
Ordem Nudibranchia	1673	47 (2,8)	3,6
Filo Porifera	8030	593 (7,4)	8,1
Classe Demospongiae	6780	601 (8,9)	8,0
Ordem Agelasida	41	17 (41,5)	8,3
Ordem Astrophorida	675	55 (8,2)	6,4
Ordem Dendroceratida	70	16 (22,9)	6,0
Ordem Dictyoceratida	465	106 (22,8)	10,4
Ordem Hadromerida	747	30 (4,0)	4,5
Ordem Hadromerida	675	76 (11,3)	8,0
Ordem Haplosclerida	1060	96 (9,1)	8,6
Ordem Homosclerophorida	83	16 (19,3)	16,6
Ordem Lithistida	197	27 (13,7)	9,5
Ordem Poecilosclerida	2482	102 (4,1)	5,9
Ordem Verongida	79	33 (41,8)	8,0

Relativamente à atividade biológica dos produtos naturais de origem marinha sintetizados por animais, é de referir que também neste aspeto os filos Porifera e Cnidária, sobretudo os organismos sésseis, apresentam metabolitos secundários com atividade biológica mais intensa, em média, que os dos restantes filos. Uma explicação para esta evidência pode ser o facto de os seres sésseis, por força da sua imobilidade, terem desenvolvido defesas químicas, ao longo da sua história evolutiva, para combater os

predadores ou paralisar as suas presas (Leal, *et al*, 2012). Uma vez que a produção de metabolitos secundários foi selecionada por estes organismos como uma estratégia de sobrevivência, quanto maior o número de metabolitos secundários produzidos por um organismo, maiores são as suas hipóteses de ganhar a competição evolutiva (Gerwick & Moore, 2012).

As mudanças drásticas de pressão, temperatura, salinidade, pH, ação das ondas, assim como a luminosidade, são alguns exemplos dos fatores ambientais que podem também influenciar o metabolismo dos organismos que habitam o ecossistema marinho, levando a que desenvolvam mecanismos peculiares de defesa, adaptação e preservação da espécie (Felício, Oliveira, & Debonsi, 2012). Os mecanismos de sobrevivência destes seres vivos convertem-se numa importante fonte de inspiração para novos medicamentos, podendo fazer-se referência a Paracelsus "a diferença entre um produto farmacêutico e um veneno é a dose" (Gerwick & Fenner, 2013).

A pesquisa de novos produtos naturais passa também pela determinação dos locais mais prováveis onde encontrar novos organismos marinhos.

Desde 1990, cerca de 70% dos novos produtos naturais de invertebrados marinhos foram associados a *hotspots* de biodiversidade (Fattorusso *et al*, 2012). A designação *hotspots* foi criada em 1988, pelo ecólogo inglês Norman Myers, para resolver o dilema de definir quais as áreas mais importantes para preservar a biodiversidade da Terra. Após observar que a biodiversidade não estava distribuída de forma uniforme, Myers tentou identificar as zonas do planeta que concentravam os mais altos níveis de biodiversidade, e onde seria mais importante tomar medidas de conservação. Essas zonas foram denominadas como *hotspots* de biodiversidade. Desta forma, um *hotspot* é toda a área prioritária para a conservação de uma biodiversidade ameaçada (Conservação Internacional, 2003). A Figura 7 apresenta os ecossistemas com maior número de novos produtos naturais de invertebrados marinhos e o número de novos produtos de invertebrados marinhos para os *hotspots* de biodiversidade, entre os anos de 2000 e 2009.

Dos 34 *hotspots* de biodiversidade estabelecidos, 23 acolhem espécies de invertebrados marinhos com novos produtos naturais. No geral, os *hotspots* com mais e novos produtos de invertebrados marinhos foram o Japão (17%), as ilhas do Caribe (9%), Polinésia (8%), Micronésia e Indo-Burma (6%), valores registados entre 2000 a 2009 (Figura 7-A). Foi também possível observar grandes crescimentos ao longo de décadas na zona do sul da América Central (México, Honduras e Costa Rica), Moçambique, Quênia, Tanzânia, Somália e Indo-Birmânia. Por outro lado, a maior redução ocorreu na Nova

Caledónia (Oceânia). Para os quatro *hotspots* de biodiversidade com maior número de novos produtos naturais marinhos de invertebrados, o filo Porifera foi a principal fonte desses compostos (entre 52-76% dos novos produtos naturais de invertebrados marinhos para cada *hotspot* de biodiversidade), além do *hotspot* Indo-Burma, onde 50,4% dos novos produtos foram associados com o filo dos Cnidários (Leal *et al*, 2012).

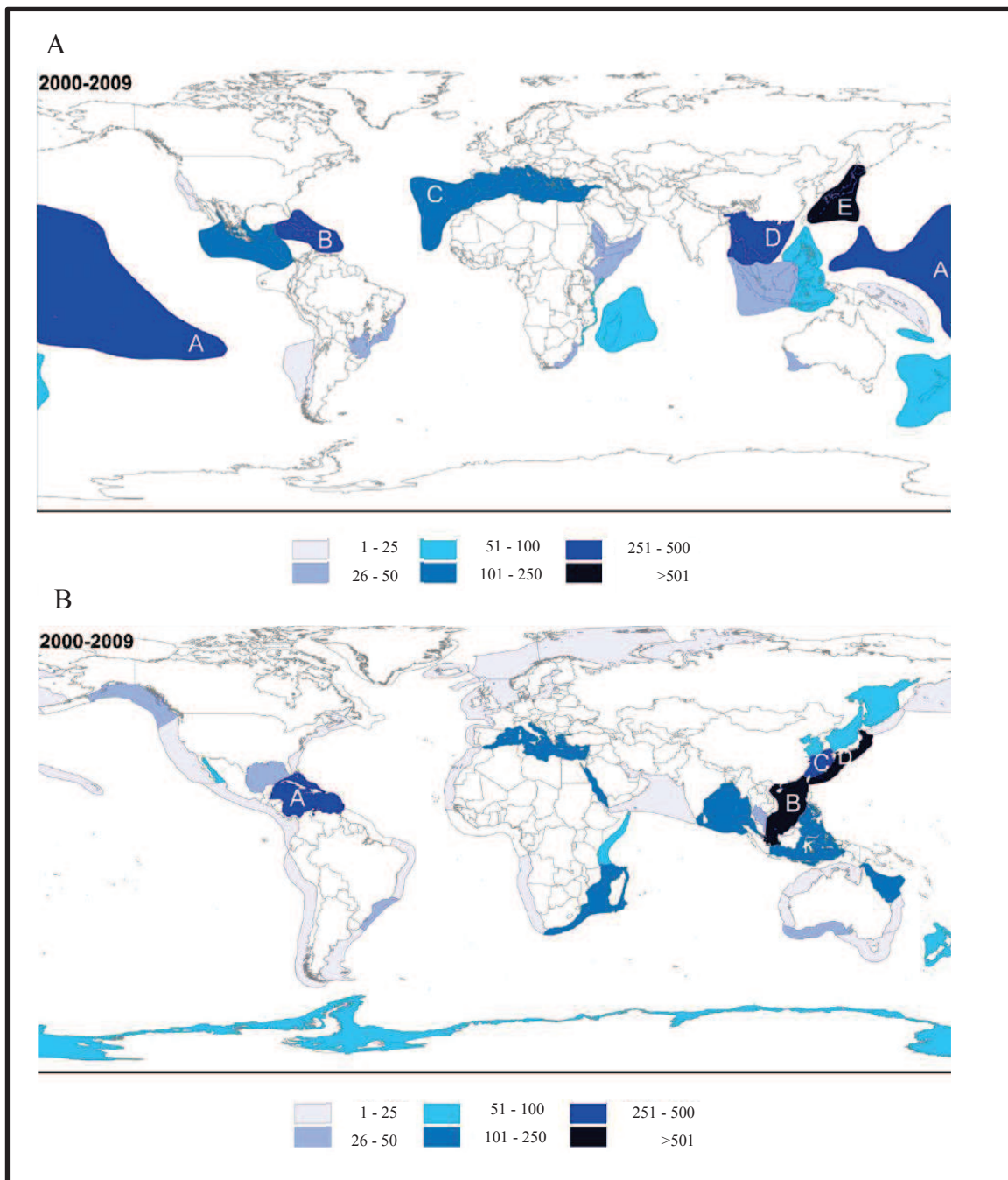


Figura 7: (A) Número de novos produtos de invertebrados marinhos para os *hotspots* de biodiversidade entre os anos de 2000 e 2009; (B) Ecossistemas com maior número de novos produtos naturais de invertebrados marinhos (adaptado de Leal *et al*, 2012)

Como mostra a Figura 7-B, no geral, a corrente Kuroshio, mais conhecida como corrente do Japão (15,5%), mar das Caraíbas (10,0%), mar do sul da China (9,8%), mar da China Oriental (5,9%), mar Mediterrâneo (4,2%), costa nordeste australiana (3,6%) e baía de Bengala (2,8%) foram responsáveis por mais da metade de todos os novos produtos naturais de invertebrados marinhos descobertos desde 1990 (Leal et al, 2012).

2.1. Organismos marinhos que deram origem a fármacos

A Figura 8 ilustra a distribuição dos fármacos de origem marinha, que se encontravam aprovados ou em ensaios clínicos com maior relevância até ao ano de 2013, consoante os reinos dos organismos de obtenção e consoante a distribuição do reino Animalia em vertebrados e invertebrados. Tal como o esperado, a maioria dos fármacos foi oriundo de organismos do reino Animalia. A Figura 8-B revela que a maioria dos compostos marinhos descritos do reino Animalia, têm sido isolados a partir de invertebrados tais como as esponjas, tunicados, moluscos, briozoários e cnidários e são os mais prolíficos produtores de metabólitos secundários (Fattorusso *et al*, 2012).

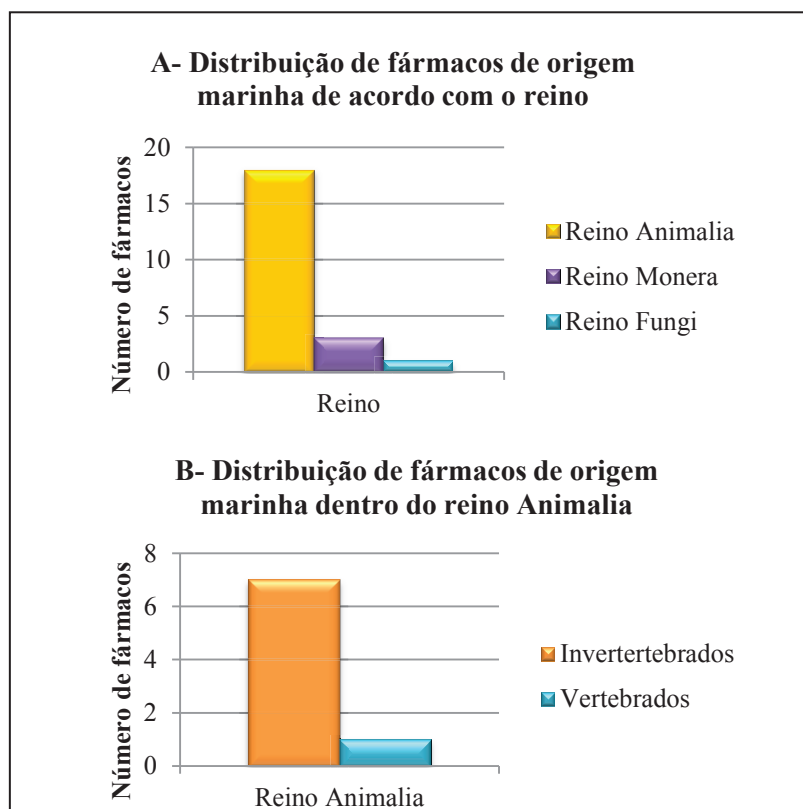


Figura 8: Distribuição dos fármacos de origem marinha até 2013. (A) Consoante os reinos dos organismos de obtenção; (B) Consoante a distribuição do reino Animalia em vertebrados e invertebrados (dados da Tabela 2).

Na Tabela 2 apresentam-se os organismos marinhos de origem e os nomes dos fármacos que se encontravam aprovados ou em ensaios clínicos com maior relevância até ao ano de 2013, assim como o princípio ativo, o nome comercial e a sua aplicação terapêutica geral.

Tabela 2: Organismos marinhos que deram origem a fármacos que se encontravam aprovados ou em ensaios clínicos com maior relevância até ao ano de 2013 (adaptado de Mayer *et al*, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).

Reino	Filo	Organismo	Princípio ativo	Marca registada	Aplicação	
Animalia	Bryozoa	Briozoário	Briostatina	NA	Cancro/Alzheimer	
	Chordata	Peixe	Esteres etílicos de ácidos ómega-3	Lovaza [®] Omacor [®] Vascepa [®]	Hipertrigliceridemia	
		Tunicado		Análogo da trabectedina (PM01183)	NA	Cancro
				Plitidepsina	Aplidin [®]	Cancro
	Trabectedina			Yondelis [®]	Cancro	
	Cnidaria	Coral	Pseudopterosinas	NA	Cicatrização	
	Mollusca	Caracol marinho	Briostatina	NA	Cancro/Alzheimer	
		Molusco		ASG-5ME	NA	Cancro
				Brentuximab vedotina	Adcetris [®]	Cancro
				Elisidepsina	Irvalec [®]	Cancro
				Glembatumumab vedotina (CDX-011)	NA	Cancro
				PM0104	Zalypsis [®]	Cancro
				SGN-75	NA	Cancro
	Nemertea	Verme	DMXBA (GTS-21)	NA	Esquizofrenia e cognição	
	Porifera	Esponja		Cítarabina (Ara-C)	Cytosar [®]	Cancro
Mesilato de eribulina				Halaven [®]	Cancro	
PM060184				NA	Cancro	
Vidarabina (Ara-A)				Vira-A [®]	Antiviral	
Fungi	Ascomycita	Fungo	Plinabulina (NPI-2358)	NA	Cancro	
Monera	Actinobactéria	Bactéria	Marizomib (NPI-0052)	NA	Cancro	
	Cyanobacteria		Soblidotina	NA	Cancro	
			Tasidotina, synthadotina (ILX-651)	NA	Cancro	

É também de referir que os microrganismos marinhos, assim como os terrestres, revelam numerosos processos metabólicos que possuem um grande potencial de aplicação para a indústria farmacêutica (Fattorusso *et al*, 2012; Gerwick & Fenner, 2013). Ao mesmo tempo, tem havido uma perceção de que muitos dos compostos encontrados e recolhidos originalmente de macrorganismos como as esponjas, tunicados, moluscos, e outros semelhantes, são efetivamente produzidos por microrganismos. Estes microrganismos estão muitas vezes associados a processos relacionados com a simbiose entre organismos vivos de outras espécies. Esponjas e os corais por exemplo, constituem um microambiente que pode abrigar uma ampla diversidade microbiana, incluindo fungos, arqueobactérias, bactérias heterotróficas e cianobactérias (Gerwick & Fenner, 2013).

3. FÁRMACOS DE ORIGEM MARINHA

Presentemente têm origem terrestre quase todos os produtos naturais, ou os seus derivados, que são utilizados na terapêutica. O pequeno número de produtos de origem marinha é consequência, entre outros fatores, do curto espaço de tempo de pesquisa, ao contrário das plantas e animais terrestres que vêm sendo estudados desde há centenas de anos (Montaser & Luesch, 2011). Contudo, os esforços dos últimos 30 anos têm sido muito produtivos no que diz respeito à descoberta de novos compostos marinhos com atividade terapêutica existindo, em 2013, 7 fármacos aprovados para comercialização na União Europeia e 10 moléculas em ensaios clínicos de fase I, II ou III, conforme mostra a Figura 9.

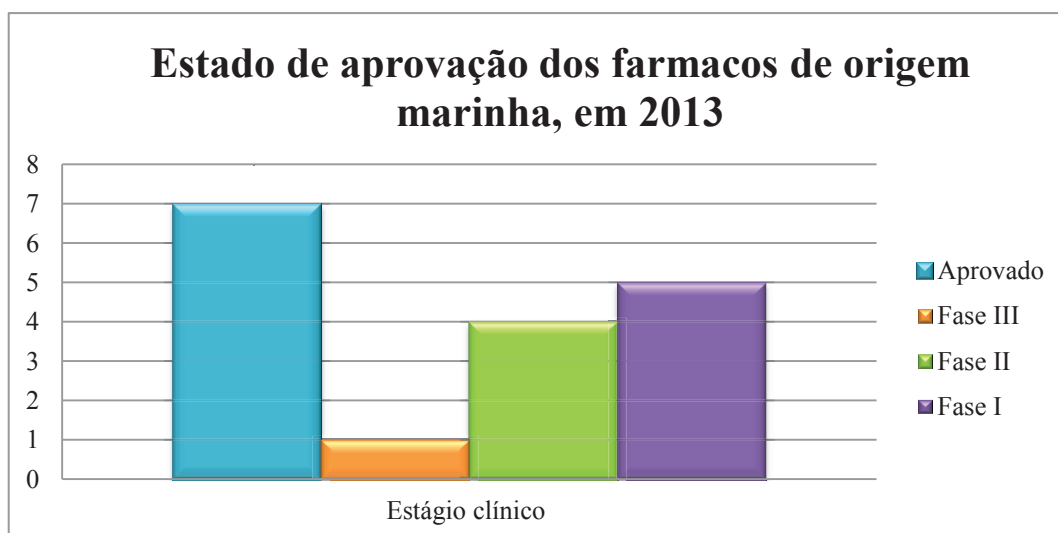


Figura 9: Estado de aprovação dos fármacos de origem marinha em 2013 (dados das Tabelas 5 e 6).

A indústria farmacêutica constitui o principal sector de investimento nas fases de ensaios pré-clínicos e clínicos no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, e, de certa forma, determina quais são as moléculas com potencial de comercialização (Costa-Lutufo *et al*, 2009).

Nos últimos anos foram fundadas algumas companhias com o objetivo de desenvolver novos fármacos com protótipos de origem marinha. É o caso da PharmaMar, fundada em 1986, que é hoje uma divisão do grupo Zeltia, e que nos

últimos 20 anos investiu mais de 420 milhões de euros na pesquisa de fármacos de origem marinha com potencial no tratamento do cancro (Costa-Lutufo, 2009).

Tabela 3: Principais laboratórios farmacêuticos envolvidos no desenvolvimento de fármacos de origem marinha em 2013 (adaptado de Mayer *et al*, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).

Laboratório	Aplicação	Estado clínico
Blanchette Rockfeller Neurociences Institute	Cancro/Alzheimer	Fase I
Celldex therapeutics	Cancro	Fase II
CoMentis	Esquizofrenia e cognição	Fase II
Eisai Limited	Cancro	Aprovado
	Dor	Aprovado
GlaxoSmithKline, Amarin	Hipertrigliceridemia	Aprovado
Laboratórios Pfizer	Cancro	Aprovado
	Cancro	Fase III
	Cancro	Fase II
	Cancro	Fase II
	Cancro	Fase I
PharmaMar	Cancro	Aprovado
	Cancro	Fase I
	Cancro	Fase I
	Cancro	Aprovado
	Cancro	Aprovado
Seattle Genetics	Cancro	Fase I
	Cancro	Fase I
	Cancro	Aprovado
Takeda Pharma	Cancro	Aprovado
Triphase Res & Dev I Corp	Cancro	Fase I

A Tabela 3 apresenta os principais laboratórios farmacêuticos relacionados com o desenvolvimento de fármacos de origem marinha, as aplicações terapêuticas a que se têm dedicado e o estado clínico dos seus produtos em 2013. Verifica-se então que são cerca de 10 as empresas farmacêuticas dedicadas ao estudo dos compostos marinhos, ou seja, ainda são em pequeno número, tendo em conta a diversidade dos seres e dos compostos marinhos.

No que respeita aos temas investigados, a maioria das empresas farmacêuticas tem aplicado recursos no estudo do cancro, como mostram os resultados da Figura 10 em que 78% das aplicações terapêuticas desenvolvidas a partir dos produtos marinhos correspondem a algum tratamento para o cancro e assim é precisamente no estudo e na terapêutica dessa doença que se visualiza o impacto das substâncias de origem marinha (Mayer *et al*, 2010).

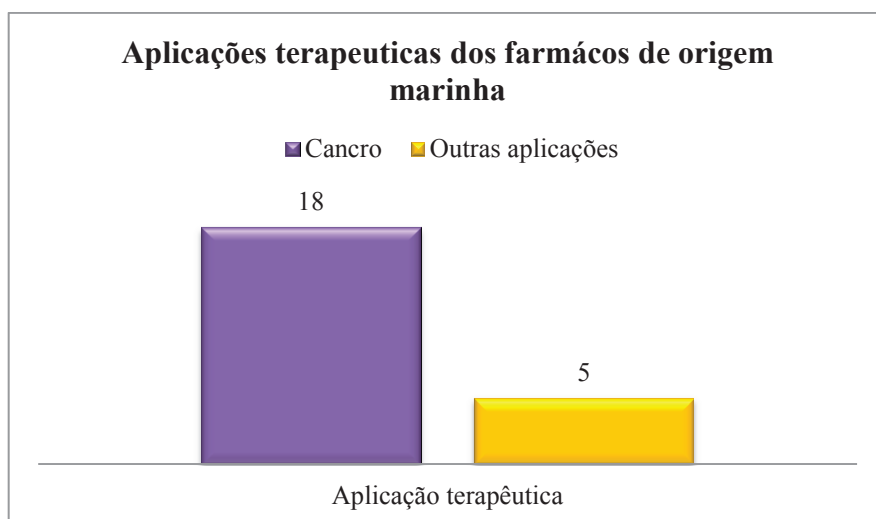


Figura 10: Aplicações terapêuticas dos fármacos de origem marinha (dados da Tabela 4).

Não obstante a importância do estudo do cancro, as possíveis aplicações para os compostos marinhos vão para além do tratamento específico, por exemplo, nos últimos anos chegaram ao mercado substâncias analgésicas isoladas de moluscos do género *Conus*, denominadas conotoxinas, que não causam dependência. A Tabela 4 mostra as várias aplicações terapêuticas dos fármacos de origem marinha aprovados e em ensaios clínicos.

Tabela 4: Caracterização dos compostos de origem marinha em relação à sua atividade terapêutica (adaptada de Mayer *et al*, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).

Aplicação	Princípio ativo	Marca registrada	Organismo de obtenção	Estado clínico
Cancro	ASG-5ME	NA	Molusco	Fase I
	Brentuximab vedotina	Adcetris [®]	Molusco	Aprovado
	Briostatina	NA	briozoario	Fase I
	CDX-011	NA	Molusco	Fase II
	Citarabina (Ara-C)	Cytosar [®]	Esponja	Aprovado
	Elisidepsina	Irvalec [®]	Molusco	Concluído/descontinuado
	Marizomib (NPI-0052)	NA	Bactéria	Fase I
	Mesilato de eribulina	Halaven [®]	Esponja	Aprovado
	Plinabulina (NPI-2358)	NA	Fungo	Concluído/descontinuado
	Plinabulina (NPI-2358)	NA	Fungo	Concluído/descontinuado
	Plitidepsina	Aplidin [®]	Tunicado	Fase III
	PM0104	Zalypsis [®]	Molusco	Fase II
	PM01183	NA	Tunicado	Fase II
	PM060184	NA	Esponja	Fase I
	SGN-75	NA	Molusco	Fase I
	Soblidotina	NA	Bactéria	Concluído/descontinuado
	Tasidotina, synthadotina (ILX-651)	NA	Bactéria	Concluído/descontinuado
Trabectedina	Yondelis [®]	Tunicado	Aprovado	
Antiviral	Vidarabina (Ara-A)	Vira-A [®]	Esponja	Aprovado
Dor	Ziconotida	Prialt [®]	Caracol marinho	Aprovado
Esquizofrenia	DMXBA (GST-21)	NA	Verme	Fase II
Hipertrigliceridemia	Esteres etílicos de ácidos ômega-3	Lovaza [®] Omacor [®] Vascepa [®]	Peixe	Aprovado
Cicatrização	Pseudopterosinas	NA	Coral	Concluído/descontinuado

Os critérios adotados para a classificação dos compostos de origem marinha segundo a sua estrutura química não são consensuais. Vários autores utilizam sete classes, nomeadamente terpenóides, esteróides, alcalóides, éteres, fenóis, lactonas e péptidos. Na Figura 11 mostra-se a relevância das classes químicas dos ácidos gordos, alcalóides, anticorpos, lactonas, nucleosídeos, péptidos, policetídeos e terpenóides para os fármacos marinhos desenvolvidos até 2013 (Mayer *et al*, 2010; Gerwick & Moore, 2012).

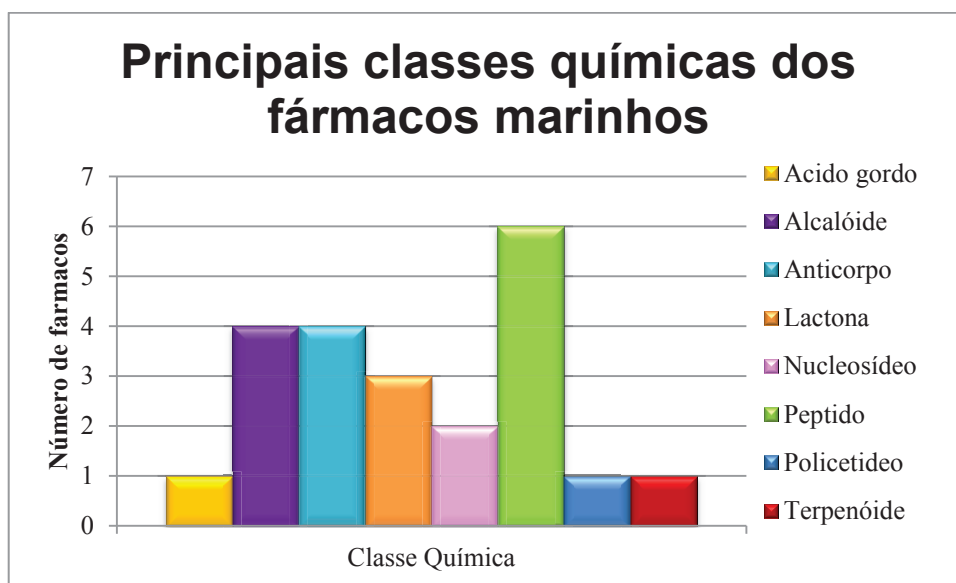


Figura 11: Classes químicas dos fármacos aprovados e em ensaios clínicos até 2013 (adaptado a partir dos dados de Mayer *et al*, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).

3.1. Fármacos de origem marinha comercializados

Em 2013 existiam, na União Europeia e Estado Unidos da América, seis medicamentos derivados do mar, nomeadamente citarabina (Cytosar[®], DepoCyte[®]) vidarabina (Ara-A[®]), ziconotida (Prialt[®]), mesilado de eribulina (Halaven[®]), brentuximab vedotina (Adcetris[®]), ésteres etílicos do ácido ómega-3 (Lovaza[®]). Para além desses, existia um fármaco apenas com aprovação na União Europeia, a Trabectedina (Yondelis[®]). Como se pode verificar na Tabela 5, quatro destes, citarabina, trabectedina, mesilato de eribulina e brentuximab vedotina têm a sua ação farmacológica virada para o cancro enquanto a ziconotida para o tratamento da dor crónica severa e os ésteres etílicos do ácido ómega-3 na hipertrigliceridemia. O fármaco

vidarabina com ação antiviral, embora tenha sido uma grande descoberta que, em grande parte levou à descoberta de outros antivirais, foi descontinuado devido à sua estreita janela terapêutica. Dez compostos marinhos em diferentes fases de ensaios clínicos e em concomitância centenas de outros compostos candidatos à pesquisa e desenvolvimento de fármacos (Mayer *et al*, 2010; Gerwick & Moore, 2012).

Tabela 5: Fármacos de origem marinha aprovados para comercialização até 2013 (adaptado de Mayer *et al*, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012; com dados de UE Public Health 2, 2014).

Estado clínico	Princípio ativo	Marca registrada	Número EU de medicamento órfão	Indicação terapêutica
Aprovado	Brentuximab vedotina	Adcetris [®]	EU/3/11/939	Linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin
	Citarabina (Ara-C)	Cytosar [®] DepoCyte [®]	EU/1/01/187 (citarabina lipossômica)	Tratamento intratecal da meningite linfomatosa
	Esteres etílicos de ácidos ômega-3	Lovaza [®] Omacor [®] Vascepa [®]	NA	Hipertrigliceridemia, prevenção secundária após enfarte do miocárdio
	Mesilato de eribulina	Halaven [®]	NA	Cancro da mama localmente avançado ou metastático
	Trabectedina	Yondelis [®]	EU/3/03/171	Sarcoma avançados dos tecidos moles
	Vidarabina (Ara-A)	Vira-A [®]	Descontinuado	Ceratoconjuntivite aguda, ceratite epitelial recorrente por vírus <i>Herpes simplex</i>
	Ziconotida	Prialt [®]	EU/3/01/048	Dor crônica com necessidade de analgesia intratecal

As histórias de sucesso com os fármacos marinhos tiveram de superar as dificuldades inerentes à descobertas de produtos naturais. No entanto, e como foi dito anteriormente, em 2013 já existiam fármacos marinhos no mercado farmacêutico e são esses fármacos que serão abordados em seguida. No que diz respeito ao tipo de aprovação, os medicamentos marinhos aprovados e comercializados são maioritariamente medicamentos órfãos (Tabela5) utilizados para tratar doenças raras, embora em alguns casos estes estejam em estudo para outras aplicações terapêuticas. Os medicamentos órfãos destinam-se ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças

graves, com risco de vida, que não afetam mais de 5 em cada 10.000 pessoas na União Europeia (UE Public Health 1, 2014). Em Portugal a aquisição deste tipo de medicamento é feita mediante Autorização de Utilização Especial (AUE).

3.1.1. Citarabina (Ara-C) e Vidarabina (Ara-A)

Citarabina, conhecida por Ara-C e a vidarabina (Ara-A) são análogos nucleósidos de pirimidina (Figura 12), que foram desenvolvidos a partir de espongouridina e espongotimidina, nucleosídeos originalmente isolados a partir da esponja marinha das Caraíbas, *Tethya crypta* (Mayer *et al*, 2010).

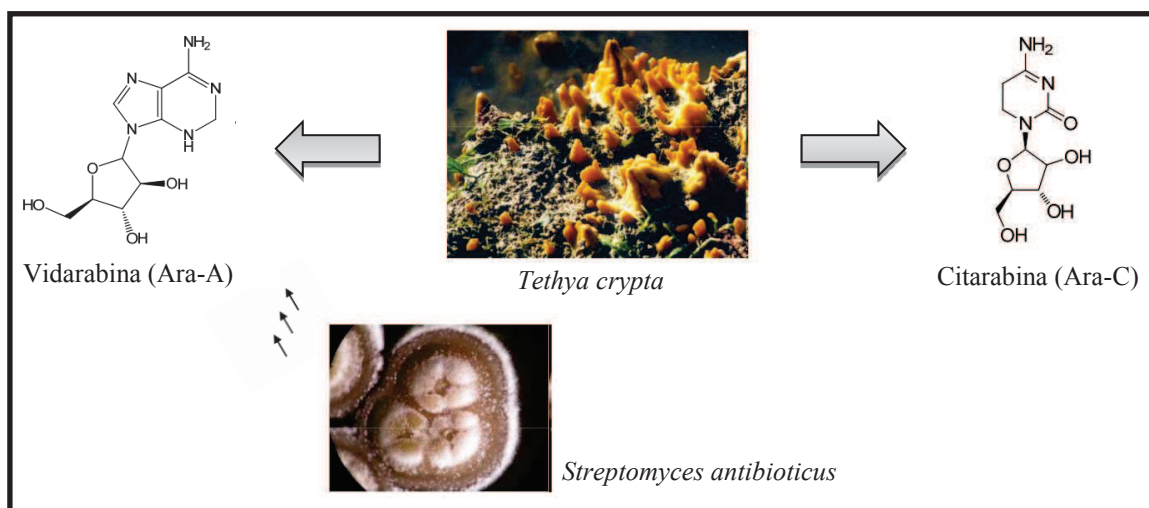


Figura 12: Citarabina e Vidarabina: organismo marinho de obtenção, respetivas estruturas químicas e organismo responsável pela síntese química da virabina (adaptado de Simmons, 2011).

A citarabina é um agente antineoplásico que interfere com a síntese das pirimidinas, inibindo a síntese de DNA em específico na fase S do ciclo celular. É um anti metabolito que é convertido intracelularmente em trifosfato de arabinofuranosil citosina (ARA-CTP) inibindo assim a síntese da desoxicitidina, resultando na inibição da DNA polimerase. A sua incorporação nos ácidos nucleicos pode também contribuir para a citotoxicidade da citarabina (RCM Cytosar[®], 2014).

A citarabina recebeu aprovação pela FDA em 1969, tendo a sua primeira AIM em Portugal na década de 70. Atualmente este fármaco está disponível, com uso exclusivo hospitalar, na sua forma convencional, citarabina (Cytosar[®], Ara-cell[®],

Citaloxan[®], Citarabina-APS[®], Citarabina Sandoz[®]), com genéricos comercializados, disponível na forma injetável para administração sob a forma de perfusão intravenosa ou na formulação de lipossomas (DepoCyte[®]) para injeção intratecal, com administração direta no líquido cefalorraquidiano (LCR). Este último é o único medicamento que contém citarabina lipossomica para injeção intratecal autorizado na Europa. No caso da citarabina lipossomica, a sua utilização está aprovada em Portugal desde 2001 como medicamento orfão, embora não se encontre em comercialização, sendo a sua utilização possível mediante pedido Autorização de Utilização Especial (AUE) ao INFARMED, I.P. (INFARMED, 2013; RCM Depocyte[®], 2011; EMEA, 2013).

As indicações aprovadas para a citarabina convencional são o tratamento da leucemia mielóide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide crónica, na profilaxia e tratamento de leucemias do sistema nervoso central (SNC). A citarabina lipossomal (DepoCyte[®]) é indicada para o tratamento da meningite linfomatosa (RCM Cytosar[®], 2014; RCM Depocyte[®], 2011).

A vidarabina, como foi referido anteriormente, foi isolada a partir de uma esponja mas, sintetizada a partir da bactéria *Streptomyces antibioticus*. O arabinosídeo de adenina é rapidamente convertido em arabinosídeo de adenina trifosfato que inibe a DNA polimerase viral e a síntese de DNA dos vírus *Herpes simplex* (HSV), *Varicella zoster* (VZV), e *Vaccina*. Embora tenha sido descontinuada devido à sua estreita janela terapêutica em relação aos antivirais existentes no mercado, a vidarabina (Vira-A[®]) recebeu aprovação pela FDA em 1976 com indicações aprovadas para o tratamento de ceratoconjuntivite aguda, ceratite epitelial recorrente causada pelo vírus *Herpes simplex* sem resposta a outros tratamentos (Costa-Lotufo *et al*, 2009; Mayer *et al*, 2010).

3.1.2. Ziconitida

A ziconotida (Prialt[®]) é um análogo sintético do ω -conopéptido, MVIIA, um péptido de 25 aminoácidos, analgésico não opiáceo isolado do veneno do caracol marinho *Conus magus* (Figura 13) na década de 80 (Costa-Lotufo *et al*, 2009).

As toxinas de *Conus magus* são utilizadas para paralisar as presas deste molusco, esta espécie contém cerca de 200 péptidos diferentes biologicamente ativos no seu veneno que se ligam a canais iónicos voltagem-dependentes e têm sido estudadas para

diversas aplicações da medicina e são um exemplo da diversidade de alvos, encontrada para os produtos de origem marinha (Gerwick & Moore, 2012).

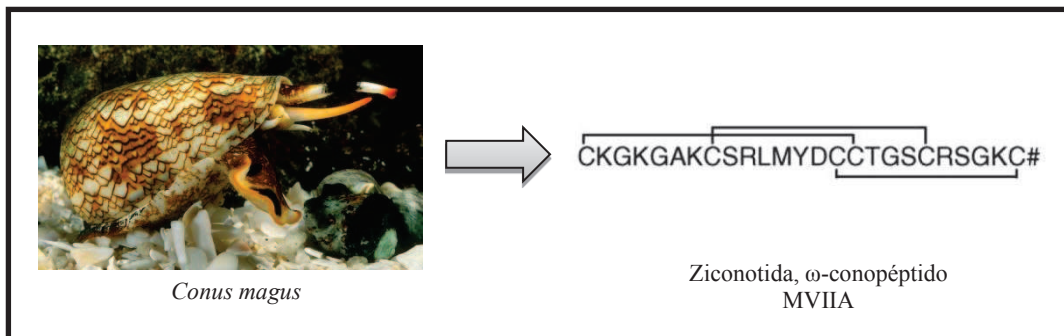


Figura 13: Ziconitida, organismo marinho de obtenção e estrutura química. (adaptado de Mayer *et al*, 2010).

A ziconotida é um potente analgésico com um mecanismo de ação completamente novo, é um bloqueador reversível de canais de cálcio tipo N, localizados nos nervos aferentes nociceptivos primários das camadas superficiais do corno dorsal da espinhal medula. Estes canais regulam a libertação de neurotransmissores em populações neurais específicas, responsáveis pelo processamento espinhal da dor. A Ziconotida, ao ligar-se aos canais de cálcio tipo N pré-sinápticos, inibe a corrente de cálcio sensível à voltagem dos nervos afrentes nociceptivos primários que terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da espinhal medula, inibindo a libertação de neurotransmissores (Figura 14), que por sua vez inibe a sinalização espinhal da dor (RCM Prialt®, 2010; Gerwick & Moore, 2012).

Ao contrário da ziconotida, a morfina, analgésico opióide, atua sobre o recetor μ -opióide que está ligado ao canal de cálcio por meio de um mecanismo acoplado à proteína G. Como esquematizado na Figura 14, a inibição dos canais de cálcio do tipo N pela ziconotida é direta, enquanto que a inibição destes canais pela morfina é indireta e parcial pois nem todos os recetores μ -opióides estão ligados aos canais de cálcio tipo N (Lawson & Wallace, 2010).

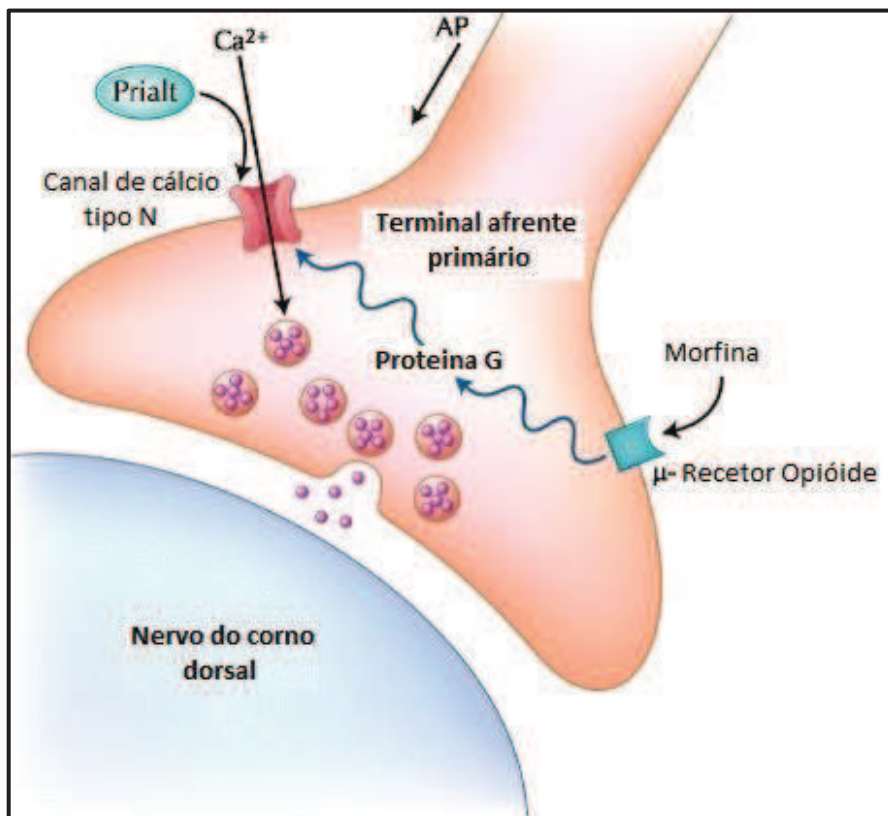


Figura 14: Comparação entre o mecanismo de ação da ziconotida e o da morfina (adaptado de Lawson & Wallace, 2010).

A tolerância é um dos principais fatores limitantes nas terapêuticas à base de opiáceos, ao contrário destes, até à data, não há evidência de desenvolvimento de tolerância à ziconotida em diversos estudos realizados. Contudo, devido aos dados serem limitados ainda não se pode excluir na totalidade o desenvolvimento de tolerância por parte da ziconotida (Mayer *et al*, 2010; INFARMED, 2013).

A ziconotida deve ser administrada como uma perfusão contínua através de um cateter intratecal (administração direta no LCR), utilizando uma bomba de perfusão mecânica implantada externa ou internamente, capaz de debitar um volume de perfusão exato. A administração de medicamentos por via intratecal (IT) acarreta o risco de infecções potencialmente graves como, por exemplo, meningite provocada pela entrada de organismos através do trajeto do cateter ou por contaminação inadvertida do sistema de perfusão, complicação conhecida da administração de medicamentos intratecais, especialmente com sistemas externos (RCM Prialt[®], 2010).

Prialt[®], em dezembro de 2004 recebeu aprovação de comercialização pela FDA e em fevereiro de 2005 pela EMA, válida para toda a Europa em circunstâncias

excepcionais, podendo ser adquirido mediante pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE). Prialt[®] é utilizado para o tratamento da dor crónica e intensa em adultos que necessitam de um analgésico por via intratecal (IT), dado ser baixo o número de pacientes com dor crónica que necessitam de analgesia intratecal, a doença é considerada rara e como tal, em 9 de julho de 2001, o Prialt[®] foi denominado medicamento órfão (RCM Prialt[®], 2010; EMA, 2013; INFARMED, 2013; FDA, 2013). No relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar feito pelo Ministério da Saúde Português em conjunto com o INFARMED, que após análise de vários estudos a este analgésico concluíram que os estudos não demonstraram valor terapêutico acrescido nesta indicação terapêutica para a ziconotida, ficando assim impedida a sua aquisição por parte dos hospitais do SNS (INFARMED, 2013).

3.1.3. Trabectedina

Yondelis[®], nome comercial dado ao composto ativo trabectedina (Figura 15), um agente antitumoral originalmente isolado a partir do tunicado *Ecteinascidia turbinata*. É uma versão sintética da substância originalmente extraída do invertebrado marinho, produzida por síntese química a partir de culturas da bactéria *Pseudomonas fluorescens* tornando o processo de produção mais rentável (Gerwick & Fenner, 2013). A trabectedina tem um mecanismo de ação único, esta liga-se ao sulco menor do DNA provocando uma torção anormal que dobra a sequência e, após o dano, a trabectedina une-se à proteína de reparação do DNA bloqueando o processo de reparação da célula cancerígena interferindo assim com a divisão celular e com os processos de transcrição de genes levando à sua apoptose (PharmaMar, 2014; Mayer *et al*, 2010).

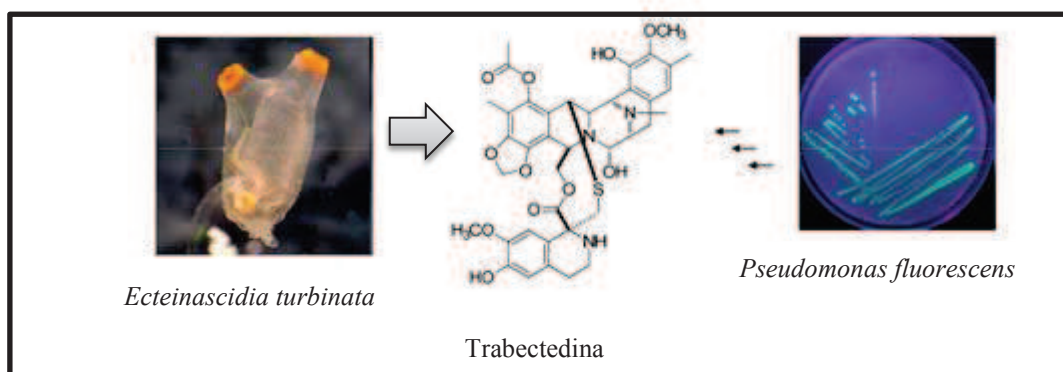


Figura 15: Trabectedina: organismo marinho original, estrutura química e organismo atual de obtenção (adaptado de Simmons, 2011).

Em 2007 a trabectedina recebeu aprovação de comercialização pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), sendo o primeiro agente anticancerígeno marinho aprovados na UE para o tratamento do sarcoma avançado dos tecidos moles, prescrito quando as terapêuticas com outros anticancerígenos deixam de funcionar ou em pacientes em que essas terapêuticas estejam contraindicadas. Em 2009 recebeu a sua segunda autorização pela Comissão Europeia para o tratamento de cancro do ovário recorrente sensível à platina, em associação com a doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) (Gerwick & Moore, 2012; EMA, 2013). Yondellis[®] está disponível na forma injetável para administração sob a forma de perfusão intravenosa (RCM Yondellis[®], 2012).

Por ser utilizado para tratar de condições ditas raras, Yondelis[®] foi considerado um medicamento órfão pela EMA e pela FDA (Orphanet, 2014; EMA, 2013). O medicamento em causa foi alvo de “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”, numa análise de custo-efetividade da intervenção terapêutica associada ao uso da trabectedina em Portugal, a sua utilização foi aceite como razoável tendo em conta que é um medicamento órfão a ser usado numa população restrita com impacto orçamental pouco significativo, é então aceite o acesso ao medicamento com a vantagem económica que traduz a especificidade da terapêutica em causa e da reduzida população a que se destina. É então possível o acesso ao medicamento ao mercado hospitalar do sistema nacional de saúde, alvo de contrato entre o INFARMED e o responsável titular da AIM (INFARMED, 2013).

Atualmente a trabectedina está em ensaios clínicos de fase II para o cancro da mama e para cancros pediátricos e em ensaios de fase III para introduzir este fármaco como primeira linha em sarcomas de tecidos moles (Mayer *et al*, 2010; Clinical Trials Register, 2014).

3.1.4. Mesilato de eribulina

Na lista dos marcos da história da conquista de produtos naturais marinhos e na descoberta de novos fármacos deve-se certamente incluir a incrível descoberta das halicondrinas, isoladas a partir de uma esponja do Mar do Japão (Gerwick & Moore, 2012).

Halaven[®] é um antineoplásico que contém o composto ativo eribulina sob a forma de sal, mesilato de eribulina. É um análogo sintético estruturalmente simplificado

da halicondrina B, um composto isolado da esponja marinha *Halichondria okadai* (Figura 16) e mais tarde a partir da esponja *Axinella sp.* É um não taxano, inibidor da dinâmica dos microtúbulos, que pertence aos antineoplásicos da classe das halicondrinas (EMA, 2013).

As halocondrinas, estruturas extraordinariamente complexas com um mecanismo de ação único devido à sua ligação distinta, perto do local vinka, à β -tubulina exercendo assim efeitos antimicóticos potentes e irreversíveis levando à morte celular por apoptose (McBride & Butler, 2012).

Os microtúbulos são formados pela polimerização da tubulina que é uma proteína celular que desempenha um papel crucial no processo de divisão celular. Qualquer interferência na função desta proteína pode resultar na rotura das células, provocando assim a morte celular por apoptose. No mercado existem disponíveis fármacos inibidores da polimerização da tubulina (tais como os alcalóides vinka), e promotores da polimerização da tubulina (tais como os taxanos). A eribulina ao liga-se à tubulina num local próximo ao local vinka, inibe a polimerização da tubulina, mas ao contrário de outros inibidores da polimerização da tubulina, a halicontrina B inibe o crescimento da tubulina sem efeitos nos microtúbulos de encurtamento. Para além desta inibição, as halicondrinas sequestram a tubulina em agregados não funcionais (Mayer *et al.*, 2010; Shablak, 2013).

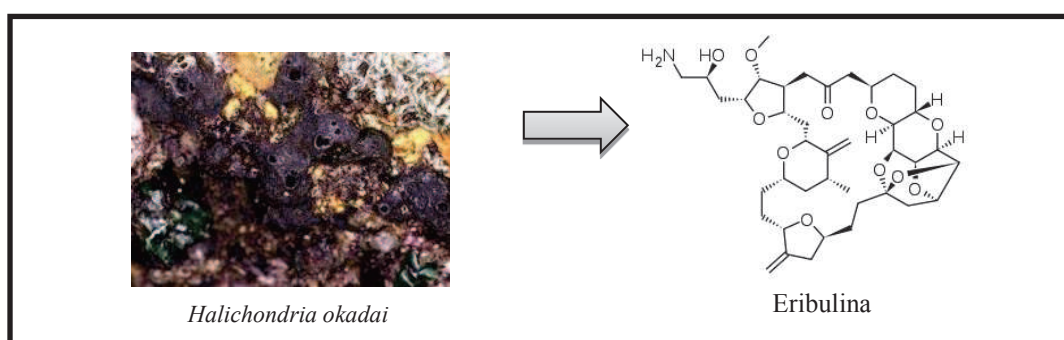


Figura 16: Eribulina: organismo marinho de obtenção e estrutura química (adaptado de Simmons, 2011).

A Eribulina como novo inibidor não taxano da dinâmica dos microtúbulos, demonstrou efeitos antiproliferativos contra uma ampla gama de linhas celulares de cancros humanos, incluindo o cancro da mama, próstata, colo-rectal, melanoma e

atividade terapêutica em doentes com tumores sólidos, em especial nos previamente tratados. Além disso, a eribulina demonstrou possuir uma toxicidade controlável com menor neuropatia quando comparada com outros agentes inibidores dos microtúbulos, representando assim uma nova opção de tratamento quimioterápico promissor como agente único em cancros sólidos, em especial, na quimioterapia em doentes já tratados com cancro da mama. Por outro lado, a relação custo-eficácia do fármaco continua a ser um assunto de debate que terá de ser tido em conta para futuras avaliações clínicas deste fármaco (Mayer *et al*, 2010; INFARMED, 2013).

Embora o Halaven[®] tenha recebido, em Novembro de 2010 aprovação nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA), foi rejeitado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no Reino Unido com base na sua relação custo-eficácia. Em 17 de Março de 2011, a Comissão Europeia concedeu à Eisai Europe Ltd uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), válida para toda a União Europeia, para o medicamento Halaven[®] (EMA, 2013; INFARMED, 2013; FDA, 2013), estando disponível em Portugal mediante Autorização de Utilização Especial para uso exclusivo hospitalar (Ministério da Saúde & INFARMED,2010). Este antineoplásico é utilizado em monotopia para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático resistente a tratamentos anteriores, para o uso de Halven[®] nesta situação, o tratamento anterior deverá ter incluído uma antraciclina e um taxano, a menos que estes tratamentos tenham sido contraindicados (Shablak, 2013).

3.1.5. Bretuximab vedotina

A mais recente adição ao arsenal de agentes antineoplásicos aprovados a partir do ambiente marinho é o brentuximab vedotina (Adcetris[®]), um anticorpo quimérico ligado por meio de uma clivagem proteolítica, isolado a partir do molusco *Dolabella auriculária*, mais conhecida como lebre-do-mar (Figura 17) (Gerwick & Moore, 2012; Mayer, 2012). O fármaco Adcetris[®] é atualmente, produzido por tecnologia DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (RCM Adcetris[®], 2014).

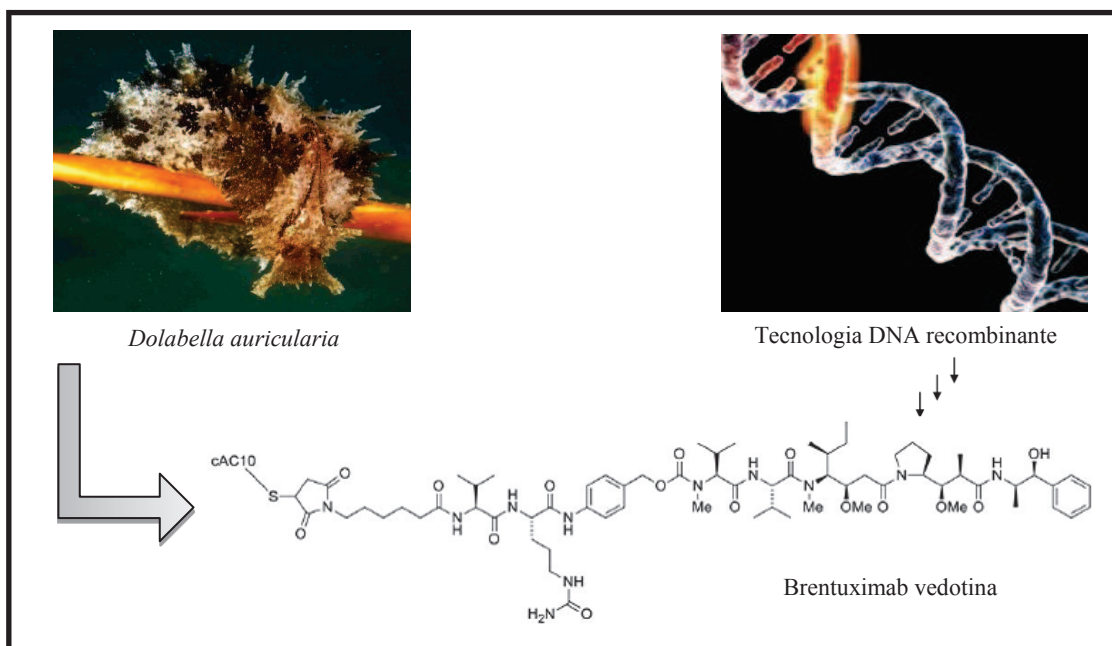


Figura 17: Brentuximab vedotina: organismo marinho de obtenção e estrutura química e sua síntese química (adaptado de Mayer, 2012 e de Gerwick & Moore, 2012).

Brentuximab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco (CAF) que liberta um agente antineoplásico, resultando na morte apoptótica de células cancerígenas (Figura 18). Atua seletivamente em células tumorais que expressam a proteína CD30 (imunoglobulina quimérica recombinante G1). A atividade biológica de brentuximab vedotina resulta de um processo de várias etapas. A ligação do CAF à CD30 na superfície celular inicia a internalização do complexo CAF-CD30, que depois transita para o compartimento lisossômico. Dentro da célula, o agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE), é liberto através de clivagem proteolítica. A ligação do MMAE à tubulina desagrega a rede de microtúbulos dentro da célula, induzindo a paragem do ciclo celular, resultando na morte apoptótica da célula tumoral que expressa a proteína CD30 (RCM Adcetris®, 2014; Seattle Genetics, 2013).

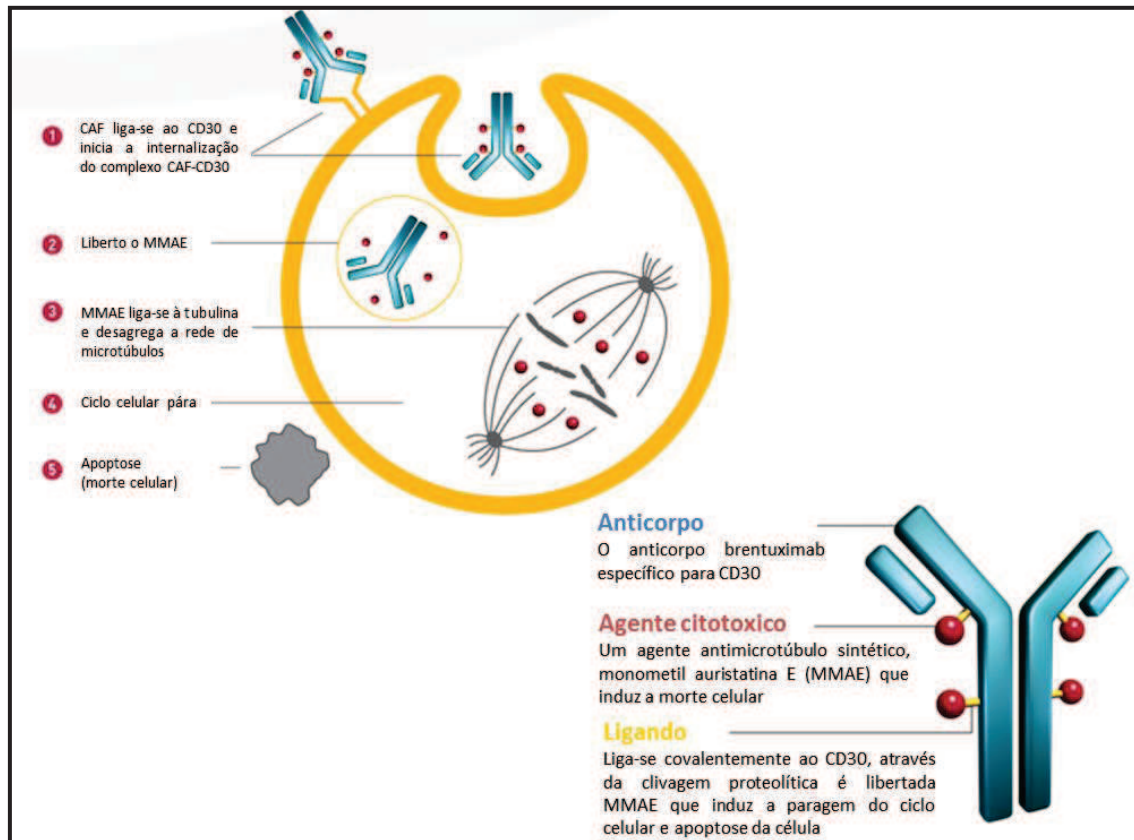


Figura 18: Mecanismo de ação do brentuximab vedotina (adaptado de Seattle Genetics, 2013).

Adcetris[®] foi aprovado para duas indicações terapêuticas em mais de 35 países, incluindo os EUA, Canadá, Japão e membros da União Europeia. Recebeu a aprovação pela FDA em Agosto de 2011 e na Europa pela EMA em outubro de 2012 (EMA, 2013; FDA, 2013). Este fármaco é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário, no seguimento de transplante autólogo de células estaminais (TACE) ou quando pelo menos duas terapêuticas anteriores quando o TACE ou a quimioterapia combinada não constituem uma opção de tratamento. E para o tratamento de linfoma anaplásico de células grandes (linfoma não-Hodgkin) com início no sistema linfático, sistémico recidivante ou refratário (RCM Adcetris[®], 2014). Dado o número de doentes afetados por estas patologias ser reduzido, são consideradas raras, pelo que o Adcetris[®] foi designado medicamento órfão a janeiro de 2009 (EPAR Adcetris[®], 2012). Em Portugal apenas é comercializado mediante AUE ao INFARMED (INFARMED, 2013).

O linfoma de Hodgkin clássico e o linfoma anaplásico de células grandes sistémico expressam a proteína CD30 como um antígeno da superfície das suas células malignas.

Estas características tornam a proteína CD30, um alvo de intervenção terapêutica. Devido ao mecanismo de ação do Adcetris[®] ser direcionado para a proteína CD30, este fármaco é capaz de superar a resistência quimioterapêutica (RCM Adcetris[®], 2014).

O composto brentuximab vedotina está inserido num programa de desenvolvimento clínico que abrange mais de 30 ensaios clínicos, incluindo quatro estudos de fase III para avaliar o potencial para outros tipos de malignidades CD30 positivas, incluindo o linfoma cutâneo de células T e linfomas de células B maduras (Seattle Genetics, 2013).

3.1.6. Esteres etílicos de ácidos ômega-3

Embora os benefícios dos óleos de peixe na dieta sejam amplamente conhecidos na redução do risco de arteriosclerose coronária, apareceram produtos no mercado com o objetivo terapêutico de reduzir os triglicéridos séricos. Estes produtos são constituídos por esterres etílicos de ácidos gordos ômega-3 extraídos a partir de peixes, compostos principalmente de ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA). Os peixes utilizados na extração destes esterres etílicos de óleo de peixe, vem maioritariamente do pacífico sul (Figura 20) e incluem sardinhas, arenque, salmão, cavala, atum e bacalhau (Gerwick & Moore, 2012).

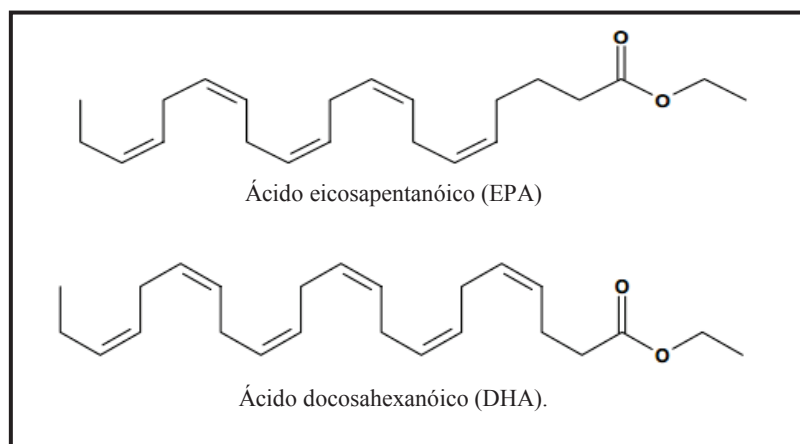


Figura 19: Estrutura química dos ácidos gordos polinsaturados da série ômega-3, EPA e DHA (adaptado de FDA, 2013).

Os ácidos gordos polinsaturados da série ômega-3 (Figura 19), o ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA), são ácidos gordos essenciais. Os esterres etílicos de ácidos ômega-3 atuam nos lípidos plasmáticos reduzindo os níveis

dos triglicéridos, como resultado de uma diminuição do colesterol VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade). Estes esteres reduzem a síntese de triglicéridos no fígado pois o EPA e o DHA são substratos pobres para as enzimas responsáveis pela síntese de triglicéridos e porque inibem a esterificação de outros ácidos gordos. O aumento da β -oxidação de ácidos gordos nos peroxissomas hepáticos também contribui para a diminuição de triglicéridos, através da redução da quantidade de ácidos gordos livres disponíveis para a sua síntese. A inibição desta síntese tem como efeito a redução de VLDL. Em alguns doentes com hipertrigliceridemia, estes esteres aumentam o colesterol LDL. O aumento do colesterol HDL é apenas pequeno, significativamente menor do que o aumento verificado após administração de fibratos. (RCM Omacor[®], 2013).

Os esteres etílicos de ácidos ómega-3 estão indicados no tratamento adjuvante na prevenção secundária após enfarte do miocárdio, em adição a tratamentos de referência (por exemplo: estatinas, fármacos antiagregantes plaquetários, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina [ECA]) e na hipertrigliceridemia endógena, como suplemento à dieta, quando as medidas de dietas isoladas são por si só insuficientes para produzir uma resposta adequada, utilizados em monoterapia ou em associação com estatinas, quando o controlo dos triglicéridos é insuficiente.



Figura 20: Quantidade de ómega-3 (em gramas) por 100 gramas de peixe (adaptado de Lobo, 2011).

A novembro de 2004 Lovaza[®] (ésteres etílicos de ácidos ómega-3) recebeu autorização de comercialização nos EUA pela FDA, embora inicialmente comercializado como Omacor[®]. Em 2007 e após a aquisição da Reliant Pharms pela Glaxo Smithkline Beecham o produto farmacêutico composto por ésteres etílicos de óleos de peixe (Omacor[®]) passou a chamar-se Lovaza[®] nos EUA (Yockman, 2007). Embora na Europa continue a ser comercializado com o nome comercial inicial (Omacor[®]). O Lovaza[®] é comercializado na apresentação de cápsulas moles de 900 mg (465 mg de EPA e 375 mg de DHA) (Highlights of prescribing information Lovaza[®], 2013).

Em Portugal, varias empresas farmacêuticas estão autorizadas a comercializar ésteres etílicos de ácidos ómega-3 (União Fabril Farmacêutica, Glenmark Pharmaceuticals Europe, Momaja e Pronova Biopharma Norve) com genéricos autorizados para comercialização, mas em 2014 a única empresa a comercializar ésteres etílicos de óleos de peixe é a Pronova Biopharma Norve, de origem norueguesa, que o comercializa sob o nome de Omacor[®] desde 2003. Este produto é comercializado em Portugal com a composição de 460 mg de EPA e 380 mg de DHA em cápsulas moles de 1000 mg. É um medicamento sujeito a receita médica, com um preço de venda ao público (PVP) de aproximadamente 14,77€ (20 cápsulas moles) e 41,44€ (60 cápsulas moles) (INFARMED, 2013; RCM Omacor[®], 2013).

Em Julho de 2012 surgiu nos EUA, um produto que se distingue dos anteriores pelo alto teor em EPA (>70%), o Vascepa[®] da empresa farmacêutica Amarin E. Ambos os derivados Omega-3-ácido, Lovaza[®] e Vascepa[®], são ésteres etílicos de ácidos ómega-3 altamente purificados. O Lovaza[®] é uma combinação de EPA e DHA, enquanto o Vascepa[®] é composto principalmente de EPA. Por não possuir DHA, o Vascepa[®], reduz significativamente os triglicéridos, VLDL, sem aumentar o colesterol LDL, ao contrário do Lovaza[®] que, em alguns doentes mostrou aumentar o colesterol LDL. Este produto tornou-se assim no concorrente direto do Lovaza[®] nos EUA (Bradberry & Hilleman, 2013).

3.2. Compostos marinhos em estudo para o desenvolvimento de novos fármacos

Apesar do reduzido número de fármacos de origem marinha, existe um número considerável de substâncias em fase de testes pré-clínicos e clínicos para tratamento de doenças, o que ressalta o potencial destas moléculas no tratamento de doenças (Costa-Lotufo, 2009).

Para além dos compostos que estão comercializados ou em ensaios clínicos, durante o período de 1990 a 2006, o pré-clínico marinho incluía 592 compostos marinhos que mostraram atividade antitumoral, e 666 produtos químicos adicionais que demonstraram uma variedade de atividades farmacológicas (antibacteriana, anticoagulante, anti-inflamatória, antifúngica, anti-helmíntica, anti-agregante plaquetário e antiprotozoária, atividades antivirais, ações sobre os sistemas cardiovascular, endócrino, sistema imunológico e nervoso e diversos outros mecanismos de ação), um dos fatores limitantes na utilização destes compostos reside na toxicidade associada ao seu uso (Mayer, 2012).

Em 2013, existiam 10 compostos marinhos em diferentes fases de ensaios clínicos que estão esquematizados na Tabela 6 e que serão abordados de seguida.

Tabela 6: Fármacos de origem marinha em ensaios clínicos até 2013 (adaptado de Mayer et al, 2010 com a atualização dos dados de Gerwick & Moore, 2012).

Estado clínico	Princípio ativo	Marca registada	Organismo de obtenção	Aplicação
Fase III	Plitidepsina	Aplidin [®]	Tunicado	Cancro
Fase II	DMXBA (GTS-21)	NA	Verme	Esquizofrenia e cognição
	PM0104	Zalypsis [®]	Molusco	Cancro
	Glembatumumab vedotina (CDX-011)	NA	Molusco	Cancro
	Análogo da trabectedina (PM01183)	NA	Tunicado	Cancro
Fase I	Marizomib (NPI-0052)	NA	Bactéria	Cancro
	PM060184	NA	Esponja	Cancro
	SGN-75	NA	Molusco	Cancro
	Briostatina	NA	Briozoário	Cancro/Alzheimer
	ASG-5ME	NA	Molusco	Cancro

3.2.1. Ensaios clínicos de fase III

O produto natural marinho que está atualmente em ensaios de Fase III é a plitidepsina (Aplidin[®]). A plitidepsina é um agente antitumoral de origem marinha, isolado a partir de tunicado marinho *Aplidium albicans* (Figura 21), e atualmente obtidos por síntese química (PharmaMar, 2014).

Os estudos pré-clínicos com tumores de diferentes tipos, tanto *in vitro* como *in vivo*, foram a base para os programas de ensaios clínicos. Clinicamente, a plitidepsina demonstrou eficácia preliminar nos ensaios clínicos de Fase II em diferentes mielomas múltiplos refratários ou reincidentes e no linfoma das células T. Os resultados encorajadores recolhidos a partir destes ensaios apoiaram ainda mais a pesquisa clínica, particularmente em combinação com outros agentes ativos (Mayer *et al*, 2010).

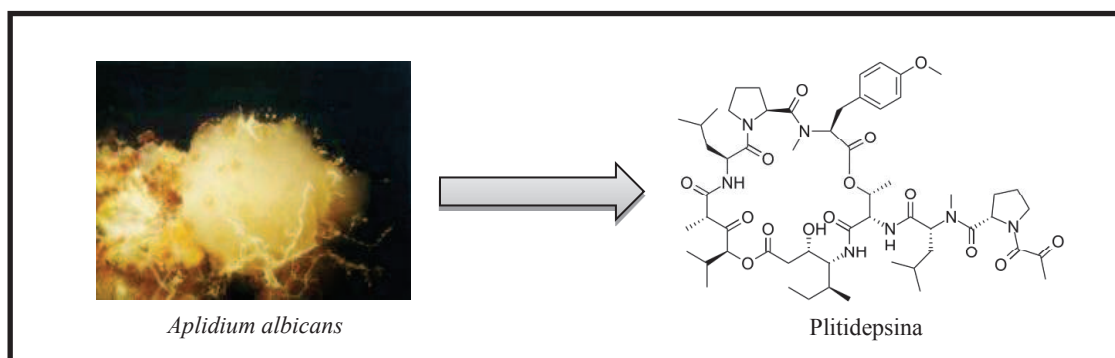


Figura 21: Plitidepsina: organismo marinho de obtenção e estrutura química (adaptado de Mayer, 2010).

A plitidepsina é o segundo composto da empresa PharmaMar mais avançado, está atualmente em ensaios clínicos de fase II para neoplasias malignas sólidas e hematológicas, como o linfoma de células T e em ensaios de fase III para o mieloma múltiplo. A FDA aceitou a proposta feita pela PharmaMar para o processo de produção de fármacos, sendo designado medicamento órfão pela Comissão Europeia (CE) e pela FDA para o mieloma múltiplo (PharmaMar, 2014).

3.2.2. Ensaios clínicos de fase II

Os produtos naturais marinhos que estão atualmente em ensaios de Fase II como mostra a Tabela 6 incluem o glembatumumab vedotina (CDX-011), PM0104, DMXBA (GTS-21) e o análogo da trabectedina (PM01183).

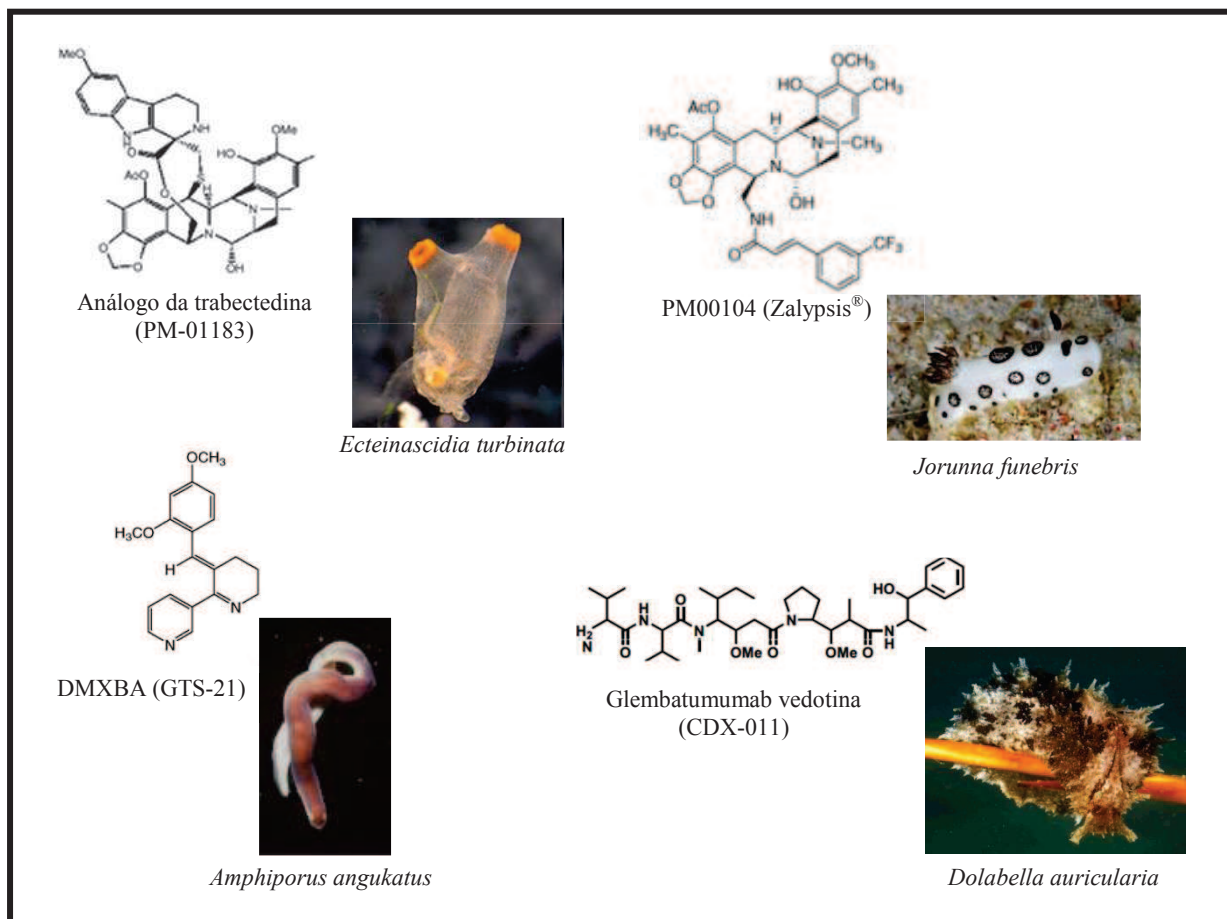


Figura 22: Compostos marinhos em ensaios clínicos de fase II, organismos de obtenção e respectivas estruturas químicas (adaptado de Mayer, 2010 e Mayer 2012)

PM-01183 (análogo da trabectedina)

O PM-01183 (análogo da trabectedina) é um alcalóide sintético, originalmente isolado do tunicado *Ecteinascidia turbinata* (Figura 22), que se liga covalentemente ao sulco menor do DNA. Esta ligação origina ruturas na dupla cadeia de DNA levando a perturbações do ciclo celular, induzindo a morte celular por apoptose (Leal, Martínez-Díez, García-Hernández, Moneo, Domingo, Bueren-Calabuig, & Galmarini, 2010).

O PM-01183 mostrou atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais de origens diferentes em estudos pré clínicos. Este composto está atualmente em fase II

de ensaios clínicos para o tratamento de cancro do ovário recorrente, cancro do pulmão, mama, e cancro pancreático. O análogo da trabectedina está também em ensaios clínicos de fase I, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos para o tratamento de tumores hematológicos (PharmaMar, 2014).

Ao PM-01183 da empresa PharmaMar, foi concedido o estatuto do medicamento órfão pela FDA para o tratamento de cancro do ovário, e o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP) da EMA, emitiu um parecer positivo para a aprovação do estatuto de medicamento órfão para a mesma indicação (PharmaMar, 2014).

PM-00104 (Zalypsis®)

O Zalypsis® (PM-00104) é um novo produto químico, completamente sintético baseado no composto marinho joromicina e família das reieramicinas obtidos a partir de moluscos e esponjas respetivamente (PharmaMar, 2014). Em estudos pré clínicos o Zalypsis® demonstrou uma potente atividade citotóxica *in vitro*, tendo sido testado numa variedade de linhagens celulares humanas derivadas de tumores sólidos ou hematológicos. Para os ensaios *in vivo* foram utilizados modelos de tumores humanos da mama, próstata, estômago, rins e bexiga. Apresentando resultados positivos tanto para atividade antitumoral como na avaliação do perfil toxicológico (Costa-Lutufo *et al*, 2009).

O mecanismo de ação do composto PM-00104 consiste no bloqueio do ciclo celular por se ligar a triplete do DNA, dando origem a quebras nas fitas duplas, levando à paragem do ciclo celular em fase S, e conseqüentemente à apoptose da célula cancerígena. As linhagens celulares com mutação ou falta do p53 são mais sensíveis à ação do Zalypsis® (Mayer *et al*, 2010).

O Zalypsis® está atualmente em ensaios clínicos de fase II pela empresa farmacêutica PharmaMar, para o tratamento do mieloma múltiplo, bexiga e sarcoma de Ewing, e em simultâneo em avaliação farmacológica primária em modelos animais e em diversas linhagens celulares de diferentes tipos de tumores sólidos e hematológicos. Estudos apresentados em 2008 no 50º Congresso Anual da Sociedade Americana Hematológica (ASH), concluíram que Zalypsis® é um dos agentes mais poderosos que foram avaliados contra o mieloma múltiplo (PharmaMar, 2014).

Glembatumumab vedotina (CDX-011)

Glembatumumab vedotina (CDX-011), é um conjugado fármaco-anticorpo (anticorpo monoclonal totalmente humano), isolado do molusco *Dolabella auriculária* que tem como alvo a glicoproteína transmembranar NMB (GPNMB). GPNMB é uma proteína expressa em mais de 40% dos cancros, incluindo no cancro da mama e melanoma. Esta proteína tem vindo a demonstrar estar associada à capacidade das células cancerígenas de invadir, migrar e metastizar. A proteína GPNMB é também altamente expressa no cancro da mama triplo negativo, onde está associada ao risco de recorrência (CelleDex Therapeutics, 2012).

A GPNMB é alvo do glembatumumab que está ligado a um agente citotóxico monometil auristatina E (MMAE), utilizado a tecnologia desenvolvida pela Seattle genetics. Glembatumumab vedotina é concebido para ser estável na corrente sanguínea e libertar MMAE após internalização em células tumorais que expressão GPNMB, resultando na apoptose dessas células (CelleDex Therapeutics, 2013).

O CDX-011 está em desenvolvimento para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático, cancro com foco inicial na doença triplo negativo.

No final de 2012, CelleDex (empresa farmacêutica que está a desenvolver o CDX-011) completou os ensaios clínicos de fase II para o tratamento do cancro da mama metastático em doentes com melanoma avançado, os resultados mostraram benefício clínico em doentes pré tratados com cancro da mama com expressão da proteína GPNMB em mais de 25% das células tumorais (CelleDex Therapeutics, 2013).

Em dezembro de 2013, CelleDex deu início a uma aprovação *Fast track* (designação dada pela FDA para o programa de desenvolvimento rápido), que acelera a aprovação de novos medicamentos em investigação. É avaliada a ação do CDX-011 em doentes com cancro da mama triplo negativo com expressão da proteína GPNMB. O estudo vai ter início em abril de 2014, nos EUA, Canadá e Austrália e deverá incluir cerca de 300 doentes com este tipo de cancro metastático que tenham sido previamente tratados com taxanos. O estudo é uma comparação direta entre o Glembatumumab vedotina e a capecitabina (citotóxico indicado no tratamento do cancro da mama). Para além do cancro de mama triplo negativo e melanoma metastático, CelleDex pretende avaliar o Glembatumumab vedotina noutras indicações em que a proteína GPNMB seja altamente expressa, incluindo cancro de pulmão das células escamosas e osteossarcoma (CelleDex Therapeutics, 2013).

DMXBA (GTS-21)

O DMXBA, 3-(2,4-dimetoxibenzilideno)-anabaseine, também conhecido por GTS-21, é um derivado sintético de anabaseine, um alcalóide presente em várias espécies de vermes marinhos (filo Nemertea, como mostra a Figura 22) (Mayer *et al*, 2010).

O DMXBA é um agonista parcial dos recetores $\alpha 7$, agonista competitivo dos recetores nicotínicos $\alpha 4/\beta 2$ e recetores 5HT-3. Este composto está a ser testado no tratamento da disfunção cognitiva na doença de Alzheimer, esquizofrenia e Parkinson, estando a ser desenvolvido pela CoMentis, empresa que desenvolve tratamentos para a doença de Alzheimer (Mayer *et al*, 2010).

O composto DMXBA tem apresentado características promissoras durante os ensaios clínicos. Tem demonstrado seletividade sobre os recetores nicotínicos $\alpha 7$ em células de rato. Além disso, mostrou aumentar uma variedade de comportamentos cognitivos em ratos, macacos e coelhos. O DMXBA apresentou também atividade neuro-protetora sobre células neurais. Este composto é muito menos tóxico do que a nicotina e não afeta os sistemas muscular e esquelético nas doses que aumentam a capacidade cognitiva (Kem, Soti, Wildeboer, LeFrancois, MacDougall, Wei, & Arias, 2006).

A fase I de ensaios clínicos indicou que é possível administrar doses elevadas de forma segura por via oral, sem efeitos adversos. Os testes psicológicos em indivíduos jovens saudáveis do sexo masculino indicam um efeito positivo em algumas medidas de cognição. A fase II dos ensaios clínicos demonstrou melhorias significativas de cognição em jovens saudáveis e esquizofrénicos (Mayer *et al*, 2010).

3.2.3. Ensaios clínicos de fase I

Os produtos naturais marinhos que estão atualmente em ensaios de Fase I como mostra a Tabela 6 incluem o marizomib (NPI-0052), o PM060184, SGN-7, a briostatina e ASG-5ME.

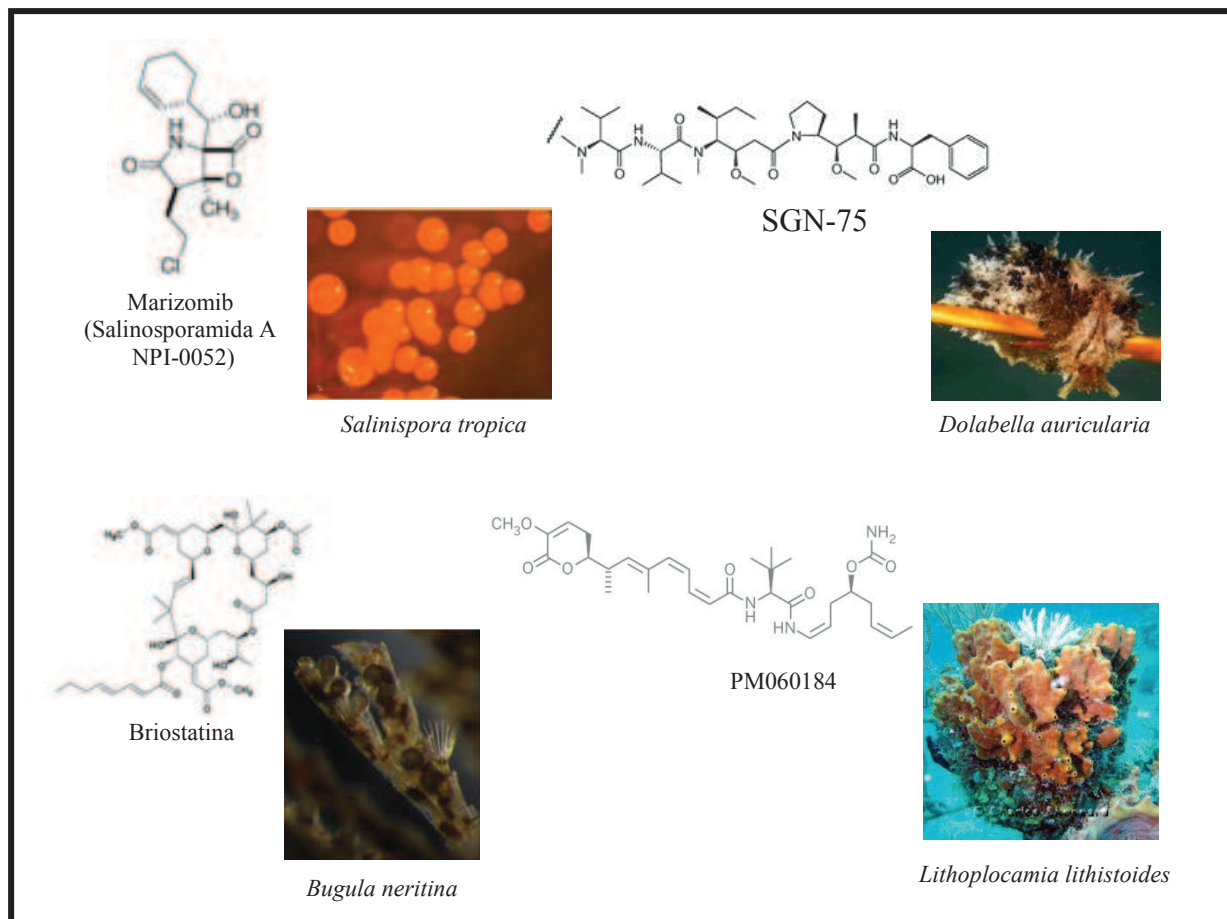


Figura 23: Compostos marinhos em ensaios clínicos de fase I, organismos de obtenção e respectivas estruturas químicas (adaptado de Mayer, 2010 e Mayer 2012)

PM060184

O PM060184 é um novo composto marinho que se liga á tubulina. Este composto foi descoberto e isolado a partir da esponja marinha *Lithoplocamia lithistoides* encontrada no oceano índico, e atualmente produzido por síntese química pela empresa PharmaMar. O PM060184 que é um novo agente anti-microtúbulo com um potencial promissor contra o cancro, mostrando propriedades antimitóticas em linhagens de células de tumores humanos, mostrando um mecanismo de inibição dos microtúbulos completamente distinto dos já conhecidos (PharmaMar, 2014).

O PM060184 mostrou uma forte atividade antitumoral em estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* com um perfil de segurança favorável (Faro, 2013).

A PharmaMar iniciou os estudos clínicos de fase I com o PM060184 nos EUA, Espanha e França em doentes com tumores sólidos. Os parâmetros primários deste estudo de Fase I são de segurança e eficácia, para identificar a toxicidade limitante da dose, a dose máxima tolerada e da dose recomendada de PM060184. Será definido o perfil farmacocinético do fármaco e feita uma avaliação preliminar da sua atividade antitumoral (PharmaMar, 2014).

Marizomib (Salinosporamida A, NPI-0052)

Marizomib (salinosporamida ou NPI-0052) é um produto natural (β -lactona) isolado do actinomiceto marinho *Salinispora tropica* (Figura 23). O seu mecanismo de ação consiste numa potente e seletiva inibição da função catalítica dos proteossomas, estruturas celulares responsáveis pela degradação de proteínas e representa um alvo para o tratamento do cancro (Costa-Lutufo *et al*, 2009).

Estudos demonstraram a atividade do marizomib contra tumores sólidos e hematológicos, incluindo o mieloma múltiplo. Estudos adicionais confirmaram o potencial da utilização do marizomib em combinação com outros produtos quimioterápicos. Estes estudos forneceram a base para se iniciarem os ensaios clínicos de fase I em doentes com mieloma múltiplo, linfomas, leucemias e tumores sólidos.

O marizomib está também a iniciar a sua síntese química através de um processo de fermentação salina utilizando a *Salinispora tropica* (Mayer *et al*, 2010).

Briostatina

A briostatina é uma lactona macrocíclica (Figura 23), considerada uma das moléculas mais promissoras da sua família, tendo sido isolada a partir do briozoário *Bugula neritina* em 1970. Devido à sua grande complexidade estrutural, a elucidação da sua estrutura só foi conseguida uma década mais tarde (Costa-Lutufo *et al*, 2009).

A obtenção deste produto a partir do ambiente natural tem um baixo rendimento, não sendo compatível com a procura de mercado, provocando um impacto ambiental negativo. A cultura de briozoários no mar, obtém-se, por cada 200 estruturas montadas, um rendimento anual aproximado de 200 mg de briostatina, o suficiente para o tratamento de 130 doentes por ano. Apesar do método ter sido eficaz, os custos em

infra-estruturas, extração, purificação e formulação foram elevados (Costa-Lutufu *et al*, 2009).

Foram estudadas diversas atividades biológicas da briostatina destacando-se a regulação da apoptose, sinergismo com outros agentes quimioterápicos e estimulação do sistema imunológico. Desde o final de 2007 a briostatina já se encontrava em 80 ensaios clínicos de fase I para a sua utilização em quimioterapia contra o cancro (Mayer *et al*, 2010).

A briostatina foi originalmente desenvolvida como o anticancerígeno, mas após vários estudos foi descoberto o potencial deste composto na doença de Alzheimer. Atualmente a briostatina finalizou os ensaios clínicos de fase I para o tratamento da doença de Alzheimer, mostrando eficácia pré-clínica não só no tratamento de sintomas da doença como também nas suas causas subjacentes. Recentemente, a FDA concedeu autorização para a realização dos ensaios de fase II para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer (Clinical Trials Register, 2014).

SGN-75 e ASG-5ME

O SGN-75 e ASG-5ME são ambos conjugados anticorpo-fármaco desenvolvidos pela Seattle Genetics. O SGN-75 é composto por um anticorpo monoclonal anti-CD70 ligado a um agente antimicrotúlos monometil auristatina F (MMAF) através de um ligante do plasma estável. Enquanto que o ASG-5ME é dirigido para o SLC4A4, um transportador de iões que é expresso em 90% dos casos de adenocarcinoma ductal do pâncreas.

O SGN-75 foi projectado para ser estável na corrente sanguínea e libertar o agente MMAF após internalização nas células que expressam o CD70, ligar-se à tubulina e levar à apoptose das células. Pelo facto do SGN-75 ter seletividade para as células que expressam o CD70, evitando as células não alvo e reduzindo assim muitos efeitos tóxicos da quimioterapia tradicional, enquanto aumenta a atividade antitumoral (Thompson, Forero-Torres, Heath, Ansell, Pal, Infante, & Whiting, 2011).

O SGN-75 está em ensaios clínicos de fase I para o carcinoma das células renais e linfoma não-Hodgkin na Sociedade Americana de Oncologia Clínica. Estes ensaios avaliam a segurança, tolerabilidade, farmacodinâmica e atividade como antitumoral em monoterapia, em pacientes com a expressão da proteína CD70 com carcinoma das células renais metastáticas ou recorrente. Os dados provisórios indicam que o SGN-75

é geralmente bem tolerado (Thompson, Forero-Torres, Heath, Ansell, Pal, Infante, & Whiting, 2011).

3.3. Aspectos gerais da comercialização e consumo dos fármacos de origem marinha

Em 2013, dos princípios ativos marinhos aprovados, apenas seis estavam em comercialização na União Europeia. Destes, quatro estavam classificados como medicamentos órfãos: brentuximab vedotina, mesilato de eribulina, trabectedina e ziconotida, assim como a formulação de citarabina lipossómica. Em Portugal a aquisição deste tipo de medicamento é feita mediante pedido de Autorização de Utilização Especial, AUE, ao INFARMED (INFARMED, 2013).

Os outros dois princípios ativos, citarabina e ésteres etílicos de ácidos ómega-3, são de consumo alargado. Em Portugal a citarabina está disponível com uso exclusivo hospitalar, na sua forma convencional, citarabina (Cytosar[®], Ara-cell[®], Citaloxan[®], Citarabina-APS[®], Citarabina Sandoz[®]), com genéricos comercializados, disponível na forma injetável para administração sob a forma de perfusão intravenosa. Relativamente aos ésteres etílicos de ácidos ómega-3, em Portugal, várias empresas farmacêuticas estão autorizadas a comercializa-los (União Fabril Farmacêutica, Glenmark Pharmaceuticals Europe, Momaja e Pronova Biopharma Norge) com genéricos autorizados para comercialização. Porém, em 2013, a única empresa a comercializar efetivamente os esterios etílicos de óleos de peixe era a Pronova Biopharma Norge, de origem norueguesa, que o comercializa sob o nome de Omacor[®] desde 2003. O produto tem a composição de 460 mg de EPA e 380 mg de DHA em cápsulas moles de 1000 mg; é um medicamento sujeito a receita médica, com um preço de venda ao público (PVP) de aproximadamente 14,77 euros (20 cápsulas moles) e 41,44 euros (60 cápsulas moles) (INFARMED, 2013; RCM Omacor[®], 2013).

De referir a grande diferença de preços entre os medicamentos órfãos e o Omacor[®]. Por exemplo, o preço médio de 1 frasco de Yondelis[®], para injetáveis contendo pó concentrado para solução para perfusão, doseado a 0,25 mg oscila em torno de 560€, enquanto, que o doseado a 1 mg está à venda por aproximadamente 2.100€ (Ministério da Saúde & INFARMED, 2010). Por sua vez, o mesilato de eribulina (Halaven[®]), nos EUA custa em média 1.037 dólares cada frasco de 2 mL doseado a 1mg. A dose recomendada de eribulina é de 1,23mg/m² que deve ser administrada no dia 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. Dependendo da área superficial da mulher, cada dose

poderá custar 2.488 dólares e cada ciclo custa em média 4.977 dólares (McBride & Butler, 2012).

Por outro lado, o preço mais baixo dos medicamentos de combate à dislipidemia, Lovaza[®], Omacor[®] e Vascepa[®], não compromete o investimento da farmacêutica pois têm grande penetração no mercado. A GlaxoSmithKline, que comercializa o Lovaza[®] nos EUA, reportou que o total de vendas em 2011 correspondeu a 916 milhões de dólares (GlaxoSmithKline, 2012).

4. CONCLUSÃO

Se considerarmos o grande número de espécies marinhas pouco conhecidas e outras totalmente desconhecidas, compreende-se o porquê do mar ser visto uma grande reserva dos fármacos do futuro. Contudo, como se mostrou neste trabalho, os investimentos necessários para a produção de um novo fármaco são muito elevados e as empresas farmacêuticas efetivamente comprometidas com a investigação nos produtos do mar ainda são em pequeno número.

Um aspeto que pode estar a contribuir para uma adesão limitada das indústrias farmacêuticas é o facto de, até ao momento, as pesquisas estarem direcionadas para o cancro e os medicamentos marinhos com aplicação no tratamento do cancro terem-se mostrado mais vocacionados para os casos raros, com baixo consumo. Uma possibilidade alternativa seria alargar as investigações para outras indicações terapêuticas, como aconteceu por exemplo na área das doenças cardiovasculares onde os medicamentos marinhos Lovaza[®]/Omacor[®] e o recente Vascepa[®] vêm tendo grande aceitação.

O alto grau de inovação na área dos produtos naturais marinhos, pode levar ao sucesso na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e fornece bases optimistas para acreditar que os produtos marinhos irão fluir para o mercado e farmácias no futuro.

5. BIBLIOGRAFIA

Agencia Europeia do Medicamento (EMA) (2013). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=. Consultado em: 2 de outubro de 2013.

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) (2013). Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>. Consultado em: 27 de setembro de 2013.

Bradberry, J. C., & Hilleman, D. E. (2013). Overview of Omega-3 Fatty Acid Therapies. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(11), 681.

Burgess, J. G. (2012). New and emerging analytical techniques for marine biotechnology. *Current opinion in biotechnology*, 23(1), 29-33.

Celldex Therapeutics (2012). Final Data from Celldex Therapeutic's CDX-011 Phase 2 Study in Metastatic Breast Cancer Supports Overall Survival Benefit in Patients with High GPNMB Expression. Disponível em: <http://ir.celldex.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=725688>. Consultado em: 10 de fevereiro de 2014.

Celldex Therapeutics (2013). Glembatumumab vedotin (CDX-011) - Antibody-Drug Conjugate Targeting GPNMB in Metastatic Breast Cancer and Metastatic Melanoma. Disponível em: <http://www.celldex.com/pipeline/cdx-011.php>. Consultado em: 10 de fevereiro de 2014.

Clinical Trials Register EU (2014). Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>. Consultado em: 28 de janeiro de 2014.

Conservação Internacional (2003). Prioridade de conservação – Hotspots. Disponível em: <http://www.conservation.org.br/como/index.php?id=8>. Consultado em: 2 de fevereiro de 2014.

Costa-Lotufo, L. V., Wilke, D. V., Jimenez, P. C., & Epifanio, R. D. A. (2009). Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico & perspectivas. *Quim Nova*, 32, 703-716.

Ding, B., Yin, Y., Zhang, F., & Li, Z. (2011). Recovery and phylogenetic diversity of culturable fungi associated with marine sponges *Clathrina luteoculcitella* and *Holoxea* sp. in the South China Sea. *Marine Biotechnology*, 13(4), 713-721.

European Commission Decision C (2013) 8631 of 10 December 2013. Disponível em http://ec.europa.eu/research/participants/portal/doc/call/h2020/common/1587753-01._general_intro_wp2014-2015__en.pdf. Consultado em: 19 de fevereiro de 2014.

Faro, J. (2013). On Marine Natural Products. 14th Internacional Symposium, 8th European conference. Disponível em: <http://www.manapro2013.com/Gesconet/uploads/ficheros/17/ABSTRACTS%20MaNaP ro%20part%201.pdf>. Consultado em: 5 de fevereiro de 2014.

Fattorusso, E., Gerwick, W. H. & Tagliatela-Scafati, O. (2012). Handbook of Marine Natural Products. Springer Science + Business Media B.V.

Felício, R. D., Oliveira, A. L. L. D., & Deboni, H. M. (2012). Bioprospecção a partir dos oceanos: conectando a descoberta de novos fármacos aos produtos naturais marinhos. *Ciência e Cultura*, 64(3), 39-42.

Food and Drugs Administration (FDA) (2013). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>. Consultado em: 2 de outubro de 2013.

Gerwick, W. H., & Fenner, A. M. (2013). Drug discovery from marine microbes. *Microbial ecology*, 65(4), 800-806.

Gerwick, W. H., & Moore, B. S. (2012). Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chemistry & biology*, 19(1), 85-98.

GlaxoSmithKline (2012). GlaxoSmithKline confirms US District Court ruling in Pronova BioPharma's favour on Lovaza™ patents. Disponível em:

<http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2012/2012-pressrelease-1110749.htm>.

Consultado em: 15 de fevereiro de 2014.

Hickman, C., Keen, S., Larson, A., Eisenhour D. (2011). *Integrated Principles of Zoology*. 15th edition, McGraw-Hill Higher Education.

Highlights of prescribing information. Lovaza® (Esteres etílicos de ácidos ômega-3), Food and Drugs Administration (FDA). Aprovado em 09-2013.

Jones, A. W. (2011). Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug testing and analysis*, 3(6), 337-344.

Kem, W., Soti, F., Wildeboer, K., LeFrancois, S., MacDougall, K., Wei, D. Q. & Arias, H. R. (2006). The nemertine toxin anabaseine and its derivative DMXBA (GTS-21): chemical and pharmacological properties. *Marine Drugs*, 4(3), 255-273.

Lawson, E. F., & Wallace, M. S. (2010). Current developments in intraspinal agents for cancer and noncancer pain. *Current pain and headache reports*, 14(1), 8-16.

Lawson, E. F., & Wallace, M. S. (2010). Current developments in intraspinal agents for cancer and noncancer pain. *Current pain and headache reports*, 14(1), 8-16.

Leal, J. F. M., Martínez-Díez, M., García-Hernández, V., Moneo, V., Domingo, A., Bueren-Calabuig, J. A., & Galmarini, C. M. (2010). PM01183, a new DNA minor groove covalent binder with potent in vitro and in vivo anti-tumour activity. *British journal of pharmacology*, 161(5), 1099-1110.

Leal, M. C., Puga, J., Serôdio, J., Gomes, N. C., & Calado, R. (2012). Trends in the discovery of new marine natural products from invertebrates over the last two decades—where and what are we bioprospecting?. *PLoS One*, 7(1), e30580.

Li, X., & Qin, L. (2005). Metagenomics-based drug discovery and marine microbial diversity. *Trends in biotechnology*, 23(11), 539-543.

Lobo, F. (2011). Consumo de omega-3: O que pode fazer por você. Disponível em: <http://www.ecologiamedica.net/2011/08/consumo-de-omega-3-o-que-ele-pode-fazer.html>. Consultado em: 6 de fevereiro de 2014.

Mayer, A. (2012). The global marine pharmaceuticals pipeline. Midwestern University. Disponível em: <http://www.oecd.org/sti/biotech/Session%204%20Mayer.pdf>. Consultado em: 6 de janeiro de 2014.

Mayer, A., Glaser, K. B., Cuevas, C., & Jacobs, R. S. (2010). The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends in pharmacological sciences*, 31(6), 255-265.

McBride, A. & Butler S. K. (2012). A Novel Halichondrin B Analogue for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Am J Health Syst Pharm*, 69(9), 745-755.

McBride, A., & Butler, S. K. (2012). Eribulin mesylate: A novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(9).

Ministério da Saúde & INFARMED (2010). Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar – DCI – Trabectedina. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/PROCESSOS_DIFERIDOS/033_034_trabectedina_ParecerNet_revisaoNov2010.pdf. Consultado em: 15 de fevereiro de 2014.

Montaser, R., & Luesch, H. (2011). Marine natural products: a new wave of drugs? *Future medicinal chemistry*, 3(12), 1475-1489.

Mullard, A. (2014). 2013 FDA drug approvals. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(2), 85-89.

Organização Pan-Americana da Saúde (2010). Caracterização do Estado da Arte em Biotecnologia Marinha no Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Ciência e Tecnologia. Brasília, 134: il (Serie B. Textos básicos de saúde).

Orphanet (2014). Lista de medicamentos para doenças raras na Europa. Relatórios Orphanet, Coleção de Medicamentos Orfãos. Disponível em: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Lista_de_medicamentos_orfaos_na_europa.pdf. Consultado em: 30 de janeiro de 2014.

Patrício, C. (2011). Estudo de extractos de uma esponja marinha com atividade neurobiológica. Relatório de Projecto. Universidade de Lisboa/Fundação Amadeu Dias.

Pharmaceutical Research & Manufactures of America (2013). Biopharmaceutical Research industry profile. Washington, DC: PhRMA. Disponível em: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA%20Profile%202013.pdf>.

Consultado em: 4 de janeiro de 2014.

PharmaMar, Grupo Zeltia (2014). Mechanism of action Yondelis®. Disponível em: <http://www.pharmamar.com/grafico.aspx>. Consultado em: 5 de janeiro de 2014.

PharmaMar, Grupo Zeltia (2014). Products – Pepeline. Disponível em: <http://www.pharmamar.com/yondelis.aspx>. Consultado em: 5 de janeiro de 2014.

Pinteus, S. (2011). Avaliação da capacidade antioxidante e antimicrobiana em algas da costa de Peniche (Portugal): identificação de compostos bioativos com elevado potencial biotecnológico. IPL.

RCC Research (2011). Global Markets for Marine – Derived Pharmaceuticals. Disponível em: <http://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/marine-derived-pharma-markets-phm101a.html>. Consultado em: 28 de dezembro de 2013.

Resumo das Características do Medicamento (RCM) Cytosar® (Citarabina), INFARMED. Aprovado em 13-01-2014.

Resumo das Características do Medicamento (RCM) Depocyte® (Citarabina lipossómica), Agência Europeia do Medicamento (EMA). Aprovado em 21-06-2011.

Resumo das Características do Medicamento (RCM) Omacor® (Esteres etílicos de ácidos ómega-3), INFARMED. Aprovado em 21-11-2013.

Resumo das Características do Medicamento (RCM) Prialt® (Ziconotida), Agência Europeia do Medicamento (EMA). Aprovado em 26-01-2010.

Resumo das Características do Medicamento (RCM) Yondelis® (Trabectedina), Agência Europeia do Medicamento (EMA). Aprovado em 10-09-2012.

Resumo das Características do Medicamento (RCM). Adcetris® (Brentuximab vedotina), Agência Europeia do Medicamento (EMA). Aprovado em 23-01-2014.

Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR). Adcetris® (Brentuximab vedotina) Agência Europeia do Medicamento (EMA). Aprovado em 22-11-2012.

Seattle Genetics (2013). Adcetris [Prescribing information]. Bothell, WA. Disponível em: <http://www.adcetris.com/hcp/mechanism-of-action.php>. Consultado em: 10 de janeiro de 2014.

Shablak, A. (2013). Eribulin for advanced breast cancer: a drug evaluation. *Journal of breast cancer*, 16(1), 12-15.

Simmons, L. (2011). Anticancer Drugs from Sea. CRP Santé. Disponível em: <http://biopharmac.eu/files/documents/Publico/FIRST%20ATLANTIC%20BIOTECHNOLOGY%20CONFERENCE/1st%20ABC%20Simmons.pdf>. Consultado em: 4 de janeiro de 2014.

Thompson, J. A., Forero-Torres, A., Heath, E. I., Ansell, S. M., Pal, S. K., Infante, J. R., & Whiting, N. C. (2011). The effect of SGN-75, a novel antibody–drug conjugate (ADC), in treatment of patients with renal cell carcinoma (RCC) or non-Hodgkin lymphoma (NHL): a phase I study. *J Clin Oncol*, 29, 3071.

UE Public Health 1 (2014) Medicinal products for human use/ Orphan medicinal products? Disponível em: http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/index_en.htm. Consultado em 20 de fevereiro de 2014.

UE Public Health 2 (2014) Pharmaceuticals - Community Register. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm. Consultado em 20 de Fevereiro de 2014.

WoRMS (2014). World register of marine species. Disponível em: <http://www.marinespecies.org/>. Consultado em: 3 de fevereiro de 2014.

Yockman J. (2007). Pharmacy Services, University of Utah Health Care. Disponível em: <http://pharmacyservices.utah.edu/alerts/251.html>. Consultado em: 4 de fevereiro de 2014.