

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE ESPOROTRICOSE

GIULIA BATISTA DE FREITAS¹; ALESSANDRA DA SILVA OFREDI DE ALMEIDA²; LARA COSTA GRUMANN MICHEL³; JULIANA TASENDE FERRANDO⁴; ANGELITA REIS GOMES⁵; RENATA OSÓRIO DE FARIA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – giuliafreitas126.mm@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – alessandra.ofredi.com@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – laracmichel@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – tasendejul@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – angelitagomes@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – renataosoriovet@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose subcutânea, causada pelo fungo dimórfico do gênero *Sporothrix*. Esta doença apresenta relevância significativa devido à sua natureza zoonótica, a principal espécie afetada e transmissor é o gato: gato-animais; gato-humanos (RODRIGUES et al., 2014), e ocorre, frequentemente, por meio de ferimentos ou arranhões de gatos doentes (BORBA-SANTOS et al., 2021).

Sporothrix brasiliensis é a principal espécie do gênero *Sporothrix* associada à esporotricose zoonótica, especialmente no Brasil, onde a doença é atualmente uma epidemia. Essa espécie fúngica altamente patogênica ganhou destaque devido à sua virulência e capacidade de causar formas mais graves da esporotricose, incluindo infecções sistêmicas (RODRIGUES et al., 2014; PIRES, 2017).

A droga de eleição para tratamento da esporotricose tanto em humanos como em felinos são antifúngicos, principalmente o itraconazol. Além deste, outros medicamentos como o posaconazol, fluconazol e o iodeto de potássio também podem ser associados (PIRES, 2017). A escolha do medicamento e a duração do tratamento dependem da gravidade da infecção e da resposta do paciente, podendo durar por várias semanas a meses. Atualmente, os tratamentos disponíveis são longos e restritos a poucas opções, tornando-se oneroso quanto à duração do tratamento (LLORET et al., 2013).

A resistência aos antifúngicos devido ao uso incorreto é uma preocupação crescente na gestão de doenças fúngicas, como a esporotricose. O uso inadequado de medicamentos antifúngicos pode levar à sobrevivência de cepas do fungo mais resistentes aos tratamentos, tornando as infecções mais difíceis de controlar (BORBA-SANTOS et al., 2017).

Segundo Borba-Santos et al. (2017), o reposicionamento de fármacos surge como uma estratégia inteligente para enfrentar o problema da resistência fúngica. Em vez de criar novos antifúngicos, essa abordagem busca identificar medicamentos já existentes com propriedades que podem ser eficazes contra os fungos (SILVA, 2015). O benefício imediato é a economia de tempo e recursos, pois os medicamentos em questão já passaram por rigorosos ensaios clínicos em relação à segurança e farmacologia em outras indicações (TALEVI, 2019). Desta forma, o objetivo do presente trabalho é realizar uma breve revisão de literatura e descrever alguns dos trabalhos utilizando reposicionamento de fármacos na esporotricose.

2. METODOLOGIA

A estrutura metodológica adotada neste estudo consiste em uma breve revisão da literatura científica, em estrita conformidade com os princípios do delineamento de estudo descritivo. A condução desta investigação bibliográfica se deu através de uma busca por artigos integralmente publicados, recorrendo à plataforma de referência PubMed e ao aplicativo Researcher. Como estratégia de investigação, foram selecionadas palavras-chave em inglês “Sporothrix”; “sporotrichosis”, “drug repurposing”. No que tange aos parâmetros de inclusão estipulados, estabeleceu-se uma restrição temporal de duas décadas, para a seleção de artigos. Foram excluídos da análise estudos cuja disponibilidade integral não pôde ser assegurada

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca por novos tratamentos farmacológicos é uma constante na medicina, visando melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais indesejados (SILVA, 2015). Uma estratégia emergente e promissora nesse contexto é o reposicionamento de fármacos, que envolve a reutilização de medicamentos existentes para novas indicações terapêuticas (LIPINSKI, 2011; TALEVI, 2019). Este método oferece a oportunidade de acelerar o desenvolvimento de terapias, reduzir custos e minimizar riscos em comparação com a criação de novos compostos (ASHBURN & THOR, 2004).

Um estudo relevante conduzido por Pushpakom et al. (2019), analisou um grande conjunto de dados para identificar medicamentos candidatos a serem reposicionados, com base em sua interação com proteínas-alvo e perfis de segurança. Além disso, revisões abrangentes, como a de Ashburn e Thor (2004), fornecem uma visão geral das estratégias e abordagens utilizadas no reposicionamento de fármacos, destacando sua importância na inovação terapêutica.

Estudos recentes têm demonstrado que alguns medicamentos, originalmente desenvolvidos para tratar outras patologias, estão se mostrando eficientes quanto ao tratamento de esporotricose. O trabalho realizado por Borba-Santos et al. (2017), utilizando compostos inibidores de calcineurina, como o fármaco Tacrolimo, comprovou o aumento da eficácia do itraconazol e do fluconazol contra o *Sporothrix spp.* Nos fungos, essa molécula desempenha um papel crucial na modulação de processos fisiológicos de significativa relevância, abrangendo desde a regulação do ciclo celular até a manutenção da homeostase de cátions, a influência na morfologia e o aprimoramento da virulência. A demonstração da funcionalidade da calcineurina revelou que os fungos podem tornar-se menos suscetíveis ao estresse provocado pelo tratamento com medicamentos, corroborando com a estratégia promissora para combater fungos de relevância clínica com a utilização da calcineurina (BORBA-SANTOS et al., 2017).

Outra medicação importante na área de reposição de fármacos na micologia é a buparvaquona, um agente antiprotozoário hidroxinaftoquinona comercializado como Butalex. Similarmente ao estudo anterior, a pesquisadora Borba-Santos et al. (2021), conseguiu comprovar a eficácia da substância, uma vez que esta inibiu o crescimento fúngico in vitro. De acordo com o estudo descritivo, após a exposição a uma concentração subinibitória de buparvaquona, as leveduras

apresentaram comprometimento na função mitocondrial, aumento na formação de espécies reativas de oxigênio, acumulação de lipídios neutros e danos às membranas plasmáticas. Em virtude do apresentado, em conjunto com os resultados obtidos no estudo, foi possível revelar que a buparvaquona demonstrou uma notável atividade antifúngica tanto in vitro quanto in vivo contra o *S. brasiliensis*, sugerindo a viabilidade de utilizar esse medicamento como uma alternativa promissora no tratamento da esporotricose (BORBA-SANTOS et al., 2021).

4. CONCLUSÕES

Em síntese, embora haja uma escassez de trabalhos publicados na área, os esforços dedicados ao desenvolvimento de pesquisas para o reposicionamento de fármacos no tratamento da esporotricose têm revelado eficiência promissora. Os resultados obtidos até o momento apontam para a viabilidade dessa abordagem inovadora, que se beneficia da vasta gama de medicamentos já existentes e aprovados para outras indicações. Assim, o reposicionamento de fármacos emerge como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias mais acessíveis e eficazes no combate à esporotricose.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHUBURN, T., THOR, K. Reposicionamento de medicamentos: identificando e desenvolvendo novos usos para medicamentos existentes. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, p. 673–683, 2004.

BARROS, M. B. L. et al. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 27, n. 6, p. 455-460, 2010.

BORBA-SANTOS, L. P. et al. In Vitro and In Vivo Antifungal Activity of Buparvaquone against *Sporothrix brasiliensis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Rio de Janeiro, v. 65, n. 9, e00699-21, 2021.

BORBA-SANTOS, L. P. et al. Tacrolimus Increases the Effectiveness of Itraconazole and Fluconazole against *Sporothrix* spp. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, article 1759, 2017

LIPINSKI, C. A. Drug repurposing Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. **Elsevier Science**, v. 8, n. 3-4, p. 57-59, dez. 2011.

LLORET, A. et al. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Thousand Oaks, v. 15, n. 7, p. 619-623, 2013.

NAKAU, C. C. T. et al. Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. **Brazilian Journal of Microbiology**, n. 52, p. 163–171, 2021.

PIRES, C. Revisão de literatura: esporotricose felina. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 15, n. 1, p. 16-23, 15 maio 2017.

PUSHPAKOM, S., IORIO, F., EYERS, P. et al. Reaproveitamento de medicamentos: progresso, desafios e recomendações. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, p. 41–58, 2019.

RODRIGUES, A. M. et al. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. **Emerging Microbes and Infection**, Shanghai, v. 3, n. e32, 2014.

SILVA, G. C. **Estratégias em Reposicionamento de Fármacos**. Dissertação (Graduação em Farmacologia) - Curso de Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

TALEVI, A.; BELLERA, C. L. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 15, n. 4, p. 397-401, 2019.