

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

ESTRATÉGIAS EM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

Giseli Corrêa da Silva

Porto Alegre, junho de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

ESTRATÉGIAS EM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

Giseli Corrêa da Silva

Profa. Dra. Aline Rigon Zimmer

Orientadora

Porto Alegre, junho de 2015.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”

Chico Xavier

RESUMO

Iniciativas público-privadas, buscando diminuir tempo e custos na pesquisa e desenvolvimento de fármaco, estão investindo no reposicionamento de fármaco, ou seja, encontrar novas utilizações fora do âmbito da indicação médica original de um medicamento aprovado ou composto que por alguma razão teve sua pesquisa descontinuada. Neste sentido, várias abordagens voltadas para o reposicionamento são revisadas sendo que a bioinformática e quimioinformática tem um papel central na busca de uma linguagem translacional que possibilite interligar as diferentes bases de dados e inferir os melhores candidatos para o reposicionamento. Nesse trabalho, através de uma revisão da literatura, são analisadas diferentes estratégias e potenciais agentes terapêuticos pesquisados para diversas patologias, incluindo câncer, doenças neurodegenerativas e infecciosas, com potencial de redirecionamento. O reposicionamento de fármaco está crescendo rapidamente, principalmente como resultado do leque de coleções de dados heterogêneos publicamente disponíveis de triagem experimental e computacional, bem como conjuntos de dados de ensaios clínicos e coleções de experiências dos pacientes com terapia medicamentosa.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
1 Objetivos	10
2 Metodologia	11
3 Resultados e Discussão	12
3.1 Estratégias computacionais para o reposicionamento	12
3.1.1 Estratégias baseadas em quimioinformática	13
3.1.1.1 Triagem por semelhança química	13
3.1.1.2 Triagem por docagem molecular	15
3.1.1.3 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas em quimioinformática	16
3.1.2 Estratégias baseadas em bioinformática	17
3.1.2.1 Triagem por similaridade de atividade molecular	17
3.1.2.2 Triagem por similaridade de origem molecular	18
3.1.2.3 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas em bioinformática	18
3.1.3 Estratégias baseadas na análise de alto rendimento da literatura	21
3.1.3.1 Triagem por similaridade de efeitos adversos	21
3.1.3.2 Triagem por similaridade de indicações	22
3.1.3.3 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas na análise eficiente da literatura	23
3.1.4 Estratégias baseadas em rede	25
3.1.4.1 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas em rede	25
3.2 Principais linhas de pesquisa para o reposicionamento de fármaco	27
3.2.1 Reposicionamento de fármacos em oncologia	27
3.2.2 Doença de Alzheimer	35
3.2.3 Esclerose Múltipla Progressiva Secundária	37
3.2.4 Doença de Parkinson	38
3.2.5 Infecções bacterianas resistentes	41
3.2.6 Tuberculose	45

3.2.7 Infecção pelo vírus Ebola	47
3.2.8 Parasitoses humanas	48
3.2.9 Doença de Chagas	51
3.2.10 Diabetes mellitus	54
3.2.11 Hiperfosfatemia em pacientes renais crônicos	56
3.2.12 Doença inflamatória intestinal	57
4 Dificuldades atuais e perspectivas para o reposicionamento	58
4.1 Indústria Farmacêutica	58
4.2 Parcerias público-privadas	60
4.3 Propriedade intelectual	61
CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	64
ANEXO I – Fármacos reposicionados com sucesso	71
ANEXO II – Endereço eletrônico das bases de dados citadas no texto	73

INTRODUÇÃO

O processo de descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento é longo, caro e altamente regulamentado. Cada produto deve não só ser seguro e eficaz, mas a sua eficácia também deve ser comprovada em todos os grupos raciais e étnicos, bem como através de diferentes faixas etárias (EICHBORN et al., 2011). O complexo caminho ligado às inovações científicas e tecnológicas para um fármaco inédito, leva de 2 a 3 anos para a descoberta e validação da finalidade, 0,5 a 1 ano para selecionar os protótipos com atividade biológica, mais 1 a 3 anos para otimizá-los, 1 a 2 anos para determinar propriedades ADMET (absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade) usando modelos animais, para avaliar a segurança e eficácia em ensaios clínicos leva em média 5 anos e se tudo der certo, de 1 a 2 anos para obter aprovação e chegar no mercado (LI e JONES, 2012).

Em um estudo publicado em novembro de 2014, realizado pelo Centro para o estudo e desenvolvimento de fármaco (*Tufts Center for the Study of Drug Development*), estimou que para trazer um único fármaco novo para o mercado, o custo médio é de US \$ 2,6 bilhões em um período de tempo de aproximadamente 15 anos (DiMASI, 2014). Considerando que cerca de 90% dos medicamentos falham durante o desenvolvimento na fase I dos ensaios clínicos, este investimento é sempre de alto risco (LI e JONES, 2012).

Estas questões exigem abordagens inovadoras que refletem as percepções de que nenhum alvo está sozinho, mas é incorporado em uma rede altamente complexa e heterogênea, e a reatividade cruzada de diferentes dosagens com outros alvos devem ser consideradas (EICHBORN et al. 2011).

O termo reposicionamento de fármaco (RF) ou reaproveitamento de fármaco é geralmente aplicado para a descoberta de novas atividades para uma medicação já usada clinicamente, ou seja, novos usos e aplicações terapêuticas (LIPINSKI,

2011). Trata-se do processo de encontrar novas utilizações fora do âmbito da indicação médica original de um medicamento aprovado ou composto que por alguma razão teve sua pesquisa descontinuada (MARUSINA et al., 2011). Sendo assim, é possível encontrar vários termos similares que são usados na literatura científica como sendo sinônimos ao termo reposicionamento, tais como redirecionamento, redefinição, realocação, reperfilamento, entre outros.

Historicamente, temos alguns exemplos clássicos de reposicionamento aprovados. Como foi o caso da talidomida que foi sintetizada em 1954 com uma ação hipnótico-sedativa que também se mostrou um antiemético eficaz na gravidez, porém, devido aos seus efeitos teratogênicos, foi retirada do mercado em 1961 (FONSECA e CASAMASSIMO, 2011). Em 1965, um dermatologista israelense na tentativa de tratar a insônia de um paciente com Eritema Nodoso Leproso (ENL) administrou talidomida, observando que depois de três dias de tratamento houve melhora do quadro inflamatório com cicatrização total das feridas. Posteriormente foi comprovada a sua ação anti-inflamatória. Em 1998, a “*Food and Drugs Administration*” (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, aprovou o uso da talidomida para o tratamento de ENL de moderado a grave e na terapia de manutenção para supressão de manifestações recorrentes do ENL (MEIRA et al., 2004).

Outro exemplo de reposicionamento bem sucedido foi o caso do ácido acetilsalicílico, em uso na clínica há mais de 100 anos, e inicialmente foi indicado como anti-inflamatório. Aproximadamente 60 anos mais tarde foi acrescida a atividade como antiagregante plaquetário e, atualmente, é alvo de estudos como potencial anticancerígeno (YUE et al., 2014). Também pode ser citado o ocorrido com o fármaco sildenafil, que estava em estudo clínico fase I para hipertensão e angina, porém a incidência de um efeito adverso observado indicou maior potencial para outra aplicação terapêutica, sendo então reposicionado e aprovado pela FDA em 1998 para tratamento de disfunção erétil (PADHY e GUPTA, 2011).

Além dos exemplos acima citados, no anexo I estão listados outros fármacos já reposicionados devido a descobertas feitas ao acaso e não do resultado de uma análise sistemática (Novac, 2013; PADHY e GUPTA, 2011).

Durante a primeira parte do século passado, quando o conhecimento e a tecnologia eram limitados, houve mínimo ou nenhum planejamento estratégico e o desenvolvimento de novos fármacos foi dominado pelo serendipismo, ou seja,

descobertas feitas por acaso. Entretanto, o avanço na compreensão da bioquímica do organismo humano permitiu o desenvolvimento de soluções específicas para o tratamento de inúmeras doenças por meio de planejamento no processo de desenvolvimento de fármaco. (TSINOPOULOS e MCCARTHY, 2012). A ideia de usar novas tecnologias para criar o “novo”, aliada aos avanços em análise eficientes de dados da literatura, particularmente no domínio da genômica, gerou a falsa expectativa de uma explosão na descoberta de novos medicamentos. No entanto, o número de fármacos aprovados não aumentou proporcionalmente ao resultado do sequenciamento do genoma humano. As várias histórias de sucesso de RF trouxeram a atenção global para um espaço praticamente ausente na área de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Um composto reposicionado com biodisponibilidade comprovada e perfil de segurança conhecido pode beneficiar o processo de P&D acelerado, reduzindo o custo de desenvolvimento, diminuindo a taxa de insucesso devido à segurança, e pode contribuir para um aumento de produtividade, preenchendo lacunas do fluxograma (*pipelines*) (NOVAC, 2013).

Atualmente, estima-se que existam 4000 compostos farmacêuticos ativos aprovados para uso humano no mundo. Medicamentos aprovados vão se acumulando ao longo dos anos, de 20 a 30 novos fármacos a cada ano são aprovados pela FDA, ampliando ainda mais o espaço para o reposicionamento de fármaco (SHIM e LIU, 2014).

Cada novo fármaco lançado traz consigo uma ampla gama de informações químicas e farmacêuticas que juntamente com o elevado número de dados heterogêneos colocados em genômica, biologia molecular e informações dos pacientes nos registros de saúde eletrônicos, constituem um desafio contínuo e crescente no que diz respeito à análise integrativa destes dados. O arsenal de informações sobre medicamentos aprovados atualmente fornece uma perspectiva única de uma fina mistura de observações e intervenções, resultando em um gigantesco "ensaio clínico fenotípico". Além disso, a riqueza do conjunto destas informações e, particularmente, os aspectos *in vivo* e relacionados ao paciente, reforçam a criação e aplicação de novos projetos computacionais para que esse universo de informações possa transladar entre seus sítios específicos (BOLGÁR et al., 2013).

LANGEDIJK et al. (2015) realizaram um levantamento na base de dados PubMed das publicações sobre reposicionamento de fármaco, entre os anos de

2004 e 2013, demonstrando que em 2004 apenas um artigo havia sido publicado, e que o aumento foi relativamente lento até 2010, quando foram publicados 14 artigos. Porém, nos anos seguintes, 2011, 2012 e 2013 publicaram-se 48, 60 e 75 artigos, respectivamente, abordando o reposicionamento de fármaco. Estes números refletem a crescente busca por atender certas condições médicas para as quais não há nenhuma farmacoterapia disponível ou os tratamentos existentes deixam muito a desejar, justificando ainda mais a utilização desta estratégia (YANG e AGARWAL, 2011).

Várias abordagens computacionais voltadas para RF têm aparecido na literatura científica nos últimos anos tanto do meio acadêmico como na indústria. A bioinformática e quimioinformática tem um papel central na busca de uma linguagem translacional que possibilite interligar as diferentes bases de dados e inferir potenciais compostos para RF (LOGING et al., 2011; ANDRONIS et al., 2011).

O presente trabalho tem como objetivo abordar algumas destas diferentes metodologias usadas em pesquisas científicas com o propósito específico de encontrar fármacos ou compostos já utilizados na clínica com perfis de segurança e farmacocinética já estabelecidos, para atribuir ou agregar novas indicações, característica do reposicionamento de fármaco (WU et al., 2013).

1 OBJETIVOS

Objetivo principal

- Identificar, por meio de revisão bibliográfica, as diferentes estratégias utilizadas atualmente pelos pesquisadores na busca de candidatos viáveis ao reaproveitamento de fármaco.

Objetivos secundários

- Identificar e descrever as bases de dados citadas pelos artigos científicos consultados;
- Apresentar os focos principais das pesquisas, ou seja, fármaco e tipos de doenças;
- Analisar sucintamente as dificuldades enfrentadas no reposicionamento de fármaco, tanto pela indústria farmacêutica, quanto pelos pesquisadores acadêmicos.

2 METODOLOGIA

Inicialmente foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed utilizando os seguintes termos de pesquisa: *drug repositioning*, *drug repurposing* e *repurposing bioinformatic*, sozinhos ou em associação, buscando artigos publicados no período de janeiro de 2011 a maio de 2015.

Alguns autores consideram que o conceito de reposicionamento também se aplica nos casos onde o tratamento envolve novas populações, formas de dosagens ou via de administração, contudo, para efeito desta revisão, este enfoque “ambíguo” não foi considerado na seleção dos artigos.

Posteriormente, os bancos de dados mais citados pelos autores foram acessados, por simples conferência, para confirmação da manutenção dos mesmos, em virtude da dinâmica de atualização e transitoriedade no meio informatizado.

Devido às distintas maneiras usadas pelos autores para nomear ou classificar as estratégias usadas para o reposicionamento, neste trabalho foi realizada uma adaptação das classificações baseada em diferentes autores, de forma que possibilitassem uma didática melhor.

Para a apresentação dos resultados e discussão, devido à complexidade e correlação entre as diversas abordagens, métodos e estratégias, foram separados em tópicos, para fins didáticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estratégias para o reposicionamento

O processo de identificar usos secundários para fármacos existentes ou compostos pré-aprovados começa ser prática comum na indústria farmacêutica, através de rede interna e da disponibilidade de ensaios fenotípicos relacionados com a doença, além de gerar novas oportunidades comerciais para os medicamentos já comercializados (WILKINSON, 2015). Como anteriormente relatado, em geral a descoberta veio por meio do conhecimento mecanicista do alvo para inferir uma nova indicação de doença ou, observando novos fenótipos clínicos. Em alguns casos, é o acaso que desempenha um papel na identificação de novos indícios que permitem o RF (HURLE et al., 2013). Todavia, a facilidade cada vez maior em acessar bases de dados científicos gratuitamente tem tirado esta prerrogativa, que era praticamente exclusiva da indústria e, possibilitado ao meio acadêmico contribuir para tornar a prática do RF menos randômica e mais sistemática (ANDRONIS et al., 2011).

Um RF bem sucedido requer uma forte fundamentação científica que liga os fatores causadores de doenças e os mecanismos de ação dos fármacos, e isso está sendo auxiliado por avanços tecnológicos. Há uma variedade de plataformas computacionais inovadoras para a identificação de novas oportunidades para a utilização de fármacos antigos. Porém, para escolher a mais apropriada, é necessária uma compreensão abrangente de conhecimentos biológicos, farmacológicos e da elucidação do mecanismo de ação do composto ou fármaco em potencial (JIN e WONG, 2014).

O primeiro passo rumo ao RF assistido por computador é escolher o tipo de abordagem, ou seja, abordagem centrada no fármaco ou centrada na doença:

- Abordagens baseadas em fármacos podem ser preferíveis, se houver interesse ou experiência em modelagem molecular ou compreender propriedades farmacológicas mais precisas levando a oportunidades de redefinição, ou se os dados farmacológicos ou químicos para medicamentos estão disponíveis, afinal, fármacos que compartilham características moleculares farmacologicamente relevantes podem interagir com os mesmos alvos moleculares.

- Abordagens com base em doenças podem superar a falta de conhecimentos na farmacologia de um composto (por exemplo, alvos desconhecidos ou adicionais) ou se os esforços de reposicionamento estão focando uma doença específica ou categoria terapêutica (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011).

O segundo passo é escolher a melhor metodologia, que varia de acordo com a abordagem do primeiro passo, para a coleta ou mineração de dados. O uso da quimioinformática serve para abordagens centradas no fármaco. Já a bioinformática, para as centradas na doença. Existe ainda, a análise eficiente da literatura, com o auxílio de bases de dados que integram diversas informações. Estas três metodologias de triagem são ou podem ser combinadas de forma abrangente através do reposicionamento de fármacos baseado em rede (LOGING et al., 2011). Independente do método escolhido, todos devem ter seu processo ordenado em análise, geração de hipótese e validação. A diferença básica entre eles está principalmente no componente analítico e, conseqüentemente, na validação adequada para a análise escolhida (CAVALLA, 2013).

3.1.1 Estratégias baseadas em quimioinformática

Esta abordagem pode ser considerada como um tipo particular de triagem virtual em que se escolhe o banco de dados químico ou repositório incluindo fármacos aprovados, abandonados, descontinuados e/ou apenas o fármaco de interesse. São divididas nas que focam no ligante, que incluem à base de similaridade, Relação Estrutura Atividade Quantitativa (QSAR) e técnicas baseadas em farmacóforos; e as que focam no alvo, como a docagem molecular (JIN e WONG, 2014).

3.1.1.1 Triagem por semelhança química

O ponto chave por trás dessa abordagem é que as moléculas com estruturas químicas semelhantes frequentemente afetam as proteínas e os sistemas biológicos de maneira semelhante (LI, Jiao et al., 2015). O conhecimento de como um dado medicamento interage com seu sítio de ação e os tipos de alterações conformacionais que ele induz e, sabendo das diferenças destas interações de

forma detalhada, tais como as que levam a uma ativação ou inibição de um receptor, pode servir de ponto de partida para a análise de rede (ZHAO e IYENGAR, 2012).

Embora estruturas semelhantes nem sempre resultem em comportamento semelhante em sistemas biológicos, com os graus de similaridades existentes, é possível, utilizando abordagens computacionais, explorar oportunidades de reposicionamento (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011). Para isso, primeiro é preciso extrair um conjunto de características químicas para cada fármaco e para o conjunto de fármacos, depois relacionar um fármaco a outro por agregação ou construir redes com base nas características extraídas (ZHAO e IYENGAR, 2012). Pode-se integrar a semelhança química tanto pela semelhança estrutural dos compostos como pelo conhecimento das relações composto-alvo (LI, Jiao et al., 2015).

Todavia, este tipo de abordagem tem algumas limitações para o seu uso em RF, dadas as dificuldades em construir redes integradas que exigem conhecimento tanto das estruturas do fármaco como dos alvos e, muitas vezes, ao fato de as estruturas-alvo conhecidas conterem erros ou não estarem prontamente disponíveis. Esta falta de conhecimento estrutural pode levar a resultados de interações fármaco-alvo falso-positivos (ZHAO e IYENGAR, 2012). Além disso, muitos efeitos fisiológicos não podem ser previstos por propriedades químicas isoladamente, porque os fármacos passam por transformações metabólicas, muitas vezes complexas, e que podem ainda não estar caracterizadas (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011).

Recentemente uma inovação no campo da QSAR diminuiu as limitações do método, trata-se da abordagem Multialvo que permite o desenvolvimento de modelos individuais capazes de, simultaneamente, prever diferentes atividades/propriedades, ou seja, o comportamento de uma determinada molécula contra mais do que uma entidade biológica, por exemplo, proteínas, micro-organismos ou linhagens celulares (BELLERA, et al., 2015b).

3.1.1.2 Triagem por docagem molecular

Docagem molecular compreende um conjunto de métodos computacionais que visa descobrir novas relações entre ligantes e alvos químicos por meio do uso de simulação e modelagem de sua interação física direta (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011). Este conceito de encaixe molecular trabalha com a predição da energia livre da ligação de um ligante e o seu posicionamento dentro de um sítio de ligação definido (ISSA et al., 2013). É uma abordagem que pode ser usada focando alvo-alvo e buscando RF em um alvo em particular, ou criar redes de interação ligante-alvo e explorar oportunidades de RF em sistemas de interação previstos para o alvo do medicamento (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011). Em essência, o método de encaixe visa prever com precisão assinaturas de ligação ligante-proteína (ISSA et al., 2013).

Existem, no entanto, algumas limitações em potencial para utilização deste método. É uma abordagem que requer que a estrutura química tridimensional do ligante e da proteína-alvo estejam bem esclarecidos e muitas proteínas importantes não estão totalmente elucidadas no aspecto fisiológico, incluindo famílias inteiras de receptores acoplados à proteína G, além de sofrer elevadas taxas de falso-positivos, devido a erros na estrutura da proteína e modelagem incompleta das interações atômicas e moleculares (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011). Portanto, o método de docagem, por si só não é confiável para a RF até que haja um conhecimento mais preciso das interações não-covalentes que contribuem para a ligação. No entanto, há de se ressaltar que as abordagens centradas em proteína não são dependentes de ancoragem para o sucesso (ISSA et al., 2013).

3.1.1.3 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas em quimioinformática

Os endereços eletrônicos das bases de dados listadas abaixo se encontram na tabela 1 do anexo I.

- **ChemSpider** - dá acesso a mais de 34 milhões de estruturas químicas.
- **OCA** © - É um banco de dados de estrutura e função de proteína.
- **OPM - Orientations of Proteins in Membranes** fornece arranjos espaciais de proteínas de membrana com respeito ao núcleo de hidrocarboneto da bicamada lipídica. Inclui todas as estruturas experimentais de proteínas transmembranares e alguns peptídeos periféricos à membrana, além de fornecer classificação estrutural e de triagem de acordo com diversos critérios.
- **PDB - Protein Data Bank** contém informação sobre as formas 3D de proteínas, ácidos nucleicos, e montagens complexas que ajudam a entender todos os aspectos da síntese de proteína para a saúde e a doença.
- **Proteopédia** - Abrange conhecimento estrutural e funcional sobre proteínas, RNA, DNA, e outras macromoléculas, e interações com moléculas pequenas, de uma forma que seja relevante e amplamente acessível para estudantes e cientistas.
- **PubChem** - contém dados de moléculas e as suas atividades contra ensaios biológicos. Está subdividido em: **PubChem BioAssay**, que contém telas de bioatividade das substâncias químicas e fornece descrições pesquisáveis de cada bioensaio, incluindo descrições das condições e leituras específicas para este procedimento de triagem e; **PubChem Compound**, que contém informações validadas de compostos com suas referências cruzadas por grupos de identidade e similaridade de estrutura.
- **TOPSAN** - distribui informações sobre estruturas tridimensionais das proteínas.

3.1.2 Estratégias baseadas em bioinformática

Bioinformática abrange uma ampla gama de ferramentas computacionais concebidas para encontrar conexões estruturais e/ou funcionais entre os genes e produtos de genes e, mais recentemente, do genoma e padrões de expressão de toda a proteína. Estabelecer homologia de gene inter e intraespécies pode fornecer um quadro interessante para identificar potenciais oportunidades de reposicionamento.

3.1.2.1 Triagem por similaridade de atividade molecular

É uma abordagem computacional que avalia a semelhanças de perfis moleculares ao considerar que um composto farmacologicamente ativo quando é exposto a um sistema biológico, resulta em uma perturbação do sistema biológico por meio de seu mecanismo de ação. Embora diversos compostos não tenham seus mecanismos de ação bem elucidados, existem técnicas, tais como micromatrizes de expressão gênica, que podem ser usadas para medir e representar a atividade molecular total de um composto num sistema biológico (ISSA et al., 2013). Na verdade, as atividades moleculares podem refletir de forma abrangente o efeito do fármaco e da doença. Efetivamente, cria-se uma "assinatura" da atividade molecular de um composto de fármaco agindo num sistema biológico. Estas assinaturas de atividade molecular podem ser comparadas e então estabelecer relações terapêuticas entre fármacos e doenças, nos casos em que há o mesmo mecanismo de ação ou até mesmo quando o alvo primário é desconhecido (WU et al., 2013).

A principal limitação destas estratégias é a sua forte dependência da qualidade dos meios utilizados para obter perfis de atividade molecular. Muitos fármacos sofrem transformações químicas após serem metabolizados *in vivo*, e, além de possíveis metabólitos ativos, que podem levar frequentemente a um eventual efeito terapêutico. Além disso, a patologia de muitas condições de doença, incluindo doenças metabólicas, como Diabetes tipo 2, se estende por vários sistemas de órgãos e tecidos; portanto, pode ser difícil representar e comparar essas doenças com base em uma única assinatura de atividade molecular (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011; WU et al., 2013).

3.1.2.2 Triagem por similaridade de origem molecular

Método que considera que fármacos com origens moleculares semelhantes poderiam combater doenças com origens moleculares semelhantes. Portanto, as indicações transferidas entre compostos e medicamentos também poderiam ser transferidas entre as doenças (WU et al., 2013).

As limitações dessas estratégias de reposicionamento baseado na origem molecular são as seguintes, os atuais perfis de origem molecular para doenças e medicamentos estão incompletos, por isso, eles não podem prever resultados precisos de toda a doença e fármaco de forma abrangente; não existe um mapeamento simples entre a origem molecular casual e resposta do organismo vivo. Afinal, é a interação entre o ambiente fisiológico e origem molecular casual que finalmente determina os resultados do desenvolvimento da doença e seu tratamento medicamentoso. Portanto, origens moleculares semelhantes não correspondem necessariamente a resultados semelhantes (ISSA et al., 2013; DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011).

3.1.2.3 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas em bioinformática

Os endereços eletrônicos das bases de dados listadas abaixo se encontram na tabela 2 do anexo I.

- **ArrayExpress** - armazena dados funcionais de experimentos de alto rendimento da genômica funcional, e fornece estes dados para reutilização pela comunidade de pesquisa.
- **BioCarta** - fornece interpretações ilustradas totalmente atuais de pesquisas em andamento sobre vias de sinalização genética para mais de 120.000 genes das espécies mais frequentemente pesquisados.
- **BioGRID** - é um repositório com dados de interações de proteínas e interações genéticas, associações químicas e modificações pós-traducionais das principais espécies de organismos.

- **CCLE - Cancer Cell Line Encyclopedia** fornece uma caracterização genética detalhada de um grande painel de linhas de células de câncer humano, análise do número de cópias de DNA, expressão de mRNA, dados de mutação e outros, para 1000 linhagens celulares de câncer.
- **Cmap - Connectivity Map** é uma coleção de dados baseada na expressão do genoma de transcrição a partir de cultura de células humanas tratadas com pequenas moléculas bioativas e simples algoritmos de correspondência de padrões que, em conjunto, permitem a descoberta de ligações funcionais entre fármacos, genes e doenças através da característica transitória de mudanças de expressão genética comuns.
- **DIP - Database of Interacting Proteins** contém informações que foram determinadas experimentalmente da partir das interações proteína-proteína.
- **GEO - Gene Expression Omnibus** é um repositório de dados de genômica funcional, subdividido em: **GEODatasets** que armazena curadoria de expressão de genes; **GEO Profiles** que armazena perfis de expressão gênica individuais, procurando perfis específicos de interesse com base na anotação de genes ou características do perfil pré-computados.
- **GLIDA** - base de dados de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que constitui a maior classe de receptores da superfície celular que regulam várias funções celulares responsáveis por respostas fisiológicas.
- **GO - Gene Ontology** é um banco de dados relacional composto pelas ontologias GO, bem como as anotações de genes e produtos de genes.
- **HPRD - The Human Protein Reference Database** é uma plataforma centralizada para representar visualmente e integrar informações relativas à arquitetura de domínio, modificações pós-traducionais, redes de interação e de associação da doença para cada proteína no proteoma humano.
- **KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes** é um recurso para se compreender funções de alto nível e utilidades do sistema biológico, tais como a célula, o organismo e o ecossistema, a partir de informações em nível molecular, especialmente dos conjuntos de dados moleculares gerados por sequenciamento do genoma em larga escala e outro de alto rendimento de tecnologias experimentais.
- **MATADOR** é um recurso para pesquisa de interações proteína-composto químico que, além do principal modo de interação tem uma lista anotada manualmente de

interações diretas (ligação) e indiretas entre proteínas e substâncias químicas, que foi montada pela mineração automática de texto seguida de curadoria manual. Cada interação contém links para resumos do PubMed ou entradas do OMIM que foram usados para deduzir a interação.

- **MatrixDB** - é uma base de dados livremente disponível focado sobre as interações estabelecidas por proteínas e polissacarídeos extracelulares.
- **MIPS - Mammalian Protein-Protein Interaction Database** é uma coleção de dados de PPI obtidos em experiências realizadas individualmente, uma vez que geralmente oferecem a evidência mais confiável para interações físicas.
- **miRBase** - é um banco de dados pesquisável de sequências de micro RNA já publicados.
- **miRNAMap** - Fornece perfis de miRNA com seus alvos gênicos, com dados obtidos experimentalmente.
- **miR2Disease** - fornece uma relação abrangente de microRNA desregulação em várias doenças humanas.
- **OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man** é um compêndio abrangente e atualizado diariamente, de genes humanos e fenótipos genéticos.
- **PESCADOR – Platform for Exploration of Significant Concepts Associated to co-Occurrences Relationships** permite correlacionar gene / proteína em pares com base no seu relacionamento com os conceitos biológicos e, portanto, põe em contato sob uma interações proteína perspectiva comum que não foram estudados sob a mesma pesquisa o foco.
- **PID - The Pathway Interaction Database** contém informações sobre interações biomoleculares conhecidas e processos celulares-chave, reunidos em vias de sinalização.
- **STITCH** – é um recurso para explorar interações conhecidas, previstas experimentalmente, de substâncias químicas e proteínas. Integra as informações sobre as interações de vias metabólicas, estruturas cristalinas, experiências de ligação e relacionamentos fármaco-alvo. Cada interação proposta pode ser rastreada até as fontes de dados originais. Para prever as relações entre compostos químicos, a informação é inferida a partir de efeitos fenotípicos, mineração de texto e semelhança de estrutura química.
- **TargetScan** - prevê alvos biológicos de microRNA.

- **TRANSFAC® - Transcription Factor Binding Sites** é uma fonte de dados de fatores de transcrição eucarióticos, seus locais de ligação experimentalmente comprovados, sequências de ligações consensuais (matrizes de peso posicional) e genes regulados. TRANSCompel contém dados sobre fatores de transcrição eucarióticas experimentalmente comprovados para agir em conjunto de forma sinérgica ou antagônica.
- **TRED - Transcriptional Regulatory Element Database** é um repositório integrado para ambos os elementos reguladores cis e trans em mamíferos, incluindo motivos de ligação a fator de transcrição e evidências experimentais. Curadoria concentra 36 famílias de TF genes-alvo relacionados ao câncer.

3.1.3 Estratégias baseadas na análise eficiente da literatura

Métodos de co-ocorrência aplicados em um quadro aberto, que assemelham-se ao modelo ABC de Swanson que propõe que três ilhas de conhecimento ABC, onde “A afeta B” e “B afeta C”, pode-se derivar a afirmação implícita de que “A afeta C”, ou seja, a premissa dessa abordagem é que existem duas disciplinas ou áreas de conhecimento científico que não se comunicam diretamente, entretanto, parte do conhecimento de um domínio pode complementar o conhecimento do outro (BELLERA, et al., 2015b)

3.1.3.1 Triagem por similaridade de efeitos adversos

O princípio comum desta abordagem é, se um fármaco que não faz parte de um grupo de medicamentos prescritos para uma determinada doença tem um perfil de efeitos colaterais semelhantes, então este fármaco deve ser avaliado como um candidato para o tratamento desta doença (YANG e AGARWAL, 2011). Uma das principais vantagens desta estratégia no âmbito computacional é que não há problemas de translação de dados porque tanto a modulação fisiológica terapêutica quanto os efeitos secundários são observados em seres humanos e não em modelos animais (CAVALLA, 2013; HURLE, et al., 2013). Além disso, a expressão fenotípica de um efeito secundário pode ser semelhante ao de uma determinada doença, o que implica que os percursos subjacentes ou sistemas fisiológicos podem ser similarmente perturbados tanto pelo fármaco quanto pela doença. Isto

proporciona a base para relacionar fármacos e doenças por perfis de efeitos secundários, mesmo nos casos em que o mecanismo farmacológico exato seja desconhecido (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011).

Este método oferece uma forte evidência de validação para o uso, mas a desvantagem é que as previsões tendem a ser limitadas às doenças para as quais existem tratamentos, isto porque, para as indicações terapêuticas para os quais não existem tratamentos, como muitas doenças órfãs, não há perfil de efeitos colaterais associados. Além do mais, mesmo considerando uma avaliação pré-clínica rigorosa, o perfil de efeitos colaterais de um fármaco só pode ser discernido plenamente depois de anos de uso clínico e vigilância pós-comercialização. A suposição de que a expressão fenotípica semelhante de um efeito colateral do fármaco nem sempre é verdadeira, pois implica uma base fisiopatológica comum, depende de muitas variáveis como: mecanismo de ação, dosagem, exposição e variação genética (CAVALLA, 2013; HURLE, et al., 2013; YANG e AGARWAL, 2011; WU et al., 2013).

3.1.3.2 Triagem por similaridade de indicações

Esta abordagem é conhecida como “associação por culpa”, que considera que as doenças podem ser semelhantes entre si, se elas já compartilham um número significativo de terapias. Através de cada par de doenças similares, os fármacos que são utilizados contra apenas uma, podem ser consideradas como candidatos lógicos para a outra doença.

No entanto, as estratégias de reposicionamento com base na “associação por culpa” estão limitadas pelas relações variadas e complexas que associam um fármaco como uma indicação de uma condição de doença em particular. No momento, não há representação abrangente e sistemática das indicações de fármacos conhecidos que permitam tal delimitação de escala precisa dos tipos de relações fármaco-doença; no entanto, os esforços para construir ontologias de fármacos sistematizadas e outros recursos estão em andamento (DUDLEY, DESHPANDE e BUTTE, 2011; LI, Jiao et al., 2015).

3.1.3.3 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas na análise eficiente da literatura

Os endereços eletrônicos das bases de dados listadas abaixo se encontram na tabela 3 do anexo I.

- **ACToR - Aggregated Computational Toxicology Resource** repositório online da EPA (agência de proteção ambiental dos Estados Unidos) de todos os dados de toxicidade química, os riscos químicos potenciais para a saúde humana e o ambiente, além de agregar dados de mais de 1000 fontes públicas sobre mais de 500.000 produtos químicos pesquisáveis por nome químico ou outros identificadores e pela estrutura química.
- **ATC / DDD - Anatomical Therapeutic Chemical** e da **Dose Diária Definida** é uma ferramenta para a troca e comparação de dados sobre o uso de fármacos em níveis internacionais, nacionais ou locais. Assim como uma unidade de medição tornaram-se o padrão-ouro para a investigação de medicamentos.
- **ClinicalTrial.gov** - é um banco de dados de registro e resultados de estudos clínicos já realizados e em andamento.
- **CTD - The Comparative Toxicogenomics Database** é uma base de dados robusta, que visa promover a compreensão sobre como exposições ambientais afetam a saúde humana. Ela fornece informações sobre interações de proteína/substância química/genes, substância química/doença e gene/doença. Estes dados são integrados com dados funcionais e de vias para ajudar no desenvolvimento de hipóteses sobre os mecanismos ambientais subjacentes que influenciaram doenças.
- **DailyMed** - Fornece informações confiáveis sobre medicamentos comercializados nos Estados Unidos. É o fornecedor oficial da FDA rótulo informações (bulas).
- **DCDB - The Drug Combination Database** é dedicado à investigação e desenvolvimento de fármacos multi-componentes. Coleta e organiza exemplos conhecidos de combinações de medicamentos, visando facilitar a análise em profundidade destes casos, resumindo os padrões de ações coordenadas de medicamentos, fornecendo uma base teórica para a modelagem e simulação de combinações de medicamentos benéficos.

- **DDIS - Division of Drug Information Service** é um banco de dados de registros de índice para artigos sobre medicamentos e terapias com fármacos em seres humanos, retirados de mais de 200 principais revistas médicas e farmacêuticas, pacotes FDA aprovação, documentos de informação do comitê consultivo do FDA, avisos FDA encaixotados, publicações AHRQ, Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) orientações e avaliações, diretrizes de prática clínica e muito mais.
- **FDA - U.S. Food and Drug Administration** fonte de informação de fármacos aprovados para comercialização nos Estados Unidos.
- **NPC - Pharmaceutical Collection** é uma coleção abrangente para triagem de alto rendimento de medicamentos aprovados e em fases experimentais que proporciona um valioso recurso tanto para validação de novos modelos de doença quanto para melhor compreender a base molecular da patologia. O NPC já gerou várias sondas úteis para o estudo de uma combinação diversificada de biologia, incluindo novos alvos e percursos.
- **PDSP Ki** - fornece informações sobre as habilidades dos fármacos para interagir com um número crescente de alvos moleculares. Reúne um número importante de dados publicados sobre compostos e medicamentos candidatos a um número crescente de receptores acoplados à proteína G, canais iônicos, transportadores e enzimas.
- **PharmGKB - The Pharmacogenomics Knowledgebase** é um recurso abrangente de conhecimento sobre o impacto da variação genética em resposta à medicamentos.
- **SIDER - Side Effect Resource** contém informações sobre medicamentos comercializados e as suas reações adversas registadas. A informação é extraída de documentos públicos e bulas. As informações disponíveis incluem classificações de frequência de efeito de medicamentos e de efeitos colaterais secundários, bem como links para mais informações, por exemplo, relações fármaco-alvo.

3.1.4 Estratégias baseadas em rede

Métodos baseados em rede consistem em modelos de grande escala de integração de dados que lidam com a complexidade, simplificando sistemas complexos: diferentes tipos de conceitos e entidades são como pontos de intersecção, enquanto links entre esses pontos são retratados como bordas. As conexões entre os pontos são estabelecidas através de relações experimentais conhecidas ou através de associações previstas, tais como semelhança química entre fármacos, similaridade de sequência de proteínas, semelhança de perfis de expressão, conexões com a literatura, entre outros. Em outras palavras, todas as abordagens descritas nos subitens anteriores são “holisticamente” combinadas e novas conexões são descobertas através do estudo da topologia e às vezes da semântica da rede. Muitas e boas razões justificam a utilização de abordagens de integração de dados em grande escala. No momento, a informação científica é produzida a um ritmo sem precedentes. Explorar manualmente a literatura e bases de dados disponíveis não é mais viável, e abordagens computacionais são necessárias para metabolizar e transpor essa vasta quantidade de informação (ANDRONIS et al. 2011).

3.1.4.1 Principais bases de dados usadas para estratégias baseadas em rede

Os endereços eletrônicos das bases de dados listadas abaixo se encontram na tabela 4 do anexo I.

- **DrugBank** - É um recurso de base de dados em bioinformática e quimioinformática que combina dados detalhados (químicos e farmacológicos) de medicamento, com o objetivo global do fármaco (sequência, estrutura e via de informação). Cada entrada DrugCard contém mais de 200 campos de dados com metade da informação que está sendo dedicada aos fármacos e dados químicos e a outra metade, dedicada aos dados de alvos de medicamentos ou de proteína.
- **Entrez** - é um sistema de pesquisa e recuperação integrada que oferece acesso a todos os bancos de dados ao mesmo tempo com uma única cadeia de consulta e interface do usuário. Pode recuperar eficientemente sequências relacionadas,

estruturas e referências. Pode ainda fornecer visualizações de sequências de genes e proteínas e mapas de cromossomos.

- **PharmDB-K** – oferece ampla associação entre composto -TKM (Medicina Tradicional Coreana), medicamento, indicação de doença, e interação de proteína. É composto por nove categorias diferentes de relacionamento, nomeadamente TKM-Drug, TKM-Disease, TKM-Protein, Drug- Disease, Drug-Drug, Fármaco-proteína, efeito adverso do fármaco, Doença-Proteína e proteína-proteína.
- **PolySearch** - suporta mais de 50 classes diferentes de consultas em quase uma dúzia de diferentes tipos de texto, bancos de dados científicos ou bioinformática.
- **PROMÍSCUOUS** - é um recurso abrangente de interações proteína/proteína e fármaco/proteína que fornece um conjunto de dados uniforme em uma análise mais aprofundada para reposicionamento de fármacos. O banco de dados contém três diferentes tipos de entidades: fármacos, proteínas e efeitos colaterais, bem como as relações entre eles.
- **String** - É um banco de dados de interações proteicas conhecidas e previsíveis. As interações incluem associações diretas (físicas) e indiretas (funcionais), elas são derivadas de quatro fontes: contexto genômico, experimentos de alto rendimento, coexpressão e conhecimento prévio. Quantitativamente, integra dados de interação a partir destas fontes para um grande número de organismos e transferências de informações entre estes organismos, quando aplicável.
- **TTD - Therapeutic Targets Database** é um banco de dados para fornecer informações sobre as proteínas conhecidas para explorar alvos terapêuticos, a doença-alvo, informações de medicamentos e vias correspondentes dirigidas a cada um destes objetivos.

3.2 Principais linhas de pesquisa para o reposicionamento de fármaco

3.2.1 Reposicionamento de fármacos em oncologia

Um dos principais problemas dos medicamentos convencionais usados na quimioterapia do câncer, principalmente os que agem sobre o DNA, é o comprometimento significativo da qualidade de vida dos pacientes, devido aos efeitos adversos que eles causam. Como na maioria dos fármacos em uso para outras patologias os efeitos colaterais são menos agressivos, o reposicionamento para terapia anticâncer é uma excelente estratégia de desenvolvimento de fármacos anticâncer (SHIM e LIU, 2014).

▪ **Metformina**

A **metformina** é um antidiabético oral da classe das biguanidas usada no tratamento para o Diabetes tipo 2. Apesar de ser usada na clínica há várias décadas, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. Os efeitos metabólicos da metformina se baseiam principalmente na atividade mitocondrial, ela diminui a produção de ATP e ativa AMP proteína quinase ativada (AMPK), regulando assim a síntese de ácidos graxos e a gliconeogênese (GRITTI et al., 2014).

A ideia de pesquisar este fármaco visando seu reposicionamento para o tratamento de câncer segue a linha tradicional da maioria dos medicamentos já reposicionados, ou seja, surgiu das observações clínicas registradas ao longo dos anos pós-comercialização (FEBBRARO, LENGYEL e ROMERO, 2014).

Estudos fármaco-epidemiológicos retrospectivos observaram que pacientes com Diabetes tratados com metformina tiveram reduzido o risco de câncer e/ou melhorado o prognóstico do câncer em relação a indivíduos não diabéticos que receberam as mesmas terapias. O mecanismo inicialmente proposto para a atividade antineoplásica da metformina baseia-se no fato de que altos níveis de insulina estão associados com resultados adversos de muitos cânceres e muitos cânceres expressam receptores de insulina (POLLACK, 2014). A heterogeneidade dos mecanismos de ação relatados nos estudos posteriores sugere que a metformina é um fármaco promíscuo, isto é, sem seletividade sobre as vias. Por

outro lado, é justamente o elevado número de tumores afetados pela metformina que pode ser um indício de que, em vez de modular diferentes vias em cada histotipo de câncer, isto pode representar o seu mecanismo de ação específico (ALDEA et al., 2014).

Uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed e clinicaltrials.gov, compreendendo o período de 1994 a 2014, sobre a relação da metformina e os cânceres ginecológicos foi realizada pelos pesquisadores Febbraro, Lengyel e Romero (2014), eles encontraram estudos pré-clínicos em Câncer de endométrio, ovário e Câncer cervical sugerindo que a metformina inibe o crescimento de células cancerosas. O mecanismo molecular principal mediador deste efeito parece ser a ativação da AMPK e a subsequente inibição de alvos de mamífero de rapamicina (mTOR). Os resultados pré-clínicos são reforçados por estudos clínicos que indicam que o uso de metformina está associado com um risco reduzido de câncer e melhorou a sobrevivência em mulheres diabéticas com Câncer de ovário e do endométrio, mas não há análises clínicas avaliando o uso de metformina em Câncer cervical. Eles também concluíram que apesar dos numerosos estudos clínicos relatando uma associação entre o uso de metformina por pacientes diabéticos e melhores resultados em cânceres ginecológicos, faltam estudos para determinar se a metformina em doses terapêuticas padrão irá melhorar a sobrevida em pacientes sem Diabetes e com malignidades ginecológicas.

Testes *in vitro* e *in vivo* realizados por Gritti et al. (2014) demonstraram que a metformina é um alvo direto do canal de cloreto intracelular 1 (CLIC1). Este canal está envolvido no desenvolvimento dos tumores humanos mais agressivos, incluindo o Glioblastoma (GBM). Em células inativas, o CLIC1 está principalmente localizado no citosol, mas é gradativamente oxidado durante a progressão do ciclo celular e temporariamente é “recrutado” para a membrana plasmática, onde funciona como um canal de íons cloreto seletivo. Tanto *in vitro* quanto *in vivo*, a proliferação das células-tronco cancerosas de GBM depende da atividade CLIC1 e sua inibição reduz o desenvolvimento do tumor em ambos os modelos. A eficácia da metformina como agente antitumoral, sugerida pelos autores, está embasada na redução da proliferação, sobrevivência, clonogenicidade e tumorigenicidade em subpopulações de células-tronco cancerosas testadas em camundongos xenoenxertados ortotopicamente com células-tronco cancerosas de GBM humano. Eles concluem que, aliado aos resultados obtidos, o fato da metformina ser capaz de atravessar a

barreira hematoencefálica, poderia representar um instrumento terapêutico valioso para Glioblastoma humano, devido aos seus efeitos colaterais negligenciáveis e baixo custo. Futuros ensaios clínicos são necessários para demonstrar definitivamente a eficácia da metformina *in vivo*, embora seja tempo-dependente, sua eficácia em baixas doses representa um bom ponto de partida para traduzir esses resultados para a clínica.

- **Candesartam, risedronato, terbinafina**

Para encontrar novos candidatos para RF, Roix e colaboradores (2014) realizaram uma pesquisa em larga escala, usando uma ampla coleção de compostos em modelos de xenotransplante de câncer para testes *in vivo*. A lista de candidatos de medicamentos aprovados foi compilada a partir de DrugBank, TTD e Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Usando 182 compostos que têm como alvo 125 mecanismos-alvo originais, foram identificados três fármacos que exibiam atividade reprodutível em combinação com o quimioterápico temozolomida. Os fármacos candidatos **risedronato**, utilizado no tratamento da Doença de Paget, **candesartam**, um anti-hipertensivo e **terbinafina**, um antifúngico, demonstraram eficácia, porém, somente em doses muito superiores aos níveis atuais de prescrição, o que sugere que serão necessários esforços pré-clínicos adicionais antes que estes fármacos sejam testados quanto à eficácia anticâncer em ensaios clínicos (ROIX et al., 2014).

- **Itraconazol, nelfinavir, digoxina, nitroxolina**

Shim e Liu (2014) associaram duas abordagens de busca de alto rendimento, com base em atividades *in silico* para descoberta de novos medicamentos para o RF, em uma revisão das recentes descobertas de novas atividades antiangiogênicas e anticancerígenas de medicamentos existentes. Eles avaliaram os estudos sobre itraconazol, nelfinavir, digoxina e nitroxolina como potenciais fármacos antineoplásicos.

O **itraconazol** é um medicamento antifúngico da classe dos triazóis eficaz em uma variedade de infecções fúngicas sistêmicas. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da 14 α -lanosterol desmetilase (14DM), uma enzima

microsômica do citocromo P450, comprometendo a síntese do ergosterol que é o principal esteroide na composição da membrana citoplasmática da maioria das leveduras e fungos, sendo assim responsável pela integridade e função da membrana. Ao inibir a 14DM, o itraconazol provoca o esgotamento do ergosterol e induz o acúmulo de 14- α metilesterol, substrato da enzima, suprimindo o crescimento dos fungos por prejuízo das funções da membrana. Em estudos de “follow-up”, itraconazol demonstrou forte atividade anticâncer em modelos pré-clínicos, incluindo o Câncer do pulmão de não-pequenas células, Meduloblastoma e Carcinoma de células basais. Estes resultados encorajaram vários estudos clínicos de Fase II para o tratamento de vários tipos de câncer. Embora o itraconazol tenha mostrado atividade anticâncer promissora em diversos tipos de câncer, seu mecanismo antineoplásico exato permanece uma incógnita. Foram propostos dois mecanismos, inibição da angiogênese e inibição da via de sinalização Hedgehog em determinadas células de câncer (SHIM e LIU, 2014).

Nelfinavir é um inibidor competitivo da aspartil-protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV), utilizado em combinação com outros fármacos antirretrovirais para o tratamento de pacientes com infecção por HIV. Resistência à insulina é um efeito colateral comum de nelfinavir, que ocorre através da inibição da via de sinalização fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)/AKT. AKT é um mediador importante para a sobrevivência de células de câncer. Além disso, a ativação da sinalização de AKT promove a resistência à quimioterapia e terapia de radiação. Ensaio clínicos de Fase I, usando nelfinavir e quimiorradiação localizada para Câncer de pâncreas avançado, demonstraram potentes atividades radiosensíveis e antitumorais, sem adição de toxicidade em pacientes com Câncer de pâncreas (SHIM e LIU, 2014).

Um *screening* farmacológico realizado com sete linhagens de células de Câncer de mama genotipicamente diferentes, que foram obtidas da base de dados Johns Hopkins Drug Library (JHDL), demonstrou que o nelfinavir inibe seletivamente a proliferação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) em células de Câncer de mama HER2-positivas sobre as HER2-negativas. Outros mecanismos anticâncer propostos de nelfinavir incluem a indução do estresse do retículo endoplasmático, autofagia em células de câncer e inibição da angiogênese através da regulação negativa do fator-1 α induzível de hipoxia (HIF-1 α). Pelo seu potencial para interagir com múltiplas proteínas em células, a sua atividade

antineoplásica pode ser uma consequência da inibição simultânea de múltiplas vias essenciais para a proliferação e sobrevivência de células de câncer (SHIM e LIU, 2014).

Digoxina é um glicosídeo cardíaco, utilizado no tratamento de várias doenças cardíacas, incluindo insuficiência cardíaca e arritmia. É um potente inibidor da bomba de Na^+/K^+ -ATPase na membrana celular, responsável pela regulação do gradiente de concentração de íons de sódio através da membrana celular para efluxo de íons de Ca^{2+} intracelular. A inibição provoca um aumento na concentração de Ca^{2+} intracelular, prolongando as contrações das fibras miocárdicas. Primeiramente, com base em alguns estudos com pequeno grupo de pacientes com Câncer de mama, observou-se que o uso da digoxina diminuía a recorrência do câncer de mama e a sua agressividade (SHIM e LIU, 2014).

Posteriormente, outros estudos encontraram resultados contraditórios, pois os resultados mostraram maior incidência de câncer na população que tomava digoxina, outro glicosídeo cardíaco, em comparação com a população de controle. E outros relataram que o uso de digoxina aumentou significativamente a incidência de Câncer de mama dependente de estrogênio (SHIM e LIU, 2014).

Recentemente, estudos multidisciplinares para identificar possíveis medicamentos contra o Câncer de próstata, identificaram a digoxina como um dos inibidores mais potentes da proliferação de células de Câncer de próstata. Além de fortes indícios de sua atividade anticâncer, decorrente da observação de que, em homens que tinham usado digoxina por mais de 10 anos, houve 46% menos incidência de Câncer de próstata. A hipótese é de que a digoxina aumenta o risco apenas de cânceres sensíveis ao estrogênio, incluindo os Cânceres de mama e do útero, mas não ovário ou Câncer do colo do útero, sugerindo que o mecanismo de promoção do tumor é mediado através do seu efeito estrogênico. Estas observações sugerem fortemente que o efeito estrogênico da digoxina é benéfico para o tratamento de cânceres dependentes de andrógeno, tais como Câncer da próstata. Além do efeito estrogênico, sugere-se também que a digoxina possa inibir indiretamente o crescimento do Câncer da próstata por meio de outros mecanismos, tais como inibição de angiogênese (SHIM e LIU, 2014).

Nitroxolina é o último fármaco analisado nesta pesquisa, um antibiótico antigo, amplamente utilizado em países europeus, asiáticos e africanos que é particularmente eficaz para o tratamento de infecções do trato urinário (ITU), devido

à sua propriedade farmacocinética única. Possui rápida absorção plasmática e excreção urinária. Nitroxolina é capaz de quelar íons de metais divalentes, tais como Mg^{2+} e Mn^{2+} , sendo um possível mecanismo para a sua atividade antibacteriana. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nitroxolina possui atividade antitumoral por inibição da metionina-aminopeptidase-2 (MetAP2) que está envolvida na angiogênese. Considerando que nitroxolina tem um tempo de retenção longo na urina, postulou-se que o fármaco pode ser particularmente eficaz em cânceres urológicos, tais como Câncer da bexiga. Há evidência também de que a nitroxolina inibe a atividade da catepsina B. Este efeito anti-catepsina B contribui para a sua atividade anticâncer *in vivo* por suprimir a migração e invasão de células tumorais. Não há toxicidade relatada com o uso de nitroxilina para o regime de dosagem atual, o que é um bom indicativo de sua segurança para realizar estudos clínicos (SHIM e LIU, 2014).

▪ **Cimetidina**

A **cimetidina**, o primeiro antagonista do receptor H2 utilizado clinicamente, atua inibindo seletivamente e competitivamente a ação da histamina ao nível dos receptores H2 das células parietais, reduzindo a secreção ácida estomacal, é utilizada para o tratamento de úlceras gástricas e duodenais, esofagites e outras afecções gastrointestinais que se beneficiam da redução da acidez gástrica. Suas propriedades anticâncer têm sido observadas em uma ampla gama de estudos pré-clínicos e clínicos para diferentes tipos de câncer, particularmente os cânceres do trato gastrointestinal, Carcinoma de células renais e Melanoma. Há evidências, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que estes efeitos são muito provavelmente relacionados com efeitos imunomoduladores. Sob a hipótese de que uma parte da variabilidade de resposta à cimetidina, relatada em diferentes ensaios clínicos, poderia ser explicada pelo grau de variabilidade da função imune em pacientes com câncer, Pantziarka et al. (2014) rastrearam na literatura científica dados que comprovassem esta hipótese. Sugere-se que a cimetidina seja mais eficaz em doentes com a carga de tumor mais baixa e mais elevada função imune, e em cânceres com um maior potencial antigênico. Outra utilidade da cimetidina encontra-se na abordagem da imunossupressão pós-operatória. A ressecção cirúrgica necessária em vários tipos de câncer provoca uma supressão imune que pode estar associada com risco

aumentado de recorrência ou disseminação metastática. Diante da evidência que cimetidina perioperatória reduz imunossupressão pós-cirúrgica, sugere-se que há uma necessidade de ensaios clínicos para estabelecer se a mesma pode ser benéfica, em termos de sobrevivência geral, nos seguintes tipos de câncer: colorretal, mama, Câncer do pulmão de não-pequenas células, Osteossarcoma, ovário e pâncreas. Os dados de ensaios clínicos mais impressionantes mostram uma melhora dramática na sobrevida aos 10 anos de doentes de Câncer colorretal tratados com a combinação de cimetidina e 5-fluoracil, que foi de 84,6% versus 49,8% para o grupo que usou apenas 5-fluoracil. Como agente terapêutico, cimetidina tem farmacocinética bem estabelecida e um excelente perfil de toxicidade. Seu uso em ensaios clínicos, juntamente com vários agentes quimioterápicos não demonstrou quaisquer interações clinicamente relevantes, exceto com epirubicina e demonstrou evidência de um possível efeito protetor com vinorelbina e cisplatina. Os autores concluem que a cimetidina é um forte candidato para reaproveitamento em tratamento oncológico, particularmente no tratamento perioperatório por ressecção cirúrgica de tumores sólidos, em combinação com tratamentos convencionais existentes e em conjunto com outros medicamentos reaproveitados em uma variedade de cânceres.

▪ **Clarithromicina**

Nuffel et al. (2015) avaliaram a **claritromicina** (CAM), um antibiótico macrolídeo tradicionalmente utilizado para o tratamento de muitos tipos de infecções bacterianas, como potencial fármaco ao redirecionamento. Sua revisão bibliográfica faz parte do “The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) Project. Os autores identificaram dados pré-clínicos e clínicos extensos demonstrando que a CAM possui um papel potencial para tratar vários tumores, em combinação com o tratamento convencional. Seus mecanismos de ação são múltiplos, destacando-se a redução prolongada de citocinas pró-inflamatórias, inibição de autofagia e antiangiogênese. Estas características da CAM podem ser exploradas para tornar as células tumorais mais suscetíveis à apoptose e reduzir a mecanismos de escape. Como tal, CAM pode ser utilizada como um fármaco de suporte no tratamento de câncer convencional e pode ainda ser utilizada como monoterapia para alguns tumores. A atividade antitumoral de CAM tem sido demonstrada em modelos de

linhagens celulares tumorais em camundongos. Ensaios clínicos confirmaram o potencial do CAM em Câncer de pulmão de não-pequenas células e Linfoma, até mesmo como um único tratamento. Em combinação com outros tratamentos, CAM provou ser eficaz no estágio inicial do Mieloma Múltiplo, e Macroglobulinemia de Waldenström. Com base nos dados disponíveis, também vale a pena tentar alargar o benefício do CAM para outros tipos de tumores, como a Leucemia mieloide crônica, Câncer de pulmão de pequenas células, Melanoma e Câncer de mama. Maiores ensaios randomizados para estabelecer o potencial antitumoral da CAM são necessários, bem como mais “insights” sobre a farmacocinética da CAM em regimes de combinação. Além disso, uma melhor identificação dos pacientes e tumores que se beneficiam da CAM seria um grande avanço no uso deste fármaco de baixo custo.

▪ **Triclosan**

O **triclosan**, inibidor sintético da ácido graxo sintase (FASN), que foi inicialmente desenvolvido como um agente antibacteriano tópico, emergiu como um alvo terapêutico promissor no câncer. No entanto, pouco é conhecido sobre o seu mecanismo na inibição do crescimento de células cancerosas. Resultados promissores, apresentados em um estudo anterior, demonstraram que a inibição de FASN por triclosan apresentou atividade quimiopreventiva em um modelo de carcinogênese mamária em ratos (SADOWSKI et al., 2014). Sadowski et al. (2014) decidiram, então comparar os efeitos celulares e moleculares do triclosan em um painel de oito linhagens de células de próstata malignas e não malignas com os bem conhecidos inibidores de FASN, C75 e orlistat, que têm como alvo diferentes atividades catalíticas parciais de FASN. Neste estudo comparativo, os autores descobriram que o triclosan é uma alternativa superior a C75 e orlistat na indução de morte celular de células do Câncer de próstata através de inibição da FASN. É importante ressaltar que, triclosan, C75 e orlistat induziram alterações distintas na morfologia, ciclo celular, conteúdo lipídico e na expressão de enzimas-chave do metabolismo de lipídeos, demonstrando que a inibição de diferentes atividades catalíticas parciais de FASN ativa diferentes vias metabólicas. Estes achados combinados com o seu bem documentado perfil de segurança farmacológico fazem do triclosan um candidato promissor para o tratamento de Câncer de próstata.

3.2.2 Doença de Alzheimer

Doença de Alzheimer (DA) é o distúrbio neurodegenerativo mais prevalente, é a forma mais comum de demência e uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Afeta cerca de 30 milhões de pessoas em todo o mundo e estima-se que chegará a aproximadamente 115 milhões até 2050. (ARAKI, 2013; CORBETT et al., 2012). A DA é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que conduz ao progressivo declínio cognitivo, comprometimento funcional e perda de independência. É caracterizada pelo acúmulo de placas neuríticas constituídas de peptídeo β -amilóide (A β) e emaranhados neurofibrilares (NFT), compostos por proteína Tau hiperfosforilada. Esta patologia está associada com a destruição da função sináptica e neuronal que conduz à perda progressiva de neurônios e volume cerebral (APPLEBY e CUMMINGS, 2013; ARAKI, 2013).

Apesar dos avanços recentes na compreensão da sua patologia molecular, não há fármacos baseados em mecanismos atualmente disponíveis que possam interromper a progressão da DA, o RF é uma opção atraente na busca de soluções. Várias classes de fármacos têm efeitos potencialmente benéficos na patologia cerebral do tipo da DA e, para alguns, a evidência é também suportada pelos dados epidemiológicos ou ensaios clínicos preliminares (CORBETT et al., 2012; APPLEBY e CUMMINGS, 2013; CORBETT, WILLIAMS e BALLARD, 2013; ARAKI, 2013).

Corbett et al. (2012) realizaram uma revisão abrangente da literatura publicada nos bancos de dados EMBASE, PsycINFO, MEDLINE e Cochrane para trabalhos publicados depois de 1950. Uma avaliação sistemática e posterior análise realizada por diversos peritos que em consenso identificaram os fármacos licenciados com a amplitude mais robusta de evidências para serem considerados potenciais candidatos para o reposicionamento na Doença de Alzheimer. Eles consideraram os **bloqueadores de canais de cálcio** como os medicamentos mais promissores no tratamento da Doença de Alzheimer. Os bloqueadores dos canais de cálcio da classe di-hidropiridina são amplamente utilizados para tratar a hipertensão arterial e angina, através da sua atividade vasodilatadora no músculo liso. A maioria dos fármacos desta classe tem boa penetração da barreira hematoencefálica, induzindo a vasodilatação cerebral e aumentando o fluxo sanguíneo cerebral em animais e seres humanos. As evidências *in vitro* e *in vivo* levaram os autores a

proponer que o mecanismo de ação dos bloqueadores de canais de cálcio inclui redução da carga de produção de A β , e da neurotoxicidade, melhora na sobrevivência de células na presença de A β , redução da morte celular induzida por glutamato e níveis de cálcio intracelular. Existem poucas evidências, não sustentadas, sobre benefícios no tratamento da doença de Alzheimer estabelecida. Houve apenas um ensaio aberto pequeno utilizando bloqueadores de canais de cálcio onde a **nilvadipina** parece ser mais eficaz em estudos pré-clínicos o que pode, portanto, potencialmente conferir maiores benefícios do tratamento. Além disso, não é claro até que ponto quaisquer benefícios possam ser atribuídos aos efeitos anti-hipertensivos gerais de bloqueadores dos canais de cálcio em relação a outros mecanismos específicos para a doença. Os melhores candidatos que emergem de estudos pré-clínicos e clínicos são, provavelmente, nitrendipina, nimodipina e nilvadipina, que têm efeitos em intervalos de dose dentro dos prescritos na clínica (CORBETT et al., 2012).

Em outra revisão da literatura atual no PubMed realizada por Appleby e Cummings (2013) para avaliar as possibilidades de RF em Doença de Alzheimer foram encontrados muitos compostos diferentes de muitas classes farmacológicas diferentes que já foram estudados em um contexto de DA. Os autores elaboraram um "escore pragmático de reorientação de fármaco" para cada um destes compostos, com base no tipo de estudos conduzidos, número de possíveis mecanismos de ação, a eficácia em DA e outras doenças neurodegenerativas, perfil de tolerabilidade, e a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Eles deixam claro que há muitas limitações para este método de pontuação, incluindo prováveis dados imprecisos, diante da amplitude de informações e falta de informações que possam não ter sido publicadas ou estão sujeitas a viés de publicação. Este escore pode, também, ser uma ferramenta útil para avaliar em que nível um composto se encontra como possibilidade para reaproveitamento. Os dados atuais sugerem vários compostos dignos de um estudo mais aprofundado como opção de tratamento para DA. Os compostos com as maiores pontuações nesta avaliação incluem **lítio**, **minociclina**, a **exenatida**, **ácido valpróico**, **azul de metileno**, e **nicotina**.

3.2.3 Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

Estima-se que a Esclerose múltipla afete mais de 2,5 milhões de pessoas no mundo e é a causa mais comum não traumática de incapacidade adquirida por adultos jovens no mundo industrializado. É uma desordem autoimune que tem duas fases clínicas que refletem processos patológicos distintos, porém inter-relacionados: a inflamação focal que impulsiona a fase remissão-recidiva e a fase de neurodegeneração, que representa o principal substrato da progressão secundária. Em contraste com o número crescente de tratamentos eficazes para a fase remissão-recidiva, a ausência de terapias para a doença progressiva representa uma grande necessidade clínica não satisfeita. A incapacidade de desenvolver fármacos neuroprotetores clinicamente eficazes para Esclerose múltipla progressiva secundária provavelmente reflete uma combinação de fatores, incluindo o valor preditivo limitado de modelos animais existentes e questões desafiadoras, como heterogeneidade da doença e do paciente, seleção de resultados e marcadores biológicos relevantes, além da duração do ensaio clínico (VESTERINEN et al., 2015).

Vesterinen et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática de estudos clínicos de terapias neuroprotetoras putativas orais em Esclerose múltipla e outras quatro doenças neurodegenerativas com características patológicas comuns (Doença de Alzheimer, Doença do neurônio motor, Doença de Parkinson e Doença de Huntington) seguida por revisão sistemática e meta-análises dos dados experimentais *in vivo* para essas intervenções, obtidos por pesquisas realizadas em três bases de dados on-line (PubMed, ISI Web of Knowledge, e Embase) e clinicaltrials.gov. Os autores identificaram uma lista de 52 candidatos a intervenções. Após a revisão de toda a evidência clínica e pré-clínica, eles selecionaram ibudilast, riluzol, amilorida, pirfenidona, fluoxetina, oxcarbazepina, e a classe de ácidos graxos poli-insaturados-(ácido linoleico, ácido lipóico, ácidos graxos Omega- 3 Max EPA) como fortes candidatos para avaliação clínica. **Ibudilast** é um produto comercializado no Japão há duas décadas para a Asma. É um fator inibidor não-seletivo da fosfodiesterase (PDE 3,4,10 e 11) e inibidor da migração de macrófagos com múltiplas atividades relevantes para Esclerose múltipla progressiva secundária incluindo: atenuar a resposta pró-inflamatória da microglia e astrócitos através da redução de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio; promoção da secreção de

neurotrofinas tais como o fator neurotrófico derivado da linhagem de células da glia/fator de crescimento do nervo. O ibudilast já foi testado na fase remissão-recidiva da Esclerose múltipla, onde se obteve algum efeito sobre os resultados de ressonância magnética e, possivelmente, na progressão da doença.

O **Riluzol** está licenciado para Doença do neurônio motor e tem dois modos de ação de relevância para Esclerose múltipla progressiva secundária, reduzir a liberação de glutamato e antagonismo dos canais de sódio voltagem dependentes. A **amilorida**, um diurético amplamente utilizado e bloqueador ácido de canal iônico, foi recentemente reconhecida pelos efeitos mielo e neuroprotetores em modelos humanos e experimentais de Esclerose múltipla progressiva (VESTERINEN et al., 2015).

A **pirfenidona**, utilizada no tratamento da Fibrose pulmonar idiopática, demonstrou melhorar a função neurológica em um pequeno estudo. A **fluoxetina**, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI) amplamente utilizado para a depressão, possui várias atividades relevantes para Esclerose múltipla progressiva secundária, incluindo estimular a glicogenólise e aumentar a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em culturas de astrócitos de roedores. Dois ensaios de fluoxetina foram realizados em Esclerose múltipla, com resultados positivos com melhora das lesões inflamatórias ou dos testes cognitivos. **Oxcarbazepina**, utilizada principalmente como anticonvulsivante, demonstrou melhora da dor paroxismal em Esclerose múltipla, mas não foram estudados os efeitos sobre a progressão da doença. Um estudo sobre ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa registrou tendências não significativas para a eficácia através de uma série de resultados medidos (VESTERINEN et al., 2015).

3.2.4 Doença de Parkinson

Doença de Parkinson (DP) é a doença neurodegenerativa mais prevalente depois da DA, que afeta mais de 1% das pessoas com idade superior a 55 anos e mais de 3% das pessoas com idade superior a 75 anos. DP é caracterizada por tremores, rigidez muscular, e bradicinesia. Os sintomas motores da DP resultam da morte das células dopaminérgicas na substância nigra. Atualmente, não existe cura para a DP e, com as dificuldades de se obter novos fármacos, o RF parece ser uma opção interessante. Neste contexto, Rakshit, Chatterjee e Roy (2015) propuseram

um método bidirecional de reposicionamento de fármacos que leva em conta a importância do fármaco na rede tripartite indicação-fármaco-alvo (IFA), bem como a importância dos alvos de fármacos na interação proteína-proteína (IPP) específica para DP. Combinando ambas as abordagens, observou-se que nove medicamentos não parkinsonianos: **dietilestilbestrol**, **erlotinib**, **lidocaína**, **dasatinib**, **nifedipina**, **testosterona**, **sorafenib**, **nicardipina** e **melatonina** mostraram altas conexões na IFA, bem como suas proteínas-alvo, que também mostraram alta significância topológica no IPP.

Bolgár et al. (2013), buscando uma abordagem mais sistemática em direção ao reposicionamento, aplicaram um método de reaproveitamento computacional baseado na fusão de conhecimentos estatisticamente arraigados. Eles usaram os termos de pesquisa "reposicionamento", "redefinição" e "nova indicação" em combinação com os nomes de doenças e seus sinônimos nas bases PubMed, PubChem e ClinicalTrials.gov. Esta revisão fornece uma pesquisa abrangente sobre agentes redirecionados para o tratamento de distúrbios do movimento. A seguir, serão citados alguns destes agentes terapêuticos que estão participando de ensaios fase II ou III para DP: **Zonisamida** é um medicamento antiepiléptico de largo espectro com vários mecanismos de ação, incluindo a modulação da inativação rápida de canais de sódio voltagem dependentes, a inibição dos canais de cálcio do tipo T (mas não do tipo L) e uma fraca atividade inibidora da anidrase carbônica. Além disso, é um dos anticonvulsivantes identificados por possuir efeitos neuroprotetores. A ação antiparkinsoniana pode ser explicada pelos efeitos moduladores da zonisamida sobre o estresse oxidativo, os níveis de cálcio intracelular e atividades da caspase 3. Um ensaio de Fase II-III está atualmente em curso para avaliar o efeito neuroprotetor da zonisamida na fase inicial da DP. Vários nutrientes foram encontrados para atrasar a progressão da DP e ensaios com creatina na Fase III estão em andamento (BOLGÁR et al. (2013).

A **creatina** é usada para melhorar o desempenho atlético e como um suplemento nutricional por fisiculturistas. A creatina demonstrou redução da degradação dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra, presumivelmente por causa da sua capacidade de aumentar os níveis de fosfato intracelulares e, assim, prevenir a depleção de ATP. A creatina é prescrita às vezes como um fármaco "off label" para DP. A aplicação de agentes neuroprotetores em DP tem sido estudada cada vez mais intensamente, pois eles podem oferecer terapia de

modificação da doença, em vez de tratamento puramente sintomático. Vários desses agentes têm progredido em ensaios de Fase II e Fase III, como os que envolvem antagonistas de NMDA (N-methyl-D-aspartato) originalmente desenvolvidos com o objetivo de reduzir lesões cerebrais após um episódio de Acidente vascular cerebral isquêmico (BOLGÁR et al. (2013).

Memantina, aprovada para o tratamento da DA, age impedindo que o excesso de glutamato atue sobre a molécula receptora do glutamato do neurônio adjacente, evitando a entrada excessiva de cálcio, que levaria à morte neuronal. Foi encontrada na busca de Bolgár et al. (2013) com a finalidade de melhorar os sintomas motores da DP. **Dextrometorfano** é aprovado pela FDA como um medicamento antitussígeno, possui diversos mecanismos de ação, atuando como um inibidor não seletivo da reabsorção de serotonina (BOLGÁR et al. (2013).

Um estudo de Fase II revelou que o dextrometorfano melhora significativamente as discinesias induzidas por levodopa, presumivelmente devido às suas propriedades neuroprotetoras como antagonistas de NMDA. Na última década, vários estudos concluíram que o aumento dos níveis de ferro pode desempenhar um importante papel na neurodegeneração na substância nigra, o que leva à progressão da DP. Em outro estudo recente descobriu que três quelantes de ferro, desferroxamina, **deferiprona** e deferasirox reduziram significativamente a perda de neurônios dopaminérgicos em modelo de rato com DP. Deferiprona é usada para tratar talassemia, e agora está participando de um ensaio clínico de Fase II para PD (BOLGÁR et al. (2013).

Topiramato é um medicamento antiepiléptico de largo espectro cujo mecanismo de ação ainda não está totalmente compreendido. Este fármaco foi selecionado por bloquear os canais de sódio dependentes da voltagem e por modular os receptores GABA-A. Também é um fraco inibidor da anidrase carbônica e um antagonista dos receptores de glutamato AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico) e cainato, o que pode explicar os seus efeitos benéficos. O topiramato também é prescrito “off label” numa série de doenças e, recentemente, recebeu a aprovação da FDA para a profilaxia da enxaqueca e da obesidade. O estudo TOP-DYSK está atualmente investigando a segurança e eficácia do topiramato na Doença de Parkinson associada a discinesias (BOLGÁR et al. (2013).

Nessa busca sistemática, foram selecionados outros fármacos de diferentes classes terapêuticas, que também estão em estudo, como **cafeína**, um antagonista

de adenosina A2A, **pioglitazona**, um antidiabético oral, **donepezil**, um inibidor da acetilcolinesterase, **isradipina**, um bloqueador de canais de cálcio e **metilfenidato**, usado para tratar o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Os resultados obtidos ainda não são satisfatórios, de forma que estes fármacos necessitam estudos adicionais para o reposicionamento (BOLGÁR et al. (2013).

3.2.5 Infecções bacterianas resistentes

O surgimento de bactérias resistentes aos medicamentos tem comprometido seriamente o arsenal de antibióticos. Novos compostos e metas são necessários para atender a crescente ameaça de cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Salmonella*, *Shigella*, e *Campylobacter*. Novos fármacos também são necessários para tratar infecções de bactérias naturalmente resistentes, tais como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. A possibilidade de que *Bacillus anthracis* e outras bactérias sejam perniciosamente projetadas como agentes de guerra biológica também demandam por novas opções de tratamento (MANDAPATI et al., 2014).

Inosina 5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH) catalisa o passo fundamental na biossíntese de nucleotídeos guanina. IMPDH é um alvo para fármacos imunossupressores, antivirais e anticancerígenos, mas, até o momento, não tem sido explorada para a terapia antimicrobiana. Mandapati et al. (2014), em seu estudo, desenvolveram **inibidores contra IMPDH** do protozoário parasita *Cryptosporidium parvum* (CpIMPDH). Muitas bactérias patogênicas, incluindo *Bacillus anthracis*, *S. aureus* e *L. monocytogenes*, contêm IMPDHs que também devem ser inibidos por estes compostos. Os autores apresentaram as relações estrutura-atividade para a inibição de IMPDH em *B. anthracis* (BaIMPDH) e atividade antibacteriana de 140 compostos de cinco séries de compostos estruturalmente distintos. Foram identificados muitos inibidores potentes da BaIMPDH, destes, quatro compostos, A98, A110, P146 e P150 tiveram valores de CIM (concentração inibitória mínima) inferior ou igual a 2 μM . Os valores de CIM aumentaram pelo menos em 8 vezes na presença de guanina, sugerindo que estas atividades antibacterianas resultaram da inibição no alvo de IMPDH. Estes quatro compostos também apresentaram atividade antibacteriana contra *S. aureus*. No entanto,

apenas A98 e A110 exibiram potente atividade antibacteriana contra *L. monocytogenes*.

Mandapati et al. (2014) iniciaram um programa para redirecionar inibidores CplMPDH para a descoberta de antibióticos. Muitos destes compostos são inibidores potentes de BalMPDH, embora poucos tenham exibido atividade antibacteriana, como seria de se esperar tendo em conta os diferentes processos de absorção que operam em *C. parvum* e bactérias. No entanto, três compostos foram identificados por exibir atividade antibacteriana contra três agentes patogênicos Gram-positivos, *B. anthracis*, *S. aureus*, e *L. monocytogenes*. Estes resultados demonstram a promessa de IMPDH como um alvo antibiótico.

O *Staphylococcus aureus* é uma ameaça à saúde em rápido crescimento no mundo, com resistência a vários tratamentos comumente prescritos. Perlmutter et al. (2014) começaram um projeto com “phenotypic whole-cell HTS” contra os patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacter species*) usando uma biblioteca de medicamentos aprovados pela FDA “off-patent”. A triagem de alto rendimento identificou o anti-histamínico **terfenadina** como possível agente antimicrobiano contra *S. aureus* e outras bactérias Gram-positivas. Num esforço para adaptar este fármaco, estudos de relacionamento estrutura-atividade renderam 84 análogos à base de terfenadina com várias modificações proporcionando maior atividade contra *S. aureus* e outros patógenos bacterianos, incluindo o *Mycobacterium tuberculosis*.

Estudos dos mecanismos de ação revelaram que estes compostos exercem os seus efeitos bacterianos, pelo menos em parte, por inibição da topoisomerase II, visando a DNA-girase e a topoisomerase IV. Entretanto, evidências sugerem que múltiplos alvos possam estar envolvidos. Análogos de terfenadina fornecem uma classe estrutural nova de compostos antimicrobianos com potencial para a melhor caracterização como parte do processo contínuo para atender a necessidade atual para novos antibióticos (PERLMUTTER et al., 2014).

A crescente onda de resistência aos antibióticos, especialmente contra β -lactâmicos, como a meticilina, tem limitado severamente as opções de tratamento. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) foi associado com 80.461 infecções potencialmente fatais, resultando em 11.285 mortes, somente nos EUA e a taxa de mortalidade anual superou a da AIDS. Novos anti-infecciosos e estratégias

de tratamento são urgentemente necessárias contra *S. aureus* (RAJAMUTHIAH et al., 2015).

Rajamuthiah et al. (2015) examinaram as propriedades antimicrobianas de dois fármacos anti-helmínticos disponíveis comercialmente, aprovados pela FDA, **niclosamida** e o medicamento veterinário **oxiclozanida** que exibiam forte atividade *in vitro* e *in vivo* contra *S. aureus* resistente à meticilina. Utilizando *Caenorhabditis elegans* (nematódeo de vida livre, comumente utilizado como modelo de organismo para estudar a patogênese de muitos micróbios, incluindo *S. aureus*) tem sido utilizado como uma plataforma para a descoberta de fármacos antimicrobianos, permitindo a avaliação simultânea da toxicidade e eficácia dos compostos, o que reduz a carga de mais experimentos com animais. Os autores realizaram uma busca na biblioteca de fármacos aprovados pela FDA para os compostos que prolongam a sobrevivência de *C. elegans* infectados com MRSA. Um achado inesperado do estudo foi que, apesar de um nematódeo ser utilizado como um modelo de hospedeiro, o anti-helmíntico **closantel** foi identificado como um sucesso para a sobrevivência prolongada dos vermes infectados. Além disso, a atividade *in vitro* e *in vivo* de closantel foi comparável à da vancomicina, um fármaco de último recurso que é amplamente utilizado para combater infecções por MRSA. A identificação de closantel como um fármaco antiestafilocócico potente, motivou os autores a determinar as propriedades antiestafilocócicas de niclosamida e oxiclozanida, dois análogos do closantel. Todos os três compostos pertencem à família salicilanilida de fármacos anti-helmínticos.

Niclosamida é um fármaco aprovado pela FDA amplamente utilizado no tratamento da infecção em seres humanos por tênia e ultimamente demonstrou possuir propriedades anticâncer e antidiabética. **Oxiclozanida** é usada na medicina veterinária, principalmente para ruminantes para controle de verminoses. As propriedades antimicrobianas de derivados salicilanilidas foram descritas por diversos autores que descreveram a síntese de análogos de salicilanilida que exibiram atividade antimicrobiana contra uma variedade de bactérias, incluindo MRSA e micobactérias. No entanto, esses estudos não envolvem salicilanilidas atualmente em uso clínico, tais como niclosamida e oxiclozanida. Rajamuthiah et al. (2015) relataram que niclosamida e oxiclozanida foram eficazes contra MRSA, tanto *in vitro* como *in vivo*, no modelo de infecção de *C. elegans*, e que o modo de ação de oxiclozanida pode envolver a ruptura da membrana bacteriana. Niclosamida exibiu

toxicidade para as células de mamíferos, mesmo em baixas concentrações, ao passo que oxiclozanida exibiu toxicidade apenas em concentrações mais elevadas do que a concentração eficaz contra MRSA. Os resultados deste estudo sugerem a conveniência de novos estudos sobre o mecanismo de ação antibacteriana de medicamentos anti-helmínticos salicilanilidas e seu potencial clínico para o tratamento de infecções estafilocócicas (RAJAMUTHIAH et al., 2015).

Auranofina é um complexo de ouro, utilizado clinicamente para o tratamento de Artrite reumatoide. Cassetta et al. (2014) questionaram, especificamente, se auranofina poderia possuir propriedades antibacterianas eficazes para microorganismos que são difíceis de tratar com os medicamentos e antibióticos disponíveis. Os autores testaram a auranofina contra duas cepas de referência, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, que são representativas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, respectivamente. Para fins de comparação, eles utilizaram auranofina e um análogo, onde o ligante tetraacetil thioglucose foi substituído por um ligante de cloreto.

As propriedades antimicrobianas *in vitro* de auranofina e seu análogo foram avaliadas por determinação da CIM e por análise de tempo de morte. Os resultados observados com ambos os compostos de ouro apontam que ambos são praticamente ineficazes contra *Enterobacteriaceae*. Em contraste, ambos demonstraram uma notável atividade bactericida *in vitro* com valores de CIM baixos (variando 0,125-0,5 mg/L) contra *Staphylococcus sp.* Estas observações levaram os autores a analisar mais detalhadamente a atividade *in vitro* de ambos os compostos contra diferentes cepas de referência do gênero *Staphylococcus epidermidis*, incluindo MRSA. Ambos os compostos de ouro demonstraram ser muito ativos *in vitro* contra todas as cepas testadas, sem diferenças significativas na sua potência antimicrobiana *in vitro*. O modo detalhado de inibição do crescimento de bactérias causado por estes compostos de ouro necessita de mais estudos, atualmente dois mecanismos justificam investigação específica, ou seja, interferência no metabolismo de selênio e inibição da tioredoxina redutase e enzimas relacionadas (CASSETTA et al., 2014).

A partir desses dados, ambos os complexos de auranofina podem ser classificadas como fortes agentes antimicrobianos contra cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis*, suas propriedades antimicrobianas são muito semelhantes tanto em

termos de potência e do espectro de cepas sensíveis. Os autores demonstraram que auranoquina é um promissor agente que pode ser reaproveitado para o tratamento de infecções bacterianas graves causadas por estafilococos resistentes (CASSETTA et al., 2014).

A bactéria Gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa* é um dos patógenos hospitalares mais temidos e a principal causa de infecção pulmonar crônica em pacientes com fibrose cística. *P. aeruginosa* multirresistente tem se tornado cada vez mais frequente nos serviços de saúde e representa um enorme desafio para a antibioticoterapia tradicional. Imperi et al. (2013) aplicaram uma abordagem de RF para identificar compostos antipioverdina que poderiam representar bons candidatos para utilização *in vivo* como fármacos contra *P. aeruginosa*. Ao utilizar um biossensor específico para inibidores pioverdina, os autores rastrearam uma biblioteca química dos fármacos comercializados pela FDA e identificaram um composto promissor, o agente antimicótico **flucitosina**, que inibe a expressão dos fatores críticos de virulência de *P. aeruginosa*, nomeadamente pioverdina, prpl protease, e exotoxina A. A administração de flucitosina, em dosagens clinicamente significativas, reprimiu a patogenicidade de *P. aeruginosa* em um modelo de infecção pulmonar em camundongos. A atividade *in vitro* e *in vivo* de flucitosina contra *P. aeruginosa*, combinada com as suas propriedades farmacológicas desejáveis, abre o caminho para ensaios clínicos sobre sua eficácia no tratamento das infecções causadas por *P. aeruginosa* em seres humanos.

3.2.6 Tuberculose

A Tuberculose (TB) permanece como um importante problema de saúde pública mundial. Com 9 milhões de casos estimados e 1,5 milhões de mortes atribuídas à doença em 2013 pela OMS, é uma das principais causas de morte entre as doenças infecciosas. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem 4,6 mil mortes em decorrência da doença a cada ano (PALOMINO e MARTIN, 2012).

A pandemia do HIV/AIDS e o surgimento de resistência aos medicamentos são considerados as duas principais razões para a deterioração da situação da TB em todo o mundo, especialmente nos países menos desenvolvidos. As opções de tratamento para a infecção com cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*

são particularmente limitadas. Desenvolvimento de novos medicamentos é um esforço longo e custoso. Este é um problema particular para os antibióticos, cuja utilização é suscetível a ter uma duração limitada, e é ainda mais verdadeiro com antibióticos, cuja utilização está limitada ao tratamento de uma doença, tal como a TB, que é considerada como sendo "relacionada à pobreza" e para a qual o retorno sobre o investimento é visto como não atraente, tornando o RF uma ótima alternativa (PALOMINO e MARTIN, 2012).

No campo da TB, o melhor exemplo de RF são as **fluoroquinolonas**, as quais têm sido, até agora, utilizadas com muito sucesso como antibióticos potentes, de amplo espectro. Eles agem inibindo as enzimas topoisomerase II e IV, interrompendo assim a replicação do DNA. Fluoroquinolonas de geração mais recentes, **moxifloxacino** e **gatifloxacino**, têm demonstrado propriedades bactericidas contra *M. tuberculosis* em estudos *in vitro* e *in vivo* e já estão em uso como tratamento de segunda linha para a TB. Na sequência dos resultados promissores no tratamento de seres humanos com TB pulmonar, a moxifloxacina progrediu para fase III de ensaios clínicos que visam determinar se a sua adição à terapia convencional poderia encurtar a duração necessária para atingir a esterilidade, com resultados encorajadores e está também sendo avaliada num ensaio clínico de fase III com pretomanid e pirazinamida (MAITRA et al., 2015).

Palomino e Martin (2012), em sua revisão bibliográfica, analisaram alguns exemplos de reaproveitamento de medicamentos no tratamento da TB. Uma opção atraente para reutilização em TB, considerando a sua ampla disponibilidade e utilização relativamente segura, parece ser a dos antibióticos β -lactâmicos, especialmente uma **carbapenema**, em combinação com um inibidor de β -lactamase. Os resultados recentes da sua utilização experimental são muito encorajadores. Formulações alternativas, no entanto, seriam necessárias para evitar a necessidade de administração parenteral. Em revisão bibliográfica mais recente, Maitra et al. (2015) já analisam os estudos em que a adição do **meropenem-clavulanato** a regimes contendo **linezolida** também produziram resultados eficazes. Linezolida, originalmente usada contra bactérias Gram-positivas, também apresenta propriedades anti-TB e eficácia clínica favorável, contudo os efeitos adversos sobre a administração prolongada do fármaco o torna uma alternativa terapêutica que deve ser usada com cuidado. Seu análogo, **sutezolida** exibiu atividade contra *M. tuberculosis* em modelos de murino sem os efeitos tóxicos da linezolida. Esta classe

de fármacos atua por inibição da síntese de proteínas, através da ligação com a subunidade ribossomal 50S (MAITRA et al., 2015).

O ensaio clínico sobre a atividade bactericida precoce clínica de sutezolida envolvendo dois programas de dosagem diferentes, um de 600 mg duas vezes por dia e o outro de 1200 mg por dia, encontrou que sutezolida era segura, geralmente bem tolerada e resultou em atividade bactericida significativa em secreção pulmonar e sangue. Outras opções alternativas de tratamento que não pertencem à classe dos antimicrobianos incluem a **tioridazina**, um antipsicótico, desenvolvido há muitos anos, que tem mostrado atividade, *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* contra o *M. tuberculosis* e já foi utilizada com sucesso num número limitado de doentes com formas graves de resistência a fármacos, com muito bons resultados. Se seguirmos a evidência publicada disponível, seria razoável considerar seriamente a criação de testes mais amplos para avaliar sua eficácia no tratamento da TB resistente a medicamentos. No entanto, as recomendações sobre o uso desses fármacos reaproveitados devem seguir critérios rigorosos e administração cuidadosa para evitar o risco de um rápido desenvolvimento da resistência aos medicamentos.

3.2.7 Infecção pelo vírus Ebola

Em 14 de janeiro de 2015, um total de 21.296 casos prováveis e confirmados, incluindo 8.429 mortes por doenças do vírus Ebola, tinham sido relatados a partir de cinco países da África Ocidental - Guiné, Libéria, Nigéria, Senegal e Serra Leoa. Infecção pelo vírus Ebola possui taxa de letalidade de 40% e atualmente não há nenhuma vacina ou terapia aprovada, representando uma grande ameaça à saúde pública.

Embora a triagem para reposicionamento de fármacos *in vitro* e *in vivo* existentes possa acelerar significativamente a descoberta de novos fármacos, estas abordagens são demoradas e dispendiosas para mineração de grandes bibliotecas de fármacos. Veljkovic et al. (2015) propuseram uma nova abordagem para triagem *in silico* de bibliotecas moleculares para candidatos a fármacos. Nesta abordagem, que usa o “average quasivalence number” (AQVN) e o potencial de interação elétron-íon (EIIP), os parâmetros que determinam interação de longo alcance entre moléculas biológicas, podem ser fundamentais para superar alguns desses obstáculos na triagem experimental, reduzindo significativamente o número de

compostos que devem ser testados *in vitro* e *in vivo*. Diversos compostos antimaláricos demonstraram também eficácia contra a infecção por vírus Ebola *in vitro* e/ou *in vivo*, destacando-se **cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina, amodiaquina** e **aminoquinolina-13**. Sugeriu-se também que a aplicação de cloroquina para a prevenção da transmissão do vírus deve ser considerada, porque este composto inibe significativamente a infecção pelo vírus Ebola. Dentre os medicamentos aprovados pela FDA rastreados para a atividade anti-Ebola, foram identificados seis antibióticos capazes de inibir a infecção por vírus Ebola experimentalmente, que são **azitromicina, eritromicina, espiramicina, diritromicina, maduramicina** e **claritromicina**. Os autores concluíram que os resultados apresentados mostram que o critério EIIP/AQVN pode ser utilizado como um filtro eficiente na triagem virtual de bibliotecas moleculares para candidatos a inibidores de infecção por vírus Ebola. Os medicamentos selecionados por este critério representam uma fonte valiosa de agentes terapêuticos candidatos para o tratamento de doenças pelo vírus Ebola, alguns dos quais já foram aprovados pela FDA para o tratamento de outras doenças.

3.2.8 Parasitoses humanas

As infecções por helmintos são responsáveis por um custo social considerável em saúde pública, mas o arsenal medicamentoso atual é pequeno. Dado o alto custo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos, as elevadas taxas de insucesso e à longa duração para desenvolver novos tratamentos, RF contorna esses obstáculos por encontrar novos usos para compostos com fins diferentes daqueles a que foram inicialmente destinados. Panic et al. (2014) realizaram uma ampla revisão com busca sistemática na literatura à procura de estudos que testaram os candidatos clínicos e medicamentos comercializados contra Esquistossomose, Trematodíase de origem alimentar, Geo-helminthíases, Estrongiloidíase, Filariose linfática, Oncocercose, Teníase, Neurocisticercose e Equinococose. Compostos antimaláricos e anticancerígenos foram os mais amplamente estudados, embora a maioria dos compostos anti-helmínticos de sucesso ainda seja proveniente de antimaláricos e domínios veterinários. Outras opções alternativas como antibióticos e antiprotozoários também se encontram em estudo.

Os fármacos candidatos mais avançados clinicamente incluem **artemisinina** e **mefloquina** contra a Esquistossomose, **tribendimidina** contra Verminose hepática, **pamoato de oxantel** contra Tricuríase e **doxiciclina** contra a Filariose. Estudos pré-clínicos indicam alguns futuros candidatos promissores e estão começando a elucidar a atividade de largo espectro de alguns agentes anti-helmínticos atualmente utilizados (PANIC et al., 2014).

A Oncocercose, conhecida como cegueira dos rios, e Filariose linfática são duas grandes doenças negligenciadas causadas por nematódeos que, juntas, afetam um número estimado de 145 milhões de pessoas no mundo inteiro, principalmente em países pobres e em desenvolvimento. Oncocercose, causada pelo *Onchocerca volvulus*, é uma doença crônica, debilitante e uma das principais causas de cegueira infecciosa. Os vermes adultos, ou macrofilárias, residem em tecidos subcutâneos onde as fêmeas liberam no início da fase larval, microfilárias, na pele. Vermes adultos podem se reproduzir por até 10-14 anos, liberando milhões de microfilárias durante a vida de um indivíduo infectado. Microfilárias migram ao longo dos tecidos e aquelas que se acumulam nos olhos induzem uma resposta inflamatória que eventualmente conduz à cegueira (PANIC et al., 2014).

Filariose linfática é causada por várias espécies de nematódeos: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *B. timori*. Os vermes adultos residem nos tecidos linfáticos onde as fêmeas libertam microfilárias para a circulação. As microfilárias são então ingeridas por mosquitos e evoluem para o estágio larval infeccioso. Na Filariose linfática, a condição crônica é caracterizada por dor e linfodema grave, muitas vezes envolvendo os braços, pernas, seios e genitais, assim como elefantíase, todos os quais podem levar ao estigma social e perdas econômicas (PANIC et al., 2014).

Os fármacos ivermectina, dietilcarbamazina (DEC) e albendazol são utilizados em programas de controle para estas doenças, mas são principalmente eficazes contra microfilárias e têm pouco ou nenhum efeito sobre os vermes adultos. Portanto, para apoiar o controle ou a eliminação destas duas doenças, são necessários medicamentos eficazes macrofilaricidas, em associação aos medicamentos atuais (PANIC et al., 2014).

Em um esforço para identificar fármacos macrofilaricidas, Bulman et al. (2015) analisaram uma biblioteca de fármacos aprovados pela FDA e descobriram que **auranofina**, um composto de ouro utilizado para a Artrite reumatoide, foi eficaz *in vitro* na morte de ambos vermes adultos *Brugia spp* e *O. ochengi* e na inibição da

cepa de L3s de *O. volvulus*. Mais testes indicaram que auranofina também é eficaz na redução da carga de vermes adultos *Brugia spp*, em roedores infectados. De acordo com os autores, estudos anteriores demonstraram que o alvo provável da auranofina é tioredoxina redutase, que é uma enzima chave envolvida na redução dos danos oxidativos nas células. Considerando-se que auranofina já é um fármaco aprovado pela FDA, o caminho para ensaios clínicos é simplificado. Pacientes com Artrite reumatoide que foram tratados com auranofina numa média de seis meses tiveram poucos efeitos colaterais, sendo diarreia o efeito colateral mais comum.

A auranofina mostrou ser eficaz no modelo/roedor *Brugia* quando administrada durante 28 dias. Estudos adicionais serão conduzidos para determinar a eficácia com os regimes de tratamento mais curtos e para obter os dados farmacocinéticos. Auranofina também será avaliada para quaisquer efeitos sinérgicos com outros fármacos, tais como a doxiciclina, para ser utilizada como parte de um coquetel macrofilaricida (BULMAN et al., 2015).

Recentemente, o medicamento para uso veterinário, **moxidectina** foi investigado como nova terapêutica potencial para a infecção filarial. Um estudo de pequena escala, demonstrou que a moxidectina foi um fármaco microfilaricida eficaz, mas não foi possível concluir se a moxidectina foi macrofilaricida ou causou esterilidade nos vermes adultos. O antibiótico **doxiciclina** tem-se mostrado seguro e eficaz no tratamento de ambas Filariose e Oncocercose, podendo esterilizar e, eventualmente, matar vermes adultos. No entanto, a doxiciclina requer longos períodos de tratamento, acima de 4-6 semanas, o que é pouco provável que seja viável para distribuição de medicamentos em massa (BULMAN et al., 2015).

A Giardíase é uma das causas mais comuns de doença diarreica em todo o mundo. O tratamento é feito principalmente com agentes antimicrobianos 5-nitro, em particular o metronidazol. A resistência ao metronidazol já foi descrita e as falhas de tratamento podem ocorrer em até 20% dos casos, tornando o desenvolvimento de alternativa giardicida um objetivo importante. Com este propósito, Tejman-Yarden et al. (2013) realizaram uma busca na biblioteca química que foi doada por Iconix Biosciences, Inc. (Foster City, CA), que consistiu de 1083 compostos bioativos conhecidos para identificar medicamentos com atividade contra *Giardia lamblia*. Os autores identificaram um composto notável, a **auranofina**. Eles demonstraram que auranofina foi igualmente ativa contra cepas divergentes de *Giardia*, com diferentes formas de resistência contra o giardicida mais comumente utilizado, metronidazol,

sugerindo que auranofina poderia ser uma alternativa de tratamento aos pacientes que não respondem à terapia padrão com metronidazol. Esta alternativa seria uma opção terapêutica especialmente valiosa, pois *Giardia* resistente a metronidazol apresenta resistência cruzada com todos os outros antimicrobianos 5-nitro utilizados clinicamente.

3.2.9 Doença de Chagas

Doença de Chagas é uma doença parasitária tropical causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. Pertence ao grupo das doenças negligenciadas, apesar de existirem quase 8 milhões de pessoas contaminadas e 28 milhões de pessoas em risco na América Latina. A doença humana se apresenta em duas fases, uma fase aguda inicial, que frequentemente permanece assintomática e uma fase crônica, em que cerca de 30% dos pacientes irão desenvolver afecções clínicas sobre o coração, o sistema digestivo e o sistema nervoso. O tratamento atual contra Chagas se baseia apenas em dois fármacos aprovados e desenvolvidos há mais de 40 anos, nifurtimox e benznidazol, que parecem ser ineficazes na fase crônica da doença e apresentam graves efeitos colaterais e questões relacionadas com a resistência (BELLERA et al., 2015a).

Em publicação de 2014, Bellera et al. relataram um estudo com três candidatos testados experimentalmente em ensaios enzimáticos e inibidores, destacando-se a **levotiroxina**, tradicionalmente usada na terapia de substituição hormonal em pacientes com hipotireoidismo, que mostrou uma inibição dose-dependente da atividade da cruzipaína com concomitantes efeitos sobre a proliferação de *T. cruzi*.

Bellera et al. (2015a) realizaram uma triagem virtual na 12^a edição do banco de dados The Merck Index e identificaram três medicamentos aprovados como potenciais novos tratamentos para a Doença de Chagas, **clofazimina**, **benidipina** e **saquinavir** como potenciais tripanocidas e testaram os seus efeitos bioquímicos a nível celular em diferentes estágios parasitários. Avanços importantes têm sido realizados nas áreas da bioquímica e biologia molecular do *T. cruzi*, sendo identificada a cruzipaína, a principal cisteíno-protease do parasita, essencial para a replicação da forma intracelular do *T. cruzi*, desempenhando um papel na interação parasita-hospedeiro. Os autores desenvolveram um modelo computacional capaz de

detectar inibidores de cruzipaina com alta previsibilidade. Em seus resultados, eles encontraram potenciais efeitos cardioprotetores de benidipina na Doença de Chagas. Dentre os candidatos testados, clofazimina, não só mostrou ser eficaz na redução dos níveis de parasitas em modelos animais da doença de Chagas aguda, mas também em reduzir a alocação de ninhos de *T. cruzi* em tecido cardíaco. Novos ensaios serão realizados no futuro para testar o efeito de inibidores de cruzipaina em modelos crônicos de infecção.

Em outro estudo, Bellera et al. (2015b), utilizando a triagem guiada por computador por diferentes abordagens para RF, incluindo bioinformática, quimioinformática, métodos baseados em rede e análise da literatura de alto rendimento, apresentaram alguns candidatos mais promissores para o tratamento da doença de Chagas, incluindo vários antifúngicos da classe dos azóis, compostos antiarrítmicos amiodarona e dronedarona, e o bisfosfonato de risendronato. Derivados de azóis são os fármacos antifúngicos mais importantes, seu mecanismo de ação envolve a biossíntese de ergosterol via inibição da 14 α -desmetilase (CYP51). Semelhante aos fungos, *T. cruzi* depende de ergosterol endógeno e seus derivados, que são vitais para o crescimento e desenvolvimento do parasita. A inibição da CYP51 resulta no acúmulo de quantidades anormais de precursores esteróis citotóxicos. Vários medicamentos antifúngicos mostraram atividade em *T. cruzi* em modelos agudos e crônicos de Chagas em camundongos (BELLERA et al., 2015b).

O **Posaconazol** demonstrou eficácia em várias cepas resistentes a nitroderivados, porém vários ensaios clínicos mostraram que é claramente inferior à terapia padrão, possivelmente devido à baixa exposição sistêmica ao fármaco. Outros estudos permanecem avaliando posaconazol, porém ele é muito caro, o que limitaria o seu uso generalizado em países endêmicos (BELLERA et al., 2015b).

O **Ravuconazol** é um segundo antifúngico azólico que mostra potente atividade *in vitro* contra *T. cruzi*. Ele foi eficaz em impedir o parasita no final do curso de tratamento, mas não conseguiu desenvolver eficácia sustentada de um ano após o tratamento comparado com benznidazol e apresentou alguns problemas de segurança em doses elevadas. Ensaio adicionais de ravuconazol como terapia combinada com benznidazol foram recentemente anunciados (BELLERA et al., 2015b).

O **Fexinidazol** é outro derivado azólico em Fase II / III de ensaios clínicos para a tripanossomíase Africana. Um estudo demonstrou efeitos comparativos entre benzonidazol e fexinidazol, observando um efeito superior de fexinidazol em cepas resistentes ao benzonidazol em modelos de infecção aguda e crônica em ratos. No mesmo estudo, fexinidazol também demonstrou reduzir a miocardite em animais infectados. Estes resultados, juntamente com um perfil de segurança favorável, definem a base para o início de um ensaio de Fase II como medicação antichagásica. Agentes antiarrítmicos como **amiodarona** e **dronedarona** são outros fármacos que podem potencialmente ser reposicionados para tratar Doença de Chagas (BELLERA et al., 2015b).

Um antigo estudo comparativo dos efeitos antiarrítmicos em 14 pacientes com miocardite chagásica demonstrou uma clara superioridade da amiodarona sobre os demais fármacos. Posteriormente, foi relatado que a amiodarona possui efeito sinérgico quando administrada associada ao posaconazol, tanto *in vitro* como *in vivo*. Ela altera homeostase do Ca^{2+} em *T. cruzi* por induzir a sua liberação a partir de armazenamentos intracelulares (mitocôndria e acidocalcisomas), levando a citotoxicidade, ela também interrompe a biossíntese de esterol em *T. cruzi*. Apesar disso, os efeitos colaterais da amiodarona desencorajam o seu uso em um amplo espectro de cenários clínicos, o que levou à exploração de seu derivado, a dronedarona como outro agente antichagásico potencial. N-alquil-bisfosfonatos, utilizados no tratamento de doenças ósseas tais como a Osteoporose, têm exibido atividade seletiva *in vitro* e efeito *in vivo* sobre o *T. cruzi*, presumivelmente devido à inibição da farnesil difosfato sintetase, a qual está envolvida na biossíntese de esterol e poli-isoprenoide de *T. cruzi* (BELLERA et al., 2015b).

O **Risedronato** é, no momento, o bisfosfonato mais potente contra o *T. cruzi*. Em doses de 1mg/kg por dia induz redução na parasitemia acima de 90% em modelos agudos de infecção em camundongos e nenhuma recidiva foi observada, após a descontinuação do tratamento. Mais recentemente, demonstrou-se que a formação de complexos de risedronato com o cobre, cobalto, manganês e níquel, potencializa o seu efeito antiproliferativo contra a amastigota de *T. cruzi*. Diante do exposto, os autores concluíram que RF, auxiliado por computador, integrando informações multidimensionais, constitui uma excelente ferramenta para desenvolver novos medicamentos para as doenças negligenciadas, que pode ser amplamente aplicado na América Latina (BELLERA et al., 2015b).

3.2.10 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, uma síndrome metabólica de base genética e hereditária, é uma das doenças mais prevalentes no mundo, afetando aproximadamente 387 milhões de pessoas ao redor do mundo em 2014, custando pelo menos 612.000 milhões dólares em 2014, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes. Segurança em medicamentos é uma grande preocupação durante o desenvolvimento de novos fármacos. Entre os exemplos recentes relacionados com Diabetes, Avandia® da GSK, foi associado com risco de ataque cardíaco, resultando em uma recomendação de suspensão pela Agência de Medicamentos Europeus e os ensaios clínicos de fase III com aleglitazar da Roche, foram encerrados pelos riscos de fraturas ósseas, insuficiência cardíaca e hemorragia gastrointestinal (ZHANG et al., 2015).

O estudo de Zhang et al. (2015) teve como objetivo redirecionar medicamentos no tratamento de Diabetes, pela mineração de dados , integrando sistematicamente dados de genômica, proteômica e metabolômica. Para obter informações sobre Diabetes relacionadas com genes, proteínas e metabólitos, os autores realizaram uma busca no Banco de dados PubMed até agosto 2014, a base de dados Metaboloma Humana forneceu os nomes de enzimas ou transportadores associados com Diabetes relacionada com metabólitos, para construção da rede proteínas-metabólitos diabéticos, foi utilizado Cytoscape e o mapeamento de proteínas de risco para Diabetes com projetos de medicamentos foi obtido a partir do TDD. Como resultado, foram encontrados nove fármacos com o potencial para tratar Diabetes: **diflunisal, nabumetona, ácido niflúmico, valdecoxib fenoxibenzamina, idazoxano, diflorasona, d-cicloserina e perexilina** (ZHANG et al., 2015).

Os medicamentos **diflunisal, nabumetona, ácido niflúmico e valdecoxib** têm como objetivo comum a prostaglandina G/H sintase 2 (COX2). COX2 converte o ácido araquidônico a prostaglandina H2 *in vivo*. O ácido araquidônico encontra-se aumentado no soro de pacientes com Diabetes tipo 2 e Diabetes gestacional. Semelhante a outros inibidores de COX2, o diflunisal é atualmente utilizado para o tratamento da dor e, nabumetona, ácido niflúmico e valdecoxib são utilizados para o tratamento de Artrite reumatoide e Osteoartrite. A análise CMap mostrou que as células de mamífero tratadas com estes quatro fármacos têm um padrão de expressão do gene semelhante ao das células tratadas com fármacos antidiabéticos

(metformina e glimepirida) ou resveratrol. Essas evidências indicam que COX2 poderia ser um alvo potencial de fármaco para tratamento de Diabetes tipo 1. Portanto, os inibidores de COX2 são candidatos promissores para o tratamento de Diabetes, devido à sua capacidade para bloquear a ação das prostaglandinas sobre os monócitos e prevenir a disfunção de células apresentadoras de antígeno, os quais poderiam predispor a autoimunidade e Diabetes tipo 1 (ZHANG et al., 2015).

A **fenoxibenzamina** e o **idazoxano** têm como alvo o ADRA2A (receptor adrenérgico alfa-2A). Uma variação genética de ADRA2A provoca a sobre-expressão de ADRA2A, o que agrava a supressão adrenérgica da secreção de insulina e causa Diabetes tipo 2. Assim, os inibidores ADRA2A podem ser utilizados para tratar um subconjunto de pacientes com Diabetes tipo 2, que carregam a variante de risco genético no gene ADRA2A (ZHANG et al., 2015).

Os outros três medicamentos promissores são **diflorasona**, **d-cicloserina** e **perexilina**. Diflorasona inibe a fosfolipase A2, que libera o ácido araquidônico que age sobre a insulina produzida nas células beta. Portanto, diflorasona tem o potencial para melhorar a função de células beta. Glicina, um co-agonista do receptor de NMDA (N-metil D-Aspartato), reduziu Diabetes tipo 2 ou Diabetes gestacional em estudos independentes. A ativação dos receptores de NMDA no cérebro por d-cicloserina (agonista do receptor de NMDA) pode ter o potencial de reduzir a produção de glicose e tratar Diabetes. Perexilina é um inibidor de carnitina-o-palmitoiltransferase I que converte carnitina, que está reduzida no Diabetes, em acil-carnitina, durante a beta oxidação lipídica. Perexilina tem o potencial de melhorar a sensibilidade à insulina e o tratamento de Diabetes tipo 2, pela inibição da atividade da carnitina palmitoiltransferase, conforme relatado para aliviar a resistência à insulina em camundongos obesos induzidos por dieta (ZHANG et al., 2015).

O estudo destes autores parece ser o primeiro a incluir dados de metabolômica em reposicionamento de fármacos, o que pode ajudar na identificação de enzimas ou transportadores metabólicos disfuncionais subjacentes aos perfis metabólicos alterados (ZHANG et al., 2015).

3.2.11 Hiperfosfatemia em pacientes renais crônicos

Quase todos os pacientes com doença renal em estágio terminal desenvolvem hiperfosfatemia. Recentemente, niacina, um agente antilipêmico tradicional, chamou a atenção como um tratamento experimental para a hiperfosfatemia. Shin e Lee (2014) desenvolveram um estudo com o objetivo de relatar novas descobertas sobre novos efeitos de niacina e de avaliar a possibilidade de reaproveitamento da niacina para tratamento da hiperfosfatemia em pacientes em diálise, elucidando seu perfil de segurança e eficácia, juntamente com os seus benefícios clínicos sinérgicos.

Depois de obter a aprovação do Conselho de Revisão Institucional, em junho de 2014, os autores acompanharam as tendências anuais da ordem de frequência niacina em comparação com estatinas e sevelamer desde a adoção de registros médicos eletrônicos em 1999 no Hospital Universitário Ajou na Coreia. Também foi realizada uma pesquisa bibliográfica para identificar ensaios clínicos de doentes com Insuficiência renal terminal em diálise que avaliaram os efeitos da niacina e seu análogo na redução das concentrações séricas de fósforo. PubMed e Biblioteca Cochrane foram pesquisados, sem restrições geográficas e de idioma, para artigos publicados desde 2004. Os termos de pesquisa incluíram niacina, ácido nicotínico, nicotinamida, niacinamida, e hiperfosfatemia. Sua pesquisa bibliográfica identificou dez artigos relevantes. No geral, todos os estudos demonstraram que niacina ou nicotinamida (a forma metabólito) reduziu os níveis de fósforo, bem como dos produtos de cálcio-fósforo, significativamente. Efeitos aditivos sobre o perfil lipídico, também foram observados. Os doentes com doenças renais crônicas, em particular com comorbidades cardiovasculares, podem esperar benefícios cardioprotetores sinérgicos na terapia com niacina. Apesar dos resultados promissores de ensaios anteriores da eficácia e segurança de niacina em comparação com o padrão-ouro, o aglutinante de fosfato, seus dados de eficácia e segurança ainda são limitados e sua dosagem clínica ainda não foi claramente definida. A niacina pode ser uma alternativa conveniente e barata para o paciente ou uma terapia adjuvante para a gestão de fósforo em pacientes em diálise. Apesar disso, ensaios comparativos bem concebidos, em grande escala, a longo prazo, são necessários para adaptar com sucesso a niacina para a nova indicação (SHIN e LEE, 2014).

3.2.12 Doença inflamatória intestinal

Doença inflamatória intestinal é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal para a qual existem poucas opções terapêuticas seguras e eficazes para o tratamento de longa duração. Dudley et al. (2011) aplicaram um método computacional para descobrir novos agentes terapêuticos para Doença inflamatória intestinal, usando uma abordagem *in silico* a partir da integração de dados de expressão gênica disponíveis publicamente. Entre os melhores compostos previstos por esta abordagem com potencial uso terapêutico para a doença inflamatória intestinal, encontrara-se a prednisolona, um corticosteroide conhecido para tratar esta enfermidade, e o **topiramato**, um fármaco anticonvulsivante, não descrito anteriormente como eficaz em doença inflamatória intestinal ou quaisquer distúrbios relacionados com inflamação do trato gastrointestinal.

Os resultados experimentais demonstraram que a administração oral de topiramato é capaz de reduzir significativamente os sinais patológicos grosseiros e danos microscópicos primários no tecido de cólon afetado num modelo de Doença inflamatória intestinal induzida por ácido trinitrobenzenossulfônico (TNBS) em roedores. Neste estudo, demonstra-se que as abordagens computacionais públicas podem ser usadas para inferir novas terapias medicamentosas para a Doença inflamatória intestinal, e oferecem evidência experimental de que o anticonvulsivante topiramato é capaz de melhorar a patofisiologia da doença DUDLEY et al., 2011).

Uma vez que o topiramato já está estabelecido como um medicamento seguro e eficaz para o tratamento de doenças neurológicas em seres humanos, e seu perfil de efeitos secundários é geralmente mais favorável do que a maioria dos medicamentos normalmente utilizados para tratar a Doença inflamatória intestinal, estes resultados suportam a necessidade de investigação clínica adicional para a utilização de topiramato para tratamento de Doença inflamatória intestinal em seres humanos DUDLEY et al., 2011).

4. Dificuldades atuais e perspectivas para o reposicionamento

4.1 Indústria Farmacêutica

Ao longo dos últimos anos, a indústria farmacêutica tem direcionado esforços consideráveis na busca de modelos de negócios inovadores que visam abordar o retorno sobre os investimentos em P&D. Anteriormente, as empresas concentravam quase que exclusivamente no P&D interno para impulsionar oportunidades, desde a concepção à terapêutica. Este modelo tem evoluído rapidamente, de forma a reconhecer e intencionalmente procurar aproveitar a experiência fora da empresa. Além disso, o reconhecimento de que um único alvo biológico pode ser importante em várias patologias de doenças estimulou o interesse de algumas empresas para explorar o potencial médico completo de cada candidato clínico (MARUSINA et al., 2011).

Os medicamentos Viagra® (sildenafil) e Talidomida são os mais bem sucedidos fármacos reposicionados da história, tanto em receita quanto nos benefícios ao paciente. Estes sucessos geraram grande interesse em RF promovendo empreendedorismo em biotecnologia e farmacêutica, que resultou na criação de várias empresas centradas no reposicionamento (NOVAC, 2013). A expectativa de êxito no RF parte do pressuposto de que medicamentos aprovados já passaram por todas as quatro fases de ensaios clínicos e as suas potências, eficácias e perfis de toxicidade em seres humanos estão bem documentados. Consequentemente, RF é um excelente método para aumentar a produtividade de desenvolvimento de fármacos, uma vez que estes compostos podem ser rapidamente avaliados para uma nova indicação diretamente na fase II de ensaios clínicos, reduzindo assim o tempo e custo do processo (DOREY, 2013). No entanto, a maioria das empresas iniciantes no RF faliu.

Os artigos recentes e comentários sobre RF, em sua maioria tem focado somente o sucesso, deixando para trás os desafios que o RF tem no caminho para a clínica. Como qualquer outro projeto, o RF precisa de um investimento inicial, além de convencer os gestores a investir em compostos que a princípio fracassaram, o que se torna uma tarefa difícil (NOVAC, 2013).

O número limitado de desempenho nos projetos de RF, realizados por empresas farmacêuticas nos últimos anos reflete uma infinidade de desafios. A

gestão de P&D farmacêutica em torno de áreas terapêuticas específicas criam problemas para projetos de RF que desenvolvem um composto para uma indicação fora do foco estratégico da empresa. A concepção e execução de ensaios clínicos de prova de conceito requer uma quantidade substancial de experiência clínica. Uma complexidade adicional é introduzida através de projetos de RF para condições médicas que nunca antes foram consideradas, pois precisam de especialistas de campo, fora do repertório habitual de uma empresa farmacêutica (OPREA, et al. 2011b; NOVAC, 2013).

A estratégia de combinar dois medicamentos antigos para uma nova indicação é uma forma de driblar a patente existente. Um exemplo desta estratégia é o *Prednisporin*, recentemente licenciado pela Sanofi para o tratamento da conjuntivite alérgica, que é a combinação de ciclosporina e prednisolona (NOVAC, 2013; WITKOWSKI, 2011).

Um modelo de negócio mais eficaz de RF é a caracterização estendida, que permite o teste do composto nas indicações potenciais mais promissoras, imediatamente após o primeiro estudo bem sucedido em humanos. Estender o perfil do composto, no início, dá aos desenvolvedores a oportunidade de aprender não só sobre a eficácia nas indicações alternativas, mas também sobre os efeitos colaterais potenciais associados a determinadas comorbidades. O desenvolvimento do crizotinib, composto da Pfizer recentemente aprovado (Xalkori®), pode ser considerado como um exemplo do modelo de perfil estendido. O fármaco foi inicialmente concebido para tratar Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), porque é um inibidor da quinase de Linfoma anaplásico e das suas proteínas de fusão. No entanto, no momento em que o composto entrou para a clínica, foram encontrados outros tipos de cânceres que carregam as mesmas mutações ALK5. Com base nas últimas descobertas, foram iniciados vários estudos de Fase I e II perfilando o fármaco em três indicações em paralelo: ALCL, Tumor miofibroblástico inflamatório (IMT), e no Câncer de pulmão de células não-pequenas (CPNPC). Posteriormente, convertido em Fase III e aprovado em 2011 (NOVAC, 2013; PADHY e GUPTA, 2011).

Para as grandes empresas farmacêuticas, analisar precocemente os compostos para indicações alternativas não só levará a um menor risco do processo, através de encontrar a melhor indicação e uma melhor compreensão do modo de ação do composto, mas também garante o uso eficaz do tempo e recursos

das empresas. É o caso do Glivec® (imatinib), originalmente comercializado pela Novartis para leucoses, mas agora aprovado para mais oito indicações adicionais (NOVAC, 2013).

4.2 Parcerias público-privadas

Para estimular a pesquisa em RF, o *UK Medical Research Council* (MRC), Conselho Britânico de Pesquisa Médica, em dezembro de 2011, disponibilizou US\$ 15 milhões para fornecer a pesquisadores do Reino Unido meios para estudar 22 compostos que foram despriorizados pela AstraZeneca. Seguindo esses passos, em maio de 2012, o *National Center for the Promotion of Science Translational* (NCATS) que é uma subdivisão do *US National Institutes of Health* (NIH) destinada a pesquisa translacional, lançou um projeto com parceiros da indústria farmacêutica, visando o RF. Os laboratórios farmacêuticos Abbott, AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, GSK, Janssen, Pfizer e Sanofi coletivamente decidiram liberar 58 compostos abandonados e disponibilizá-los para que pesquisadores acadêmicos investiguem o seu potencial de reorientação (NAIR, 2013). Em novembro de 2012, foi publicado um estudo, financiado pela Sociedade de Alzheimer e liderada por *King College London* (KCL), que destacou o enorme potencial a explorar medicamentos disponíveis para outras condições. A revisão sistemática, liderada por Clive Ballard, professor de doenças relacionadas com a idade, identificou quatro medicamentos existentes e uma classe de fármacos - incluindo medicamentos para a Hipertensão, Diabetes, Psoríase e um antibiótico - que podem reduzir o risco ou retardar os sintomas da Doença de Alzheimer (MULLARD, 2012; NAIR, 2013).

Outro grupo mediador entre indústria e academia é o *Advancing Medical Innovation at the University of Kansas Medical Center*, juntamente com *The Learning Collaborative* (TLC), NIH e *The Leukemia & Lymphoma Society* para desenvolver novos fármacos para leucemias e linfomas (MARUSINA et al., 2011; NAIR, 2011).

Por meio destes regimes abertos de inovação, as empresas farmacêuticas vão disponibilizar compostos que tinham sido suspensos a partir de seus freezers e os financiadores dos EUA e do Reino Unido irão pagar por futuras pesquisas clínicas em novas indicações. Para o sistema em vigor no NIH, todos os compostos foram testados em seres humanos e por isso vem com grande segurança e dados farmacocinéticos que não são normalmente tornados públicos, mas foram

interrompidas devido a qualquer falta de eficácia na sua indicação inicial ou reorientação estratégica (MULLARD, 2012).

4.3 Propriedade intelectual

A propriedade intelectual (PI) para o RF tem se mostrado uma questão controversa nos últimos dez anos. O aumento do depósito das invenções neste campo do conhecimento tem provocado ajustamentos nas leis de patentes e diretrizes de exame, e até o momento não há uma norma internacionalmente unificada referente à PI de novas indicações terapêuticas (OLIVEIRA, 2012).

No âmbito da iniciativa do NCATS, qualquer propriedade intelectual gerada por meio do RF bem sucedido que ganhou subsídios está sujeita à Lei Bayh-Dole, a legislação que se aplica à propriedade intelectual gerada pela pesquisa financiada pelo governo federal. Como tal, qualquer nova PI gerada por um candidato com subsídio no âmbito da iniciativa do NCATS irá pertencer à instituição do candidato, mas a empresa farmacêutica em parceria com o requerente terá o primeiro direito de recusa de licenciar a PI (WITKOWSKI, 2011).

As vantagens de uma parceria público-privada global de RF estão bem entendidas por todas as partes. A maioria das empresas farmacêuticas tem manifestado publicamente o desejo de equilibrar viabilidade comercial com responsabilidade social. Na prática é preciso conseguir que todas as partes interessadas avaliem ainda no projeto piloto se estão dispostas a continuar considerando que pode levar mais tempo para negociar um acordo entre investigadores individuais e uma empresa farmacêutica do que seria necessário para fazer a investigação que impulsiona o negócio (MULLARD, 2012; NAIR, 2013).

CONCLUSÃO

A pesquisa realizada na literatura científica demonstrou o contínuo avanço no desenvolvimento de ferramentas computacionais com foco no RF. Os bancos de dados de áreas específicas foram sendo interligados criando novos métodos de triagem auxiliados por computador (quimioinformática, bioinformática e análise da literatura) e na medida em que estes métodos foram demonstrando limitações, novas técnicas foram sendo implantadas até a atual abordagem computacional em rede, que busca a integração de todos os métodos anteriores.

Contudo, para que os resultados da mineração de dados nestas bases sejam eficientes, depende de uso de descritores, isto é, termos padronizados definidos por especialistas, que possam correlacionar às informações no momento da consulta.

Neste sentido, o termo “reposicionamento de fármaco” bem como os sinônimos comumente usados, não define adequadamente o assunto. A talidomida realmente foi reposicionada, ou seja, teve sua indicação totalmente reorientada. No entanto, a maioria dos outros fármacos já reposicionados, bem como os que estão sendo estudados para este propósito, apenas agregam novos usos, mantendo, portanto, sua indicação original. Sendo assim “reposicionamento” talvez não seja a expressão mais adequada para definir este conceito, embora seu uso já esteja bem estabelecido. Enquanto as palavras não forem empregadas para definir com precisão um determinado assunto, haverá equívocos em sua interpretação.

A busca por RF está crescendo rapidamente, principalmente como resultado do leque de coleções de dados heterogêneos publicamente disponíveis de triagem experimental e computacional, bem como de conjuntos de dados de ensaios clínicos e coleções de experiências dos pacientes com terapia medicamentosa.

Todavia, é preciso ser realista, o processo até o RF em larga escala usando abordagens computacionais, apesar dos resultados promissores, ainda não apresentaram um medicamento reposicionado como consequência de uma busca sistemática. Há ainda, um longo e árduo caminho pela frente.

O certo é que independente da abordagem utilizada, o objetivo principal dos artigos científicos pesquisados nesta revisão, é diminuir o déficit de terapias medicamentosas eficazes para diversas patologias, em especial o câncer, doenças neurodegenerativas, infecciosas e parasitoses humanas, entre outras.

É importante salientar também, que o perfil do pesquisador envolvido no RF tanto da indústria de medicamento quanto das universidades, deve ter uma visão mais “holística” sobre todo o processo de P&D, abrindo espaço para a multidisciplinaridade. Iniciativas como MRC e NCATS entre outras, estão ajudando a construir e sustentar este novo perfil.

A exemplo da computação, é preciso, integrar a indústria farmacêutica, os pesquisadores, órgãos governamentais e outras iniciativas, para que tanto as necessidades do paciente quanto o retorno econômico sejam alcançados.

REFERÊNCIAS

ALDEA, Mihaela; et al. **Repositioning metformin in cancer: genetics, drug targets, and new ways of delivery.** International Society of Oncology and BioMarkers, 2014, V. 35, p. 5101–10.

ANDRONIS, Christos; et al. **Literature mining, ontologies and information visualization for drug Repurposing.** Briefings in Bioinformatics, 2011, V. 12, Nº 4, p. 357-68.

APPLEBY, Brian S.; CUMMINGS, Jeffrey L. **Discovering New Treatments for Alzheimer's Disease by Repurposing Approved Medications.** Current Topics in Medicinal Chemistry, Vol. 13, No. 18, 2013, p. 2306-2327.

ARAKI, Wataru. **Potential repurposing of oncology drugs for the treatment of Alzheimer's disease.** BMC Medicine, 2013.

AUBÉ Jeffrey. **Drug Repurposing and the Medicinal Chemist.** American Chemical Society Medicinal Chemistry Letters 2012, p. 442–44.

BELLERA Carolina L. et al. **High-throughput Drug Repositioning for the Discovery of New Treatments for Chagas Disease.** Bentham Science Publishers. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2015b, V. 15, p.182-93.

BELLERA, Carolina L. et al. **Identification of Levothyroxine Antichagasic Activity through Computer-Aided Drug Repurposing.** The Scientific World Journal, 2014, p. 1-9.

BELLERA, Carolina L.; et al. **Computer-guided drug repurposing: Identification of trypanocidal activity of clofazimine, benidipine and saquinavir.** European Journal of Medicinal Chemistry, 2015a, V.93, p. 338-48.

BISGIN, Halil; et al. **Investigating drug repositioning opportunities in FDA drug labels through topic modeling.** BMC Bioinformatics 2012.

BOLGÁR, Bence; et al. **Drug Repositioning for Treatment of Movement Disorders: From Serendipity to Rational Discovery Strategies.** Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, V. 13, p. 2337-63.

BULMAN, Christina A. *et al.* **Repurposing Auranofin as a Lead Candidate for Treatment of Lymphatic Filariasis and Onchocerciasis.** Journal February PLOS Neglected Tropical Diseases, 2015, p. 01-18.

CASSETTA, Maria Iris. **Drug repositioning: auranofin as a prospective antimicrobial agent for the treatment of severe staphylococcal infections.** Biometals. Vol. 27, 2014, p.787–791.

CAVALLA, David. **Predictive methods in drug repurposing: gold mine or just a bigger haystack.** Drug Discovery Today, 2013, V. 18.

CHEN, Hailin; et al. **Network-Based Inference Methods for Drug Repositioning.** Hindawi Publishing Corporation Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2015.

CHENG, Feixiong; *et al.* **Prediction of Drug-Target Interactions and Drug Repositioning via Network-Based Inference.** Plos Computational Biology, 2012.

CORBETT, Anne et al. **Drug repositioning for Alzheimer's disease.** Nature reviews/drug discovery. Vol. 11, 2012, p. 833-846.

CORBETT, Anne; WILLIAMS, Gareth; BALLARD, Clive. **Drug Repositioning: An Opportunity to Develop Novel Treatments for Alzheimer's Disease.** Pharmaceuticals. Vol. 6, 2013, p. 1304-1321.

CROSET, Samuel C. J. **Drug repositioning and indication discovery using description logics.** A thesis for the Degree of Doctor of Philosophy. University of Cambridge, 2014, p. 01-228

DiMASI, Henry G. Grabowski **Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Is \$ 2.6 Billion.** Tufts Center for the Study of Drug Development, 2014.
http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study
(Acessado em: 10/06/2015)

DOREY, Emma. **New drugs for old.** Chemistry & Industry, 2013, p. 16-17.

DUDLEY, Joel T. DESHPANDE, Tarangini and BUTTE, Atul J. **Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning.** Briefings in Bioinformatics, 2011, V. 12, N° 4, p. 303-311.

EICHBORN, Joachim von; et al. **PROMISCUOUS: a database for network-based drug-repositioning.** Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39

EKINS, Sean; et al. **In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases.** Drug Discovery Today, 2011, V. 16, N° 7 e 8, p. 298-310.

EMIG, Dorothea; *et al.* **Drug Target Prediction and Repositioning Using an Integrated Network-Based Approach.** Plos One, 2013, V. 8.

FEBBRARO, Terri; LENGYEL, Ernst; ROMERO, Iris L.. **Old drug, new trick: Repurposing metformin for gynecologic cancers?.** Gynecologic Oncology, 2014, V. 135, p. 614–21.

FONSECA, Marcio A.; CASAMASSIMO, Paul. **Old Drugs, New Uses.** Pediatric Dentistry, 2011, V. 33, p. 67-74.

FU, Changhe; et al. **DrugMap Central: an on-line query and visualization tool to facilitate drug repositioning studies**. *Bioinformatics Applications Note*, 2013, Vol. 29, n° 14, p. 1834–36.

GIOVANNONI, Gavin; BACKER, David; SCHMIERER, Klaus. **The problem with repurposing: Is there really an alternative to Big Pharma for developing new drugs for multiple sclerosis?** *Nature Medicine*, 2014, V. 20, N° 6, p. 591-93.

GRITTI, Marta; et al. **Metformin repositioning as antitumoral agent: selective antiproliferative effects in human glioblastoma stem cells, via inhibition of CLIC1-mediated ion current**. *Impact Journals Oncotarget*, 2014, V. 5, N° 22, p. 11252-68.

HARROLD, J.M., RAMANATHAN, M. and MAGER, D.E. **Network-Based Approaches in Drug Discovery and Early Development**. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 2013, V. 94, N° 6, p. 651-58.

HURLE, M.R., et al. **Computational Drug Repositioning: From Data to Therapeutics**. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 2013, V. 93, N° 4, p. 335-41.

IMPERI, Francesco. **Repurposing the antimycotic drug flucytosine for suppression of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenicity**. *PNAS*. Vol. 110, no. 18, 2013, p. 7458–7463.

ISSA Naiem T., BYERS Stephen W. and DAKSHANAMURTHY Sivanesan. **Drug Repurposing: Translational Pharmacology, Chemistry, Computers and the Clinic**. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, V. 13, N° 18, p. 2329-36.

JAHCHAN, Nadine S; et al. **A drug repositioning approach identifies tricyclic antidepressants as inhibitors of small cell lung cancer and other neuroendocrine tumors**. *Cancer Discov*, 2013.

JIAO, Mingkun; et al. **Computational Drug Repositioning for Cancer Therapeutics**. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2015, V. 15, p. 767-775.

JIN, Guangxu and WONG, Stephen T.C. **Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines**. *Drug Discov Today*, 2014, p. 637–44.

KALE, Vijay Pralhad; AMIN, Shantu G.; PANDEY, Manoj K. **Targeting ion channels for cancer therapy by repurposing the approved drugs**. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015.

KIM, Tae-Wan. **Drug Repositioning Approaches for the Discovery of New Therapeutics for Alzheimer's Disease**. *Neurotherapeutics*, 2015, V. 12, p.132–142.

LANGEDIJK J, Mantel-Teeuwisse AK, Slijkerman DS, Schutjens MH. **Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature**. *Drug Discov Today*, 2015.

LEE, Hee Sook; et al. **Rational drug repositioning guided by an integrated pharmacological network of protein, disease and drug.** BMC Systems Biology, 2012.

LEKKA, Eftychia. **Literature analysis for systematic drug repurposing: a case study from Biovista.** Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2011, V. 8, Nº 3–4, p. 103-108.

LI, Jiao et al. **A survey of current trends in computational drug repositioning.** Oxford University, Briefings in Bioinformatics, 2015, p. 01–11.

LI, Yvonne e JONES, Steven JM. **Drug repositioning for personalized medicine.** BioMed Central Genome Medicine 2012.

LIPINSKI, Christopher A. **Drug repurposing** Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2011, V. 8, Nº 3–4.

LIU, Ruifeng et al. **Exploiting large-scale drug-protein interaction information for computational drug repurposing.** BMC Bioinformatics, 2014.

LOGING, William; et al. **Cheminformatic/bioinformatic analysis of large corporate databases: Application to drug repurposing.** Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2011, Vol. 8, Nº 3–4.

MAITRA, Arundhati; *et al.* **Repurposing—a ray of hope in tackling extensively drug resistance in tuberculosis.** International Journal of Infectious Diseases, 2015, V.32, p. 50–55.

MANDAPATI, Kavitha. **Repurposing Cryptosporidium Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase Inhibitors as Potential Antibacterial Agents.** ACS Medicinal Chemistry Letters. Vol. 5, 2014, p. 846–850.

MARUSINA, Kate; et al. **The CTSA Pharmaceutical Assets Portal – a public-private partnership model for drug repositioning.** Drug Discov Today Ther Strateg, 2011, p. 77-83.

MEIRA, Maria Emília Costa; BITTENCOURT, Milena Oliveira; NEGREIROS, Raideline Lopes. **TALIDOMIDA: Revisão bibliográfica e atualização da bula, conforme Resolução RDC nº 140/03.** Rio de Janeiro, 2004. 162p. Dissertação para título de Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamentos. Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde.

MULLARD, Asher. **Drug repurposing programmes get lift off.** Nature Reviews Drug Discovery, 2012.

NAIR, Prashant. **Drug repurposing gets a boost as academic researchers join the search for novel uses of existing drugs.** News Feature, 2013, V. 110, Nº 7, p. 2430-32.

NOVAC, Natalia. **Challenges and opportunities of drug repositioning**. Trends in Pharmacological Sciences, 2013, Vol. 34, N^o. 5, p. 268-72. Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39

NUFFEL, An MT Van; et al. **Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) – clarithromycin as an anti-cancer agente**. Ecancer medical science, 2015.

OLIVEIRA, Rodrigo Borges de. **A patenteabilidade do segundo e posteriores usos médicos no Brasil**. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento – PPED, Rio de Janeiro, 2012.

OPREA, Tudor I. and MESTRES J. **Drug Repurposing: Far Beyond New Targets for Old Drugs**. The AAPS (American Association of Pharmaceutical Scientists) Journal, Vol. 14, No. 4, December 2012.

OPREA, Tudor I. et al. **Drug repurposing from an academic perspective**. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2011b, Vol. 8, No. 3–4.

OPREA, Tudor I. et al. **Associating Drugs, Targets and Clinical Outcomes into na Integrated Network Affords a New Platform for Computer Aided Drug Repurposing**. 2011a Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

PADHY, B. M; GUPTA, Y. K. **Drug repositioning: Re-investigating existing drugs for new therapeutic indications**. Journal Postgrad Medicine, 2011, p. 153-60.

PALOMINO, Juan Carlos; MARTIN, Anandi. **Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis?** J Antimicrob Chemother. Vol. 68, 2013, p. 275–283.

PAN, Yongmei; et al. **Pathway Analysis for Drug Repositioning Based on Public Database Mining**. American Chemical Society Journal of Chemical Information and Modeling, 2014, p. 407–18.

PANIC, Gordana et al. **Repurposing drugs for the treatment and control of helminth infections**. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. Vol. 4, 2014, p. 185–200.

PANTZIARKA, Pan. et al. **Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) – cimetidine as an anti-cancer agente**. Ecancer medical science, 2014.

PANTZIARKA, Pan. et al. **Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) – itraconazole as an anti-cancer agent**. Ecancer medical science, 2015.

PERLMUTTER, Jessamyn I. **Repurposing the Antihistamine Terfenadine for Antimicrobial Activity against Staphylococcus aureus**. Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 57, 2014, p. 8540–8562.

POLLAK, Michael. **Repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment.**

RAJAMUTHIAH, Rajmohan. **Repurposing Salicylanilide Anthelmintic Drugs to Combat Drug Resistant Staphylococcus aureus.** Plos One, 2015, p. 11-19.

RAKSHIT, Hindol; CHATTERJEE, Paulami; ROY, Debjani. **A bidirectional drug repositioning approach for Parkinson's disease through network-based inference.** Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, p. 280-287.

ROIX, Jeffrey J.; et al. **Systematic Repurposing Screening in Xenograft Models Identifies Approved Drugs with Novel Anti-Cancer Activity** Plos One, 2014, V. 9.

SADOWKI, Martin C. et al. **The fatty acid synthase inhibitor triclosan: repurposing an antimicrobial agent for targeting prostate cancer.** www.impactjournals.com/oncotarget Vol. 5, No. 19, 2014, p. 9362- 9381.

SANSEAU Philippe; KOEHLER Jacob. **Editorial: Computational methods for drug repurposing.** Briefings in Bioinformatics, V. 12, N° 4, p. 301-302.

SHIM, Joong Sup e LIU, Jun O. **Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs.** International Journal of Biological Sciences, 2014, V. 10, p. 654-63.

SHIN, Sooyoung; LEE, Sukhyang. **Niacin as a drug repositioning candidate for hyperphosphatemia management in dialysis patients.** Therapeutics and Clinical Risk Management, 2014, p. 875-83.

TEJMAN-YARDEN, Noa; et al. **A Reprofiled Drug, Auranofin, Is Effective against Metronidazole- Resistant *Giardia lamblia*.** Journal Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013 V. 57 N° 5, p. 2029-35.

VELJKOVIC, Veljko et al. **Virtual screen for repurposing approved and experimental drugs for candidate inhibitors of EBOLA virus infection.** F1000Research. 4:34, 2015, p. 1-12.

VESTERINEN, Hanna M.; et al. **Drug Repurposing: A Systematic Approach to Evaluate Candidate Oral Neuroprotective Interventions for Secondary Progressive Multiple Sclerosis.** Plos One, 2015.

WANG, Yongcui; et al. **Drug repositioning by kernel based integration of molecular structure, molecular activity, and phenotype data.** PLoS One, November 2013, V. 8, p. 01-12.

WEIR, S. J.; et al. **The repositioning of the anti-fungal agent ciclopirox olamine as a novel therapeutic agent for the treatment of haematologic malignancy.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2011, V. 36, p. 128-34.

WILKINSON, Graeme F. and WILKINSON, Kevin. **In Vitro Screening for Drug Repositioning.** Journal of Biomolecular Screening, 2015, Vol. 20(2), p. 167–79.

WITKOWSKI, Timothy X. **Intellectual property and other legal aspects of drug repurposing.** Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2011, V. 8, N^o. 3–4, p. 139-43.

WU, Zikai et al. **Network-based drug repositioning.** Molecular BioSystems, This journal is © The Royal Society of Chemistry, 2013, V. 9, p. 1268—81.

YANG, Lun; AGARWAL, Pankaj **Systematic Drug Repositioning Based on Clinical Side-Effects.** Plos One, 2011, V.6.

YUE, Wen et al. **Repurposing of Metformin and Aspirin by Targeting AMPK-mTOR and Inflammation for Pancreatic Cancer Prevention and Treatment.** American Association for Cancer Research, 2014, p. 388-97.

ZHANG, Ming et al. **Drug Repositioning for Diabetes Based on 'Omics' Data Mining.** Plos One, 2015, p. 1-13.

ZHANGA, Xiu-Zhen; QUANB,Yuan; TANGB, Guang-Yan. **Medical genetics-based drug repurposing for Alzheimer's disease.** Brain Research Bulletin, 2015, V.110, p. 26–29.

ZHAO, Shan and IYENGAR Ravi. **Systems Pharmacology: Network Analysis to Identify Multiscale Mechanisms of Drug Action.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2012, V. 52, p. 505–521.

Anexo I - Fármacos reposicionados com sucesso

Fármaco	Indicação original	Nova indicação
Ácido retinóico	Acne	Leucemia promielocítica aguda
Alopurinol	Síndrome de lise tumoral	Gota
Amantadina	Influenza	Doença de Parkinson
Anfetamina	Estimulante	TDAH
Anfotericina	Infecção fúngica	Leishmaniose
Atomoxetina	Doença de Parkinson	TDH
Bimatoprost	Glaucoma	Hipotricose simples
Bromocriptina	Parkinson	Diabete
Bupropiona	Depressão	Tratamento do tabagismo
Colchicina	Gota	Pericardite recorrente
Dapoxetina	Analgesia e depressão	Ejaculação precoce
Duloxetina	Depressão	Neuropatia periférica diabética
Fentolamina	Hipertensão	Agente reversor de anestesia dentária
Finasterida	Hiperplasia benigna de próstata	Alopecia
Fluoxetina	Depressão	Transtorno disfórico pré-menstrual
Gabapentina	Epilepsia	Dor neuropática
Lidocaína	Anestésico local	Arritmia
Metotrexato	Câncer	Psoríase. Artrite reumatoide

...

Conclusão

Fármaco	Indicação original	Nova indicação
Mifepristona	Interrupção da gravidez	Síndrome de Cushing
Milnacipram	Depressão	Fibromialgia
Miltefosina	Câncer	Leishmaniose visceral
Minoxidil	Hipertensão	Alopecia
Propranolol	Anti-hipertensivo	Profilaxia da enxaqueca
Ropinirol	Doença de Parkinson	Síndrome das pernas inquietas
Sibutramina	Depressão	Obesidade
Topiramato	Epilepsia	Enxaqueca
Zidovudina	Câncer	HIV/AIDS

Adaptado de Padhy e Gupta (2011) e Novac (2013)

Anexo I - Endereço eletrônico das bases de dados citadas no texto.**Tabela 1 Bases de dados usadas para estratégias baseadas em quimioinformática ***

Base de dados	Endereço eletrônico
ChemSpider	http://www.chemspider.com/
OCA ©	http://bip.weizmann.ac.il/oqa-docs/oqa-home.html
OPM	http://opm.phar.umich.edu/
PDB	http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do
Proteopédia	http://proteopedia.org/wiki/index.php/Protein_Data_Bank
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/
TOPSAN	http://www.topsan.org/Proteins/JCSG/3gbh

* Acessadas no período de 20/05/2015 a 14/06/2015

Tabela 2 Bases de dados usadas para estratégias baseadas em bioinformática *

Base de dados	Endereço eletrônico
ArrayExpress	http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/
BioCarta	http://www.biocarta.com/support/howto/path.asp
BioGRID	http://thebiogrid.org/
CCLE	https://www.broadinstitute.org/software/cprg/?q=node/11
Cmap	https://www.broadinstitute.org/genome_bio/connectivitymap.html
DIP	http://dip.doe-mbi.ucla.edu/dip/Main.cgi
GEO	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/
GLIDA	http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/services/glida/
GO	http://geneontology.org/page/go-database
HPRD	http://www.hprd.org/
KEGG	http://www.genome.jp/kegg/
MATADOR	http://matador.embl.de/
MatrixDB	http://matrixdb.ibcp.fr/
MIPS	http://mips.helmholtz-muenchen.de/proj/ppi/
miR2Disease	http://www.mir2disease.org/
miRBase	http://www.mirbase.org/
miRNAMap	http://mirnamap.mbc.nctu.edu.tw/
OMIM	http://www.omim.org/
PESCADOR	http://cbdm.mdc-berlin.de/tools/pescador/
PID	http://pid.nci.nih.gov/
STITCH	http://stitch.embl.de/
TargetScan	http://www.targetscan.org/
TRANSFAC®	http://www.biobase-international.com/product/transcription-factor-binding-sites
TRED	https://cb.utdallas.edu/cgi-bin/TRED/tred.cgi?process=home

* Acessadas no período de 20/05/2015 a 14/06/2015

Tabela 3

Bases de dados usadas para estratégias baseadas na análise eficiente da literatura *

Base de dados	Endereço eletrônico
ACToR	http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome
ATC / DDD	http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
ClinicalTrial.gov	https://clinicaltrials.gov/
CTD	http://ctdbase.org/
DailyMed	http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm
DCDB	http://www.cls.zju.edu.cn/dcdb/
DDIS	http://itsnt14.its.uiowa.edu/
FDA	http://www.fda.gov/default.htm
NPC	https://tripod.nih.gov/npc/
PDSP Ki	http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php
PharmGKB	https://www.pharmgkb.org/
SIDER	http://sideeffects.embl.de/

* Acessadas no período de 20/05/2015 a 14/06/2015

Tabela 4 Bases de dados usadas para estratégias baseadas em rede*

Base de dados	Endereço eletrônico
DrugBank	http://www.drugbank.ca/
Entrez	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Original8Hour/Entrez/
PharmDB-K	http://pharmdb.org/
PolySearch	http://wishart.biology.ualberta.ca/polysearch/
PROMÍSCUOUS	http://bioinformatics.charite.de/promiscuous/
String	http://string-db.org/
TTD	http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/

* Acessadas no período de 20/05/2015 a 14/06/2015