



Enzimas: biocatalisadores essenciais na farmácia

Patrícia Batista da Silva^{1*}, Neide Strege¹, Jair Fagner de Aquino Rodrigues¹, Daysa Pedrone Mateus Rodrigues¹, Thiago Montilha Ribeiro¹, Genival Gomes da Silva Júnior²

^{1*} Acadêmicas (0s) do Curso de Farmácia, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná, RO, Brasil. Email: patybatista.353@gmail.com.

⁶ Docente do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR – Ji-Paraná, RO, Brasil. Email: genival.junior@saolucasjiparana.edu.br

1. Introdução

O uso de enzimas pelo homem vem acontecendo desde os tempos antigos onde os povos egípcios já produziam a cerveja e vinho por meio da utilização da técnica de fermentação enzimática, mesmo não compreendendo os mecanismos do processo (QUEISSADA; SILVA, 2020).

Conforme os princípios da ciência química e biológica, as enzimas são, em sua maioria, proteínas (exceto pelas ribozimas, que se originam de aminoácidos ligados por ligações peptídicas). Estas proteínas desempenham o papel de biocatalisadores em processos químicos e biológicos, atuando na quebra de moléculas complexas em unidades menores. Elas são sintetizadas pelas células e têm a capacidade de acelerar as transformações bioquímicas em organismos vivos. (QUEIROZ; SOUSA, 2020).

Na indústria farmacêutica, a utilização de enzimas isoladas é conhecida há mais de 100 anos, mas foi somente na metade da década de 80 que o potencial destes biocatalisadores começou a ser explorado. Estas substâncias podem acelerar uma reação química sem que ela seja alterada, sendo chamadas de catalisadores (PINTO, 2019).

No setor industrial farmacêutico, as enzimas frequentemente se tornam alvos de inibidores enzimáticos necessários. Isso se deve à importância de controlar a atividade enzimática desregulada, que pode surgir devido a problemas genéticos, bem como à necessidade de inibir enzimas vitais para a replicação de microrganismos invasores. Esses eventos desempenham um papel fundamental na compreensão de doenças e na subsequente produção de medicamentos (XIMENES et al., 2021).

Quando consideramos sua aplicação na indústria, as enzimas oferecem diversas vantagens, como a produção de alta qualidade, redução no consumo de energia e minimização de perdas, sendo reconhecidas como catalisadores ecológicos que se alinham com os princípios da química verde (SOUZA, 2014; MORSHED et al., 2021).

Os biocatalisadores são macromoléculas biológicas catalisadoras, como por exemplo, as proteínas (enzimas) e alguns ácidos nucleicos como (RNA, ribozimas e DNAs). Dentre esses, as enzimas são os biocatalisadores mais amplamente empregados no contexto da Química Orgânica Sintética (DUARTE; MILAGRE, 2023).

Enzimas têm amplos benefícios industriais, e diversas enzimas são comercializadas, incluindo amilases, proteases e lipases. Com o desenvolvimento das

pesquisas, a demanda por esses produtos também aumentou (QUEISSADA; SILVA, 2020).

As enzimas têm diversas aplicações na indústria farmacêutica, incluindo seu uso como auxiliares na digestão e no processo de cicatrização de feridas. Nesse cenário, a terapia enzimática enfrenta desafios específicos que exigem investigação científica para superá-los. Estes desafios incluem a necessidade de melhorar a potência, seletividade das enzimas, a regulação mais adequada de sua atividade, a estabilidade do produto e os custos elevados associados à recuperação e purificação final. É importante destacar que formulações que contêm enzimas e que podem ser administradas por via tópica, oral ou parenteral devem atender a rigorosos padrões de pureza, o que, por sua vez, pode aumentar os custos envolvidos no processo (MONTEIRO; SILVA, 2009). Nesse contexto, esta revisão objetivou demonstrar a importância dos biocatalizadores empregados na indústria farmacêutica, focando no tratamento de doenças.

2. Materiais e métodos

Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos para a realização da revisão de literatura. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo, e a ferramenta de busca textual Google acadêmico. Foram analisados artigos usando os seguintes critérios para inclusão: artigos de revisão de literatura e revisão sistemática publicados entre os anos de 2009 a 2023 nos idiomas português e inglês que apresentassem dados relevantes ao tema. Os critérios de exclusão foram: artigos com datas de publicação anterior a 2009 que abordavam assuntos que não traziam relevância ao tema escolhido. A seleção foi realizada após a leitura do título e resumo dos artigos, os que mostraram utilidade para o desenvolvimento desta revisão foram selecionados para a leitura completa.

3. Resultados e Discussões

O uso de enzimas inibidoras na indústria farmacêutica é um campo em constante desenvolvimento e desempenha um papel crucial em diversos aspectos da pesquisa médica e produção de medicamentos. As enzimas são proteínas que aceleram respostas bioquímicas, e possui papel essencial em muitos processos biológicos, incluindo o tratamento de doenças (PINTO, 2019).

As enzimas inibidoras são empregadas para bloquear a atividade de outras enzimas, o que pode ser fundamental no tratamento de doenças onde uma enzima específica está contribuindo para a progressão da patologia. Ao inibir a atividade dessa enzima, os medicamentos podem auxiliar no controle da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, salvando vidas, sendo usadas na indústria farmacêutica como agentes terapêuticos, intermediários na produção de medicamentos e adjuvantes de seus princípios ativos (XIMENES et al., 2021).

A biocatálise, que envolve o uso de enzimas para catalisar reações químicas, é um campo em crescimento na indústria farmacêutica. Essa técnica torna os processos químicos mais eficientes e econômicos, tornando-a uma área atraente para o desenvolvimento no âmbito farmacêutico. A biocatálise utiliza enzimas de síntese

química, preferencialmente na forma de enzimas isoladas, devido à facilidade de armazenamento e aplicação em diversas etapas do desenvolvimento de medicamentos (TRUPPO, 2017).

Os biocatalisadores são macromoléculas biológicas com atividade catalítica e desempenham um papel fundamental na Química Orgânica Sintética, tornando as respostas químicas mais sustentáveis e eficazes. A nomenclatura e classificação das enzimas são regulamentadas pela União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB), dividindo-se em sete categorias com base no tipo de transformação química que elas facilitam: oxidoredutases (EC 1), transferases (EC 2), hidrolases (EC 3), liases (EC 4), isomerases (EC 5), ligases (EC 6) e translocases (EC 7) (DUARTE; MILAGRE, 2023).

Em doenças genéticas raras, onde o organismo não produz uma enzima específica essencial para uma função vital, é aplicada uma terapia de reposição enzimática, envolvendo a administração de enzima ausente. Isso pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, salvar vidas (BIOECONOMIA, 2023).

Além disso, as enzimas desempenham um papel crucial no desenvolvimento de medicamentos personalizados, adaptando os tratamentos com base nas características genéticas e metabólicas individuais dos pacientes, marcando um avanço significativo na direção dos tratamentos mais precisos e eficazes (INÁCIO *et al.*, 2015).

As enzimas podem ser obtidas de várias fontes, como células vegetais, animais e algas, mas as de origem microbiana são preferidas devido à sua alta especificidade, facilidade de purificação e produção constante ao longo do ano (NASCIMENTO *et al.*, 2021). A produção de enzimas é frequentemente realizada por meio de fermentação, seja na forma de fermentação submersa (FS), que oferece controle preciso de temperatura e pH, ou fermentação em estado sólido (FES), que imita o ambiente natural dos fungos produtores de enzimas (QUEIROZ; SOUSA, 2020).

Proteases

As proteases, também conhecidas como peptidases, desempenham o papel das hidrolases, cuja função principal é catalisar a ocorrência de hidrólise das proteínas, convertendo-as em pequenos peptídeos e aminoácidos. Essas enzimas estão amplamente distribuídas na natureza, sendo praticamente encontradas em todos os seres vivos, incluindo animais, plantas e microrganismos. Elas desempenham diversas funções no organismo humano, participando de processos como a digestão e a coagulação sanguínea. É relevante destacar que as proteases estão entre os três maiores grupos de enzimas industriais, contribuindo com cerca de 60% das vendas globais de enzimas (RANI, RANA E DATT, 2012). Na indústria em geral, essas enzimas são predominantemente empregadas na formulação de detergentes. Por outro lado, na indústria cosmética, seu uso predominantemente é na formulação de detergentes. Enquanto na indústria de cosméticos, elas são empregadas quando se requer a desagregação de tecidos antigos para promover a renovação e a higiene, como ocorre em produtos como peelings, esfoliantes, sabonetes e cremes dentais.

As proteases ou peptidases são enzimas fundamentais que desempenham um papel essencial na hidrólise de ligações peptídicas. Elas são indispensáveis em uma série de processos biológicos e industriais. No contexto biológico, as proteases são imprescindíveis para a coagulação sanguínea, a digestão dos alimentos e a regulação de muitas vias metabólicas no corpo humano (NASCIMENTO *et al.*, 2021).

As proteases desempenham papéis críticos em processos de infecção por vírus, bactérias e fungos, sendo cruciais para a interação com as células hospedeiras. Essas respostas proteolíticas são altamente reguladas e envolvem mecanismos complexos, incluindo alta especificidade de substrato, manipulação proteica impulsionada por ATP (Adenosina Trifosfato), acesso restrito ao sítio ativo, ativação em cascata e modificações proteicas altamente selecionadas. Um exemplo disso é a ativação de enzimas zimogênicas por meio de proteólise limitada (MORSHER, 2021).

O papel das proteases em mecanismos patogênicos tornou-se alvo promissor para a concepção de agentes terapêuticos direcionados ao tratamento de afecções, incluindo, mas não se limitando a, AIDS, neoplasias malignas, doença de Chagas, hepatite, malária e candidíase, bem como distúrbios de etiologia inflamatória, imunológica, respiratória, cardiovascular e neurodegenerativa. (INÁCIO *et al.*, 2015).

A utilização de proteases nas indústrias farmacêuticas e de cosméticos está em constante expansão devido ao avanço das pesquisas e à identificação de novas fontes produtivas. Entre as proteases extremamente empregadas para esses fins, merecem destaque as, queratinases, colagenases, papaínas, bromelinas e elastases. (MEDEIROS, 2019)

As queratinases são enzimas que têm a capacidade de quebrar as proteínas de queratina. São agrupadas na família das serina endoproteases devido à presença de grupos funcionais de serina em seus sítios ativos, que são as regiões onde ocorre a quebra das ligações peptídicas das proteínas, sendo popularmente utilizadas na indústria de cosméticos e na ampliação da acessibilidade a medicamentos tópicos (INÁCIO *et al.*, 2015).

As colagenases são enzimas que têm a capacidade de quebrar a estrutura de tripla hélice do colágeno, tanto em sua forma nativa quanto desnaturada, são utilizadas para tratamentos de escaras, queimaduras e úlceras (MONTEIRO; SILVA, 2009).

4. Considerações finais

O uso de enzimas na indústria farmacêutica desempenha um papel fundamental em diversos aspectos, desde a produção de medicamentos até o tratamento de doenças. Elas oferecem vantagens significativas, como eficiência, sustentabilidade e precisão no tratamento de doenças, especialmente em tratamentos de terapia enzimática. Além disso, as proteases, um tipo específico de enzima, desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica, tanto na produção de medicamentos quanto no tratamento de infecções, tornando-se alvos promissores para o desenvolvimento de terapias direcionadas. Portanto, o uso de enzimas na indústria farmacêutica representa um campo em constante evolução e inovação. Essas biomoléculas têm um tremendo potencial para revolucionar a maneira como tratamos doenças e desenvolvemos medicamentos. Suas aplicações vão desde a produção eficiente de medicamentos até a terapia enzimática direcionada para doenças

genéticas raras. Além disso, as proteases, com sua capacidade de quebras de ligações peptídicas, estão na vanguarda da pesquisa médica, sendo estudadas para o tratamento de diversas condições, incluindo doenças infecciosas, inflamatórias e degenerativas. No entanto, é importante reconhecer que a pesquisa e o desenvolvimento de terapias baseadas em enzimas não estão isentos de desafios. A necessidade de melhorar a potência, a seletividade, a estabilidade e a regulamentação das enzimas, bem como os custos associados à produção e purificação, são obstáculos a serem superados.

Em suma, as enzimas são componentes essenciais da indústria farmacêutica, contribuindo para o tratamento de doenças, a produção de medicamentos mais eficazes e a pesquisa médica inovadora. Seu potencial ainda está sendo explorado e continuará a desempenhar um papel fundamental na melhoria da saúde humana e na busca por terapias mais eficazes no futuro.

5. Referências

BIOECONOMIA. Enzima e o futuro promissor no setor farmacêutico. 2021.

DUARTE, C.; MILAGRE, F. Biocatálise: a escolha por uma estratégia mais sustentável. Universidade Estadual Paulista, 2023.

INÁCIO, F. D. *et al*, Proteases of Wood Rot Fungi with Emphasis on the Genus *Pleurotus*, *BioMed Research International*. 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/290161/>. Acesso em 06 de out. 2023

MEDEIROS, N. M. Produção de proteases usando *Penicillium sp.* em resíduos agroindustriais. 2019.

MONTEIRO, V. N.; SILVA N. Aplicações industriais da biotecnologia enzimática. Anápolis, 2009.

MORSHERED, M. N. *et al*. An overview on biocatalysts immobilization on textiles: preparation, progress and application in wastewater treatment. *Chemosphere*, v. 279, p. 13081, 2021

NASCIMENTO, M. C. *et al.*; Proteases e suas aplicações biotecnológicas nas indústrias alimentícias: inovação, gestão e sustentabilidade na agroindústria. 2021. Disponível em: <https://ciagro.institutoidv.org/ciagro2021/uploads/313.pdf>. Acesso em: 06 de out. de 2023.

PINTO, G. B. Perfil tecnológico das lipases na indústria farmacêutica. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

QUEIROZ, C.; SOUSA, A. C. B. Produção de enzimas hidrolíticas por fungos filamentosos em diferentes substratos sólidos. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 7, p. 51849-51860, 2020.

QUEISSADA, D. D.; SILVA, J. A. Imobilização enzimática em suportes orgânicos. Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2020.

RANI, K., RANA R., & DATT, S. 2012. Review on latest overview of proteases. International Journal of Current Life Sciences - Vol.2, Issue, 1, pp. 12– 18.

SOUZA, R. L. Sistemas aquosos bifásicos formados por constituintes não convencionais para a purificação de enzimas lipolíticas. 2014. Tese de doutorado em Engenharia de Processos – Universidade Tiradentes. Aracaju/SE, 2014.

TRUPPO, M. D. Biocatalysis in the Pharmaceutical Industry: The Need for Speed. ACS Med. Chem. Lett. P. 476-480, 2017.

XIMENES, I. A. T. *et al.* Magnetic particles for enzyme immobilization: A versatile support for ligand screening Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021.