REPOSICIONAMENTO DE DROGAS COMO NOVA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

Sara de Lima Marion [1]

Amanda Mainardi [2]

Vitória Segabinazzi Foletto [3]

Augusto Mota [4]

Rosmari Hörner [5]

Marissa Bolson Serafin [6]

Resumo:

RESUMO O reposicionamento de drogas é uma alternativa para a rápida identificação de novas atividades para medicamentos já conhecidos, pois é relativamente mais barato e representa menor risco para os pacientes, devido estes já serem aprovados clinicamente, tornando-se uma questão de crescente interesse tanto para a academia quanto para a indústria farmacêutica. Outro fato encorajador é que combinações entre fármacos reposicionados podem apresentar sinergia, superando o problema da fraca atividade de drogas individuais contra bactérias multirresistentes. Desta forma, este estudo avaliou o reaproveitamento de medicamentos não antibióticos para o tratamento antibacteriano através da busca nos bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme envolvendo os termos: "repositioning", "repurposing", "redirecting", "reprofiling" e "rediscovery". Foram avaliados 17 estudos, neles estão descritas vantagens como presença de dados farmacológicos, biodisponibilidade e toxicologia dos fármacos, bem como menor gasto em seu desenvolvimento, taxas de sucesso que chegam a 30%, recente aprovação pelo FDA e ainda a presença de efeitos sinérgicos entre si ou em associação com outros antimicrobianos. Foram descritas nove classes farmacológicas, estando presentes 19 fármacos não-antibióticos que apresentam atividade antibacteriana frente a diversas cepas, tanto Gram-Positivas quanto Gram-Negativas. Assim, através deste estudo podemos inferir que o reposicionamento de drogas não-antibioticas assim como a associação desta com medicamentos antiobióticos representam uma alternativa promissora para o tratamento de infecções bacterianas.

Palavras-chave: Redirecionamento, não-antibióticos, doenças infecciosas, antibacterianos

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

REPOSICIONAMENTO DE DROGAS COMO NOVA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

[1] Aluno de graduação. saradelimamarion03@gmail.com. Autor principal

[2] Aluna de graduação. maainardiamanda@gmail.com. Co-autor

[3] Aluna de graduação. vitoria_sfoletto@yahoo.com.br. Co-autor

[4] Aluno de graduação. augustodiasdamota@gmail.com. Co-autor

[5] Docente. rosmari.ufsm@gmail.com. Orientador

[6] Aluna de pós graduação. marissabolson@gmail.com. Co-orientador

REPOSICIONAMENTO DE DROGAS COMO NOVA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas ocorreu uma diminuição significativa de antibióticos aprovados para uso, e simultaneamente, um aumento crescente de bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos (MDR). Assim, essas tornaram-se um problema de saúde pública global, lançando o desafio de desenvolvimento de novos antibióticos nas esferas governamental, acadêmica e indústria privada de fármacos. Nessa perspectiva, o reposicionamento de fármacos surge como uma abordagem alternativa para a identificação rápida de drogas para o tratamento das doenças infecciosas. Este é o processo de busca de novos usos para as drogas já aprovadas clinicamente, sendo os termos "reposicionamento de drogas" e "reaproveitamento de drogas" descritos pela primeira vez por Ashburn e Thor (2004). Dessa forma o objetivo desse estudo foi avaliar os estudos que abrangem o reposicionamento de drogas não-antibióticas frente a bactérias, abordando as principais vantagens desse processo.

2 METODOLOGIA

Conduziu-se uma busca nos bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme envolvendo os termos: "*repositioning", "repurposing", "redirecting", "reprofiling"* e *"rediscovery*". Como critérios de inclusão foram considerados os estudos que contemplassem o reposicionamento de drogas não-antibióticas frente a bactérias.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Foram avaliados 17 estudos que abrangeram o reposicionamento de drogas não-antibióticas com efeito antibióticos, os quais apresentaram como principais vantagens a disponibilidade de dados farmacológicos, de biodisponibilidade e toxicologia, bem como menor gasto em seu desenvolvimento, taxas de sucesso que chegam a 30%, recente aprovação pelo FDA e ainda a presença de efeitos sinérgicos entre si ou em associação com outros antimicrobianos. Foram descritas nove classes farmacológicas, entre essas, estiveram presentes 19 fármacos não-antibióticos que apresentam atividade antibacteriana frente a diversas cepas, tanto Gram-Positivas quanto Gram-Negativas.

Tabela 1 - Estudos do reposicionamento de drogas não-antibióticas com efeito antibiótico.

Fármaco	Indicação original	Nova indicação	Referência
AAS	AINE	MRSA	Chan *et al*, 2017
Amitriptilina	Antidepressivo	*Staphylococcus spp.* *Enterococcus faecalis* *Micrococcus luteus* *Bacillus spp.* *Shigella spp.* *Salmonella spp.* *Vibrio parahaemolyticus* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas spp.* *Proteus spp.*	Mandal *et al*., 2010 Muthukumar e Janakiraman, 2014

		Citrobacter spp. *Providencia spp.* *Enterobacter cloacae* *Hafnia spp.* *Lactobacillus sporogenes* *Micrococcus flavus* *Vibrio cholerae*	
Auranofina	Artrite reumatoide	MRSA	Harbut *et al*., 2015
Clorpromazina	Antipsicótico	*Corynebacterium urealyticum* *Klebsiella pneumoniae* *Citrobacter freundii* *Morganella morganii* *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Campylobacter jejuni* *S. aureus, S. epidermidis* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococc uspyogenes* *Streptococcus agalactiae* *Enterococcus faecalis* *Clostridium perfringens* *Clostridium difficile* *Bacreroides fragilis* *Prevotella spp.* *Brucella spp., E. coli*	Munoz-Bellido, Munoz-Criado, García-Rodríguez, 1996, Munoz-Bellido, Munoz-Criado, García-Rodríguez, 2000
Clofazima	Tuberculose	*Mycobacterium leprae*	Naylorand, Schonfeld, 2014
Clomipramina	Antidepressivo	*Serratia marcescens* *Morganella morganii* *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae* *Campylobacter jejuni* *Staphylococcus aureus* *S. epidermidis* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae* *Enterococcus faecalis* *Clostridium perfringens* *Clostridium difficile* *Bacteroides fragilis* *Prevotella spp.* *Brucella spp.*	Munoz-Bellido, Munoz-Criado, García-Rodríguez, 2000
Dissulfiram	Alcoolismo	MRSA *Pseudomonas aeruginosa*	Phillips *et al*,1991, Velasco-García *et al*.,2006
Ebselen	Neuroprotetor	MRSA, VRSA *Streptococcus spp.* *Enterococcus spp.*	Thangamani, Younis e Seleem 2015

Escitalopram	Antidepressivo	*Proteus mirabilis* *Enterobacter cloacae* *K. pneumoniae, S. aureus* *Pseudomonas aeruginosa*	Akilandeswari, Ruckmani,Ranjith, 2013
Fluoxetina	Antidepressivo	*C. urealyticum* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhales* *Campylobacter jejuni*	Munoz-Bellido, Munoz-Criado, García-Rodríguez, 1996, 2000
Ibuprofeno	AINE	MRSA	Chan *et al*, 2017
Iproniazida	Antidepressivo	*Mycobacterium tuberculosis*	López-Muñoz, Alamo, 2009
Loperamida	Diarreia	*Salmonella enterica*	Ejim *et al*., 2011
Sertralina	Antidepressivo	*C. urealyticum* *Klebsiella pneumoniae* *Enterococcus cloacae* *Citrobacter freundii* *Serratia marcescens* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Morganella morganii* *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Campylobacter jejuni* *Staphylococcus aureus* *S. epidermidis, E. coli* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae* *Enterococcus faecalis* *Clostridium perfringens* *Clostridium difficile* *Bacteroides fragilis* *Prevotella spp.* *Brucella spp* *Staphylococcus spp.* *Micrococcus luteus* *Bacillus subtilis* *Shigella spp.* *Salmonella spp.* *Vibrio cholerae* *Vibrio parahaemolyticus* *Pseudomonas aeruginosa* *Providencia spp.* *Lactobacillus sporogenes*	Munoz-Bellido, Munoz-Criado, García-Rodríguez, 1996, 2000 Samanta *et al*., 2012
Paroxetina	Antidepressivo	*C. urealyticum* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhales* *Campylobacter jejuni*	Munoz-Bellido, Munoz-Criado, García-Rodríguez, 1996, 2000
Risperidona	Antipsicótico	*C. urealyticum*	Munoz-Bellido, Munoz

			Criado, García Rodríguez, 1996, 2000
Sinvastatina e Atorvastatina	Doenças cardiovascula-res	*S. epidermidis*, *S. aureus* *Salmonella, ScoN*, MRSA *P. aeruginosa, M. luteus* *Klebsiella pneumoniae* *Enterococcus faecalis* *Enterobacter hormaechei* *Bacillus cereus, E. coli* *Staphylococcus spp*	Rampelotto *et al*., 2018 Graziano *et al*., 2015
Talidomida	Antiemético	*Mycobacterium leprae*	Paravar e Lee, 2008

MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina; SCoN, *Staphylococcus coagulase negativa;* AAS, ácido acetilsalicílico; AINE, anti-inflamatório não esteroidal.
Fonte: Elaborada pelos autores, 2018.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos estudos, percebeu-se que o reposicionamento de medicamentos não-antibióticos, apresenta-se como uma alternativa promissora no tratamento de infecções bacterianas.

REFERÊNCIAS

Akilandeswari K, Ruckmani K, Ranjith MV. Efficacy of Antibacterial Activity of Antibiotics Ciprofloxacin and Gentamycin Improved with Anti Depressant Drug, Escitalopram. **Int J Pharm Sci Rev Res,** v. 21, p. 71-74, 2013.

Chan EWL, Yee ZY, Raja I, Yap JKY. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J Glob Antimicrob Resist**, v.10, p. 70-74, 2017.

Ejim L, Afarha M, Falconer SB, Wildenhain J,Brian K Coombes BK, Mike Tyers M.Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. **Nat Chem Biol,** v. 7, p. 348-350, 2011.

Graziano TS, Cuzzullin MC, Franco GC, Schwartz-Filho HO, de Andrade ED, Groppo FC, *et al*. Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm. **Plos One,** v. 10, v. 5, p. e0128098, 2015.

Harbut MB, Vilchèze C, Luo X , Hensler ME, Guo H, Yang B, *et al*. Auranofin exerts broad-spectrum bactericidal activities by targeting thiol-redox homeostasis **PNAS**, v. 112, p. 4453–4458, 2015.

López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. **Curr Pharm,** p.1563–1586, 2009.

Mandal A, Chandrima Sinha C, Jena AK, Ghosh S, Samanta A. An investigation on in vitro and in vivo antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochloride. **Braz J Microbiol,** v. 41, p. 635-642, 2010.

Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, García-Rodríguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs Selective serotonin reuptake inhibitors. **Int J Antimicrob Agents,** v. 14, p. 177–180, 2000.

Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, García-Rodríguez JA. *In-vitro* activity of psychiatric drugs against *Corynebacterium urealyticum (Corynebacterium* group D2). **J Antimicrob Chemother**, v. 37, p. 1005-1009, 1996.

Muthukumar V, Janakiraman K. Evaluation of Antibacterial Activity of Amitriptyline Hydrochloride. **International Journal of ChemTech Research**, v. 6, p. 4878-4883, 2014.

Naylor S, Schonfeld JM. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue. **Drug Discovery World Winter**, p. 49-62, 2014.

Paravar T, Lee DJ. Thalidomide: Mechanisms of Action. **Int Rev of Immunol,** v. 27, p.111–135, 2008.

Phillips M, Malloy G, Nedunchezian D, Lukrec A, Howard RG. Disulfiram Inhibits the *in vitro* Growth of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Agents Chemother,** v. 35, p. 785-787, 1991.

Rampelotto RF, Lorenzoni VV, Silva DC,Moraes GA, Serafin MB, Tizotti MK, *et al.* Coelho SS, Zambiazzi P, Horner M, Horner R. Synergistic antibacterial effect of statins with the complex {[1-(4-bromophenyl)-3-phenyltriazene N3-oxide-κ2 N1, O4](dimethylbenzylamine-κ2 C1, N4)palladium(II)}. **Braz J Pharm Sci,** v. 52, n. 2, p. e17369, 2018.

Samanta A, Chattopadhyay D, Sinha C, Jana AD, Ghosh S, Banerjee AMA. Evaluation of *In Vivo* and *in vitro* Antimicrobial Activities of a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline Hydrochloride. **Anti-Infective Agents**, v.10, p. 000-000, 2012.

Thangamani S, Younis W, Seleem MN. Repurposing Clinical Molecule Ebselen to Combat Drug Resistant Pathogens. **Plos One,** v. 7, p. e0133877, 2015.

Thangamani S, Younis W, Seleem MN. Repurposing ebselen for treatment of multidrug-resistant staphylococcal infections. **Scientific Reports,** v. 5, p. 11596, 2015.

Velasco-García RV, Zaldívar-Machorro VJ, Carlos Mújica-Jiménez CM, González-Segura L, Muñoz-Clares RA. Disulfiram irreversibly aggregates betaine aldehyde dehydrogenase - A potential target for antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa.* **Biochem Biophys Res Commun,** v. 341, p. 408–415, 2006.