



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Daniela Pereira Vale

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA E MONOGRAFIA INTITULADA “VELHAS
TERAPÊUTICAS PARA NOVAS APLICAÇÕES: O
REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA
DE DESENVOLVIMENTO”**

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Velhas terapêuticas para novas aplicações: o reposicionamento de fármacos como estratégia de desenvolvimento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Joana Pereira e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Cátia Daniela Pereira Vale

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA E MONOGRAFIA INTITULADA “VELHAS TERAPÊUTICAS PARA NOVAS APLICAÇÕES: O REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO”

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Velhas terapêuticas para novas aplicações: o reposicionamento de fármacos como estratégia de desenvolvimento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Joana Pereira e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas

Julho de 2019

Cátia Daniela Pereira Vale

**Relatório de Estágio Curricular em
Farmácia Comunitária e Monografia
intitulada “Velhas terapêuticas para novas
aplicações: o reposicionamento de
fármacos como estratégia de
desenvolvimento”**

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Velhas terapêuticas para novas aplicações: o reposicionamento de fármacos como estratégia de desenvolvimento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dr^a Joana Pereira e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
FARMÁCIA

Eu, Cátia Daniela Pereira Vale, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010127596, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Velhas terapêuticas para novas aplicações: o reposicionamento de fármacos como estratégia de desenvolvimento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de julho de 2019.

(Cátia Daniela Pereira Vale)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer à Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes por toda a ajuda na elaboração desta monografia. Quero também agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os professores que contribuíram para o sucesso do meu percurso académico.

Quero também agradecer à Dr^a Joana Pereira e a toda a equipa da Farmácia Santo António por me terem acolhido tão bem e por todos os conhecimentos e ensinamentos que me transmitiram e que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Um agradecimento especial à minha família, amigos e ao Óscar, por todo o apoio constante.

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	1
Abreviaturas	2
Introdução	3
Farmácia Santo António	4
Análise Swot.....	5
a) Forças	5
b) Fraquezas.....	9
c) Oportunidades	13
d) Ameaças.....	14
Casos Clínicos	16
Considerações Finais.....	18
Bibliografia	19
PARTE II – Velhas terapêuticas para novas aplicações: o reposicionamento de fármacos como estratégia de desenvolvimento.....	20
Abreviaturas	21
Resumo.....	22
Abstract.....	23
Introdução	24
1. Reposicionamento de fármacos.....	25
2. Metodologias de identificação de candidatos a reposicionamento	26
2.1 Abordagens computacionais.....	27
2.2 Abordagens experimentais	32
3. Exemplos de Fármacos Reposicionados.....	34
3.1 Sildenafil	34
3.2 Topiramato	35
3.3 Milnaciprano	35
4. Parcerias de Investigação	35
5. Áreas Emergentes	36
5.1 Cancro	37

5.2	Doenças raras	38
6.	Barreiras ao Reposicionamento.....	39
6.1	Falta de financiamento	39
6.2	Patentes	39
6.3	Soluções.....	40
	Conclusão.....	42
	Referências Bibliográficas	44

**PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA**

ABREVIATURAS

CNP = Código nacional de produto

DCI = Denominação comum internacional

FSA = Farmácia Santo António

MICF = Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM = Medicamento não sujeito a receita médica

PVP = Preço de venda ao público

INTRODUÇÃO

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, tem como principal missão promover a saúde e o bem-estar do cidadão, e a Farmácia Comunitária é a área de atividade que promove um maior contacto entre o farmacêutico e a população. É imprescindível que o farmacêutico coloque o doente à frente dos seus interesses pessoais e/ou comerciais, e lhe proporcione o direito de acesso a uma terapêutica de qualidade, segura e eficaz.

O farmacêutico é normalmente o primeiro profissional de saúde com que o utente contacta, pelo que o seu papel na sociedade é de extrema importância, e por este motivo é fundamental a constante atualização de conhecimentos teóricos e a capacidade de ouvir o utente, pois só desta forma se consegue garantir o melhor aconselhamento, adequado às suas necessidades, e a sua satisfação. O grau de responsabilidade que o exercício desta profissão acarreta é bastante elevado e é necessário que os profissionais o mantenham sempre presente, para desempenharem conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade.

Além disso, o farmacêutico é também um agente de saúde pública, e, no decorrer do dia-a-dia da sua profissão, deve colaborar em ações que protejam e preservem a saúde pública e atuar na transmissão de informações de higiene e salubridade, sempre que necessário.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é imprescindível para a consolidação dos conhecimentos teóricos aprendidos até então e para a aplicação destes no dia-a-dia da nossa profissão, o que nos permite sair bem preparados para o mercado de trabalho. O estágio é de extrema importância uma vez que o nosso empenho e dedicação contribui para o seu sucesso e para que nos permita tornar cada vez melhores profissionais de saúde.

O presente relatório destina-se a descrever as aprendizagens e experiências que recebi durante o estágio curricular, assim como a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos nos 5 anos do MICF. O estágio teve a carga de 810 horas, realizado entre o dia 7 de janeiro e 4 de junho de 2019, na Farmácia Santo António em Guimarães, orientado pela Dr^a Joana Pereira, a sua diretora técnica.

FARMÁCIA SANTO ANTÓNIO

A Farmácia Santo António está localizada na freguesia de Urgezes, concelho de Guimarães. Em funcionamento desde a década de 70, começou por estar situada na Estrada Nacional 105, mas, devido à modernização da linha ferroviária de Guimarães e consequente remodelação dos acessos, o acesso de parte dos clientes habituais à farmácia foi dificultada. Deste modo, e no sentido de melhorar a qualidade dos serviços prestados à população, a farmácia alterou as suas instalações para a Rua Comendador Manuel Pereira Bastos, em 2006, rua esta que está situada a 250 metros do Centro de Saúde de Urgezes. Além de ser a única farmácia daquela freguesia, sendo por isso muito procurada pelos seus habitantes que são clientes habituais já de há muitos anos, tornou-se também o local de eleição para os doentes vindos do Centro de Saúde. Deste modo, o seu público-alvo é consideravelmente heterogéneo.

A equipa técnica é constituída pela proprietária (e também farmacêutica), Dr^a Conceição Faria, pela diretora técnica, Dr^a Joana Pereira, por uma farmacêutica adjunta substituta, Dr^a Sílvia Azevedo, por duas técnicas de farmácia, Sara Pereira e Eliana Andrade, por dois auxiliares técnicos, Dona Arminda Pererira e Guilherme Costa e por uma funcionária indiferenciada, Carmo Silva.

Na FSA não se realizam manipulados, mas procede-se à administração de vacinas e injetáveis e à medição dos diversos parâmetros bioquímicos, tais como glicémia, colesterol, triglicéridos e ácido úrico, e da tensão arterial.

ANÁLISE SWOT

a) Forças

Localização

A FSA, como já foi referido em cima, situa-se na freguesia de Urgezes e a 250 metros do centro de saúde existente nesta freguesia. As suas instalações e localização proporcionam uma grande visibilidade à farmácia e permite a atração de mais utentes, nomeadamente os utentes do centro de saúde, o que contribui para uma maior variedade de pessoas e diversidade no atendimento e aconselhamento.

Um dos pontos a favor é o facto de ser a única farmácia daquela freguesia, o que permite servir e fidelizar um grande número de pessoas ali residentes ao longo dos anos, aliado à qualidade do serviço prestado.

Nas imediações da FSA existem duas escolas, um infantário e uma igreja, o que faz com que a farmácia se torne um local de passagem para os pais que vão levar os filhos à escola e para as pessoas que frequentam a igreja.

Sistema SiFarma

A FSA funciona com o sistema Sifarma 2000 desde 2017, e é uma das farmácias piloto para o novo módulo de atendimento deste sistema. Assim sendo, comecei a utilizar este sistema desde o início do estágio. Como ainda está em fase experimental e só possui a componente de atendimento, na farmácia continua-se a utilizar o SiFarma 2000 na parte BackOffice. Realizo praticamente todos os atendimentos no novo módulo do SiFarma, recorrendo ao SiFarma 2000 para rececionar encomendas, realizar devoluções, consultar vendas, stocks, históricos de vendas e compras, e dados relativos ao Cartão das Farmácias Portuguesas. Deste modo, aprendi a trabalhar com as duas plataformas, o que será uma grande vantagem no meu futuro profissional.

Kaizen e Gestão de categorias

A FSA aderiu ao sistema Kaizen e tem regularmente visitas de consultores destacados da Glintt. O trabalho destes consultores consiste na análise da Eficiência Operacional, Gestão

económico-Financeira, Recursos Humanos e Comercial e Marketing. ¹ Este serviço é muito importante na uniformização de processos nas farmácias, de modo promover uma melhoria contínua, caracterizada no aumento da rentabilidade da farmácia, na redução do desperdício da atividade operacional e numa melhor capacidade de resposta ao cliente.

O Kaizen promoveu a elaboração e afixação de um quadro onde estão presentes as tarefas de cada colaborador na rotina diária da farmácia, os Indicadores de vendas e do Cartão Saúde, as Campanhas Promocionais, os Eventos e atividades, as Sugestões de melhoria. Todas as semanas são realizadas reuniões de 10-15 minutos entre a equipa técnica, onde se abordam os aspetos pertinentes relacionados com a gestão da farmácia e inerentes ao quadro.

Farmácia de Ribeirão

A proprietária da FSA, a Dr^a Conceição, possui também a Farmácia Ribeirão, no concelho de Famalicão. Este facto permite a troca de produtos entre as farmácias nas seguintes situações: reposição de produtos que estão em rutura de stock numa das farmácias; partilha de medicamentos e produtos perto do prazo de validade, de modo a conseguir um escoamento mais rápido; troca entre farmácias de um tipo de produto que não se vende numa das farmácias, mas se vende na outra.

O facto de ter uma farmácia com o mesmo proprietário torna-se muitas vezes a solução para se conseguir medicamentos esgotados nos armazenistas, mas que a outra farmácia ainda possui em stock.

A existência de uma outra farmácia permitiu-me também trabalhar lá durante um dia. Foi uma experiência bastante positiva pois permitiu-me conhecer uma realidade diferente, tanto a nível de público-alvo, uma vez que possui mais movimento e maior procura de aconselhamento de produtos de cosmética e de puericultura, mas também na parte da organização de farmácia, dado o espaço de armazém ser mais reduzido, levando a que a organização dos medicamentos e produtos seja também diferente, em relação à FSA.

Inexistência de robot e automatização

A dimensão da FSA não justifica a necessidade de possuir um robot, pelo que neste aspeto de arrumação dos medicamentos nas prateleiras e nas gavetas ainda funciona de forma manual. Esta característica acabou por ser uma vantagem para mim, enquanto estagiária,

porque o facto de arrumar os medicamentos e produtos permitiu-me conhecer e reconhecer mais facilmente o inventário da farmácia, além de ajudar a associar os nomes comerciais às substâncias ativas.

Formação

A Dr^a Joana sempre se preocupou com a componente teórica do meu estágio, dando-me conhecimento das várias formações realizadas no distrito de Braga e do Porto, e incentivando-me a participar nelas, juntamente com os colaboradores da farmácia.

Na farmácia pude assistir a apresentações levadas a cabo pelos representantes das marcas/laboratórios, nomeadamente da gama Absorvit e Advancis, da Depuralina, dos produtos Duphalac e Sargenor da Mylan, e das pastilhas Arkovox.

No que diz respeito às formações fora da farmácia, tive oportunidade de participar nas seguintes: “A nutrição e o cancro” na ANF Porto; no Fórum Farmácia realizado pela Cooprofar: Secura Vaginal – abordagem terapêutica não hormonal e Olho Vermelho – casos clínicos; “Inaladores e câmaras expansoras Vortex”; na formação sobre os suplementos alimentares BioAtivo da PharmaNord, “Infeções vulvovaginais” organizada pela Gedeon Richter.

Além disso existem plataformas online com formações onde apresentam os seus produtos, mas também a componente teórica ligada a estes. São exemplo a Academia Perrigo, a Enforma (da Angelini) e a Learning to care (da Pierre Fabre). Realizei diversas formações nestas plataformas, o que me permitiu conciliar a componente teórica ao produto e também conhecer vários produtos existentes nas mais diversas áreas, desde cosméticos a multivitamínicos, produtos de cessação tabágica, produtos para prevenção e tratamento de piolhos, produtos para tratamento de onicomicoses, entre outros.

Serviços e ligação à comunidade

A equipa técnica da FSA tem como foco a ligação à comunidade, pelo que realiza diversas parcerias e promove atividades com o objetivo de fomentar esta ligação. Quinzenalmente conta com a presença de uma nutricionista para a realização de consultas e rastreios de nutrição. Além disso, proporciona, trimestralmente, rastreios de audição gratuitos e realização

de ecografias 4D às futuras mamãs. Durante o meu estágio ocorreu também um workshop de amamentação, uma avaliação da função pulmonar e um rastreio capilar.

São também assinalados alguns dias festivos, como foi exemplo a entrega de uma flor no dia da mulher, o jogo da roleta no dia do pai onde se entregou alguns brindes aos homens e a oferta de lápis de cor e desenhos para colorir no dia da criança.

Responsabilidade social e ambiental

Na FSA existe de forma visível um recipiente do Valormed® e os colaboradores incentivam todos os utentes a levar para a farmácia os medicamentos que atingiram o seu prazo de validade e as embalagens vazias da sua medicação habitual diária. Verifiquei que os clientes habituais e mais antigos, que são vizinhos da farmácia, já estão perfeitamente sensibilizados para esta prática e, para eles, já se tornou uma rotina normal.

Além disso, em parceria com a AMI, a FSA aceita a entrega de radiografias, de modo a que estas sejam devidamente destruídas sem passarem a sua radiação para o meio ambiente.

A FSA aderiu também ao programa ABEM, uma iniciativa solidária da Associação Dignidade, uma instituição particular de solidariedade social, em parceria com a Cáritas Portuguesa, a Plataforma Saúde em Diálogo, a Associação Nacional das Farmácias e a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. O ABEM apoia os cidadãos que recorreram ao programa por estarem numa situação economicamente desfavorecida e que não possuem o dinheiro necessário para comprar os medicamentos que precisam, assegurando o pagamento dos medicamentos que foram prescritos pelo médico. Estes medicamentos têm que ser genéricos com o preço igual ou inferior ao 4.º mais baixo de cada grupo homogéneo (P4).²

Equipa técnica

Existe um grande espírito de entreaajuda entre os colaboradores da FSA e foram sempre muito prestáveis comigo, deixando-me à vontade para esclarecer dúvidas ou confirmar alguns conhecimentos, e ajudando-me em todas as situações em que recorri a eles. Este facto permitiu-me realizar um bom atendimento aos utentes, ao mesmo tempo que adquiria e consolidava os conhecimentos. Este processo de troca de ideias entre os colaboradores é

bastante benéfico no atendimento uma vez que garante uma maior qualidade deste, dado que ninguém consegue reter todos os conhecimentos possíveis.

Como estagiária considero que a equipa foi sem dúvida uma mais valia no meu estágio, pois estiveram sempre disponíveis para me ajudar e me transmitir os conhecimentos inerentes à sua experiência.

Redes sociais

As redes sociais são usadas diariamente por grande parte da população portuguesa de todas as faixas etárias, mas com mais expressão na população jovem. Este facto faz com que sejam uma ferramenta atrativa para alcançar e fidelizar esta faixa etária. Não alheia a este facto, a FSA possui uma página de *Facebook* e um perfil de *Instagram*. Estas são usadas para aconselhar e alertar as pessoas para temas relacionados com a saúde e os cuidados a ter, nomeadamente temas sazonais como o cuidado a ter com o sol, a importância de beber água e de hidratar a pele, a importância da vacinação contra a gripe em grupos de risco, entre outros. São também utilizadas para divulgar todas as promoções e campanhas realizadas, nomeadamente as de cosmética e puericultura, pois desta maneira as pessoas ficam informadas mais rapidamente e vão à farmácia de propósito se estiverem interessadas, conseguindo aumentar as vendas. De outra maneira só teriam conhecimento destas por acaso, quando se deslocassem lá por outro motivo.

Apesar de não ser uma tarefa prioritária, a Dr^a Sílvia (principal responsável por esta atividade) procura ser o mais regular possível na criação e publicação de conteúdos atrativos e dinâmicos.

b) Fraquezas

Localização

Na FSA tive a oportunidade de acompanhar grávidas, bebés, crianças, adultos e idosos, ou seja, pessoas com diferentes necessidades de atenção, cuidados e conhecimentos teóricos. Ma, apesar da relativa heterogeneidade que caracteriza os clientes desta farmácia, a maior parte dos clientes habituais são pessoas residentes na freguesia e com medicação crónica, o que faz com que o atendimento não seja muito variável. Por esta razão considero um ponto

negativo para mim enquanto estagiária, uma vez que acaba por criar alguma rotina no atendimento, que se traduz por aviar receitas médicas para os mesmos problemas de saúde e ter menos probabilidade de aparecimento de situações possíveis de aconselhamento de produtos que não sejam medicamentos, componente muito importante no meu crescimento enquanto profissional de saúde.

Não preparação de manipulados

Um medicamento manipulado pode ser classificado em Fórmula Magistral ou Preparado Oficinal. Uma Fórmula Magistral é uma preparação farmacêutica realizada segundo uma receita médica onde está especificado o doente a quem o medicamento se destina. Já um Preparado Oficinal é preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos na Farmacopeia ou em algum formulário específico para determinada situação.³

Na FSA não se realizam medicamentos manipulados, sendo estes realizados noutra farmácia com a qual se estabeleceu uma parceira neste âmbito. Considero este facto uma fraqueza no que diz respeito à aprendizagem inerente ao meu estágio, uma vez que não me prepara para uma situação futura em que poderei ter que preparar estes medicamentos. Contudo, verifiquei que durante o estágio foi prescrita uma reduzida quantidade de manipulados, dado que a maioria das necessidades estão asseguradas com as fórmulas preparadas na indústria e já comercializadas.

Insegurança no atendimento e na aplicação dos conhecimentos adquiridos na faculdade

Tal como certamente acontece com todos os meus colegas, saí da faculdade muito insegura e com a ideia de que me ia ser difícil relacionar os conhecimentos que obtive com as situações de atendimento na farmácia. Isto porque na faculdade são-nos transmitidos muitos conhecimentos teóricos em muitas áreas diferentes, e, unidade curricular após unidade curricular, estes vão ficando esquecidos. Reparei também que, nas aulas teórico-práticas de farmacologia, apenas aplicamos em casos clínicos as áreas da diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e insuficiência cardíaca, uma vez que são as doenças crónicas mais prevalentes na população acima dos 50 anos. Por esta razão, senti-me um pouco à deriva nas restantes doenças e com a necessidade de rever muitos conhecimentos aprendidos na

faculdade. Contudo, continuei a sentir dificuldade em decorar as indicações terapêuticas dos medicamentos que ia vendo e vendendo na farmácia e em assimilar toda a informação que ia adquirindo ao longo do tempo. Outro obstáculo é o facto de na faculdade só aprendermos a DCI (Denominação comum internacional), ou seja, o nome genérico e não comercial do medicamento. No estágio na farmácia foi um grande desafio para mim começar a associar o nome genérico à marca comercial, não só pela necessidade de saber, mas porque muitas pessoas se referem aos medicamentos como “o genérico do medicamento x”. Quando me deparava com alguma dificuldade consultava a informação científica do SiFarma, que é uma mais valia para ajudar no atendimento.

Uma das fraquezas é a falta de preparação que a faculdade nos dá no que diz respeito a suplementos alimentares, produtos veterinários, de puericultura, de emagrecimento, ortopédicos, de higiene oral, de cosmética e de feridas (desinfecção, lavagem, curativos, etc). No 1º semestre do 5º ano tive como unidade curricular opcional “Gestão de Informação e Saúde” e foi realmente uma mais valia porque aprendi alguns conhecimentos nestas áreas, apesar de não ter sido muito aprofundado por falta de tempo. Contudo, a maior parte dos meus colegas não teve esta sorte e considero que deveria ser algo a melhorar no plano de estudos do MICEF. Também no 1º semestre do 5º ano tive “Preparações de uso veterinário” mas considero que os conhecimentos adquiridos nesta unidade curricular se direccionaram mais para a farmacocinética dos medicamentos veterinários. Apesar de considerar importante e não os desvalorizar, considero que poderia incidir mais na prática da farmácia comunitária e nos medicamentos que lá se vendem, pois nesse campo praticamente não são abordados.

Outro desafio foi o atendimento ao público no balcão, não tanto pelo contacto com as pessoas, porque já tinha alguma experiência nessa área, mas sim pelo aconselhamento e pela incapacidade em responder a algumas perguntas colocadas pelos utentes, nomeadamente questões mais práticas e relacionadas com o uso de cremes, de inaladores da asma, questões relacionadas com bebés, dúvidas na posologia e na interação com as refeições. Sempre que me deparava com estas situações em que não sabia responder ao utente, recorria aos meus colegas no balcão de atendimento que prontamente me ajudavam.

Inexistência de stocks e necessidade de fazer reservas

Durante o atendimento, deparei-me muitas vezes com a inexistência em stock do medicamento ou produto que o utente deseja ou que foi prescrito pelo médico. Nestes casos,

a FSA tente sempre solucionar a falha com a maior rapidez possível. Para isso verificamos se está disponível nos nossos fornecedores (Alliance Healthcare, Cooprofar e MedicaNorte) e, caso esteja, fazemos uma encomenda instantânea. O produto chega à farmácia no próprio dia, caso a encomenda seja feita até às 13h, ou no dia seguinte de manhã, se for realizada depois desta hora. Na farmácia existem uns papéis próprios impressos para esta finalidade, onde apontamos o nome do utente, o contacto e a data, assim como a designação do medicamento e o seu CNP, a quantidade, o fornecedor e se está pago ou não. O utente tem a possibilidade de escolher se quer pagar o medicamento ou produto quando faz a encomenda. O que verifiquei é que os utentes pagam quando se trata de medicamentos que tomam habitualmente, pois já estão habituados ao valor que vão pagar, e assim quando voltarem à farmácia é só levantar. Quando se trata de produtos que não são medicamentos, tal como cosméticos, e que o utente nunca usou e não está familiarizado com ele, prefere pagar só quando for levantar, para ver o que vai adquirir antes de efetivamente o comprar. Por vezes, quando se trata de produtos que não ficam pagos, os utentes esquecem-se e não voltam à farmácia para comprar os produtos e é necessário ligar para confirmar se ainda estão interessados.

São muitos os fatores que podem fazer com que a farmácia não possua em stock todos os produtos procurados no momento da compra, nomeadamente as inúmeras marcas de genéricos de alguns princípios ativos, a situação de medicamentos esgotados e rateados em que se encontram muitos produtos, e a impossibilidade de um inventário infinito com todas as marcas de cosméticos e produtos farmacêuticos existentes no mercado.

Apesar de cada vez mais utentes estarem sensíveis a esta realidade transversa a todas as farmácias, há casos em que, pela emergência do medicamento ou pelo facto de ser logisticamente difícil voltar à farmácia, a venda acaba por não se realizar, pelo que coloquei este parâmetro nas fraquezas.

Pedidos de MSRM sem prescrição médica

O acesso dos utentes a consultas médicas e a satisfação de pedidos de prescrição de medicamentos não é fácil na realidade dos portugueses. Muitas vezes, no decorrer do meu estágio foram-me pedidos MSRM sem se acompanharem de receita. Em todas as situações expliquei que não era possível, uma vez que o medicamento era sujeito a receita médica e que tinha que ser prescrito por um médico, devido à sua classe terapêutica e aos riscos associados ao seu uso, e que a automedicação não é a solução. Nesses casos é difícil lidar com as

expectativas dos utentes. Muitas vezes não ficam agradados, mas, após apresentação dos motivos pelos quais não fazemos o pretendido, e de hipóteses para solucionar o problema, a maior parte das vezes acabam por aceitar e acolher os nossos conselhos.

c) Oportunidades

Neste momento existe uma grande concorrência entre fornecedores e laboratórios/indústrias o que se traduz numa oportunidade para a gestão económica da farmácia, uma vez que consegue negociar e adquirir produtos a preços mais baixos, conseguindo uma maior margem de lucro. Uma das estratégias mais utilizadas e mais benéficas é a encomenda direta de grandes quantidades aos laboratórios/indústrias, o que permite obter melhores preços e descontos. Contudo é fundamental avaliar bem o número de unidades que é necessário comprar para ter direito ao desconto, com base na rotação dos stocks dos produtos, para garantir que o dinheiro investido vai ser rentabilizado e os produtos não vão ficar parados no armazém.

A maior oportunidade do farmacêutico é sem dúvida os conhecimentos que possui e o aconselhamento individualizado que pode fazer, o que faz desta profissão uma profissão de destaque e de extrema importância devido ao impacto que tem na vida da comunidade. A sua formação permite-lhe ser um profissional de saúde capaz de enfrentar e dar resposta às diversas situações que vão aparecendo no dia-a-dia da farmácia. É necessário continuar a apostar numa formação contínua e na especialização nas diferentes áreas, para se conseguir dar a melhor resposta às necessidades dos utentes, com um atendimento de qualidade, e assegurar a sua satisfação e fidelização à farmácia. Esta vantagem é notória em relação às parafarmácias e aos postos de venda de MNSRM nos hipermercados, que na maior parte dos casos não possuem sequer profissionais licenciados em nenhuma área da saúde, o que faz com que não tenham conhecimentos para aconselhar os produtos e se limitem a vendê-los. Isto faz com que muitas pessoas se desloquem à farmácia para procurar e obter o aconselhamento que não têm nestes locais. Na farmácia temos a oportunidade de realizar um atendimento e aconselhamento individualizado, com base nos conhecimentos adquiridos na faculdade e na prática diária na farmácia. É de extrema importância, em conversa com o utente, realizar questões que nos levam a perceber que tipo de utente estamos a atender e qual o motivo que o levou a procurar ajuda, para podermos aconselhar o produto ou MNSRM mais indicado e,

se possível, realizar uma venda cruzada de um produto complementar que vai assegurar uma eficácia máxima do tratamento.

d) Ameaças

O setor farmacêutico foi um dos setores mais afetado pela crise económica vivida em Portugal há alguns anos, conseguindo aos poucos voltar a erguer-se e a retomar a sua atividade normal. É necessário um controlo diário apertado na gestão de stocks e na faturação. A farmácia procura ter disponível a quantidade de medicamentos e produtos necessária para assegurar as necessidades dos utentes, consoante o histórico de vendas. Este processo é moroso, mas imprescindível para que ocorram o mínimo de falhas possíveis e se consigam as melhores condições comerciais. Apesar da disponibilidade para o atendimento ao utente no balcão diminuir, são feitos todos os esforços para que o utente usufrua do melhor serviço possível. Uma ameaça inerente à crise económica que se mantém é a necessidade de reduzir as margens de lucro de MNSRM e outros produtos, uma vez que o poder de compra da população também diminuiu, e as pessoas não estão tão predispostas a comprar estes produtos, mesmo quando é necessário e aconselhado pelo médico.

A situação atual de vários medicamentos estarem esgotados nas distribuidoras e, conseqüentemente, nas farmácias, é uma ameaça para as vendas da farmácia e para a fidelização dos utentes. Apesar dos nossos esforços durante o atendimento, é por vezes difícil fazer entender aos utentes que este não é um problema da farmácia e que esta não consegue controlar a inexistência de determinados medicamentos em stock. Esta problemática obriga muitas pessoas a dirigirem-se ao médico, quando o medicamento esgotado não possui genérico, para este o substituir por outro para a mesma indicação terapêutica. Quando o medicamento esgotado é de marca, há algumas pessoas que se recusam a mudar para um genérico, mesmo com os profissionais de saúde a explicar que os medicamentos são equivalentes. Outro caso, é quando são os genéricos a estar esgotados, e os utentes não possuem condições financeiras para comprar o medicamento de marca. Como profissionais de saúde sentimo-nos impotentes em resolver este problema e muitas vezes, quando os utentes não compreendem a situação, a farmácia fica prejudicada porque o utente recorre a outra farmácia. Quando esta ainda possui o medicamento pretendido, o utente passa a ir àquela porque fica com a ideia errada que tem mais medicamentos que a anterior.

Outra ameaça constante é a existência de parafarmácias e postos de venda de MNSRM nos hipermercados. Estes espaços conseguem ter o PVP dos produtos mais baixo e uma maior quantidade de stock e variedade de marcas, dado o seu poder de compra. Muitas vezes as pessoas procuram aconselhamento sobre determinados produtos nas farmácias, pois reconhecem o valor aos profissionais que lá trabalham, mas acabam por não comprar na farmácia, mas sim nestes locais porque o preço é mais atrativo. Além disso têm promoções constantes, o que obriga as farmácias a também ter que recorrer a esse método com uma frequência maior que a desejada. Se por um lado é necessário realizar promoções para competir com estes espaços e para aumentar as vendas, por outro as pessoas já esperam pelas promoções para comprar, pelo que, quando não há promoções, praticamente não se vende. Os produtos de cosmética são o exemplo mais flagrante, mas também se aplica a produtos e suplementos de emagrecimento e artigos de bebé.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Um senhor dirigiu-se à farmácia com queixas de diarreia e desconforto intestinal. Quando questionado, referiu não ter febre nem vômitos. Aconselhei Imodium rapid® para parar a diarreia, pois vai reduzir o peristaltismo e a sensação de urgência, e aumentar o tempo de trânsito intestinal, e sendo orodispersível tem um início de ação mais rápido, com a toma de 2 comprimidos no ato da compra e depois 1 comprimido após cada dejeção diarreica, com um máximo de 8 comprimidos diários⁴; e Atyflor®, um suplemento alimentar com probióticos para reestabelecer a flora microbiana intestinal, para tomar 1 comprimido diário quando os sintomas de diarreia desaparecerem.⁵ Referi também a necessidade de ingestão de líquidos, principalmente água, para reforçar a hidratação e o cuidado a ter com a alimentação, dando preferência a comida mais suave e sem molhos nem especiarias fortes.

Caso 2

Uma jovem de 19 anos dirigiu-se à farmácia com relato de congestão nasal, espirros frequentes e dores de cabeça. Referiu que tem tendência para se sentir assim durante a primavera e o aparecimento de pólen. Como os sintomas remetem para uma alergia, aconselhei o anti-histamínico Telfast® 120 mg (fexofenadina), em toma única diária, uma vez que não provoca sonolência e pode ser tomado a qualquer altura do dia sem interferir na qualidade de vida da pessoa, e uma água do mar hipertónica para proporcionar a descongestão nasal. Enquanto que as águas do mar isotónicas têm a mesma concentração de sais que a mucosa nasal e são por isso indicadas e usadas para a lavagem diária, as hipertónicas têm uma concentração superior pelo que conseguem, por osmose, equilibrar o excesso de água e tornar o muco mais fluido, reduzindo a inflamação, e são indicadas em situações de nariz entupido.

Caso 3

Uma jovem de 15 anos dirigiu-se à farmácia à procura de aconselhamento, mostrando a mão e o início do braço. Estes estavam com vermelhidão e continuam várias vesículas, algumas já a formar crostas, e a jovem referiu ter bastante prurido. Após observar, expliquei que o

aspecto sugeria ser uma alergia de contacto e aconselhei um anti-histamínico oral, neste caso o Cetix® (cetirizina 10 mg) em toma única diária, uma vez que é orodispersível e o efeito é mais rápido que a toma de um comprimido, apesar de a cetirizina poder causar sonolência. Aconselhei também um creme calmante reparador, para diminuir o prurido, a dor e os sinais de inflamação. Referi que, caso permanecesse com estes sintomas por mais de 5 dias, o se alastrassem a outros locais do corpo, era importante dirigir-se ao médico para um diagnóstico mais correto (confirmar se realmente é uma alergia de contacto e, caso seja, tentar perceber a origem).

Caso 4

Uma senhora com cerca de 40 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de prurido vaginal intenso, que lhe estava a provocar bastante incómodo no seu quotidiano. Quando questionada, referiu que o seu corrimento era branco e espesso, mas que não possuía um odor intenso nem incomodativo. Expliquei então que se trataria de uma candidíase vaginal e aconselhei o Micolysin® creme (clotrimazol 10mg/g), um antifúngico usado no tratamento de infeções vaginais provocadas pelo fungo *Candida albicans*, cuja aplicação deve ser efetuada de manhã e à noite, durante 1 a 2 semanas, até o término dos sintomas. Aconselhei também a compra de Saforelle®, uma solução de lavagem íntima para uso diário, que permite equilibrar o pH vaginal e aliviar as sensações de irritação e desconforto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o término do estágio, posso concluir que este foi bastante positivo e me enriqueceu imenso a nível profissional e pessoal, preparando-me para o futuro e para as oportunidades que virão. Foi uma experiência bastante desafiante, com a necessidade constante de aquisição e consolidação de conhecimentos, mas que me permitiu ir ultrapassando os diferentes obstáculos que foram aparecendo, e ganhando a confiança necessária para exercer as funções que me foram propostas.

Aprendi as várias tarefas inerentes à profissão farmacêutica, pois, ao contrário do que a maioria das pessoas pensa, o quotidiano da farmácia não se cinge ao atendimento. Este passa por várias atividades que permitem garantir a qualidade do serviço prestado e uma boa gestão da farmácia, nomeadamente a realização e receção de encomendas, a conferência de receitas médicas manuais, o armazenamento e organização dos produtos e a sua exposição nas gôndolas e lineares. Aprendi também que as pessoas nem sempre se dirigem à farmácia por questões de saúde, pelo que muitas vezes nos procuram para ter alguma companhia e para procurar uma palavra amiga, tendo também a nossa profissão uma vertente muito social. No caso de clientes que já são habituais e que residem perto da farmácia, é possível construir uma relação de confiança e de amizade, tal como verifiquei com alguns colegas da farmácia.

Agradeço a toda a equipa da Farmácia Santo António por toda a ajuda, pelos conhecimentos e experiência transmitidos, pelo companheirismo e entreajuda, e pela amizade, que foram fundamentais para o sucesso do meu estágio e para o meu crescimento pessoal e profissional.

O balanço do estágio é muito positivo pois considero que me permitiu evoluir e aprender bastante. Gostei muito de trabalhar estes 5 meses numa farmácia, de poder ter contacto com as pessoas e de sentir a satisfação pessoal e profissional que está por detrás de um atendimento, e o reconhecimento dos utentes pelo nosso trabalho. Considero por isso que o estágio foi uma excelente porta de entrada para o mercado de trabalho e para o meu futuro profissional.

BIBLIOGRAFIA

- 1) <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/GestaoeOperacao/Paginas/Consultoria.aspx>, consultada em 9-3-2019
- 2) <https://abem.dignitude.org/>, consultada em 30-3-2019
- 3) <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>, consultada em 30-3-2019
- 4) RCM do Imodium rapid®,
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm, consultado em 25-4-2019
- 5) <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/442351/s/atyflor/category/1141/>, consultado em 25-4-2019
- 6) RCM do Micolysin®,
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5568&tipo_doc=rcm, consultado em 10-6-2019

**PARTE II – VELHAS TERAPÊUTICAS PARA NOVAS
APLICAÇÕES: O REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS
COMO ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO**

ABREVIATURAS

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

CETSA: *Cellular ThermoStability Assay* / Ensaio de estabilidade térmica celular

CTD: *Comparative Toxicogenomic Database* / Banco Comparativo de Dados Toxicogenômicos

EHR: *Electronic health records* / Registos eletrónicos de saúde

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

IP: *Intellectual property* / Propriedade Intelectual

MIPS: *Munich Information Center for Protein Sequences* / Centro de informação de sequências proteicas de Munique

NIH-NCATS: *National Center for Advancing Translational Sciences - National Institutes of Health* / Institutos Nacionais de Saúde - Centro Nacional de Ciências Translacionais Avançadas

iPSC: *induced pluripotent stem cells* / células-tronco pluripotentes induzidas

PDE5: Fosfodiesterase 5

SNRI: *Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor* / Inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina

RESUMO

O reposicionamento de fármacos consiste na pesquisa e identificação de novas indicações terapêuticas para fármacos já conhecidos. Aparece como uma alternativa para combater a estagnação da investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, por parte da indústria farmacêutica nos últimos anos. O seu desenvolvimento clínico requer menos tempo e menos etapas, visto que o perfil de segurança do medicamento já é conhecido e demonstrado, assim como um investimento mais baixo. A pesquisa das novas indicações terapêuticas pressupõe abordagens experimentais e computacionais para se gerarem as hipóteses de interações fármaco-alvo desconhecidas até então. Estas baseiam-se em dados genômicos, proteômicos, estruturais, fenotípicos, de ligações químicas, de semelhanças entre fármacos, de mecanismos de ação, de indicações *off-label* e de informações de farmacovigilância, de ensaios clínicos e relatadas por pacientes e profissionais de saúde, em registos eletrônicos.

As áreas com maior carência de medicamentos são a oncologia e as doenças raras, pelo que têm no reposicionamento uma esperança em encontrar fármacos eficazes. Para isto ser possível, é fundamental a criação de parcerias entre instituições acadêmicas, instituições de pesquisa biotecnológica e indústrias farmacêuticas, para se aumentar a pesquisa e os investimentos proporcionados, assim como o aumento de financiamentos por parte dos governos. Já existem algumas parcerias e financiamentos para incentivar a pesquisas, mas ainda em número insuficiente. Além disso, já há também fármacos colocados no mercado pela via do reposicionamento. Contudo, ainda há alguns fatores que dificultam o reposicionamento e a entrada dos fármacos reposicionados no mercado, nomeadamente os aspetos relacionados com a falta de investimento e as patentes que protegem os medicamentos.

Palavras chave: reposicionamento, indicação terapêutica, dados, investimento

ABSTRACT

The repositioning of drugs consists of the research and identification of new therapeutic indications for drugs already known. It appears as an alternative to counteract the stagnation of research and development of new drugs by the pharmaceutical industry in recent years. Its clinical development requires less time and fewer steps, since the safety profile of the drug is already known and demonstrated, as well as a lower investment. The research of the new therapeutic indications presupposes experimental and computational approaches to generate the hypotheses of unknown drug-target interactions until then. These are based on genomic, proteomic, structural, phenotypic, chemical bonding, drug-like, action-mechanism, off-label indications and pharmacovigilance information from clinical trials and reported by patients and health professionals, in electronic records.

The areas with the greatest lack of medicines are oncology and rare diseases, so they have in repositioning a hope of finding effective drugs. For this to be possible, partnerships between academic institutions, biotechnological research institutions and pharmaceutical industries are essential to increase research and investment, as well as increased funding from governments. There are already some partnerships and funding to encourage research, but still insufficient. In addition, there are also drugs placed on the market through repositioning. However, there are still some factors that hinder the repositioning and entry of repositioned drugs in the market, namely the aspects related to the lack of investment and the patents that protect the medicines.

Keywords: repositioning, therapeutic indication, data, investment

INTRODUÇÃO

A investigação e o desenvolvimento de novos medicamentos requer muito tempo e um grande investimento. ¹ Além disso, estima-se que apenas 10% dos fármacos que demonstraram eficácia experimental são aprovados e têm autorização de entrada no mercado, sendo os restantes reprovados devido a falhas no processo de desenvolvimento clínico, nomeadamente falta de eficácia e /ou segurança nos ensaios clínicos. ² Deste modo, tem-se verificado nos últimos anos um decréscimo significativo do número de novos medicamentos aprovados e comercializados, mas um aumento dos investimentos em investigação e desenvolvimento. ³

Perante este cenário crítico, o reposicionamento de fármacos tem sido visto como a alternativa mais promissora para o travar e é definido como a descoberta de uma nova indicação terapêutica para um medicamento já conhecido. ⁴ Assume uma maior relevância na identificação de tratamentos para doenças que não possuem medicamentos eficazes. A adesão por parte dos cientistas e investigadores tem sido significativa, o que é comprovado pelo aumento drástico do número de artigos publicados sobre este tema. É fundamental para o sucesso do reposicionamento a combinação destes esforços entre o setor académico, as indústrias farmacêuticas e os governos, no sentido de serem aplicados incentivos e financiamentos à investigação.

Nesta monografia, pretende-se contextualizar e explicar o reposicionamento de fármacos, apresentar os métodos de pesquisa utilizados para a geração de hipóteses de novas indicações terapêuticas e identificar quais os principais entraves à sua aplicação. Vão ser também enumerados exemplos de fármacos já reposicionados e de parcerias realizadas para promover esta abordagem.

I. REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

O reposicionamento de fármacos consiste numa estratégia de desenvolvimento de novas indicações para medicamentos aprovados e comercializados, ou ainda em investigação, mas que já tenham um perfil de segurança demonstrado em ensaios clínicos, e também para moléculas candidatas em fase de desenvolvimento do medicamento que não mostraram eficácia para uma determinada patologia.^{5,6}

É considerado de extrema importância quando se refere a doenças genéticas raras, sendo muitas vezes o único caminho, dado que a investigação e desenvolvimento tradicional de medicamentos é ainda mais lenta e dispendiosa por se tratar de doenças que são raras e que têm associado um número limitado de doentes.⁶

Em comparação com o desenvolvimento de um medicamento novo, é uma estratégia que requer custos mais baixos e, por isso, menor investimento por parte das indústrias, embora possa variar com a fase de desenvolvimento em que o candidato ao reaproveitamento se encontre.⁷ O desenvolvimento de um medicamento novo inclui a descoberta da nova molécula e a sua síntese, a fase pré-clínica (testes *in vitro* e em animais, para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e toxicidade do fármaco), os ensaios clínicos (fase I, II e III) e a farmacovigilância pós comercialização (fase IV), que no total pode ter a duração entre 10 e 15 anos. Já o reposicionamento implica apenas a pesquisa e identificação dos compostos alvo, a obtenção de autorização de uso do composto a reposicionar, a fase de desenvolvimento (que, de acordo com os dados disponíveis do fármaco, pode iniciar-se com algum teste pré-clínico ou então diretamente na fase II de ensaios clínicos) e a farmacovigilância pós comercialização (fase IV), pelo que por norma não ultrapassa os 10 anos.⁸ O reposicionamento implica por isso menor tempo de desenvolvimento, e conseqüentemente uma disponibilização mais rápida dos medicamentos à população, dado que os testes de segurança já foram realizados na conceção do medicamento original, pelo que os perfis farmacocinético, farmacodinâmico e de segurança são bem conhecidos, permitindo também uma maior taxa de sucesso comparativamente a este.^{9,10} Estas vantagens podem traduzir um investimento menos arriscado e mais rápido pelo que tem despertado interesse e atenção às indústrias farmacêuticas.

Podem separar-se os fármacos com potencial para serem reposicionados em três grupos: os medicamentos que são genéricos e por isso não estão protegidos por patentes, os medicamentos que durante o desenvolvimento clínico não mostraram eficácia e não chegaram

a entrar no mercado, e os medicamentos que estão patenteados ou ainda nas últimas fases do desenvolvimento clínico.¹¹

Este conceito começou com observações clínicas fortuitas e com um estudo mais intensivo dos mecanismos das doenças, conseguindo-se assim um maior conhecimento sobre estas. Os exemplos de reposicionamento mais conhecidos e com sucesso foram descobertos por acaso e não envolveram uma abordagem sistemática (sildenafil para a disfunção erétil e talidomida para lúpus eritematoso sistémico e mieloma múltiplo).⁷ Contudo, o crescente interesse e os avanços tecnológicos na área da bio e quimioinformática permitiram que este se tenha tornado num processo mais sistemático e mais utilizado.^{12,6} Estima-se que a pesquisa dos novos alvos farmacológicos demore entre 1 a 2 anos e o processo de desenvolvimento do medicamento reposicionado, 8 anos.⁸

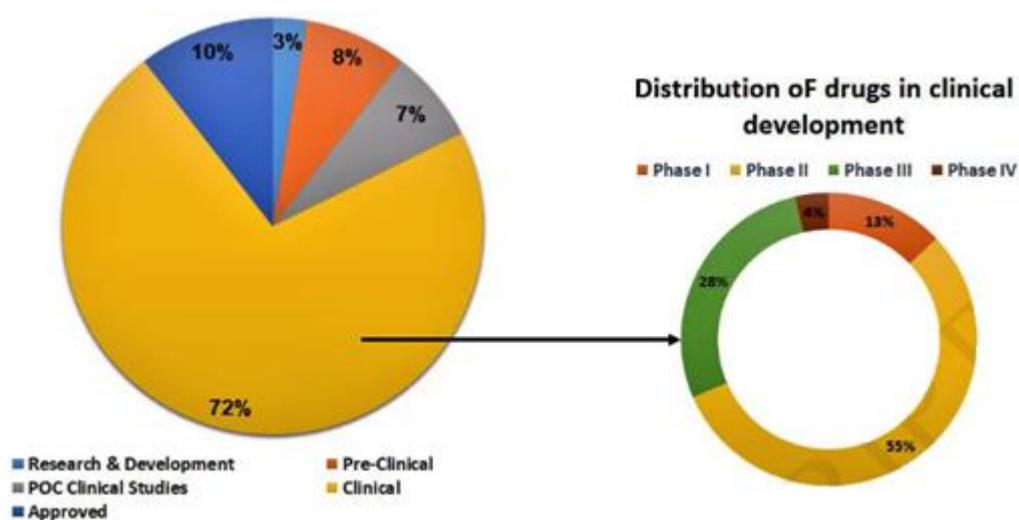


Figura I - O estado de desenvolvimento de fármacos reposicionados, adaptado de Polamreddy, P.; Gattu, N., 2018⁶

2. METODOLOGIAS DE IDENTIFICAÇÃO DE CANDIDATOS A REPOSICIONAMENTO

O reposicionamento inicia-se com a necessidade de pesquisar um composto candidato para uma determinada indicação, com um nível de confiança grande e com um perfil comercialmente viável. A pesquisa de novos alvos, de novos mecanismos, da dose necessária para se obter o efeito terapêutico, e das vias de administração depende do conhecimento

aprofundado da genómica e das vias moleculares envolvidas nas patologias e no mecanismo de ação dos fármacos. Para se chegar a este conhecimento pode direcionar-se a pesquisa para 1) o alvo terapêutico, relacionando o conhecimento existente sobre as proteínas associadas às doenças e sobre os mecanismos de ação dos fármacos para identificar um novo alvo; 2) para o fármaco, procurando estruturas moleculares semelhantes entre diferentes fármacos; e 3) para a doença, procurando fármacos com mecanismos de ação alternativos, eficazes e seguros. ¹³ Esta pesquisa implica uma procura de moléculas com hipótese de reposicionamento e requer abordagens sistemáticas e modernas, nomeadamente as experimentais e computacionais, com revisão das fontes de informação públicas disponíveis (ex: bases de dados, ensaios clínicos e artigos científicos publicados). ^{7,9}

2.1 Abordagens computacionais

Os métodos de reposicionamento computacional têm como base a descoberta e compreensão do mecanismo de ação de um fármaco e a demonstração de que é eficaz numa patologia diferente daquela para a qual já foi aprovado e/ou comercializado. ¹¹ Para isso é utilizada uma grande variedade de dados moleculares de medicamentos aprovados, provenientes da literatura e de ensaios clínicos, inseridos em bases de dados, que são triados e analisados através de métodos analíticos sofisticados, para gerar as hipóteses de pesquisa da molécula idealizada para o reaproveitamento e de potenciais associações entre fármacos e doenças. ¹⁴ Estes dados incluem estrutura química, expressão génica, dados proteómicos e genómicos e registos eletrónicos de saúde (EHRs). ⁷

O âmbito desta abordagem baseia-se em vários aspetos, tal como na comparação de características de um fármaco (perfil transcriptómico e estrutural, e efeitos adversos) com as de outro medicamento ou doença; na pesquisa de complementaridade entre o local de ligação de um ligando (fármaco) e o alvo terapêutico; na ideia de que determinados genes associados a uma doença podem-se tornar o alvo terapêutico do fármaco; na identificação de alvos de reposicionamento através da análise de rede (network analysis) de dados genéticos e proteicos e de doenças; na análise clínica retrospectiva e sistemática de EHRs, ensaios clínicos, dados de vigilância pós-comercialização, de indicações *off-label* e de informações relatadas por pacientes. ⁷

A pesquisa de complementaridade entre o fármaco e o alvo é um método sistemático e abrangente para identificar possíveis novos alvos moleculares, mas tem como inconveniente a inconsistência entre os resultados obtidos e os efeitos terapêuticos reais. Para se conseguir simular ligações físicas entre o fármaco e o alvo, são necessárias estruturas tridimensionais dos compostos químicos e das proteínas-alvo, existentes em bibliotecas e bancos de dados,

que ainda não estão corretamente desenvolvidas.¹⁵

Um método que tem sido utilizado é o algoritmo *Erdos Interactomes* que pesquisa a hipótese de um medicamento, utilizado para uma indicação, poder ser reaproveitado para outra indicação, com base em interações moleculares. Os fármacos utilizados para uma mesma doença são ancorados em redor de um motivo central, tal como mostra a figura 2, e os que se encontram mais distantes do centro e se encaixam nas interseções (setas verdes) provavelmente terão núcleos diferentes, mas mais semelhantes a fármacos usados para outras indicações, pelo que poderão ter potencial de serem usados noutras doenças.¹⁶

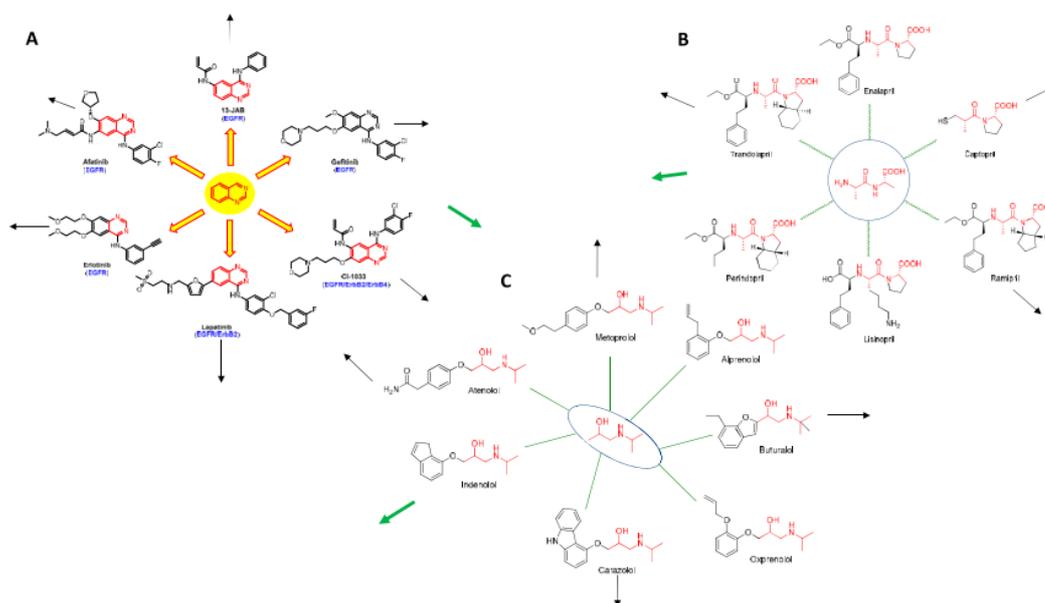


Figura 2 - Erdos Interactomes, reproduzido de Dana, D. et al., 2018¹⁶

Como exemplo mais perceptível, a figura 3 representa um Diagrama de Venn para os Erdos Interactomes relativos aos inibidores do recetor da tirosina cinase, aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e aos bloqueadores beta-adrenérgicos. Em vez das setas verdes, as interseções são representadas pelos retângulos roxos e representam as moléculas de uma determinada categoria que podem ser utilizadas para outra indicação.¹⁶

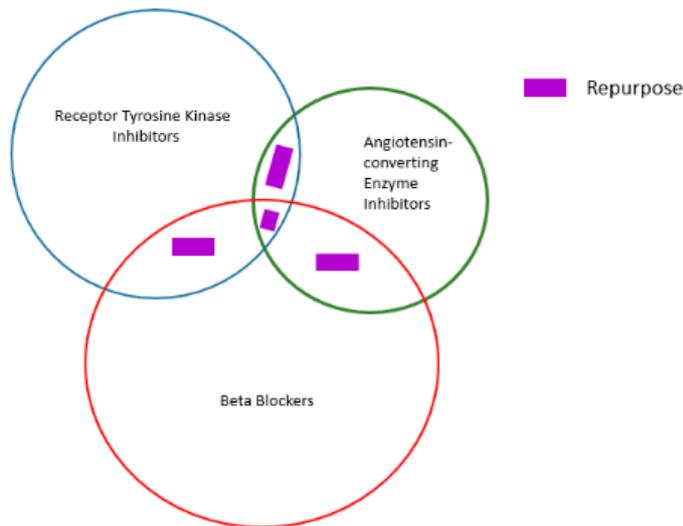


Figura 3 - Diagrama de Venn, reproduzido de Dana, D. et al., 2018 ¹⁶

No que diz respeito à expressão génica, são analisados padrões de expressão de genes, ou seja, a assinatura tanto dos genes associados à patologia, como ao fármaco. São pesquisados fármacos com assinatura oposta à patologia, havendo assim uma relação direta, sendo que esta conexão pode não traduzir o mecanismo de ação primário do fármaco. ¹⁷ É necessário um procedimento experimental, onde se administra o fármaco a modelos celulares ou tecidulares que simulam a doença em questão. De seguida, através de um método computacional, são comparados os perfis de expressão génica da célula ou tecido antes e depois da administração do fármaco, para se perceber se o fármaco consegue reverter o padrão de expressão dos genes responsáveis pela patologia, e assim reverter o fenótipo desta. Este processo experimental é bastante dispendioso e moroso. Além disso, o mecanismo resultou com a linha celular ou tecidular gerada, mas torna-se um desafio demonstrar o mesmo efeito em sistemas fisiológicos complexos, onde o fármaco pode interagir com outras proteínas aí presentes. ¹⁵ Outra conclusão que tem sido retirada destes estudos genéticos é que fármacos com perfis de expressão génica semelhantes, podem ter ligação a alvos e mecanismos de ação também semelhantes, pelo que constitui outra via de pesquisa para possíveis complementaridades e novas indicações terapêuticas. ¹⁷

O Mapa de Conetividade (*Connectivity Map*) é um exemplo de um método que consiste numa abordagem sistemática para a pesquisa de associações funcionais entre patologias, perturbações genéticas e mecanismos de ação de fármacos. É uma coleção de referência de perfis de expressão génica de células humanas cancerígenas, que foram tratadas com diferentes moléculas sob diferentes condições. Está associada a um software que analisa os dados e cria

padrões de correspondência entre estes, e permite a elaboração de um mapa detalhado com associações entre doenças, perturbações genéticas e mecanismos de ação de fármacos.^{18, 19}

Uma rede é uma representação abstrata das relações existente entre diferentes objetos, neste caso genes, proteínas e metabolitos (representados por vértices). Estas relações, representadas por arestas, representam as interações, verificadas de forma experimental ou previstas de forma computacional, entre os genes, proteínas e metabolitos. Com a existência de bases de dados genómicas, proteómicas, de estruturas químicas, e de mecanismos de ação, torna-se possível identificar inúmeras interações, até então desconhecidas, uma vez que podem não ser funcionalmente evidentes. Estas interações moleculares em rede são possíveis de identificar devido a teoremas e algoritmos bem estabelecidos, que permitem investigar o papel das pequenas moléculas nas redes moleculares, para se perceber o seu mecanismo de ação e identificar os efeitos que têm no alvo (interações fármaco-substrato) e efeitos fora do alvo (interações fármaco-substrato não previstas).²⁰

Na figura 4, está representada de forma esquemática a análise de rede com genes, proteínas e fármacos. No modelo de rede A, os vértices são os genes e as arestas as interações entre estes. Pode construir-se a rede a partir dos perfis de expressão génica, onde se promove a interação entre os fármacos e os genes, para se perceber quais os alvos primários que provocam as mudanças transcricionais observadas. No modelo de rede B, são realizadas interações entre proteínas (vértices) onde as arestas implicam ações de fosforilação/desfosforilação, para simular os efeitos do fármaco na transdução de sinal. O modelo de rede C é usado para inferir semelhanças entre os fármacos, nomeadamente no que diz respeito a respostas transcricionais ou efeitos adversos. Esta rede pode ser construída a partir do resultado do tratamento de perfis de expressão génica com os fármacos, por exemplo.²⁰

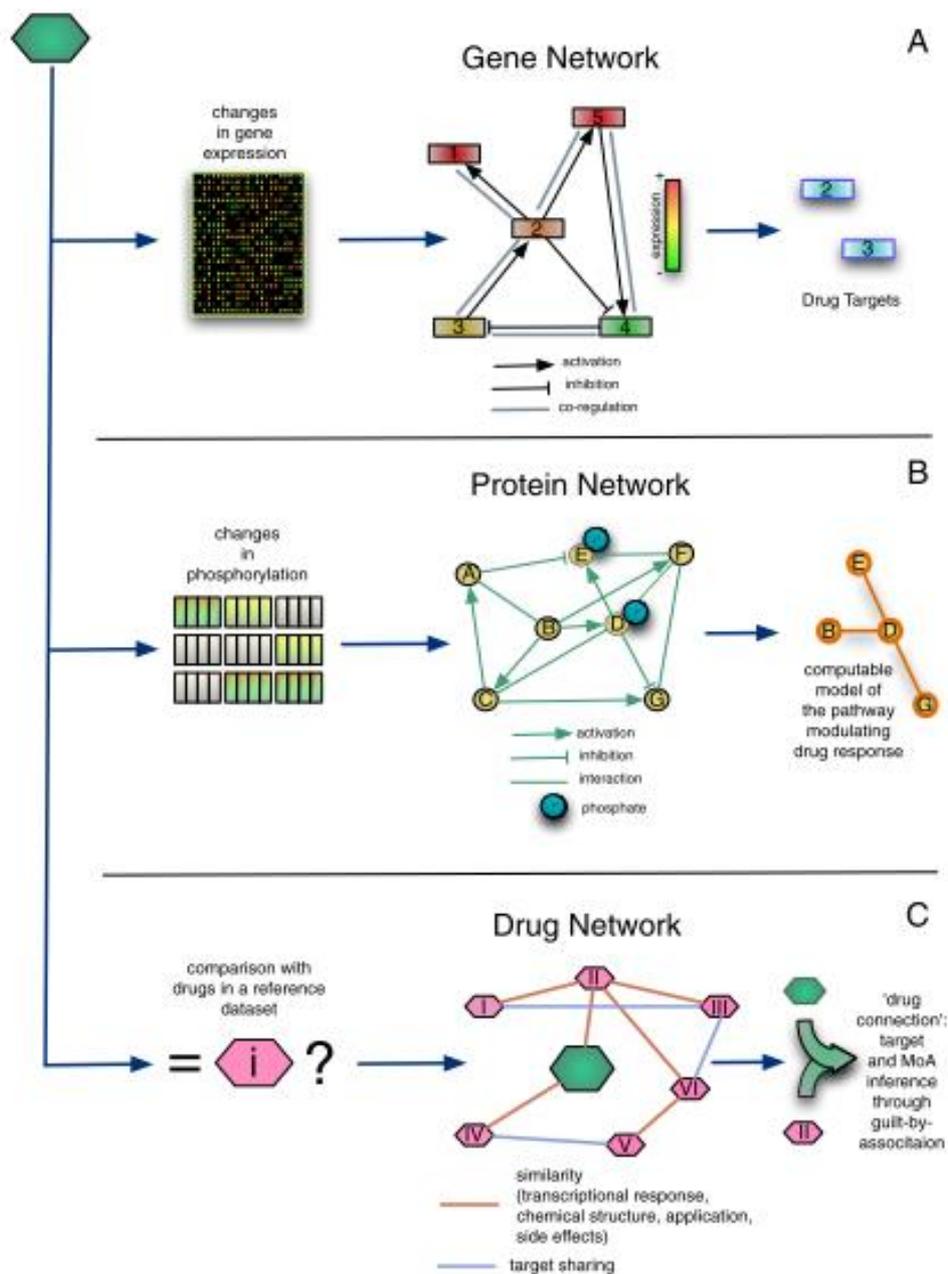


Figura 4 – Modelos de análise em rede, reproduzido de Iorio, F. et al, 2013²⁰

As informações clínicas incluem diagnósticos, dados fisiopatológicos, prescrições, resultados de análises laboratoriais e exames, que ficam guardados no sistema informático, pelo que atualmente existe uma enorme quantidade de dados clínicos que podem originar a descoberta de relações desconhecidas entre as patologias e as variáveis clínicas.¹⁵ A informação presente nos EHRs, tal como a descrição clínica dos sinais e sintomas dos pacientes relacionada com os medicamentos que foram prescritos e o uso de medicamentos *off label*, pode também ser uma fonte para identificar possíveis fármacos a reposicionar. É importante ressaltar que estas informações nem sempre são fidedignas e podem constituir falsos-

positivos, sendo apenas uma possível indicação para direcionar a pesquisa. Também os dados de farmacovigilância e de ensaios clínicos são valiosos para a pesquisa no reposicionamento de medicamentos, contudo o acesso aos ensaios clínicos pode ser travado por razões comerciais ou de confidencialidade.⁷

Existem várias bases de dados para estas pesquisas, como por exemplo o DrugBank, o Banco Comparativo de Dados Toxicogenômicos (*Comparative Toxicogenomic Database*, CTD), o ClinicalTrials.gov (ensaios clínicos publicados), o Centro de informação de sequências proteicas de Munique (Munich Information Center for Protein Sequences, MIPS), um banco de dados proteômicos de interações proteína-proteína, o PubChem (banco de dados para estruturas de moléculas químicas). Estas fornecem informação sobre as propriedades físico-químicas e/ou farmacológicas e toxicológicas dos fármacos, as semelhanças conhecidas entre eles e as interações com os alvos biológicos. O conceito de que fármacos similares (estrutural e funcionalmente) podem ter indicações clínicas similares é essencial no reposicionamento de fármacos. Se um fármaco, indicado para o tratamento de uma determinada doença, tem um mecanismo semelhante a outro fármaco já existente, é provável que este último também possa tratar essa mesma doença. Além disso, também pode ser útil a semelhança na estrutura de diferentes proteínas no local de ligação do ligando. Quando uma proteína, que é fulcral numa dada doença, tem um local de ligação muito similar ao de outra proteína, que é o alvo terapêutico de um determinado fármaco, esse fármaco pode também ter efeito sobre a primeira.¹²

Verifica-se, porém, uma enorme heterogeneidade e inconsistência entre estas bases e a informação que elas contêm e disponibilizam, pelo que se torna difícil a validação da informação que se pretende usar para o reposicionamento. A solução passa por criar um banco de dados que contemple tanto os sucessos como os fracassos de reposicionamento, de forma a aumentar a consistência e especificidade das pesquisas, permitindo uma maior taxa de sucesso.¹⁴

2.2 Abordagens experimentais

Estas abordagens consistem em ensaios de ligação, para identificar interações entre fármacos e proteínas específicas, e em triagem fenotípica.

Os ensaios de ligação utilizam vários métodos, nomeadamente cromatografia e espectrometria de massa, para identificar ligações entre proteínas relacionadas com as doenças e as moléculas de fármacos existentes. Uma técnica que foi desenvolvida e tem sido utilizada é o Ensaio de estabilidade térmica celular (*Cellular ThermoStability Assay*, CETSA), onde se utiliza

a estabilização térmica de proteínas induzida por ligandos para identificar fármacos com afinidade para uma determinada proteína, biológica e clinicamente relevante.⁷ Com este ensaio valida-se apenas a afinidade de ligação do fármaco ao potencial alvo clínico. Contudo, são necessários mais ensaios, tal como ensaios de atividade, para determinar se o fármaco ativa ou inibe a respetiva proteína para a qual tem afinidade, se é agonista ou antagonista do recetor. Assim, quando comprovado que o fármaco modifica o alvo da forma pretendida, pode proceder-se então ao investimento do desenvolvimento clínico.²¹

Já a triagem fenotípica utiliza modelos de doença *in vitro* ou *in vivo* para pesquisar compostos que possam mostrar potenciais efeitos terapêuticos e que automaticamente se tornam oportunidades de possível reposicionamento.⁷ O mecanismo de ação do composto não é tido em conta, mas sim a mudança do fenótipo e/ou o resultado fisiológico final característicos da doença já conhecida, pelo que é vantajoso quando há dificuldade em identificar os alvos terapêuticos primários. Pode ser realizado em células, sistemas fisiológicos e organismos completos (tal como animais).²² No caso das células, podem ser utilizadas células primárias, microrganismos patogénicos isolados, linhas celulares manipuladas ou células derivadas de células pluripotentes induzidas (iPSC), recentemente emergentes e incluindo, por exemplo, células neuronais, cardiomiócitos, hepatócitos e células epiteliais.²³ É fundamental que o sistema de triagem seja robusto e consistente, para se conseguir avaliar os milhares de compostos disponíveis.²²

O *theraTRACE1* é um exemplo de sistema utilizado para a triagem fenotípica *in vivo* cujo objetivo é avaliar o efeito de fármacos que são candidatos ao reposicionamento, em animais inteiros, no que diz respeito ao seu efeito nos parâmetros fenotípicos inerentes às patologias. Este sistema compreende uma matriz multiplexada com cerca de 40 modelos de doença em ratinhos, que abrangem diversas áreas terapêuticas, nomeadamente inflamação, diabetes e síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e gastrointestinais.^{22,24} No entanto, as áreas mais carentes ao reposicionamento de fármacos, tal como a oncologia e as doenças infecciosas, não são abrangidas por estes modelos, o que constitui uma grande lacuna. Um composto é sempre analisado em todos os modelos, independentemente dos conhecimentos prévios, pelo que os efeitos observados são muitas vezes aleatórios. Por vezes, podem ser verificados efeitos secundários que foram anteriormente descritos em ensaios clínicos realizados com essa molécula, e que por isso já são esperados. Cerca de 30% dos compostos analisados nesta plataforma mostraram uma nova atividade terapêutica, que de outra forma não seria conhecida, o que traduz uma boa capacidade de identificação de moléculas ativas. Contudo, estas abordagens *in vivo* têm grandes limitações, nomeadamente o baixo rendimento e o custo elevado. Apesar de esta plataforma analisar sistematicamente

múltiplos parâmetros em todos os modelos incluídos, ainda não contempla todas as áreas terapêuticas.²²

As abordagens computacionais e experimentais são por vezes utilizadas em conjunto, onde o resultado dos métodos computacionais é validado pelos experimentais, e vice-versa, tornando os candidatos ao reposicionamento mais robustos e levando a uma maior probabilidade de resultados positivos e fiáveis. Idealmente, deveria acontecer sempre porque, com base nos princípios de que um fármaco pode atuar em vários alvos, de que duas doenças podem ter parecenças moleculares e de que um alvo pode apresentar vários efeitos fenotípicos no que diz respeito à função molecular, podem existir inúmeras associações desconhecidas entre fármacos, doenças e alvos terapêuticos, e o reposicionamento pode ser a solução para a sua descoberta.⁶

A identificação do fármaco candidato ao reposicionamento é apenas o primeiro passo, mas definitivamente o fulcral para o sucesso. Após este processo, é necessário avaliar o seu mecanismo em ensaios pré-clínicos e a sua eficácia em ensaios clínicos de fase II (quando já existem dados de segurança de fase I realizados para a indicação original), uma vez que a relevância da interação entre o fármaco a reposicionar e o alvo depende muito da evidência demonstrada experimentalmente e da respetiva doença alvo.^{7,25}

3. EXEMPLOS DE FÁRMACOS REPOSICIONADOS

3.1 Sildenafil

O sildenafil é uma molécula que inibe de forma potente e seletiva a enzima fosfodiesterase 5 (PDE5), presente nas plaquetas e nas células do músculo liso vascular. Devido a este mecanismo, foi identificada como potencial tratamento contra a angina de peito, com a esperança de que esta inibição diminuísse a resistência vascular e a agregação plaquetar nas artérias coronárias.^{26,27} Nos estudos pré-clínicos, verificou-se este efeito, contudo nos ensaios clínicos o seu efeito não foi significativo nem relevante, pelo que falhou para esta indicação terapêutica. Apesar disso, alguns participantes do ensaio relataram a ocorrência de ereções, como efeito secundário da toma do sildenafil. Esta descoberta fortuita despertou interesse e os ensaios clínicos desta molécula foram redirecionados para a disfunção erétil, a qual se tornou a indicação terapêutica deste fármaco. Este é um exemplo de um fármaco que falhou nos ensaios clínicos para a indicação inicial e que uma observação espontânea e fortuita permitiu reposicionar para uma nova indicação terapêutica.²⁷

3.2 Topiramato

O topiramato é um anticonvulsivante utilizado e aprovado para o tratamento da epilepsia e enxaqueca. Em vários ensaios clínicos, foi associado à perda de peso, por ter a diminuição do apetite como efeito secundário, o que despertou interesse para avaliar o seu real efeito na obesidade.²⁸ Contudo, este fármaco está associado a inúmeros efeitos adversos e é teratogénico e, por essa razão, não foi aprovado em monoterapia mas sim em combinação com a fentermina, um fármaco da família das anfetaminas usado no controlo da obesidade. A associação contém topiramato em baixa dose e mostrou ser eficaz e capaz de potenciar o efeito da fentermina.⁶ Tal como o sildenafil, também o topiramato obteve uma segunda indicação terapêutica após observação e relato de um efeito secundário.

3.3 Milnaciprano

O milnaciprano é um antidepressivo que tem como mecanismo de ação a inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI).²⁹ O conhecimento de que os SNRI também têm efeito na fibromialgia e de que um mesmo mecanismo pode ter ação em mais que uma indicação terapêutica, levou a *Cypress Biosciences* a realizar pesquisas e ensaios clínicos sobre a ação deste fármaco nesta doença, percebendo que, de facto, este era eficaz também na fibromialgia. Apesar de este efeito não ser inovador, uma patente de uso foi concedida pela *Food and Drug Administration (FDA)*, a agência regulamentar dos EUA, e o medicamento foi registado neste país sob o nome comercial *Savella®*.^{17,30}

4. PARCERIAS DE INVESTIGAÇÃO

Nos últimos anos, tem-se verificado o aumento de projetos de investigação e descoberta de medicamentos por parte de universidades e departamentos de pesquisa académica, e pequenas empresas, em detrimento das grandes indústrias e laboratórios farmacêuticos. Esta mudança pode dever-se a vários motivos, nomeadamente alguma falta de inovação que tem sido verificada nos laboratórios farmacêuticos; as fusões entre grandes indústrias farmacêuticas, como é exemplo a fusão da GSK com a Pfizer, das quais resulta a saída de muitos investigadores que acabam por ir para unidades de investigação académica; a criação de prémios e programas de apoio para a investigação, da qual é exemplo a IMI (Iniciativa de Medicamentos Inovadores) na Europa que tem como objetivo contribuir para o desenvolvimento de medicamentos inovadores em áreas mais carenciadas, tais como

antibióticos contra bactérias resistentes e doenças raras, sendo uma parceria entre investigadores, indústrias farmacêuticas e pequenas e médias empresas; e também a quantidade de dados e informações descobertas que cada vez mais são tornadas públicas, através de artigos científicos, e que são utilizadas em novos projetos de investigação e desenvolvimento de medicamentos.³¹

Têm-se verificado também uma série de iniciativas para a investigação no âmbito do reposicionamento, tanto por organizações académicas e sem fins lucrativos, como em parceria destas com indústrias farmacêuticas, com mais ênfase nos Estados Unidos. Estas indústrias e alguns institutos para a ciência e saúde, como é o caso dos Institutos Nacionais de Saúde - Centro Nacional de Ciências Translacionais Avançadas (NIH-NCATS) e da *AstraZeneca PLC*, financiam os investigadores académicos para pesquisas de potenciais compostos para reposicionamento, fornecidos pelos laboratórios e indústrias farmacêuticas. Além disso, indústrias como a *AstraZeneca PLC* e a *Eli Lilly and Company* também disponibilizam as suas bases e bibliotecas de dados e de compostos para a comunidade científica em geral. Isto permite conhecer e compreender os mecanismos de ação de compostos já conhecidos e utilizados, para que se possam identificar de forma mais rápida e simples novos usos terapêuticos para estes.³²

Estas colaborações são visivelmente vantajosas porque combinam os pontos fortes de cada setor, permitem a partilha de dados entre eles e assentam em três pontos: identificação de ideias inovadoras em áreas emergentes, métodos mais funcionais de financiamento e compromisso sério entre todas as partes envolvidas. São por isso necessárias mais parcerias para facilitar o desenvolvimento do fármaco reposicionado e a sua posterior comercialização.⁷

5. ÁREAS EMERGENTES

As áreas com uma necessidade mais urgente de fármacos e que, conseqüentemente vêm no reposicionamento uma oportunidade mais rápida da entrada destes no mercado, são a oncologia e as doenças raras.

Dada a carência de medicamentos nestas áreas, deveria ser priorizado o desenvolvimento de fármacos seguros e eficazes, ao invés de tomar como necessário o conhecimento detalhado do seu mecanismo de ação, uma vez que este não é necessariamente um indicador de sucesso clínico. Já há vários medicamentos no mercado cujo mecanismo de ação não é totalmente conhecido, sendo um exemplo fulcral a metformina, e este deve ser o caminho a seguir para tentar reduzir esta lacuna.²²

5.1 Cancro

O cancro é a doença do século XXI e são cada vez mais os novos casos a cada dia que passa, pelo que é fundamental procurar soluções mais eficazes para proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes. Têm sido realizados vários estudos e ensaios clínicos com fármacos já conhecidos e atualmente disponíveis no mercado, no sentido de perceber potenciais mecanismos de ação antineoplásicos, que podem traduzir-se na indução da morte das células cancerígenas, no bloqueio de ações destas células e na prevenção do desenvolvimento de novos cancros.³³ Na tabela I estão descritos alguns fármacos que atualmente estão em estudo e que são candidatos ao reposicionamento para a prevenção e tratamento de doenças oncológicas.

Tabela I - Fármacos com potencial de reposicionamento, atualmente em ensaios clínicos para oncologia

Fármaco	Indicação original	Nº de ensaios clínicos
Ácido acetilsalicílico	Dor, febre, inflamação	31
Digoxina	Proteção cardíaca	4
Itraconazol	Infeções fúngicas	14
Mebendazol	Infeções por helmintas	3
Metformina	Diabetes tipo II	94
Naproxeno	Dor, inflamação	2
Estatinas	Hipercolesterolemia	37
Talidomida	Inibição da angiogénese (Mieloma múltiplo)	195

Adaptado de Sleire, L. *et al.*, 2017³³

Vários estudos têm sido levados a cabo para tentar encontrar um potencial efeito anticancerígeno em fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central. Foram testados vários fármacos antipsicóticos, antidepressivos e anticonvulsivantes, sendo que o ácido valpróico mostrou grande evidência para um possível tratamento, em sinergia com outros antineoplásicos, contra vários tipos de cancro, nomeadamente o cancro da próstata, da mama, do pâncreas e a leucemia mieloide aguda.³⁴ Outra molécula com potencial para ser utilizada no tratamento e prevenção do cancro é a metformina. Apesar dos seus mecanismos na *diabetes mellitus* não estarem bem esclarecidos, sabe-se que pode interferir em várias vias de sinalização que promovem o aparecimento de células cancerígenas. Contudo, os estudos até

agora realizados não são conclusivos, pois nem sempre os resultados foram os esperados, e a literatura epidemiológica apenas faz referência ao efeito protetor da metformina em indivíduos que já tinham *diabetes mellitus*, pelo que são necessários ensaios em indivíduos não diabéticos. Apesar disso, a metformina é um possível candidato a ser reposicionado para inibir o crescimento de novas células cancerígenas, mas está ainda numa fase muito precoce de desenvolvimento.³⁵

5.2 Doenças raras

As doenças raras normalmente têm uma etiologia genética, podem ser graves e envolver risco de vida, e possuem escassas opções terapêuticas.^{36,37} São denominadas raras porque efetivamente afetam poucos indivíduos (menos de 5 em cada 10000), contudo são numerosas, incluindo mais de 7000, estimando-se que cerca de 15-20% da população mundial tem uma doença rara.³⁷

Como são raras, há pouco conhecimento sobre a sua fisiopatologia, etiologia e origem, e, além disso, há poucos doentes disponíveis e com dispersão geográfica variável e aleatória, o que faz com que cada indicação tenha um mercado limitado, e torna praticamente impossível a realização de pesquisas e ensaios clínicos, por parte das empresas farmacêuticas. Todos estes factos dificultam a pesquisa de opções de tratamento corretas.³⁸ Contudo, nos EUA foi criada a Lei de Medicamentos Órfãos para incentivar as indústrias farmacêuticas a desenvolver este tipo de medicamentos, oferecendo assistência financeira, exclusividade de mercado, entre outros. Este facto aliado ao novo paradigma do reposicionamento de fármacos, tem incentivado algumas indústrias nos últimos anos a começar a investir no desenvolvimento de medicamentos órfãos.³⁷

Tabela 2 - Exemplos de medicamentos desenvolvidos para doenças raras a partir de fármacos reposicionados

Fármaco	Indicação original	Doença rara
Duloxetina	Depressão	Incontinência urinária
Talidomida	Náuseas e vômitos na gravidez	Mieloma múltiplo, lepra
Anfotericina B	Infeção fúngica	Leishmaniose
Tamoxifeno	Cancro da mama	Doença bipolar
Losartan	Hipertensão arterial	Síndrome de Marfan
Memantina	Doença de Alzheimer	Síndrome de Down

Adaptado de Huang, R. *et al.*, 2017 ³⁸

6. BARREIRAS AO REPOSICIONAMENTO

Reposicionar um fármaco, tal como já foi referido, requer um investimento menor do que desenvolver um medicamento novo. Contudo, continua a ser necessário um investimento considerável. Além disso, esta pesquisa acarreta riscos pois há sempre a possibilidade de o fármaco falhar na demonstração de um perfil positivo de risco-benefício nos ensaios clínicos para a nova indicação terapêutica, apesar de ser menos provável uma vez que já se conhece o perfil de segurança do candidato, já que não depende só da qualidade, segurança e eficácia, mas também da eficácia clínica comparativa (com outros fármacos para a mesma indicação) e na relação custo-eficácia. ⁵

6.1 Falta de financiamento

Tal como referido acima, têm-se verificado algumas parcerias entre indústrias farmacêuticas e instituições académicas e de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. O objetivo é que as indústrias farmacêuticas disponibilizem os recursos financeiros necessários para que as pequenas instituições consigam desenvolver os medicamentos reposicionados. Depois cabe à indústria obter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para que estes sejam comercializados e fiquem disponíveis no mercado. Deste modo, a indústria financia a pesquisa e o desenvolvimento do medicamento, para depois o comercializar, pelo que fica com, pelo menos, grande parte dos direitos de comercialização.

Verificam-se também alguns financiamentos e incentivos de governos e empresas privadas externas para a pesquisa académica, no sentido de promover a investigação e pesquisa de fármacos com potencial de reposicionamento. Contudo, estes financiamentos e parcerias são ainda insuficientes para se tornarem significativos e alterarem o panorama do reposicionamento.

6.2 Patentes

Conseguir a patente de um medicamento reposicionado para uma nova indicação e a exclusividade de mercado são talvez os obstáculos mais críticos no que diz respeito ao

incentivo financeiro, dado que condiciona o seu potencial lucro. Além disso, depende se o medicamento já possui genéricos e é atualmente de baixo custo ou se ainda está dentro da patente, pois é substancialmente diferente a nível de retorno e os investidores só avançam se perspetivarem uma oportunidade de recuperar o investimento e obter lucro. No caso de medicamentos ainda no período de exclusividade, é possível realizar uma extensão deste, caso o fármaco tenha já os estudos necessários para se proceder ao reposicionamento, e já se torna mais atrativo a nível financeiro. ⁵

A nova indicação terapêutica da maior parte dos fármacos que está em estudos e ensaios clínicos para um possível reposicionamento já é conhecida na literatura científica ou na prática clínica (pois muitas vezes já é usado em *off-label*, ou seja, indicações não patenteadas e autorizadas), pelo que já não é considerado um novo uso médico. Deste modo, torna-se muito difícil que o novo medicamento seja protegido por uma patente, já que o seu uso não é totalmente inovador nem desconhecido até então, mesmo que ainda não tenha sido demonstrado em ensaios clínicos. A única alternativa a este facto é apresentar novas informações que ainda não são conhecidas e que os ensaios clínicos possam ter revelado, e que diferenciem e credibilizem de algum modo o medicamento. ⁷

No caso de o medicamento já não possuir patente, é possível, em alguns países, obter uma nova patente de uso, ou seja, patentear uma nova indicação terapêutica de um medicamento genérico (se, tal como na situação anterior, a indicação for inovadora). Contudo, os medicamentos genéricos estão disponíveis em muitos laboratórios farmacêuticos e são frequentemente prescritos para indicações *off-label*, algo muito difícil de contrariar. Deste modo, caso um novo medicamento reposicionado seja colocado no mercado com uma patente de novo uso, mas com a mesma forma farmacêutica do que já existia, o lucro não vai ser significativo. Assim, uma forma de limitar a utilização *off-label*, de competir com as restantes versões genéricas e de rentabilizar o novo medicamento reposicionado é alterar a sua forma farmacêutica, demonstrando que a sua eficácia é superior à do medicamento original usado em *off-label*. ⁷

6.3 Soluções

Um dos desafios para o futuro é desenvolver um novo modelo comercial que procure dar resposta aos problemas das patentes e facilitar a entrada no mercado dos medicamentos reposicionados. É necessário que haja especialistas nesta área que esclareçam as questões legais inerentes ao reposicionamento, uma vez que é uma área nova. Um exemplo é a necessidade de alterar o conceito de Propriedade Intelectual (IP) no panorama do reposicionamento, que protege um medicamento inovador de ser copiado durante

determinados anos, com a criação de um período de exclusividade de dados para a nova indicação terapêutica do medicamento reposicionado.⁸ Enquanto estas questões não forem esclarecidas e alteradas para se criar um mercado e uma legislação específica para esta área, e assegurar que as indústrias farmacêuticas têm oportunidades para recuperar o seu investimento, continuará a haver pouco investimento por parte delas, dado constituir um grande risco e, conseqüentemente, pequeno número de medicamentos aprovados em resultado do reposicionamento de fármacos.

CONCLUSÃO

O reposicionamento de fármacos é sem dúvida uma estratégia para fazer face ao decréscimo do lançamento de novos medicamentos e à falta de inovação que se tem verificado. Apresenta inúmeras vantagens, sendo as mais significativas a diminuição do tempo de lançamento do medicamento, o menor investimento necessário e a existência de estudos de segurança já realizados para o medicamento que se vai reutilizar.

Os métodos de pesquisa de possíveis conexões fármaco-doença baseiam-se nas características físicas e estruturais tanto do fármaco como da molécula alvo, nos seus perfis de expressão génica, no mecanismo de ação dos fármacos e na pesquisa de similaridades entre diferentes fármacos que podem ser eficazes na mesma doença. Recorre-se a bases de dados de estruturas genómicas e proteómicas, a literatura científica, a modelos criados para simulações de perfis de expressão génica e triagem fenotípica e a aparelhos de *screening* da mais alta tecnologia, para juntar toda a informação disponível e gerar uma hipótese com um nível de confiança e robustez o mais alto possível. Contudo, ainda se verifica que as várias bases de dados possuem informações muito diferentes entre si, pelo que é urgente a necessidade de se uniformizar estas de modo a facilitar a pesquisa, análise e interligação dos dados e permitir que as bases sejam mais fidedignas. Além disso, há também alguma probabilidade de os ensaios pré-clínicos e clínicos falharem, tal como no desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que é difícil conseguir demonstrar em sistemas complexos (como é o caso do corpo humano) o efeito visualizado *in vitro* ou *in vivo*, em animais. Por esta razão, ainda há muito poucos medicamentos a serem comercializados através do reposicionamento e, desses, continua a verificar-se que são resultado de observações espontâneas e fortuitas, como é o caso do sildenafil.

Apesar de os estudos de segurança da molécula não serem necessários, uma vez que já foram realizados aquando da entrada no mercado do medicamento original, é fundamental ter em conta que pode haver necessidade de serem realizados alguns testes caso a dose do fármaco, a forma farmacêutica e a via de administração sejam diferentes. Além disso, os estudos de farmacovigilância são fundamentais para se manter a confiança na segurança do medicamento.

A oncologia e as doenças raras são as áreas com maior carência de terapias adequadas, pelo que têm no reposicionamento uma forte esperança para mudar o panorama atual. Numa tentativa de começar a contrariar este facto, têm sido criados financiamentos e prémios para a investigação nestas áreas. Também têm sido realizadas algumas parcerias entre indústrias farmacêuticas e unidades de investigação académica, onde as indústrias financiam a pesquisa

com o objetivo de introduzir o medicamento no mercado e obter a concessão da respectiva patente de uso. No entanto, é necessário que haja mais oportunidades de financiamento para as instituições de pesquisa acadêmica e as pequenas empresas de biotecnologia, para se conseguir comprar equipamentos com tecnologia apropriada e atrair investigadores qualificados.

Por fim e talvez o que provoca maior entrave na aposta da investigação de novas indicações terapêuticas para fármacos já existentes é a questão da entrada do medicamento no mercado. Atualmente, é muito difícil um medicamento conseguir uma nova exclusividade de mercado quando já perdeu a sua primeira patente e já possui medicamentos genéricos. Isto faz com que haja muito receio em investir nesta área pois a probabilidade de se obter lucro e rentabilizar o investimento é pequena. É por isso fundamental esclarecer os aspetos regulamentares e legais, simplificar estas barreiras e criar novos caminhos de entrada destes medicamentos no mercado, para que o reposicionamento de fármacos se torne uma oportunidade de investimento mais aliciante e possa contribuir para solucionar necessidades terapêuticas prementes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SISIGNANO, M.; PARNHAM, M. J.; GEISSLINGER, G. - Drug Repurposing for the Development of Novel Analgesics. *Trends in Pharmacological Sciences*. 37:3 (2016) 172–183.
2. AMANTEA, D.; CERTO, M.; BAGETTA, G. - Drug repurposing and beyond: The fundamental role of pharmacology. *Functional Neurology*. 30:1 (2015) 79–81.
3. LI, J. *et al.* - A survey of current trends in computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*. 17:1 (2016) 2–12.
4. LIPINSKI, C. A. - Drug repurposing. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 8:3–4 (2012) 57–59.
5. BRECKENRIDGE, A.; JACOB, R. - Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nature Reviews Drug Discovery*. 18:1 (2018) 1–2.
6. POLAMREDDY, P.; GATTU, N. - The drug repurposing landscape from 2012 to 2017: evolution, challenges, and possible solutions. *Drug Discovery Today*. (2018).
7. PUSHPAKOM, S. *et al.* - Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*. 18:1 (2018) 41–58.
8. XUE, H. *et al.* - Review of drug repositioning approaches and resources. *International Journal of Biological Sciences*. 14:10 (2018) 1232–1244.
9. ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. - Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 3:8 (2004) 673–683.
10. BAKER, N. C. *et al.* - A bibliometric review of drug repurposing. *Drug Discovery Today*. 23:3 (2018) 661–672.
11. KUSKO, R. *et al.* - Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *British Journal of Pharmacology*. 175:2 (2017) 168–180.
12. NISHIMURA, Y.; HARA, H. - Drug Repositioning: Current Advances and Future Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*. 9:2018).
13. WÜRTH, R. *et al.* - Drug-repositioning opportunities for cancer therapy: Novel molecular targets for known compounds. *Drug Discovery Today*. 21:1 (2016) 190–199.
14. BROWN, A. S.; PATEL, C. J. - A review of validation strategies for computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*. 19:1 (2018) 174–177.
15. JANG, D. *et al.* - Inferring new drug indications using the complementarity between clinical disease signatures and drug effects. *Journal of biomedical informatics*. 59:2016) 248–57.
16. DANA, D. *et al.* - Deep learning in drug discovery and medicine; scratching the surface. *Molecules*. 23:9 (2018) 1–15.

17. CAVALLA, D. - Predictive methods in drug repurposing: Gold mine or just a bigger haystack? *Drug Discovery Today*. 18:11–12 (2013) 523–532.
18. SUN, P. *et al.* - Drug repurposing by integrated literature mining and drug–gene–disease triangulation. *Drug Discovery Today*. 22:4 (2017) 615–619.
19. LAMB, J. *et al.* - The connectivity map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science*. 313:5795 (2006) 1929–1935.
20. IORIO, F.; SAEZ-RODRIGUEZ, J.; BERNARDO, D.D.; - Network based elucidation of drug response: From modulators to targets. *BMC Systems Biology*. 7:Figure 1 (2013) 1–9.
21. MOLINA, D. M. *et al.* - Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay. *Science*. 341:6141 (2013) 84–87.
22. CIALLELLA, J. R.; REAUME, A. G. - In vivo phenotypic screening: clinical proof of concept for a drug repositioning approach. *Drug Discovery Today: Technologies*. 23:xx (2017) 45–52.
23. SUN, W.; SANDERSON, P. E.; ZHENG, W. - Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug Discovery Today*. 21:7 (2016) 1189–1195.
24. LOGING, W. *et al.* - Cheminformatic/bioinformatic analysis of large corporate databases: Application to drug repurposing. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 8:3–4 (2012) 109–116.
25. OPREA, T. I.; MESTRES, J. - Drug Repurposing: Far Beyond New Targets for Old Drugs. *The AAPS Journal*. 14:4 (2012) 759–763.
26. European Medicines Agency - Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Dexdor. Anexo I (2010) 1–29.
27. GOLDSTEIN, I. *et al.* - The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine Reviews*. 7:1 (2019) 115–128.
28. BEN-MENACHEM, E. *et al.* - Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obesity Research*. 11:4 (2003) 556–562.
29. RCM do Ixel, disponível em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9726&tipo_doc=rcm
30. KRANZLER, Inventors Jay D. *et al.* - (12) United States Patent (45) Date of Patent : 2:12 (2010).
31. OPREA, T. I. *et al.* - Drug repurposing from an academic perspective. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 8:3–4 (2012) 61–69.
32. WILKINSON, G. F.; PRITCHARD, K. - In vitro screening for drug repositioning. *Journal of Biomolecular Screening*. 20:2 (2015) 167–179.
33. SLEIRE, L. *et al.* - Drug repurposing in cancer. *Pharmacological Research*. 124:2017) 74–91.

34. ABDELALEEM, M. *et al.* - Prospects for repurposing CNS drugs for cancer treatment. *Oncology Reviews*. 13:1 (2019).
35. HECKMAN-STODDARD, B.; GANDINI, S.; PUNTONI, M.; DUNN, B.; DECENSI, A; SZABO, E. - Repurposing Old Drugs to Chemoprevention: The Case of Metformin. *Semin Oncol*. 43:1 (2016) 123–133
36. SHARLOW, E. R. - Revisiting Repurposing. *ASSAY and Drug Development Technologies*. 14:10 (2016) 554–556.
37. MUTHYALA, R. - Orphan/rare drug discovery through drug repositioning. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 8:3–4 (2012) 71–76.
38. HUANG, R. *et al.* - Computational drug repositioning for rare diseases in the era of precision medicine. *Drug Discovery Today*. 23:2 (2017) 382–394.