

16. Reposicionamento de fármacos

François Noël, Julho 2020

Apesar de ter sido muito discutido nestes tempos de COVID-19, o reposicionamento de fármacos é um assunto relativamente novo já que o primeiro artigo abordando este conceito foi publicado em 2004, por Ashburn e Thor, e que o número de artigos sobre o tema só aumentou após 2010 (Langedijk e cols., 2015).

Como não existe definição legal nem definição consensual na literatura acadêmica para o termo “Reposicionamento de fármaco”, poderíamos adotar a definição proposta pela IUPAC (Buckle e cols., 2013): “***Estratégia que busca descobrir novas aplicações para um fármaco existente, que não foram previamente referenciadas e que atualmente não são prescritas ou investigadas***”. Nota-se que a IUPAC considera que os termos “*drug repurposing, drug repositioning, drug reprofiling*” são sinônimos já que todos parecem ser usados de forma intercambiável. Os fármacos candidatos potenciais ao reposicionamento podem ser divididos em três categorias (Cha e cols., 2018):

1. Fármacos aprovados que não são mais protegidos por patentes;
2. Fármacos que passaram por algum estágio de desenvolvimento clínico, mas atualmente não estão no mercado;
3. Fármacos patenteados, aprovados ou em estágio avançado de desenvolvimento clínico.

O reposicionamento de fármacos é muito atrativo, pois diminui os altos custos e riscos relacionados ao tempo e dinheiro gastos no processo tradicional de [descoberta e desenvolvimento de fármacos](#). Avalia-se que esta estratégia permite reduzir consideravelmente a taxa de falhas associada a questões de segurança ou toxicidade (estimada em 45%), além de propiciar uma economia de até 5 a 7 anos no tempo médio de desenvolvimento de medicamentos (Ashburn e Thor, 2004). Em termos financeiros, os custos para reposicionamento de fármaco foram estimados em US \$ 300 milhões em média, em comparação com cerca de US \$ 2-3 bilhões para uma nova entidade química (Nosengo, 2016).

Muitos exemplos de sucesso ilustram o correto fundamento desta estratégia de reposicionamento (Pushpakom e cols., 2019). Em alguns casos, o reposicionamento se deu pela obtenção de resultados inesperados, como no caso do sildenafil (VIAGRA®) para disfunção erétil, já que se baseou em experiência clínica retrospectiva durante os ensaios clínicos para tratamento da angina; e da talidomida cujo redirecionamento para eritema nodoso hanseniano e mieloma múltiplo foi totalmente fruto do acaso (Pushpakom e cols., 2019). Em outros casos, o reposicionamento foi fruto de esforços de pesquisa focados no mecanismo de ação molecular do fármaco ou no *screening* de quimiotecas, como foi o caso da Zidovudina (AZT), primeiro fármaco aprovado para tratamento da AIDS e cuja indicação original era o câncer (Cha e cols., 2018; Pushpakom e cols., 2019). De fato, várias empresas adotaram uma estratégia de busca sistemática, de alto rendimento e racional, de novos usos terapêuticos para fármacos

comercializados ou ainda em desenvolvimento. Em certos casos, o reposicionamento de fármacos se torna uma estratégia para recuperar candidatos a fármacos que falharam para as doenças inicialmente propostas como alvos.

Nota-se que existem alguns incentivos para estimular as empresas farmacêuticas a investir em programas de reposicionamento de fármacos já com patente vencida, como exclusividade de mercado (sendo de 3 anos nos EUA e 10 anos na Europa, desde que haja geração de nova propriedade intelectual) ou protocolo de registro acelerado (Cha e cols., 2018). Porém, na prática, existem dificuldades associadas à obtenção de patente para uma nova indicação, pois esta já é frequentemente descrita na literatura acadêmica ou na prática clínica através de uso *off label* (Pushpakom e cols., 2019).

Para terminar, mencionamos duas áreas nas quais o reposicionamento de fármacos pode ter papel particularmente relevante:

1. Projetos acadêmicos e governamentais: o reposicionamento de fármacos pode aumentar a capacidade de entidades não industriais, como universidades e governos, para trazer opções de tratamento, novas e acessíveis, o que pode ser particularmente relevante para doenças raras e negligenciadas com pouco apelo para as grandes empresas farmacêuticas (O'Connor e Roth, 2005).
2. Pandemias: No caso de pandemias como a COVID-19, onde há urgência na descoberta de fármacos ativos, o reposicionamento de fármacos é a primeira opção devido ao encurtamento das etapas e, portanto do tempo necessário para registro de medicamento, o que justifique a corrida que observamos na busca atual de reposicionamento de vários fármacos (Rameshrad e cols., 2020).

Referências

Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3:673-683, 2004. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>

Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, Kumar D, Ross J, Koytiger G, Kusko R, Zeskind B, Risso S, Kagan E, Papapetropoulos S, Grossman I, Laifenfeld D. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br. J. Pharmacol.* 175:168–180, 2018. <https://doi.org/10.1111/bph.13798>

Buckle DR, Erhardt PW, Ganellin CR, Kobayashi T, Perun TJ, Proudfoot J, Senn-Bilfinger J. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* 85(8):1725–1758, 2013. <http://dx.doi.org/10.1351/PAC-REC-12-11-23>

Langedijk J, Mantel-Teeuwisse AK, Slijkerman DS, Schutjens MH. Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discov. Today* 20(8):1027-1034, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.001>

Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature* 534:314–316, 2016. <https://doi.org/10.1038/534314a>

O'Connor KA, Roth BL. Finding new tricks for old drugs: An efficient route for public-sector drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4:1005-1014, 2005. <https://doi.org/10.1038/nrd1900>

Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, Doig A, Guilliams T, Latimer J, McNamee C, Norris A, Sanseau P, Cavalla D Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* 18(1):41-58, 2019. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>

Rameshrad M, Ghafouri M, Mohammadpour AH, Nayeri MJD, Hosseinzadeh H. A comprehensive review on drug repositioning against coronavirus disease 2019 (COVID19). *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 393:1137–1152, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01901-6>