



Reposicionamento de fármacos para tratamento das infecções orais na Odontologia

Palavras-Chave: REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS, USO OFF-LABEL, ANTIBACTERIANOS.

Autoras:

JÉSSICA DE ANDRADE MORENO [Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba -SP]

Prof.^a Dr.^a KARINA COGO-MÜLLER (orientadora) [Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas -SP]

INTRODUÇÃO:

O reposicionamento de medicamentos é uma inovação do desenvolvimento farmacêutico (Novac, 2013), que consiste em uma estratégia alternativa para identificar novos usos de medicamentos aprovados para tratar doenças além daquelas pretendidas originalmente (Low et al., 2020). A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos são processos complexos, demorados, trabalhosos, caros e de alto risco (Xue et al., 2018). Sendo assim, o reposicionamento oferece várias vantagens em relação ao desenvolvimento de medicamentos inteiramente novos, pois o risco de fracasso é menor, uma vez que o fármaco reaproveitado já foi testado e teve sua segurança comprovada; o prazo para o desenvolvimento do medicamento é reduzido, porque a maior parte dos testes pré-clínicos, avaliação de segurança e desenvolvimento da formulação já foram concluídos e os custos são mais baixos (Pushpakom et al., 2019).

A microbiota oral vive em simbiose com um hospedeiro saudável. No entanto, perturbações nesta comunidade causam disbiose, o que pode causar um aumento de determinadas espécies microbianas, favorecendo o desenvolvimento de doenças (Roberts e Darveau, 2015). Clinicamente, manifesta-se como doença infecciosa oral (Belibasakis e Mylonakis, 2015), incluindo cárie dentária, doença periodontal e infecções endodônticas (Dewhirst et al., 2010).

O tratamento destas doenças envolve o uso de medicamentos anti-infecciosos, como a clorexidina (Baehni e Takeuchi, 2003), ou antibióticos em casos mais graves (Ogle, 2017). A clorexidina, entretanto, apresenta efeitos colaterais, como manchas nos dentes, formação de cálculos e alteração de paladar (Van Strydonck et al. 2012), somada a resistência antibiótica (Sukumar et al. 2020), tornam necessária a busca por novas alternativas. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre estudos que avaliaram o potencial

antimicrobiano de fármacos não-antibióticos, especialmente sobre microrganismos orais.

associadas ao nome do fármaco ou a classe de medicamentos.

METODOLOGIA:

Foi realizada uma busca na base de dados Pubmed visando artigos que realizaram ensaios de Concentração Inibitória Mínima (CIM) com bactérias orais. As palavras chaves foram “Candidiasis oral”, “Periodontal diseases”, “Dental caries”, “Stomatognathic diseases”, “Dentistry”, “Biofilms”, “Antibacterial agents”, “Microbial sensitivity tests”, “Drug repositioning”, “Off-label use”

RESULTADOS:

Dente os estudos recuperados, foi construída uma tabela com 28 estudos *in vitro* que avaliaram a CIM de fármacos contra bactérias bucais. Os resultados CIM para bactérias orais gram-positivas e gram-negativas estão presentes na Tabela 1 e 2, respectivamente, enquanto os valores referentes a infecção fúngica encontram-se na Tabela 3.

Tabela 1. CIM para bactérias orais Gram-Positivas.

Espécie	Fármaco	Classe	MIC (mg/mL)	Autor
<i>Streptococcus mutans</i>	Toremifeno	Antineoplásico	0,00145	Gerits et al., 2017
	Zafirluscaste	Antiasmático	0,0029	Gerits et al., 2017
	Sinvastatina	Estatina	0,0156	Whitaker e Alshammari, 2017
<i>Staphylococcus aureus</i>	Metformina	Antidiabético	0,3	Kapoor et al., 2020
	Auranofina	Antirreumático	0,00025 a 0,0005	Casseta et al., 2014
	Auranofina	Antirreumático	0,000125 a 0,0005	Tharmalingam et al., 2014
	Auranofina	Antirreumático	0,00025 a 0,0005	Fuchs et al., 2016
	Auranofina	Antirreumático	0,000125 a 0,00025	She et al., 2020
	Auranofina	Antirreumático	0,001	Sharma et al., 2020
	Ibuprofeno	AINES	0,5 a 2	Oliveira et al., 2019
	Diclofenaco sódico	AINES	>2	Leão et al., 2020
	Ácido acetilsalicílico	AINES	2	Leão et al., 2020
	Piroxicam	AINES	2	Leão et al., 2020
	Naproxeno	AINES	>2	Leão et al., 2020
	Lidocaína	Antiarrítmico	20	Kesici et al., 2019
	Propranolol	Antiarrítmico	0,7	Kapoor et al., 2018
	Amitriptilina	Antidepressivo	0,075	Kapoor et al., 2018
	Rosuvastatina	Estatina	0,001	Abdelaziz et al., 2021
	Sinvastatina	Estatina	0,03125	Graziano et al., 2015

Tabela 2. CIM para bactérias orais Gram-Negativas.

Espécie	Fármaco	Classe	MIC (mg/mL)	Autor
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Zafirluscaste	Antiasmático	>11,513	Gerits et al., 2017
	Sinvastatina	Estatina	< 0,001	Emani et al., 2014

	Lovastatina	Estatina	0,064	Kaminská et al., 2018
	Fluvastatina	Estatina	0,185	Kaminská et al., 2018
	Sinvastatina / Pravastatina	Estatina	> 0,4	Carvalho, 2019
	Atorvastatina	Estatina	> 0,2	Carvalho, 2019
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Metformina	Antidiabético	0,25	Kapoor et al., 2018
	Metformina	Antidiabético	0,2	Kapoor et al., 2020
	Metformina	Antidiabético	100	Abbas et al., 2017
	Auranofina	Antirreumático	0,016	Sharma et al., 2020
	Propranolol	Antiarrítmico	0,6	Kapoor et al., 2018
	Amitriptilina	Antidepressivo	0,125	Kapoor et al., 2018
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Toremifeno	Antineoplásico	0,0029	Gerits et al., 2017
	Zafirluscaste	Antiasmático	0,00145	Gerits et al., 2017
	Sinvastatina	Estatina	0,002	Emani et al., 2014
	Sinvastatina	Estatina	0,01	Kaminská et al., 2018
	Lovastatina	Estatina	0,03	Kaminská et al., 2018
	Fluvastatina	Estatina	0,245	Kaminská et al., 2018
	Atorvastatina	Estatina	0,285	Kaminská et al., 2018
	Sinvastatina	Estatina	0,003125 a 0,00625	Carvalho, 2019
	Atorvastatina	Estatina	0,025 a 0,05	Carvalho, 2019
	Pravastatina	Estatina	> 0,2	Carvalho, 2019
<i>Prevotella intermedia</i>	Zafirluscaste	Antiasmático	>11,513 0,00625 a	Gerits et al., 2017
	Sinvastatina	Estatina	0,0125	Carvalho, 2019
	Atorvastatina / Pravastatina	Estatina	> 0,2	Carvalho, 2019

Tabela 3. CIM para fungos orais.

Espécie	Fármaco	Classe	MIC (mg/mL)	Autor
<i>Candida albicans</i>	Gliburida	Antidiabético	>0,256	Capoci et al., 2019
	Gliquidona	Antidiabético	>0,256	Capoci et al., 2019
	Zafirluscaste	Antiasmático	>0,256	Capoci et al., 2019
	Teofilina	Antiasmático	1,6	Singh et al., 2020
	Auranofina	Antirreumático	0,008	She et al., 2020
	Auranofina	Antirreumático	4 a 16	Wiederhold et al., 2017
	Tamoxifeno	Antineoplásico	0,032	Dolan et al., 2019
	Fluoxetina	Antidepressivo	0,04 a 0,127	Costa Silva et al., 2017
	Sertralina	Antidepressivo	0,02	Costa Silva et al., 2017
	Paroxetina	Antidepressivo	0,0635 a 0,08	Costa Silva et al., 2017
	Fluoxetina	Antidepressivo	0,256 a 0,512	Tekintas et al., 2020
	Sertralina	Antidepressivo	0,064 a 0,128	Tekintas et al., 2020
	Paroxetina	Antidepressivo	0,256	Tekintas et al., 2020
	Fluoxetina	Antidepressivo	0,625 a 0,156	Oliveira et al., 2014
	Valproato sódico	Antiepilético	0,015	Eisobu e Hoosein, 2003

Lorazepam	Antiepilético	0,025	Kathwate et al., 2015
Diazepam	Antiepilético	0,4	Kathwate et al., 2015
Midazolam	Antiepilético	0,1	Kathwate et al., 2015
Fenobarbitona	Antiepilético	5	Kathwate et al., 2015
Raltegravir	Antirretroviral	0,128	Capoci et al., 2019
Ribavirina	Antirretroviral	0,00076 a > 0,0244	Yousfi et al., 2019
Sinvastatina	Estatina	> 0,512	Lima et al., 2019
Rosuvastatina	Estatina	0,064 a 0,008	Lima et al., 2019
Atorvastatina	Estatina	0,032 a 0,016	Lima et al., 2019

DISCUSSÃO:

Diante dos dados apresentados, nota-se que ao menos 30 fármacos, distribuídos entre 9 classes, apresentam atividade antimicrobiana contra patógenos orais, evidenciando a possibilidade do reposicionamento de fármacos dentro da Odontologia. Observa-se que são necessários mais estudos *in vivo* para investigar os mecanismos envolvidos nesta atividade antimicrobiana, além de estudos clínicos que avaliem a real aplicabilidade destes medicamentos. De todo modo, mesmo que sejam necessárias alterações em suas formulações originais, esses fármacos podem ser explorados como potenciais agentes anti-infecciosos orais.

CONCLUSÕES:

Ao descrever a atividade antimicrobiana de inúmeros fármacos já posicionados no mercado, esta revisão conclui que o reposicionamento pode ser uma ferramenta útil para o tratamento de infecções orais na Odontologia.

BIBLIOGRAFIA

ABBAS HA, Elsherbini AM, Shaldam MA. **Repurposing metformin as a quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa***. Afr Health Sci. 2017 Sep;17(3):808-819.

ABDELAZIZ AA, El-Barrawy MA, El-Nagar RAM. **Potent synergistic combination of rosuvastatin and levofloxacin against *Staphylococcus aureus*: in vitro and in vivo study**. J Appl Microbiol. 2021 Jul;131(1):182-196.

BAEHNI PC, Takeuchi Y. **Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases**. Oral Dis. 2003;9 Suppl 1:23-9.

BELIBASAKIS GN, Mylonakis E. **Oral infections: clinical and biological perspectives**. Virulence. 2015;6(3):173-6.

CAPOCI IRG, Faria DR, Sakita KM, Rodrigues-Vendramini FAV, Bonfim-Mendonça PS, Becker TCA et al. **Repurposing approach identifies new treatment options for invasive fungal disease**. Bioorg Chem. 2019 Mar;84:87-97.

CARVALHO, RPD. **Atividade antimicrobiana das estatinas contra bactérias da microbiota oral**. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas, 2019.

CASSETTA MI, Marzo T, Fallani S, Novelli A, Messori L. **Drug repositioning: auranofin as a prospective antimicrobial agent for the treatment of severe staphylococcal infections**. Biometals. 2014 Aug;27(4):787-91.

COSTA SILVA RA, da Silva CR, de Andrade Neto JB, da Silva AR, Campos RS, Sampaio LS, et al. **In vitro anti-Candida activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates**. Microb Pathog. 2017 Jun;107:341-348.

DEWHIRST FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH et al. **The human oral microbiome**. J Bacteriol. 2010 Oct;192(19):5002-17.

DOLAN K, Montgomery S, Buchheit B, Didone L, Wellington M, Krysan DJ. **Antifungal activity of tamoxifen: in vitro and in vivo activities and mechanistic characterization**. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Aug;53(8):3337-46.

EMANI S, Gunjiganur G, Mehta D. **Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis***

- and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An *in vitro* study. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(3):377.
- ESIOBU N, Hoosein N. **An assessment of the *in vitro* antimicrobial effects of two antiepileptic drugs--sodium valproate and phenytoin.** *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2003;83(1):63-8.
- FUCHS BB, RajaMuthiah R, Souza AC, Eatemadpour S, Rossoni RD, Santos DA et al. **Inhibition of bacterial and fungal pathogens by the orphaned drug auranofin.** *Future Med Chem*. 2016;8(2):117-32.
- GERITS E, Van der Massen I, Vandamme K, De Cremer K, De Brucker K, Thevissen K et al. ***In vitro* activity of the antiasthmatic drug zafirlukast against the oral pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Streptococcus mutans*.** *FEMS Microbiol Lett*. 2017 Jan 1;364(2).
- GRAZIANO TS, Cuzzullin MC, Franco GC, Schwartz-Filho HO, De Andrade ED, Groppo FC, et al. **Statins and antimicrobial effects: Simvastatin as a potential drug against *Staphylococcus aureus* biofilm.** *PLoS One*. 2015;10(5).
- KAMIŃSKA M, Aliko A, Hellvard A, Bielecka E, Binder V, Marczyk A, et al. **Effects of statins on multispecies oral biofilm identify simvastatin as a drug candidate targeting *Porphyromonas gingivalis*.** *J Periodontol*. 2019;90(6):637–46.
- KAPOOR Y, Sharma R, Kumar A. **Repurposing of Existing Drugs for the Bacterial Infections: An *In silico* and *In vitro* Study.** *Infect Disord Drug Targets*. 2020;20(2):182-197
- KATHWATE GH, Shinde RB, Karuppayil SM. **Antiepileptic Drugs Inhibit Growth, Dimorphism, and Biofilm Mode of Growth in Human Pathogen *Candida albicans*.** *Assay Drug Dev Technol*. 2015 Jul-Aug;13(6):307-12.
- KESICI U, Demirci M, Kesici S. **Antimicrobial effects of local anaesthetics.** *Int Wound J*. 2019 Aug;16(4):1029-1033.
- LEÃO C, Borges A, Simões M. **NSAIDs as a Drug Repurposing Strategy for Biofilm Control.** *Antibiotics (Basel)*. 2020 Sep 10;9(9):591.
- LIMA WG, Alves-Nascimento LA, Andrade JT, Vieira L, de Azambuja Ribeiro RIM, Thomé RG et al. **Are the Statins promising antifungal agents against invasive candidiasis?** *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:270-281.
- LOW ZY, Farouk IA, Lal SK. **Drug Repositioning: New Approaches and Future Prospects for Life-Debilitating Diseases and the COVID-19 Pandemic Outbreak.** *Viruses*. 2020 Sep 22;12(9):1058.
- NOVAC N. **Challenges and opportunities of drug repositioning.** *Trends Pharmacol Sci*. 2013 May;34(5):267-72.
- OGLE OE. **Odontogenic Infections.** *Dent Clin North Am*. 2017 Apr;61(2):235-252.
- OLIVEIRA AS, Gaspar CA, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. **Anti-*Candida* activity of fluoxetine alone and combined with fluconazole: a synergistic action against fluconazole-resistant strains.** *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):4224-6.
- OLIVEIRA IM, Borges A, Borges F, Simões M. **Repurposing ibuprofen to control *Staphylococcus aureus* biofilms.** *Eur J Med Chem*. 2019 Mar 15;166:197-205.
- PUSHPAKOM S, Iorio F, Evers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A et al. **Drug repurposing: progress, challenges and recommendations.** *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):41-58.
- ROBERTS FA, Darveau RP. **Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis.** *Periodontol 2000*. 2015 Oct;69(1):18-27.
- SHARMA N, Singh A, Sharma R, Kumar A. **Repurposing of auranofin against bacterial infections: An *In silico* and *In vitro* study.** *Curr Comput Aided Drug Des*. 2020 Jul 17.
- SHE P, Liu Y, Wang Y, Tan F, Luo Z, Wu Y. **Antibiofilm efficacy of the gold compound auranofin on dual species biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Candida sp.*** *J Appl Microbiol*. 2020 Jan;128(1):88-101. doi: 10.1111/jam.14443.
- SINGH S, Fatima Z, Ahmad K, Hameed S. **Repurposing of respiratory drug theophylline against *Candida albicans*: mechanistic insights unveil alterations in membrane properties and metabolic fitness.** *J Appl Microbiol*. 2020 Oct;129(4):860-875.
- SUKUMAR S, Martin FE, Hughes TE, Adler CJ. **Think before you prescribe: how dentistry contributes to antibiotic resistance.** *Aust Dent J*. 2020 Mar;65(1):21-29.
- TEKINTAŞ Y, Temel A, Ateş A, Eraç B, Metin DY, Hilmioğlu Polat S et al. **Antifungal and Antibiofilm Activities of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Alone and in Combination with Fluconazole.** *Turk J Pharm Sci*. 2020 Dec 23;17(6):667-672.
- THARMALINGAM N, Ribeiro NQ, da Silva DL, Naik MT, Cruz LI, Kim W et al. **Auranofin is an effective agent against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*.** *Future Med Chem*. 2019 Jun;11(12):1417-1425.
- VAN STRYDONCK DA, Slot DE, Van der Velden U, Van der Weijden F. **Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review.** *J Clin Periodontol*. 2012 Nov;39(11):1042-55. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01883.x.
- WHITAKER EJ, Alshammari A. **Bacteriostatic Effect of Simvastatin on Selected Oral Streptococci *in Vitro*.** *Contemporary Clinical Dentistry*. 2017;8(1): 59–63.
- WIEDERHOLD NP, Patterson TF, Srinivasan A, Chaturvedi AK, Fothergill AW, Wormley FL et al. **Repurposing auranofin as an antifungal: *In vitro* activity against a variety of medically important fungi.** *Virulence*. 2017 Feb 17;8(2):138-142.
- YOUSFI H, Cassagne C, Ranque S, Rolain JM, Bittar F. **Repurposing of Ribavirin as an Adjunct Therapy against Invasive *Candida* Strains in an *In Vitro* Study.** *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 23;63(10):e00263-19.