

Reposicionamento de Fármacos: Novos Usos para Fármacos Antigos - Uma Breve Revisão e Principais Exemplos de Fármacos Reposicionados

Drug Repurposing: New Uses for Old Drugs - A Brief Review and Main Examples of Repositioned Drugs

Mayara Carla dos Santos,^a Lucas Caruso,^a Arthur Eugen Kummerle,^{a,*} Renata Barbosa Lacerda^{b,*}

^a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 23897-000, Seropédica-RJ, Brasil

^b Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, CEP 23897-000, Seropédica-RJ, Brasil

*E-mail: akummerle@hotmail.com

Submissão: 8 de Julho de 2024

Aceite: 12 de Janeiro de 2025

Publicado online: 29 de Janeiro de 2025

The repositioning of drugs (also called drug repurposing, drug repositioning or drug reprofiling) is the establishment of new therapeutic uses for already known drug molecules, including approved, discontinued or experimental drugs. This term is relatively new, with the first publication in 2004, but it has gained much prominence in recent years and mainly from the year 2020 due to the health emergency caused by COVID-19 pandemic. Given the time and cost involved in the development of a new drug, repositioning represents a crucial strategy, especially in response to health emergencies and for neglected or rare diseases. This paper provides a literature review on the topic, focusing on definitions and highlighting its advantages over conventional drug development strategies. It also addresses legal considerations associated with drug repositioning, as well as issues related to off-label drug use and their ethical implications. The discussion includes successful examples of repositioned drugs, such as Thalidomide, Sildenafil, Minoxidil, Acetyl Salicylic Acid, Zidovudine (AZT), the combination of Nifurtimox and Eflornithine, and Duloxetine.

Keywords: Drug repurposing; off-label use; drug discovery; medicinal chemistry.

1. Introdução

Estimativas apontam para a existência de aproximadamente quatro mil insumos farmacêuticos ativos (IFA's) aprovados para uso humano no mundo, número que vem aumentando ao longo dos anos. Uma vez que estes fármacos possuem biodisponibilidade comprovada e perfil de segurança conhecido, o reposicionamento dos mesmos para novas aplicações terapêuticas representa uma grande oportunidade, uma vez que permite acelerar o processo de pesquisa e desenvolvimento, reduzindo os custos e diminuindo a taxa de insucesso associado a limitações farmacocinéticas e de segurança.¹

Langedijk e colaboradores (2015) realizaram um levantamento na base de dados *PubMed* em relação às publicações sobre reposicionamento de fármacos, no período de 2004 e 2013. Um total de 217 artigos publicados em língua inglesa fazia referência aos termos '*drug repositioning*', '*drug repurposing*', '*drug reprofiling*', '*drug redirecting*' e/ou '*drug rediscovery*' no título ou *abstract*. Os resultados mostraram que em 2004 apenas um artigo havia sido publicado, com aumento lento do número de publicações até 2010, com 14 artigos publicados. Porém, nos anos seguintes, 2011, 2012 e 2013 publicaram-se 48, 60 e 75 artigos, respectivamente, abordando o reposicionamento de fármaco. O levantamento mostrou que vários termos e definições são usados, sendo mais frequente o termo "*drug repositioning*" seguido de "*drug repurposing*".²

De 2013 até o presente momento o número de publicações relacionadas a esse tema vem aumentando progressivamente (Figuras 1 e 2), atingindo um ápice nos anos de 2020 e 2021 devido às pesquisas mundiais relacionadas à busca de tratamento efetivo para a COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*, na sigla em inglês). Isto se deve ao fato do reposicionamento de fármacos ser particularmente útil quando há urgência em se descobrir novos fármacos seguros e eficazes, como no caso da emergência sanitária imposta pela COVID-19.

Uma busca na base de dados *Web of Science*, realizada no dia 07 de junho de 2024, usando o termo "*drug repurposing*" como vocábulo controlado em títulos de artigos encontrou 2.557 publicações e um total de 51.308 citações. A primeira publicação é do ano de 2005 e pode-se observar o aumento progressivo no número de publicações e citações, destacando o ano de 2021 com um total de 531 publicações e 11.401 citações (Figura 1).

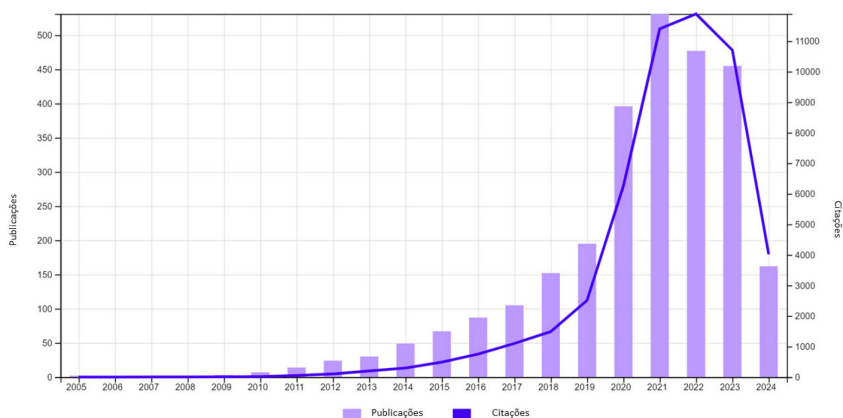


Figura 1. Citações e publicações ao longo do tempo. Resultado obtido através de busca feita na base de dados *Web of Science*, em 07 de junho de 2024, por publicações contendo no título o termo “*drug repurposing*”

O mesmo tipo de busca usando o termo “*drug repositioning*” gerou como resultado 1088 publicações com total de 26.990 citações, a partir do ano de 2004 até 2024 (pesquisa realizada no *Web of Science* no dia 07 de junho de 2024). Novamente é observado o crescimento do número de publicações atingindo o número máximo em 2021 com um total de 153 registros e 4.591 citações (Figura 2), mas houve a queda nesses números de publicações entre 2022 e 2023 provavelmente devido ao controle na pandemia da COVID19.

Já a pesquisa usando o termo “*drug reprofiling*” mostrou que este termo é bem menos frequente, sendo encontrado um total de apenas 16 registros por título da publicação, e um total de 153 citações. As publicações encontradas são a partir do ano de 2007 até 2024, com alguns anos sem registro de publicação e sem diferença significativa entre o número de publicações ao longo dos anos (Figura 3, pesquisa realizada no *Web of Science* no dia 07 de junho de 2024).

Os resultados em número de publicações e citações com os termos equivalentes em inglês pesquisados demonstram que o termo mais frequente é o “*drug repurposing*”, seguido do termo “*drug repositioning*” e, adicionalmente,

pode-se observar que o termo “*drug reprofiling*” tem menos relevância.

2. O Processo de Desenvolvimento de Novos Fármacos

A química medicinal, em definição dada por um comitê de especialistas reunidos pela Divisão de Química Medicinal da IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), investiga os aspectos relacionados à descoberta, invenção e preparação de substâncias bioativas de interesse terapêutico, os protótipos de fármacos. Os fatores moleculares do modo de ação dos fármacos também fazem parte dos objetivos da investigação, incluindo a compreensão da relação entre a estrutura química e a atividade terapêutica, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade (ADMET).³

Um dos principais paradigmas da química medicinal é a busca por novos compostos protótipos candidatos a fármacos. Um fármaco pode ser definido como uma substância orgânica, com elevado grau de pureza, com

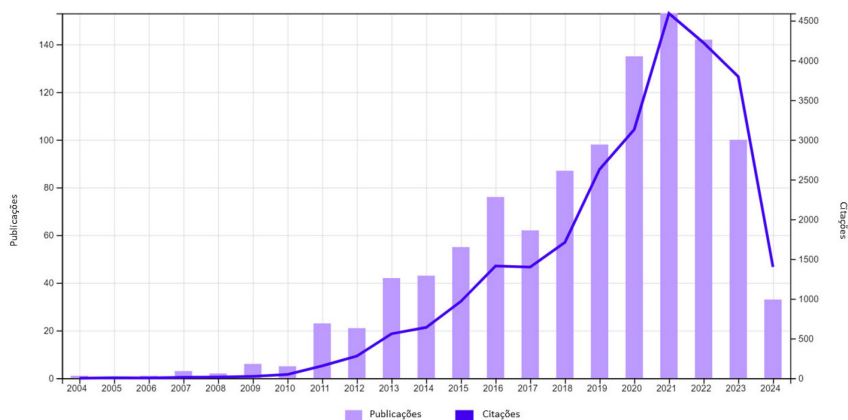


Figura 2. Citações e publicações ao longo do tempo. Resultado obtido através de busca feita na base de dados *Web of Science*, em 07 de junho de 2024, por publicações contendo no título o termo “*drug repositioning*”



Figura 3. Resultado obtido através de busca feita na base de dados *Web of Science* do número de artigos publicados contendo no título o termo “drug reprofiling”

propriedades farmacoterapêuticas para uso médico, capaz de recuperar, promover, manter ou preservar a saúde. Adicionalmente, um candidato a fármaco deve possuir afinidade pelo o alvo molecular pretendido, adequado perfil farmacocinético, ser acessível em rota sintética escalonável e em custos aceitáveis. Do ponto de vista comercial, também é interessante que seja protegido por patente para a terapia em questão.^{4,5}

As novas entidades químicas (NEQ ou *NCE's* – *New chemical entities*), podem ter diferentes origens, como por exemplo fontes biológicas, como extratos vegetais ou derivados de fermentação, biotecnologia, síntese orgânica etc.⁶ Os estágios envolvidos na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos incluem a descoberta do princípio ativo (molécula ativa) e estudos pré-clínicos, bem como as três fases da etapa de pesquisa clínica, revisão pelas agências reguladoras (como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, do Brasil, ou *Food and Drug Administration* – *FDA*, dos Estados Unidos) e monitoramento de segurança pós-mercado. Todas essas etapas são necessárias, tornando o processo longo e caro. Estima-se cerca de 14 anos e investimentos na ordem de bilhões para que o novo medicamento seja aprovado e lançado no mercado.⁷ Adicionalmente, o processo também é de alto risco, com baixa taxa de sucesso e, a despeito dos altos investimentos e avanços de novas tecnologias, o número de novos medicamentos introduzidos na clínica não tem aumentado significativamente ao longo dos anos. Tudo isso torna necessário o desenvolvimento e otimização de novas estratégias para o descobrimento de fármacos.⁸

2.1. Principais estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos

O composto protótipo é o primeiro derivado puro, ativo, identificado em série congênere de novas substâncias, descobertas e bioensaiadas em modelos animais padronizados, relacionados à doença a ser tratada. No princípio da história dos fármacos, a descoberta ao acaso foi a responsável pelo desenvolvimento de várias

classes terapêuticas, como no caso clássico da descoberta da benzilpenicilina (Penicilina G) (**1**) (Figura 4) por Alexander Fleming.⁹ Dentre as várias estratégias exploradas atualmente pelos químicos medicinais para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, pode-se destacar como principais: a descoberta ao acaso, a triagem ou *screening* sistemático, o aprimoramento de fármacos já existentes, exploração de informações biológicas e farmacológicas e o planejamento racional.¹⁰

A triagem sistemática, que consiste na avaliação de diversas substâncias, naturais ou sintéticas, para um determinado fim terapêutico, foi muito utilizada no passado sendo responsável pela descoberta de diversos produtos naturais bioativos. Atualmente é usada como ferramenta farmacológica para o ensaio de séries de compostos congêneres. Sua forma automatizada (robotizada) chama-se HTS (*High throughput screening*), triagem de alta eficiência, e é capaz de testar milhares de compostos em apenas um dia. Como exemplos do sucesso do HTS, pode-se exemplificar a descoberta do imatinibe (**2**), fármaco inovador para o tratamento do câncer através da inibição de tirosinas quinases (TK's)¹¹, e do efavirenz (**3**), inibidor de transcriptase reversa (TR) utilizado no tratamento da AIDS¹² (Figura 4).

O aprimoramento de moléculas ativas já existentes, ou seja, o desenho de análogos, é uma inovação incremental que parte de um princípio ativo já conhecido. Os análogos ou “*me-too's*” são fundamentais como ferramenta terapêutica, pois podem ser melhores em potência, seletividade, índice terapêutico etc.¹³ O sucesso desta estratégia tem vários exemplos clássicos na literatura, como os análogos da ranitidina (**4**)¹⁴, os análogos da sinvastatina (**5**)¹⁵ e os β -bloqueadores análogos do propranolol (**6**), como metoprolol (**7**) e atenolol (**8**)¹⁶ (Figura 4).

A exploração de informações produzidas durante os ensaios farmacológicos de uma substância química pode levar ao início de uma linha de pesquisa sem que necessariamente se tenha certeza do alvo envolvido. O novo uso para fármacos antigos, reposicionamento de fármacos, também pode ser encaixado nessa abordagem,

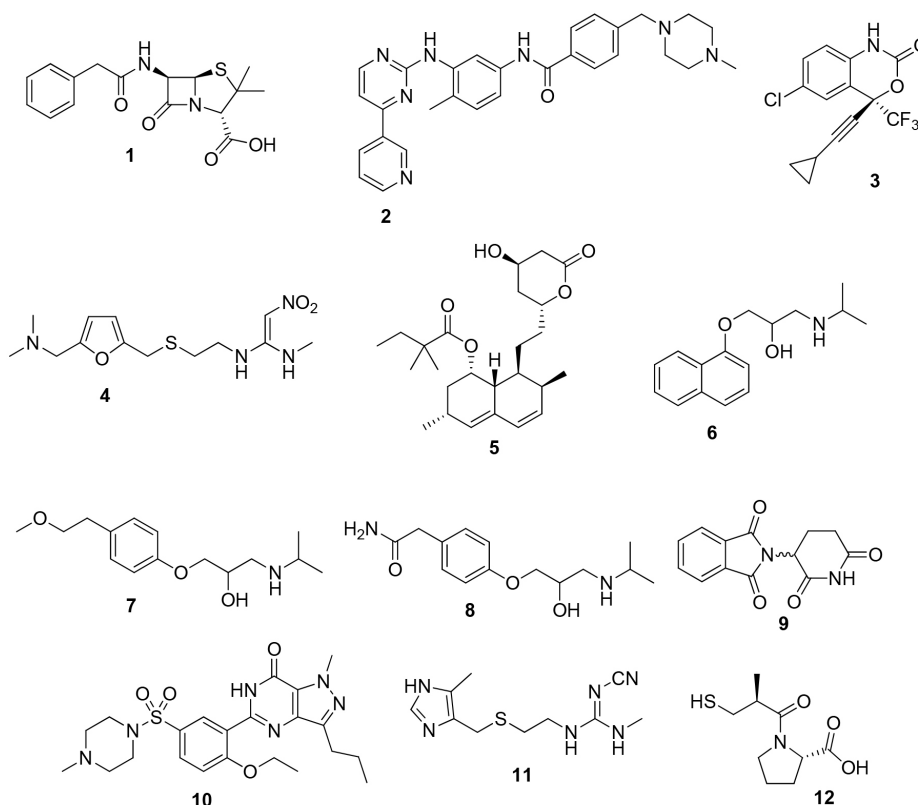


Figura 4. Exemplos de fármacos desenvolvidos por diferentes estratégias da química medicinal

pois consiste na exploração de uma nova atividade terapêutica para moléculas já conhecidas, porém com outras aplicações terapêuticas. Pode-se citar aqui os exemplos da talidomida (**9**) e sildenafil (**10**) (Figura 4), os quais serão abordados e discutidos com mais detalhes adiante.¹⁷

Pode-se citar também como estratégia, a otimização seletiva de efeitos colaterais ou *SOSA* (do inglês, *Selective Optimization of Side Activities*), que explora o conhecimento sobre fármacos já existentes ou candidatos a fármacos e visa otimizar suas atividades secundárias, gerando assim novas possibilidades para alvos e indicações diferentes daqueles planejados para a molécula original.¹⁸

O planejamento racional se baseia na abordagem fisiológica e tem como etapa-chave a eleição do alvo terapêutico, o que depende de um profundo conhecimento da patogênese da doença a ser tratada.¹⁰ Esta estratégia explora o conhecimento de informações sobre o alvo molecular, como o sítio de reconhecimento do ligante e interações importantes para o planejamento e teste de potenciais ligantes. Adicionalmente, com base na estrutura de moduladores endógenos ou outros ligantes conhecidos pode-se, a partir deste ponto, utilizar diferentes estratégias da química medicinal para o desenho racional dos candidatos a protótipos, como a hibridação molecular, bioisosterismo e simplificação molecular. Essas estratégias também são empregadas na otimização dos protótipos, visando melhorar eficácia e reduzir efeitos colaterais. Alguns exemplos do sucesso da abordagem fisiológica são a cimetidina (**11**), o propranolol (**6**) e o captopril (**12**) (Figura 4).¹⁹

3. Reposicionamento de Fármacos

Como foi dito por Sir James Black, ganhador do prêmio Nobel em fisiologia e medicina em 1988, “*The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug*”.²⁰ Dessa forma, é possível supor que dentre as diversas estratégias a serem exploradas para o desenvolvimento de novos fármacos, as mais promissoras parecem ser aquelas que se baseiam em moléculas já conhecidas, como o aprimoramento de fármacos já existentes e exploração de informações biológicas e farmacológicas. Como mencionado anteriormente, o reposicionamento de fármacos se baseia na exploração de informações biológicas e farmacológicas de fármacos previamente conhecidos.²¹

A IUPAC define o termo “reposicionamento de fármacos” como uma “estratégia que busca descobrir novas aplicações para um fármaco existente, que não foram previamente referenciadas e que atualmente não são prescritas ou investigadas”.²¹ Podem ser reposicionados fármacos aprovados, descontinuados ou experimentais. Esta estratégia não é nova, historicamente tem sido explorada por meio de observações clínicas fortuitas ou melhor compreensão dos mecanismos da doença. Particularmente, a partir do início do ano 2020, ganhou considerável importância principalmente pela busca por tratamentos efetivos para a COVID-19.²²⁻²⁵

A principal vantagem do reposicionamento de fármacos é o potencial para a redução do tempo e investimentos

necessários para o desenvolvimento dos mesmos, uma vez que por já terem sido usados em humanos os parâmetros farmacocinéticos e o perfil de segurança já são bem estabelecidos (Figura 5). Este fato é extremamente relevante, uma vez que limitações nos parâmetros ADMET são uma das principais causas de insucesso nos processos de desenvolvimento de novos fármacos. Adicionalmente, esta estratégia pode ser particularmente útil no caso de doenças raras ou negligenciadas, as quais são pouco atraentes para as grandes empresas farmacêuticas. O mesmo ocorre no caso de pandemias, como a COVID-19, quando a necessidade de descoberta de um tratamento eficaz e seguro é urgente. Nestas situações, o reposicionamento de fármacos pode significar o encurtamento das etapas, reduzindo o tempo e custo para o registro do medicamento.^{26,27} Podem ser reposicionadas moléculas de fármacos aprovados que não são mais protegidos por patentes, moléculas bioativas que já foram submetidas a algum estágio de desenvolvimento clínico, mas que atualmente não estão no mercado e moléculas patenteadas, já aprovadas ou em estágio avançado

de desenvolvimento clínico. No caso de fármacos já aprovados, as vantagens são ainda maiores, pois eles já passaram por ensaios clínicos e análise regulatória bem como por vigilância pós-comercialização. Adicionalmente, se a dose para a nova indicação for igual ou menor que a usada na indicação original, muitos dos dados das fases pré-clínicas, avaliação de segurança e ensaios clínicos de fase I podem ser aproveitados, sendo necessárias somente a comprovação pré-clínica e clínica da eficácia para a nova indicação.⁸

3.1. Questões legais: patentes e regulação

Uma questão importante que deve ser levada em consideração no desenvolvimento de fármacos através da estratégia de reposicionamento é a proteção da propriedade intelectual (PI) dos medicamentos reposicionados, especialmente para aqueles medicamentos que não tem patente. Estes medicamentos podem ser protegidos em parte por patentes de método de uso que contém uma ou mais



Figura 5. Comparação entre a descoberta e desenvolvimento de fármacos por meio das estratégias convencionais e o reposicionamento de fármacos

reivindicações direcionadas a um método de uso. Patentes de uso são muito mais “fracas” (que podem ser contestadas ou alvo de nulidade) do que as patentes de composição, em termos de direito excludente. Adicionalmente, vários potenciais usos para o reposicionamento podem já ter sido descritos pela literatura especializada ou já serem explorados na prática clínica como uso *off-label*, não registrado, dificultando a aprovação de uma nova patente.²⁸

No caso de medicamentos cuja patente do primeiro uso, ou uso original, já não está mais em vigor, uma patente de novo método de uso pode ser obtida. Entretanto, se o novo uso proposto se dá através de formulações e formas farmacêuticas já disponíveis no mercado, o medicamento genérico provavelmente já seria amplamente disponível por vários fabricantes e já prescrito por médicos para as outras indicações não patenteadas. O fabricante do genérico pode rotular seu produto apenas para as indicações de uso original, primeira patente, e reforçar que eles não encorajam o uso da nova indicação patentada, no intuito de mostrar que não está infringindo a nova patente de uso. Adicionalmente, a maioria dos países incentivam, ou mesmo obrigam, como no caso da Alemanha, o farmacêutico a dispensar, quando disponível, o medicamento genérico, porque é mais barato. Logo, se uma versão genérica do medicamento está disponível, há pouca ou nenhuma chance de se recuperar o investimento feito para o novo uso.²⁹ Neste cenário, pode ser muito difícil interromper ou competir com o uso *off-label* (uso e finalidade diferente do aprovado no registro sanitário, diferente dosagem, posologia, via de administração, indicação ou grupo de pacientes) para a nova indicação, reduzindo assim a rentabilidade do produto. Uma patente de novo uso pode ser particularmente interessante se a nova indicação exigir uma nova formulação e/ou um esquema de doses que não é facilmente obtido com as versões genéricas disponíveis do medicamento no mercado, dificultando o uso *off-label*.³⁰

Com relação ao período de exclusividade ou privilégio, a concessão de patentes de novo uso médico não é consensual entre os países. Por exemplo, países como Argentina, Índia e comunidade Andina não concedem este tipo de proteção. A União Europeia fornece 8 anos de proteção regulatória dos dados clínicos a partir da concessão da autorização de introdução no mercado, *i.e.* neste período nenhuma empresa de genéricos pode fazer uso dos mesmos, e mais 2 anos de exclusividade de mercado (empresas de genéricos podem acessar os dados, mas não podem comercializar um produto com base neles). Se uma segunda indicação é desenvolvida pelo detentor da primeira patente durante o período de exclusividade de dados de 8 anos, um ano adicional de proteção pode ser concedido. Os Estados Unidos concedem um período inicial de exclusividade de somente 5 anos, que pode ser expandido em 3 anos para um novo uso. Estes períodos podem não ser suficientes para a recuperação do investimento financeiro, principalmente se considerarmos a possibilidade do uso *off-label*. Por outro lado, existem incentivos específicos para o reposicionamento de

medicamentos para doenças raras (*orphan drugs*) e produtos farmacêuticos pediátricos. Por exemplo, na União Europeia e Área Econômica Europeia a exclusividade de mercado fornecida para fármacos reposicionados para doenças raras é de 10 anos de proteção da concorrência de mercado e um aditivo de 2 anos se cumprirem o “*Paediatric Investigation Plan (PIP)*”.^{2,7,23,31}

Com relação ao direito de exclusividade de produtos farmacêuticos reposicionados no Brasil, existia um impasse entre a Anvisa, agência que era responsável pela anuência prévia na concessão de patentes (ou privilégio) na área farmacêutica, e o INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), autarquia responsável pela concessão de patentes no Brasil. O INPI admite a possibilidade de patente de “novo uso”, seja para nova aplicação de um produto farmacêutico conhecido, para tratar outra doença ou um quadro clínico distinto, desde que se atendam aos requisitos exigidos pela Lei de Propriedade Industrial (9.279/96). A atividade inventiva pode ser decorrente a novo mecanismo de ação, relação estrutura e atividade terapêutica do fármaco ou etiologia das doenças alvo. Já a Anvisa entende que a patente de um novo uso de substâncias “é lesivo à saúde pública, ao desenvolvimento científico e tecnológico do país, podendo dificultar o acesso da população aos medicamentos”.²⁸ Adicionalmente, a inclusão do artigo 229-C na Lei de Propriedade Industrial (9.279/96) criava a necessidade de anuência prévia pela Anvisa para a concessão de patentes com relação a produtos e processos farmacêuticos.³⁰ No ano de 2021, houve a revogação do artigo 229-C e do parágrafo único do artigo 40, conforme disposto no artigo 57, inciso XXVI da Lei nº 14.195/2021. Como consequência, atualmente, a concessão de patentes relacionadas a produtos e processos farmacêuticos não depende de prévia anuência da Anvisa, conforme dispunha o artigo 229-C da Lei de Propriedade Industrial (LPI). Com a revogação, o INPI será o único responsável pela análise e deferimento dos referidos pedidos de patentes.^{31,32}

3.2. O Uso off-label de medicamentos

Uso *off-label* é o termo utilizado quando um medicamento é usado para uma indicação que não se encontra na bula (*on label*). Isto é, quando um medicamento já conhecido, comprovadamente eficaz e liberado para uso para determinado tratamento, é utilizado para outro cenário que não foi descrito anteriormente. Esta prática é permitida no Brasil pela Anvisa, desde que sua indicação seja baseada em fundamentos científicos, e é totalmente de responsabilidade médica, ou seja, um erro médico e os possíveis efeitos colaterais causados são de total responsabilidade do prescritor. Na prática, significa que o medicamento está sendo usado em situações divergentes da bula, incluindo diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração. Por isto, esta prática deve ser muito bem fundamentada cientificamente antes que se decida aplicá-la.^{31,32}

É importante destacarmos que não há nenhuma Resolução, Instrução Normativa ou Guia editado pela Anvisa que contemple ou defina o uso *off-label* de medicamentos. Na prática, o prescritor deve ter como principal objetivo a saúde e o benefício do paciente, nenhuma outra intenção é permitida, obedecendo desta maneira seu código de ética. Não é permitido a promoção ou propaganda do medicamento em uso *off-label*. O uso desta prática é adequado, caso não haja nenhum fármaco conhecido e aprovado disponível para o tratamento da doença em questão.³³

A linha é tênue entre o erro e o acerto neste caso e, para exemplificar, pode-se citar os casos ocorridos no Brasil e no mundo no contexto da pandemia da COVID-19. A procura por um tratamento adequado levou ao uso *off-label* de diversos fármacos. Em um estudo de farmacovigilância feito por Melo, de março até agosto de 2020,³¹ observou-se que a hidroxicloroquina (13) e cloroquina (14) foram registradas como o maior índice de reações adversas graves a medicamentos (RAMs), no estudo o autor conclui que 56% das reações adversas causadas pelos fármacos em uso *off-label* foram graves. Além da cloroquina (14) e hidroxicloroquina (13), fármacos originalmente usados no tratamento de malária, lúpus e artrite reumatoide, faziam também parte do chamado “*kit Covid*”, prescrito equivocadamente como um tratamento precoce, a ivermectina (antiparasitário) (15) e a azitromicina (antibiótico) (16).³⁴⁻³⁷

Neste cenário, pode-se observar uma aplicação inadequada do uso *off-label*, quando os fármacos usados não demonstraram nenhum benefício para os pacientes em tratamento e ainda causaram efeitos adversos graves. Além disso, houve uma ampla promoção do uso desses fármacos, levando a um maior consumo dos mesmos, um maior número de prescrições, inclusive em associação com outros medicamentos sem comprovação científica e em esquema de doses mais altas do que as usuais, para as quais não foram realizados estudos de segurança. Como consequência, houve relatos de danos hepáticos graves devido ao uso desses medicamentos e pacientes com efeitos irreversíveis. Adicionalmente, existem relatos de mortes devido ao uso inadequado de hidroxicloroquina (13) e problemas cardíacos devido a sua atuação nos canais de potássio.³⁷⁻³⁹

O conjunto dos fatos levou a Anvisa a determinar que a cloroquina (14), hidroxicloroquina (13) e ivermectina (15) somente podem ser vendidas mediante receita médica em duas vias, com retenção de uma delas e validade de apenas trinta dias para utilização em uma única vez, seguindo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 405/2020 da Anvisa publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) em 23 de julho de 2020 (Portal ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 405/2020).⁴⁰ Esta mudança se deu tanto pelas razões óbvias associadas à proteção contra o uso não apropriado, bem como para proteger os pacientes que utilizam cloroquina (14) ou hidroxicloroquina (13) para os tratamentos aos quais eles são indicados (*on-label*), como por exemplo malária e lúpus, assegurando que os

mesmos não ficassem sem os medicamentos devido à venda indiscriminada e uso indevido. Em junho de 2020, o governo dos Estados Unidos suspendeu a autorização de uso emergencial que permitia o uso da cloroquina (14) e hidroxicloroquina (13) para tratar pacientes hospitalizados com COVID-19, fora de ensaios. A possível utilidade dos medicamentos como cloroquina (14), hidroxicloroquina (13), azitromicina (16), ritonavir (17) / lopinavir (18) etc. (Figura 6) para tratar a COVID-19 foi concluída a partir de pequenos ensaios clínicos, os quais tem um tamanho de amostra relativamente pequeno e alguns deles têm resultados opostos. Logo, no caso da COVID-19 o uso *off-label* desses medicamentos não se justifica.³⁵

4. Principais Exemplos de Fármacos Reposicionados com Sucesso

Segundo Li e Jones (2012), as oportunidades para o reposicionamento de fármacos podem surgir através de outras estratégias da química medicinal, como por exemplo o HTS, ou outras estratégias baseadas na busca de novos alvos para as moléculas já conhecidas. Adicionalmente, também podem vir da investigação e descoberta de novas funções para alvos ou vias bioquímicas conhecidas. Por último, esses autores também citam os efeitos colaterais que podem ser observados em estudos clínicos, mas que não foram observados nos modelos animais estudados (Figura 7).⁴¹

Como exemplos de fármacos que foram reposicionados com sucesso podemos citar fármacos de diferentes classes terapêuticas como a talidomida (9)⁴² (Figura 4), a sildenafil (10)⁴³ (Figura 4), o minoxidil (19)⁴⁴ (Figura 8), o ácido acetil salicílico (20)⁴⁵ (Figura 8), a zidovudina (AZT) (21)⁴⁶ (Figura 8), a associação nifurtimox-eflornitina (22-23)⁴⁷ (Figura 8) e a duloxetine (24)⁴⁸ (Figura 8) (Tabela 1).

4.1. Talidomida

A talidomida [(±)-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona; ou (±)-ftalimidoglutaramida] (9) (Figura 4 e Figura 9A) foi descoberta por Wilhelm Kunz em 1953 e originalmente desenvolvida como um sedativo-hipnótico pela empresa farmacêutica alemã Chemie Grünenthal em 1957. Mesmo sem estudos quanto à segurança do seu uso em humanos, a talidomida (9) foi comercializada em sua forma racêmica sem necessidade de prescrição e foi inicialmente utilizada como um tranquilizante para melhorar o sono, tendo em seguida seu uso expandido para aliviar o enjoo matinal em mulheres grávidas. Ela foi lançada no mercado com a marca Contergan® sendo amplamente vendido em países asiáticos e europeus, no Canadá e na América do Sul. Aqui no Brasil foi comercializado com o nome de Sedalis®, Sedalis 100®, Sedin® e Slip®.⁴²

Em 1959, um jornal alemão relatou que 161 bebês haviam sido afetados adversamente pela talidomida (9),

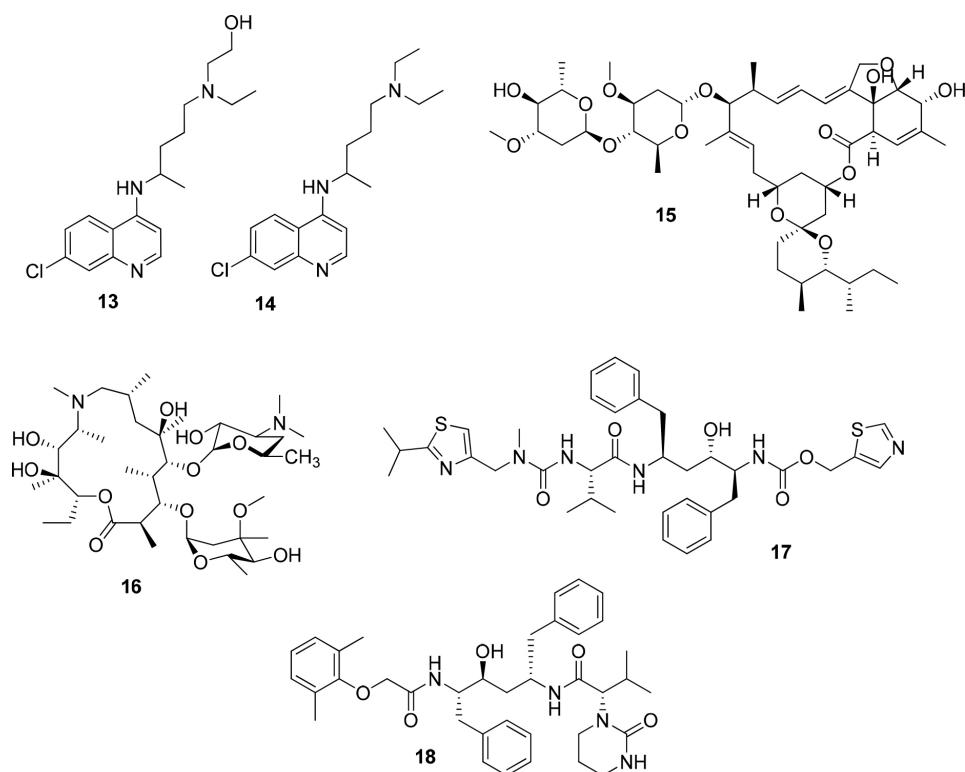


Figura 6. Exemplos de fármacos utilizados *off-label* de forma equivocada durante a pandemia da COVID19

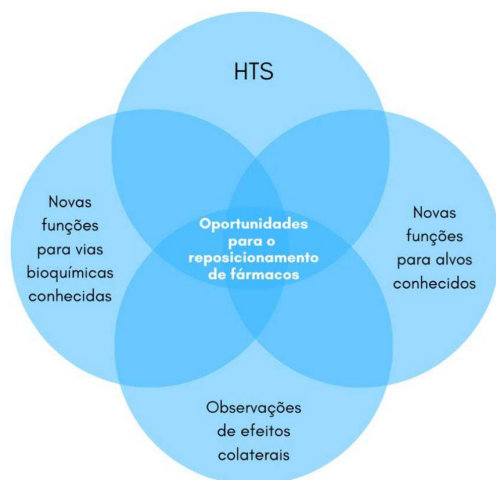


Figura 7. Oportunidades para reposicionamento de fármacos

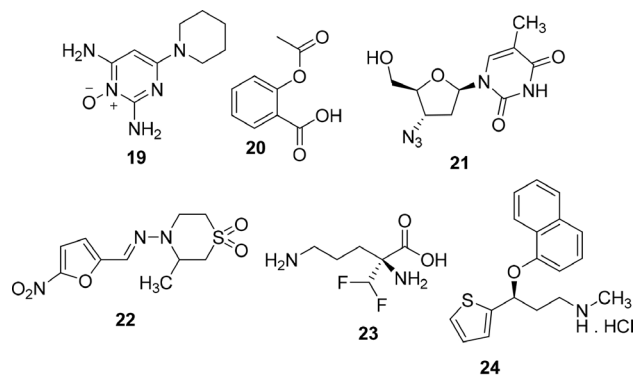


Figura 8. Estruturas de alguns dos fármacos reposicionados citados na Tabela 1

Tabela 1. Principais exemplos de fármacos reposicionados com sucesso

Fármaco	Indicação original	Nova indicação
Talidomida (9)	Sedativo-hipnótico; anti-náuseas	Eritema nodoso hansênico; mieloma múltiplo ⁴²
Sildenafil (10)	Angina	Disfunção erétil (DE), hipertensão pulmonar ⁴³
Minoxidil (19)	Anti-hipertensivo	Alopecia ⁴⁴
Ácido acetil salicílico (20)	Analgésico e anti-inflamatório	Prevenção de infartos e AVC ⁴⁵
Zidovudina (AZT) (21)	Câncer	AIDS ⁴⁶
Nifurtimox-Eflornitina (22-23)	Doença de Chagas; Câncer	Doença do sono ⁴⁷
Duloxetine (24)	Depressão	Incontinência urinária, fibromialgia, dor crônica ⁴⁸

levando os fabricantes a interromperem a distribuição na Alemanha e na Inglaterra. Em 1962, o medicamento foi banido na maioria dos países da Europa e América do Norte. Entre as anormalidades ocasionadas pela talidomida estão a perda de audição, alterações oculares, surdez, paralisia facial, malformações na laringe, traqueia, pulmão e coração, e retardo mental em 6,6% dos indivíduos afetados. Mais de 10.000 crianças em 46 países nasceram com malformações nos membros e outras extremidades do corpo devido ao uso da talidomida (**9**) pelas gestantes e, cerca de metade deles morreram poucos meses após o nascimento.⁴⁹

Estudos posteriores mostraram que o efeito teratogênico da talidomida (**9**) era proveniente do emprego do enantiômero de configuração absoluta (*S*), enquanto seu antípoda era desprovido de ação teratogênica. O enantiômero (*S*) é seletivamente oxidado, levando à formação de espécies eletrofílicas reativas do tipo areno-óxido (**25**) e radicais livres (**26**), que reagem com nucleófilos bio-orgânicos, induzindo teratogenicidade, enquanto o antípoda (*R*) era responsável pelas propriedades hipnótico-sedativas (Figura 9B).^{42,50}

A despeito de várias marcas disponíveis em diversos países, a talidomida não obteve licença do *Food and Drug Administration* (FDA), sendo os Estados Unidos da América um dos poucos países que não permitiram sua comercialização. Em 1961, a oficial médica americana Frances Kelsey, responsável pelas decisões à frente do FDA, foi contemplada com a medalha e título de guardiã da Saúde Pública concedida pelo então presidente John Kennedy, em reconhecimento aos serviços prestados. Ainda assim, foram registrados casos de teratogenia por talidomida nos

EUA devido a ensaios clínicos realizados em cerca de 600 gestantes por médicos que a receberam diretamente da empresa, já que à época não havia controle governamental sobre testes clínicos.⁵¹

O renascimento da talidomida começou com a descoberta fortuita de suas propriedades anti-inflamatórias pelo médico israelita Jacob Sheskin em 1965. Sheskin prescreveu a talidomida como sedativo para pacientes portadores de hanseníase e constatou que a mesma era efetiva para o tratamento do eritema nodoso hanseniano, que é o evento inflamatório agudo no curso crônico da hanseníase. Posteriormente, foi constatado seu perfil imunorregulador sobre a citocina pró-inflamatória TNF- α . Em julho de 1998, o FDA aprovou o uso da talidomida para o tratamento da hanseníase. Adicionalmente, várias pesquisas estão em andamento visando a aplicação da talidomida e análogos para o tratamento de outras doenças inflamatórias relacionadas com o aumento do TNF- α , como doença de Crohn e artrite reumatoide.⁴²

Nas décadas seguintes, vários grupos de pesquisa descobriram que a talidomida possuía atividade anticâncer. Foi descoberto que ela inibe a angiogênese em modelos animais por Robert D'Amato e Judah Folkman e, posteriormente foi mostrado o efeito terapêutico promissor no mieloma múltiplo refratário e câncer de próstata metastático. Em 2006, a talidomida recebeu a aprovação do FDA dos EUA para o tratamento de mieloma múltiplo em combinação com dexametasona.^{49,50} Adicionalmente, o sucesso do reposicionamento da talidomida também levou ao desenvolvimento e aprovação de análogos (“*me too's*”)

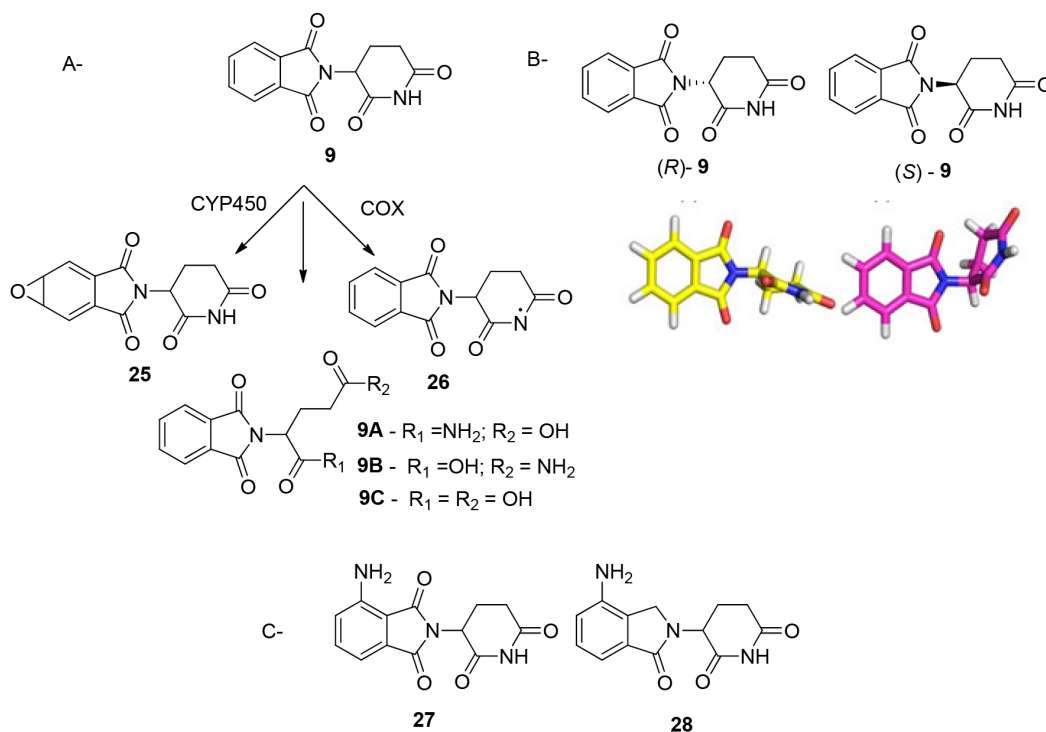


Figura 9. A- Metabólicos teratogênicos da talidomida, B- estruturas 2D e 3D da (*R*)-talidomida e (*S*)-talidomida, C- fármacos análogos da talidomida

ainda mais bem sucedidos, como a pomalidomida (**27**) (Pomalyst, Celgene®) e a lenalidomida (**28**) (Revlimid, Celgene®), esta última com vendas globais em 2017 de 8,2 bilhões de dólares (Figura 9C).⁵²

4.2. Sildenafil

Um exemplo bem conhecido de reposicionamento de fármacos é o uso do citrato de sildenafil (**10**) (Viagra®) (Figura 4), uma importante inovação radical em termos de mecanismo de ação e por ser o primeiro fármaco de uso oral para tratamento da disfunção erétil (DE). A sildenafil (**10**) é um inibidor da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), responsáveis pela hidrólise do nucleotídeo cíclico GMPc, e foi originalmente desenvolvido pela Pfizer na década de 1980 como um vasodilatador para o tratamento da angina e hipertensão.⁴³ O efeito colateral da sildenafil (**10**), mostrou que a molécula poderia ser um melhor vasodilatador peniano do que para o coração. Este efeito colateral foi descoberto por acaso durante ensaios clínicos de fase I para os pacientes com hipertensão e angina. Depois que a sildenafil (**10**) falhou na Fase II de ensaios para o tratamento da angina por apresentar propriedades cardiovasculares inferiores ao esperado, ela foi redirecionada para o tratamento de disfunções eréteis (DE). Até então, nenhum inibidor de PDE5 havia sido demonstrado como sendo útil para o tratamento da DE. A sildenafil (**10**) recebeu aprovação do FDA para o tratamento da DE e impotência sexual, entrando no mercado dos EUA em 1998 com o nome comercial de Viagra®. O novo medicamento rapidamente se tornou um campeão em vendas e apesar da competição no mercado de outros medicamentos para DE, o Viagra® tem sido um sucesso de público para a Pfizer, com um pico de vendas de quase US\$ 2 bilhões em todo o mundo em 2008.⁵³

A partir do final da década de noventa várias pesquisas também vinham demonstrando a eficácia da sildenafil (**10**) no tratamento de distúrbios vasculares pulmonares, o que levou ao desenho de um grande estudo multinacional, controlado e randomizado, o estudo SUPER-1 (*Sildenafil Use in Pulmonary HypERTension*).⁵⁴ Os resultados mostraram que a sildenafil melhorou a capacidade de exercício, classe funcional e hemodinâmica, em comparação com pacientes tratados com placebo, sendo bem tolerada. Adicionalmente, estudos de maior duração mostraram a manutenção do efeito apesar da gravidade da doença. Com base nesses resultados, a sildenafil (**10**) foi aprovada pelo FDA e pelo EMA (*European Medicines Agency*) em 2005 para o tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar.⁵⁵

4.3. Minoxidil

O minoxidil (**19**), 2,6-diamino-4-piperidinopirimidina-1-óxido (C₉H₁₅N₅O) (Figura 8), foi desenvolvido na década de 1970, para uso oral, como um vasodilatador para o

tratamento de hipertensão. A atividade anti-hipertensiva do minoxidil (**19**) (Figura 8) é devida ao seu metabólito sulfato de minoxidil (**29**) (Figura 10), que atua abrindo canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina nas células do músculo liso vascular. A observação do crescimento de cabelo, hipertricose, em pacientes calvos como um importante efeito colateral, levou ao desenvolvimento de uma formulação tópica contendo minoxidil para o tratamento da alopecia androgenética (calvície devido à influência dos hormônios masculinos). A formulação foi primeiramente utilizada para o tratamento em homens, e posteriormente utilizada também para mulheres.^{44,56}

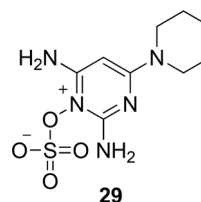


Figura 10. Estrutura do sulfato de minoxidil (**29**)

Desde então, este tem sido um medicamento utilizado por décadas em todo o mundo, em suas formulações tópicas de 2% e 5%, comprovadamente eficazes em ensaios clínicos, que demonstraram que além do crescimento folicular o fármaco também retarda a queda de cabelo.⁴⁴ Aprovado pelo FDA e Anvisa para o tratamento de alopecia androgenética, o fármaco também passou a ser utilizado de modo *off-label* para outros tipos de alopecia, além de ser utilizado também em barba, sobrancelha e outras áreas.⁵⁶

O sulfato de minoxidil (**29**) é um potente vasodilatador arteriolar que abre canais de potássio localizados nos músculos lisos das artérias periféricas, causando hiperpolarização da membrana celular. Estudos em modelo animal também mostraram que ele leva ao aumento da síntese de DNA celular e aumento da proliferação celular. O fármaco afeta as células foliculares, aumentando o crescimento do cabelo e reduzindo sua queda. A eficácia do tratamento com minoxidil (**19**) depende da atividade sulfotransferase e por isso uma nova formulação a base de sulfato de minoxidil (MXS, **29**) foi desenvolvida. O MXS (**29**) tem eficácia superior à da fórmula convencional, sendo uma opção para pacientes com baixa atividade de sulfotransferase, no entanto precisa ser usado em doses maiores devido à menor absorção.^{57,58}

4.4. Ácido acetil salicílico

O ácido acetil salicílico (AAS) (**20**) (Figura 8) é o primeiro fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's). Comercializado pela Bayer desde 1899 com o nome de Aspirina®, talvez seja um dos primeiros exemplos de fármaco reposicionado e desde a sua descoberta até os dias de hoje são publicadas novas aplicações em potencial.⁴⁵

Usado originalmente por suas propriedades anti-

inflamatória e analgésica, seu mecanismo de ação se dá pela inibição da enzima ciclooxigenase (COX) ou prostaglandina endoperoxídeo sintase (PGHS), que é responsável pela síntese de prostaglandinas, as quais são responsáveis pelos sinais clássicos da inflamação. Não é um inibidor seletivo, inibindo irreversivelmente tanto a COX-1 e COX-2 através de formação de ligação covalente com a serina 530 e 516, respectivamente (Figura 11). O AAS exerce seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios pela inibição da COX-2 e seus efeitos colaterais gastroirritantes pela inibição da COX-1.^{20,59}

O AAS foi reposicionado em 1980 graças a seu efeito antiplaquetário decorrente de seu mecanismo de ação, único entre os AINE's, que envolve a inibição irreversível da COX-1 das plaquetas, através de formação de ligação covalente com um resíduo de serina no sítio ativo COX-1, impedindo assim a biossíntese do pró-agregante plaquetário tromboxana A₂. Como as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados e não sintetizam nova ciclooxigenase, a terapia crônica gera um efeito de inativação cumulativo. O efeito do AAS dura pelo tempo de vida da plaqueta (7-10 dias) e baixas doses (100 mg diários) são suficientes para inativar a ciclooxigenase plaquetária. Dessa forma, graças à inibição irreversível e seletividade para a COX-1, o AAS exerce sua ação antiagregante plaquetária, sendo utilizado para a prevenção de infartos e acidente vascular cerebral (AVC).^{20,59}

Adicionalmente, estudos demonstraram a diminuição de incidência de câncer colorretal possivelmente pela inibição da COX-2, que leva ao bloqueio do efeito antiapoptótico desta enzima nas células cancerígenas levando a morte por apoptose.⁶⁰⁻⁶²

4.5. Zidovudina (AZT)

O antirretroviral zidovudina (AZT) (**21**) (Figura 8) é um fármaco análogo de nucleosídeo que atua como um inibidor de transcriptase reversa (TR). Esta molécula foi originalmente desenvolvida para o tratamento do câncer, no entanto não demonstrou eficácia e apresentou muitos efeitos colaterais. Com o aparecimento do HIV, estudos demonstraram que a zidovudina (**21**) inibia a replicação do vírus através da inibição da transcriptase reversa (TR), desta maneira, depois de diversos testes ela foi aprovada pelo FDA em março de 1987 como primeira terapia antiviral para AIDS.⁴⁶

Atualmente, a zidovudina (**21**) não é mais indicada como primeiro tratamento para AIDS, devido a suas reações adversas e desenvolvimento de resistência. O AZT é usado em combinação com outros fármacos com o objetivo de prevenir a mutação do HIV em formas resistentes. O desenvolvimento e a evolução dos antirretrovirais para tratar o HIV transformaram o que antes era uma infecção quase sempre fatal em uma condição crônica controlável, apesar de ainda não haver cura. Atualmente, existem 21 medicamentos, em 37 apresentações farmacêuticas.^{46,63}

O AZT (**21**) vem sendo estudado para o tratamento de cânceres associados a algum tipo de vírus, como por exemplo, linfoma associado ao Epstein-Barr e sarcoma de Kaposi relacionado ao HIV. Os estudos clínicos relacionados a este medicamento ainda são limitados e continuam em andamento.⁶³

4.6. Associação nifurtimox-eflornitina

A terapia combinada de nifurtimox-eflornitina (NECT)

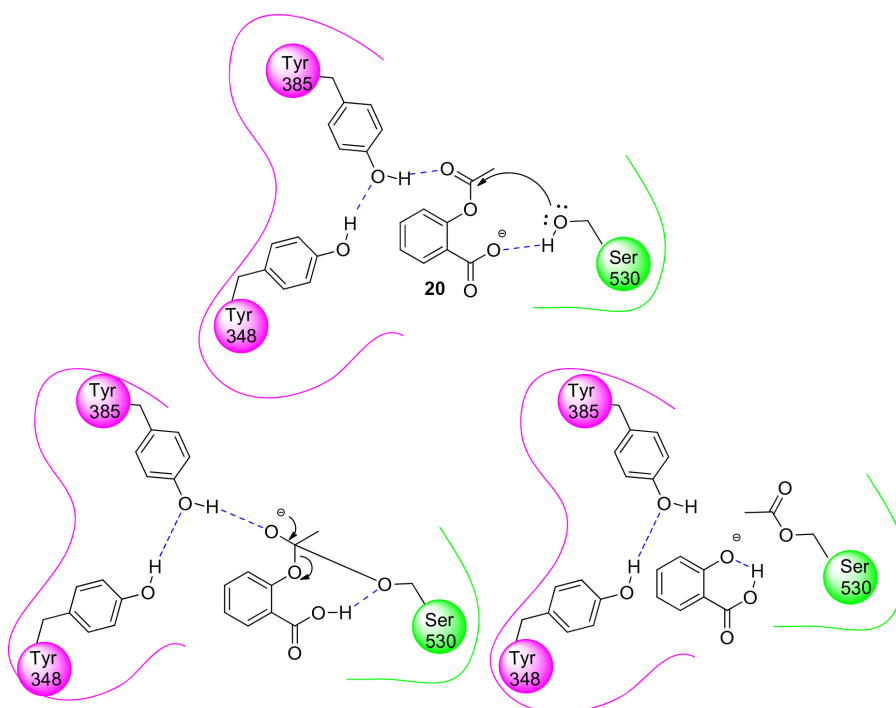


Figura 11. Mecanismo de acetilação da Ser530 pelo ácido acetil salicílico (**20**)^{20,59}

(Figura 8) consta na Lista de Medicamentos Essenciais (LME) da Organização Mundial de Saúde (OMS) para gerenciar estágios avançados da doença do sono, doença fatal que ameaça 60 milhões de pessoas na África sub-Saariana. Esta terapia foi adicionada com base no pedido feito pela organização sem fins-lucrativos Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi - *Drugs for Neglected Diseases initiative*), e apoiado pela Epicentre e Médicos sem Fronteiras (MSF). A co-administração programada de nifurtimox oral e eflornitina intravenosa, tem uma duração de tratamento mais curta do que a monoterapia com eflornitina (**23**), sendo potencialmente protetora contra o surgimento de parasitas resistentes. Interessantemente, ambos os fármacos da associação são casos de reposicionamento, a eflornitina (**23**) foi inicialmente desenvolvida para tratamento de câncer no final dos anos 1970 e o nifurtimox (**22**) foi originalmente aprovado para o tratamento da tripanossomíase americana ou doença de Chagas.⁴⁷

4.7. Duloxetina

O cloridrato de duloxetina (**24**) ((+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftiloxi)-2-tiofenopropilamina cloridrato) (Figura 8), conhecido comercialmente como Cymbalta®, é um potente inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina. Devido a este mecanismo de ação duplo ele demonstra ter uma resposta diferente dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). No tratamento de transtorno depressivo maior, estudos demonstraram que a duloxetina tem resposta superior ao tratamento com fluoxetina (**30**), paroxetina (**31**), fluvoxamina (**32**) e outros antidepressivos (Figura 12).⁴⁸

Apesar de inicialmente usada para tratamento de depressão, seu duplo mecanismo despertou interesse para diversos outros usos. Durante o uso na sua primeira indicação observou-se uma melhora nos pacientes com incontinência urinária de esforço, relacionando a sinalização de serotonina e norepinefrina na ativação da medula espinhal do esfíncter externo. Após estudos clínicos a Agência Europeia de Medicamentos aprovou o uso da duloxetina, comercializada com nome de Yentreve®, para incontinência urinária de esforço em mulheres.⁶⁴

A serotonina e norepinefrina também são neurotransmissores chave na fibromialgia e dor, o que levou ao reposicionamento do cloridrato de duloxetina

para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, fibromialgia (2008) e dor crônica musculoesquelética (2010).^{65,66}

5. Conclusões

O “reposicionamento de fármacos” é um tema muito relevante e tem despertado grande interesse nos últimos anos, o que pode ser comprovado pelo aumento progressivo no número de publicações a partir dos primeiros registros em 2004. Mais especificamente, nos anos de 2020 e 2021 houve um pico no número de artigos publicados devido à pandemia da COVID-19, uma vez que o reposicionamento pode ser uma estratégia particularmente interessante no caso de emergências sanitárias.

O reposicionamento de fármacos tem como principal vantagem a possibilidade de redução do tempo e custos necessários para o desenvolvimento do novo medicamento, visto que muitas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas já foram estudadas para o desenvolvimento do fármaco na sua primeira indicação. No entanto, a principal desvantagem do uso desta estratégia parece ser a dificuldade de obtenção da patente de segundo uso, tema que não é consensual entre os países, além da concorrência com o uso *off-label* do fármaco genérico, o que reduz a possibilidade de lucro e leva ao desinteresse das grandes indústrias farmacêuticas. Desta forma, a estratégia do reposicionamento de fármacos parece ser especialmente apropriada na busca por fármacos para o tratamento de doenças negligenciadas, doenças raras e no caso de emergências sanitárias.

O grande paradigma da química medicinal é a descoberta de fármacos e o reposicionamento é fruto desta motivação, a qual levou ao reposicionamento de várias moléculas diferentes como resultado das observações de efeitos colaterais, frustrações pelo insucesso para determinado uso e da felicidade de, finalmente, se descobrir novas aplicações terapêuticas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), às agências de fomento CNPq,

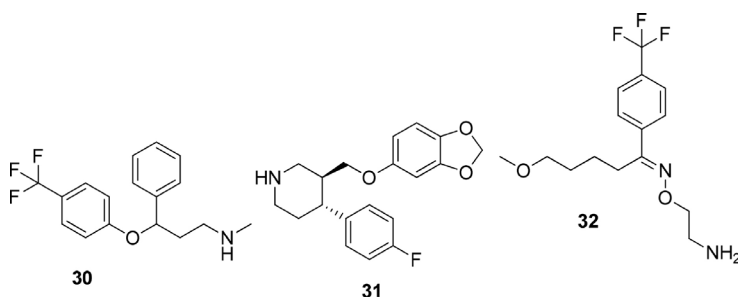


Figura 12. Estrutura da fluoxetina (**30**), paroxetina (**31**) e fluvoxamina (**32**)

FAPERJ e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) -Código de Financiamento 001, pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas

- Aus der Beek, T.; Weber, F.-A.; Bergmann, A.; Hickmann, S.; Ebert, I.; Hein, A.; Küster, A.; Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2016**, *35*, 823. [Crossref] [PubMed]
- Langedijk, J.; Mantel-Teeuwisse, A. K.; Slijkerman, D. S.; Schutjens, Marie-Hélène, D. B.; Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug discovery today* **2015**, *20*, 1027. [Crossref] [PubMed]
- Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A.; Glossary for Chemists of Terms Used in Medicinal Chemistry. *Pure and Applied Chemistry* **1998**, *70*, 1129. [Crossref]
- Barreiro, E. J.; Medicinal Chemistry and the paradigm of the lead compound. *Revista Virtual de Química* **2009**, *1*, 26. [Crossref]
- Lima, L. M.; Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. *Química Nova* **2007**, *30*, 1456. [Crossref]
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Pronfar). *Química Nova* **2005**, *28*, S56. [Crossref]
- Pushpakom, S.; Iorio, F.; Eyers, P. A.; Escott, K. J.; Hopper, S.; Wells, A.; Doig, A.; Guilliams, T.; Latimer, J.; McNamee, C.; Norris, A.; Sanseau, P.; Cavalla, D.; Pirmohamed M.; Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery* **2018**, *18*, 41. [Crossref] [PubMed]
- Ashburn, T.; Thor, K.; Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* **2004**, *3*, 673. [Crossref] [PubMed]
- Guimarães, D. O.; Momesso, L. D. S.; Pupo, M. T.; Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova* **2010**, *33*, 667. [Crossref]
- Silva, T. F.; Medicinal chemistry approaches to design of drug prototypes. *Revista Virtual de Química* **2013**, *5*, 921. [Crossref]
- Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A.; Glivec (ST1571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 493. [Crossref] [PubMed]
- Rakhmanina, N. Y.; van den Anker, J. N.; Efavirenz in the therapy of HIV infection Rakhmanina & van den Anker Efavirenz. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* **2010**, *6*, 95. [Crossref] [PubMed]
- Fisher, J.; Ganellin, C. R.; Analogue-based Drug Discovery. *Chemistry International -- Newsmagazine for IUPAC* **2010**, *32*, 12. [Crossref]
- Woodings, E. P.; Dixon, G. T.; Harrison, C.; Ranitidine - a new H₂-receptor antagonist. *Gut* **1980**, *21*, 87. [Crossref] [PubMed]
- Tobert, J. A.; Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, *2*, 517. [Crossref] [PubMed]
- Benfield, P.; Clissoud, S. P.; Brogden, R. N.; Metoprolol: An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy, in Hypertension, Ischaemic Heart Disease and Related Cardiovascular Disorders. *Drugs* **1986**, *31*, 376. [Crossref] [PubMed]
- Jourdan, J. P.; Bureau, R.; Rochais, C.; Dallemagne, P.; Drug repositioning: a brief overview. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2020**, *72*, 1145. [Crossref] [PubMed]
- Wermuth, C. G.; Selective optimization of side activities: the SOSA approach. *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 160. [Crossref] [PubMed]
- Wermuth, C. G.; *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3a. ed., Elsevier/Academic Press: London, 2008.
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*, 3ª. ed., ed. Artmed: Porto Alegre, 2015.
- Raju, Tonse N. K.; The Nobel Chronicles. *The Lancet* **2000**, *35*, 1022. [Crossref]
- Buckle, D. R.; Erhardt, P. W.; Ganellin, C. R.; Kobayashi, T.; Perun, T. J.; Proudfoot, J.; Senn-Bilfinger, J.; Glossary of terms used in medicinal chemistry Part II (IUPAC recommendations 2013). *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **2013**, *48*, 387. [Crossref]
- Pillaiyar, T.; Meenakshisundaram, S.; Manickam, M.; Sankaranarayanan, M.; A Medicinal Chemistry Perspective of Drug Repositioning: Recent Advances and Challenges in Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *195*, 112275. [Crossref] [PubMed]
- Shende, P.; Khanolkar, B.; Gaud, R. S.; Drug repurposing: new strategies for addressing COVID-19 outbreak. *Expert Review of Anti-infective Therapy* **2021**, *19*, 689. [Crossref] [PubMed]
- Zhou, Y.; Wang, F.; Tang, J.; Nussinov, R.; Cheng, F.; Artificial Intelligence in COVID-19 Drug Repurposing. *The Lancet Digital Health* **2020**, *2*, e667. [Crossref] [PubMed]
- Ng, Y. L.; Salim, C. K.; Chu, J. J. H.; Drug Repurposing for COVID-19: Approaches, Challenges and Promising Candidates. *Pharmacology & Therapeutics* **2021**, *228*, 107930. [Crossref] [PubMed]
- Rameshrad, M.; Ghafoori, M.; Mohammadpour, A. H.; Nayeri, M. J. D.; Hosseinzadeh, H.; A comprehensive review on drug repositioning against coronavirus disease 2019 (COVID19). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **2020**, *393*, 1137. [Crossref] [PubMed]
- Jannuzzi, A. H. L.; Vasconcellos, A. G.; Souza, C. G. DE.; Specificities of patent protection in the pharmaceutical industry: Modalities and traits of intellectual property. *Cadernos de Saúde Pública* **2008**, *24*, 1205. [Crossref] [PubMed]
- Breckenridge, A.; Jacob, R.; Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nature Reviews Drug Discovery* **2018**, *18*, 1. [Crossref] [PubMed]
- Leite, M. D. O. J.; *Dissertação de mestrado*, Universidade de São Paulo, 2011. [Link]
- Nobre, P. F. S.; Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: Aspectos legais e paradoxos. *Ciencia e Saude Coletiva* **2013**, *18*, 847. [Crossref]
- Paula, C. S.; Souza, M. N.; Miguel, M.D.1; Miguel, O.G.; *Revista*

- de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada **2011**, 32, 217. [Link]
33. Aniceto, D. L. F. P. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, 2019. [Link]
34. Melo, J. R. R.; Duarte, E. C.; de Moraes, M. V.; Fleck, K.; e Silva, A. S. N.; Arrais, P. S. D. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública* **2021**, 37, 1. [Crossref]
35. Santos-Pinto, C. D. B.; Miranda, E. S.; Osório-De-Castro, C. G. S. “Kit-covid” and the popular pharmacy program in Brazil. *Cadernos de Saude Publica* **2021**, 37, 2. [Crossref]
36. Singh, H.; Chauhan, P.; Kakkar, A. K.; Hydroxychloroquine for the treatment and prophylaxis of COVID-19: The journey so far and the road ahead. *European Journal of Pharmacology* **2021**, 890, 173717. [Crossref] [PubMed]
37. Zequin, Z. Yujia, W.; Dingding, Q.; Jiangfang, L.; Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. *European Journal of Pharmacology* **2021**, 893, 173813. [Crossref] [PubMed]
38. Brazão, S. C.; Autran, L. J.; Lopes, R. D. O.; Scaramello, C. B. V.; Brito, F. C. F. D.; & Motta, N. A. V.; Effects of Chloroquine and Hydroxychloroquine on the Cardiovascular System-Limitations for Use in the Treatment of COVID-19. *International Journal of Cardiovascular Sciences* **2021**, 34, 211. [Crossref]
39. Pradelle, A.; Mainbourg, S.; Provencher, S.; Massy, E.; Grenet, G.; Lega, J.-C.; Deaths Induced by Compassionate Use of Hydroxychloroquine during the First COVID-19 Wave: An Estimate. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2024**, 171, 116055. [Crossref] [PubMed]
40. Sítio da Agência nacional de vigilância Sanitária. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 23 de maio 2024. [Link]
41. Li, Y. Y.; Jones, S. J.; Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine* **2012**, 4, 27. [Crossref] [PubMed]
42. Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; O renascimento de um fármaco: Talidomida. *Química Nova* **2001**, 24, 683. [Crossref]
43. Terrett, N. K.; Bell, A. S.; Brown, D.; Ellis, P.; Sildenafil (VIAGRATM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, 6, 1819. [Crossref]
44. Suchonwanit, P.; Thammarucha, S.; Leerunyakul, K.; Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Design, Development and Therapy* **2019**, 13, 2777. [Crossref] [PubMed]
45. Miner, J.; Hoffhines, A.; The discovery of aspirin’s antithrombotic effects. *Texas Heart Institute Journal* **2007**, 34, 179. [PubMed]
46. Kupiec, K. E.; Johnson, J. W.; Barroso, L. F.; Wrenn, R. H.; Williamson, J. C.; Zidovudine as modern day salvage therapy for HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* **2014**, 28, 570. [Crossref] [PubMed]
47. Alirol, E.; Schrumpf, D.; Amici Heradi, J.; Riedel, A.; de Patoul, C.; Quere, M.; Chappuis, F.; Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage gambiense human African trypanosomiasis: Médecins Sans Frontières experience in the Democratic Republic of the Congo. *Clinical Infectious Diseases* **2012**, 56, 195. [Crossref] [PubMed]
48. Thor, K. B.; Katofiasc, M. A.; Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1995**, 274, 1014. [PubMed]
49. Leandro, J. A.; Santos, F. L.; História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). *Saúde e Sociedade* **2015**, 24, 991. [Crossref]
50. Kalgutkar, A. S.; Dalvie, D. K.; O’Donnell, J. P.; Taylor, T. J.; Sahakian, D. C.; On the diversity of oxidative bioactivation reactions on nitrogen-containing xenobiotics. *Current Drug Metabolism* **2002**, 3, 379. [Crossref] [PubMed]
51. Moro, A.; Invernizzi, N.; The thalidomide tragedy: the struggle for victims’ rights and improved pharmaceutical regulation. *História Ciências Saúde-Manguinhos* **2017**, 24, 603. [Crossref] [PubMed]
52. Uurghart, L.; Market watch: Top drugs and companies by sales in 2017. *Nature Reviews Drug Discovery* **2018**, 17, 232. [Crossref] [PubMed]
53. Dopp, J. M.; Agapitov, A. V.; Sinkey, C.; A.; Haynes, W. G.; Phillips, B.; G.; Sildenafil increases sympathetically mediated vascular tone in humans. *American Journal of Hypertension* **2013**, 26, 762. [Crossref] [PubMed]
54. Galìè, N.; Ghofrani, H. A.; Torbicki, A.; Barst, R. J.; Rubin, L. J.; Badesch, D.; Fleming, T.; Parpia, T.; Burgess, G.; Branzi, A.; Grimminger, F.; Kurzyna, M.; Simonneau, G.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine* **2005**, 17, 148. [Crossref] [PubMed]
55. Ghofrani, H. A.; Osterloh, I. H.; Grimminger, F.; Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery* **2006**, 5, 689. [Crossref] [PubMed]
56. Suchonwanit, P.; Thammarucha, S.; Leerunyakul, K.; Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Design, Development and Therapy* **2019**, 13, 2777. [Crossref] [PubMed]
57. Zins, G. R.; The history of the development of minoxidil. *Clinics in Dermatology* **1988**, 6, 132. [Crossref] [PubMed]
58. Olsen, E. A.; Dunlap, F. E.; Funicella, T.; Koperski, J. A.; Swinehart, J. M.; Tschen, E. H.; Trancik, R. J.; A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2002**, 47, 377. [Crossref] [PubMed]
59. Vane, J. R.; Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature Physical Science* **1971**, 231, 154. [Crossref]
60. Rothwell, P. M.; Fowkes, F. G.; Belch, J. F.; Ogawa, H.; Warlow, C. P.; Meade, T. W.; Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* **2011**, 377, 31. [Crossref] [PubMed]

61. Rüschhoff, J.; Wallinger, S.; Dietmaier, W.; Bocker, T.; Brockhoff, G.; Hofstädter, F.; Fishel, R.; Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* **1998**, *95*, 11301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Armando, R. G.; Mengual Gómez, D. L.; Gomez, D. E.; New drugs are not enough-drug repositioning in oncology: An update. *International Journal of Oncology* **2020**, *56*, 651. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. D'Andrea, G.; Brisdelli, F.; Bozzi, A.; AZT: an old drug with new perspectives. *Current Clinical Pharmacology* **2008**, *3*, 20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Rodrigues-Amorim D.; Olivares, J. M.; Spuch, C.; Rivera-Baltanás, T.; A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Frontiers in Psychiatry* **2020**, *23*, 554899. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Li, Y.Y.; Jones, S. J.; Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine* **2012**, *4*, 27. [[Crossref](#)]
66. Mease, P. J.; Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *The American Journal of Medicine* **2009**, *122*, S44-55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]