



REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA PROMISSORA NO TRATAMENTO DE MICOSES, COM ÊNFASE EM *Sporothrix spp.*

JULIANA TASENDE FERRANDO¹; GABRIELA LADEIRA SANZO²; GIULIA FREITAS³; ISADORA DUARTE PEREIRA⁴; ANGELITA DOS REIS GOMES⁵; RENATA OSÓRIO DE FARIA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – tasendejul@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – sanzogabi@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – giuliafreitas126.mm@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – isadoraapd@outlook.com

⁵Universidade Federal de Pelotas - angelitagomes@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – renataosoriovet@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O reposicionamento de fármacos, também conhecido como reperfilamento de fármacos, é uma técnica amplamente utilizada que tem como objetivo desvendar novos usos para moléculas farmacêuticas já conhecidas, oferecendo várias vantagens, devido a farmacocinética e toxicidade desses fármacos estar estabelecida, além da drástica diminuição dos custos, incluindo economia de tempo e recursos em comparação com o desenvolvimento de novos compostos farmacêuticos a partir do zero (SWEITI et al. 2017). Esta abordagem tem ganhado atenção em diversos campos, onde estudos indicam o uso do reposicionamento de medicamentos para identificar rapidamente terapêuticas eficazes e novas alternativas para doenças infecciosas, oncologia e dermatologia (JAIN et al., 2021; SWEITI et al. 2017; ZHENG et al. 2017; ZHOU et al. 2020), se tornando uma alternativa interessante principalmente para o tratamento de doenças negligenciadas (CHONG, C.R. et al. 2007; RUDRAPAL et al. 2022).

A resistência aos antifúngicos é uma preocupação constante principalmente em micoses emergentes de importância em saúde pública. Nos últimos anos, tem havido uma escassez significativa de novos medicamentos antifúngicos no mercado. Isso deve em parte à complexidade da pesquisa e ao menor investimento da indústria farmacêutica em comparação com outros campos terapêuticos. Neste contexto das micoses, especificamente infecções por *Sporothrix spp.*, essa estratégia oferece oportunidades potenciais para o desenvolvimento de novas opções de tratamento (RODRIGUES et al., 2022; ZHENG et al., 2017; SCOPEL, 2023), sendo o objetivo do presente trabalho realizar uma revisão de literatura em busca de fármacos reposicionáveis como alternativa de tratamento da esporotricose humana e animal.

2. METODOLOGIA

A metodologia empregada nesta pesquisa segue um delineamento de estudo descritivo, realizamos uma breve revisão da literatura científica relevante para o tema em questão, utilizamos as plataformas de referência PubMed e Researcher para realizar uma busca manual de artigos, utilizando palavras chave relevantes, para o nosso trabalho. 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 e, adicionalmente, aqueles cujos resultados careciam de fundamentação teórica e aplicação prática substanciais, inviabilizando sua inclusão nesta investigação. Essa abordagem nos permitiu uma seleção cuidadosa dos materiais de pesquisa, garantindo que os artigos escolhidos fossem altamente relevantes para o nosso estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O reposicionamento de medicamentos apresenta diversas vantagens, em primeiro lugar, medicamentos reposicionados, geralmente possuem perfis de segurança e farmacocinética bem conhecidos, o que pode contribuir para ciclos de desenvolvimento mais curtos e menores custos. Além disso, essa estratégia permite a exploração de novos usos terapêuticos sem a necessidade de testes pré-clínicos e clínicos extensos, acelerando potencialmente a disponibilidade de novas opções de tratamento para micoses. No entanto, é importante considerar fatores como tolerabilidade do medicamento, especificidade do local e relevância para garantir o sucesso dos esforços de reposicionamento de medicamentos no contexto de micoses (RUDRAPAL et al., 2022). Muitos medicamentos antifúngicos atuam inibindo enzimas específicas ou processos metabólicos de fungos, portanto, é importante identificar alvos fúngicos que podem ser afetados pelos medicamentos reposicionados. Segundo a pesquisa realizada, o reposicionamento de fármacos é uma prática comum, porém, incipiente em relação ao *Sporothrix sp.* e fungos em geral nas plataformas de busca consultadas.

Segundo ETCHECOPAZ e colaboradores (2019), o teste de microdiluição em caldo apontou a Terbinafina, um antifúngico comumente utilizado para o tratamento de dermatofitoses, como o fármaco mais eficaz contra isolados de *Sporothrix spp.*, seguido de Posaconazole, Itraconazole e Voriconazole. Um estudo de Viana et al. (2017) também relatou o sucesso no tratamento da esporotricose canina utilizando terbinafina.

A Nikkomicina Z, se mostrou promissora na inibição do crescimento de três cepas do Complexo *Sporothrix* (*S. globosa*, *S. schenckii* e *S. brasiliensis*) em comparação ao itraconazol, além de ter algum grau de sinergismo quando associado a essa droga de escolha. (POESTER V.R; MUNHOZ L.S, et al, 2020).

Drogas anti-leishmaniose têm sido alvo de estudo recentemente, tendo em consideração as similaridades entre os sinais clínicos, desafios no diagnóstico e tratamento de ambas doenças. O uso de moléculas como Pentamidine e Meglumine antimoniato também foram testadas em associação com antifúngicos convencionais e isoladamente, mostrando resultados promissores. (BRILHANTE et al, 2018).

Segundo STENKIEWICZ-WITESKA (2023), a associação de compostos naturais como própolis, beauvericina, milbemicina e turbimicina podem exercer ação potencializadora dos azóis mais usados em infecções fúngicas e assim, diminuir a resistência de diferentes fungos às moléculas conhecidas. Além disso, o autor salienta que o reposicionamento de fármacos sintéticos é uma alternativa interessante para descoberta de possíveis potencializadores no tratamento de micoses, tais como sulfonamidas, lopinavir, atazanavir e aprepitanto. Assim, o mesmo explica os benefícios de trabalhar com moléculas de toxicidade já conhecida e os efeitos sinérgicos dos mesmos junto aos tratamentos convencionais.

O uso de compostos inibidores de calcineurina, como o fármaco Tacrolimo, associados ao itraconazol e fluconazol aumentou a eficácia desses fármacos contra o *Sporothrix spp.* (BORBA-SANTOS et al., 2017). O antiprotozoário hidroxinaftoquinona, e a buparvaquone, similarmente ao estudo anterior, inibiram o crescimento in vitro de *Sporothrix spp.*, sendo que a buparvaquone apresentou 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. CONCLUSÃO

O reposicionamento de medicamentos surge como uma estratégia promissora para o tratamento de micoses. Esses resultados nos mostram que existe um campo alentador no estudo do reposicionamento de fármacos, se fazendo possível a descoberta de tratamentos alternativos para casos refratários de esporotricose humana e animal, podendo ser utilizados associados ao antifúngico de eleição, ou até mesmo como monoterapia. No entanto, mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para explorar completamente a eficácia e segurança de medicamentos reposicionados no tratamento de micoses, incluindo infecções por *Sporothrix spp.*

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

BRILHANTE, R.SN.; PEREIRA, V.S.; OLIVEIRA, J.S.; LOPES, R. GP.; RODRIGUES, A.M.; CAMARGO.; Z.P et al.; **Pentamidine inhibits the growth of *Sporothrix Schenkii* complex and exhibits synergism with antifungal agentes.** Future Microbiology, 2018.

CHONG, C.R., SULLIVAN JR., D.J., **New uses for old drugs**. Commentary, Vol 448|9 August, 2007.

ETCHECOPAZ, A.N.; LANZA, N.; TOSCANINI M.A.; et al, **Refractory Sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in Argentina: case report, molecular identification and in vitro susceptibility pattern to antifungal drugs**. Journal de Micology Medicale, 2019.

JAIN, H., BHAT, A., DALVI, H., GODUGU, C., SINGH, S., & SRIVASTAVA, S.. **Repurposing approved therapeutics for new indication: addressing unmet needs in psoriasis treatment**. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery, 2, 2021.

POESTER, V.R.; MUNHOZ, L.S.; LARWOOD, D.; MARTINEZ, M.; STEVENS D.A.; ORZECOWSKI XAVIER, M.; **Potential use of Nikkomycin Z as na anti-*Sporothrix spp.* drug**. International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), Medical Micology, 2020.

RODRIGUES, Anderson Messias et al. **Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Sporotrichosis and Their Future Trends**. Revista de Fungos , v. 8, n. 8, pág. 776, 2022.

RUDRAPAL, M., PAUDEL, K., & PANGENI, R. **Editorial: drug repurposing and polypharmacology: a synergistic approach in multi-target based drug discovery**. Frontiers in Pharmacology, 2022.

SCOPEL, C.T. **Estratégias de acumulação de capital das Big Pharma: estudo de empresas selecionada entre 2008 e 2019**. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.

STENKIEWICZ-WITESKA, J.S.; **Azole potentiation in Candida species**; Institut Pasteur, Université Paris Cité, Fungal Heterogeneity Group, Paris, France, 2023.

SWEITI, H., EKWUNIFE, O., JASCHINSKI, T., & LHACHIMI, S.. **Repurposed therapeutic agents targeting the ebola virus: a systematic review**. Current Therapeutic Research, 84, 10-21, 2017.

VIANA, P., FIGUEIREDO, A., GREMIÃO, I., MIRANDA, L., ANTONIO, I., BOECHAT, J., ... & PEREIRA, S.. **Successful treatment of canine sporotrichosis with terbinafine: case reports and literature review**. Mycopathologia, 183(2), 471-478, 2017.

ZHENG, W., SUN, W., & SIMEONOV, A.. **Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious diseases**. British Journal of Pharmacology, 175(2), 181-191, 2017.

ZHOU, Y., WANG, F., TANG, J., NUSSINOV, R., & CHENG, F.. **Artificial intelligence in covid-19 drug repurposing**. The Lancet Digital Health, 2(12), e667-e676, 2020