

Reposicionamento de fármacos: um estudo sobre o ambroxol

Drug repositioning: a study on ambroxol

Reposicionamiento de fármacos: un estudio sobre ambroxol

Sheila Rodrigues Barbosa¹, Ryrzia Izabelle Silva¹, Rosivaldo dos Santos Borges², Aurielson Noronha Queiroz³.

RESUMO

Objetivo: Reunir evidências e identificar abordagens científicas que justifiquem o uso do ambroxol para outras finalidades terapêuticas. **Métodos:** Tratou-se de revisão da literatura do tipo integrativa e teve como base de dados a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Science Direct e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e foram incluídos estudos identificados por busca manual. **Resultados:** Preliminarmente 162 trabalhos foram recuperados sendo 20 artigos incluídos. Foi identificado mecanismos de ação ao ambroxol relacionados a interação com proteínas de entrada viral; com etapas de reparo de enzimas com função chaperona; modulação de canais iônicos; antioxidante; anti-inflamatório; analgésico; anestésico e imunomoduladora. As pesquisas associaram o uso de altas doses de ambroxol como possibilidade segura para tratamento, prevenção e/ou como adjuvante em doenças como COVID-19, Parkinson, Gaucher, alívio da dor e como novas perspectivas de uso para o Sistema Respiratório. **Considerações finais:** O reposicionamento do ambroxol é uma possibilidade vantajosa e se qualifica como uma alternativa de sucesso a novas abordagens de tratamento terapêuticos, onde os diferentes mecanismos de ação explorados do ABX o capacitam como uma alternativa de uso combinado com outras terapias.

Palavras-chave: Ambroxol, Reposicionamento, Dosagem, Antioxidante, Anti-inflamatório.

ABSTRACT

Objective: Gather evidence and identify scientific approaches that justify the use of ambroxol for other therapeutic purposes. **Methods:** This was an integrative literature review based on the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Science Direct and Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Studies identified by manual search were included. **Results:** Preliminarily, 162 papers were retrieved, 20 of which were included. Mechanisms of action for ambroxol related to interaction with viral entry proteins were identified; with enzyme repair steps with chaperone function; modulation of ion channels; antioxidant; anti-inflammatory; analgesic; anesthetic and immunomodulatory. Research has associated the use of high doses of ambroxol as a safe possibility for treatment, prevention and/or as an adjuvant in diseases such as COVID-19, Parkinson's, Gaucher, pain relief and as new perspectives of use for the Respiratory System. **Final considerations:** The repositioning of ambroxol is an advantageous possibility and qualifies as a successful alternative to new therapeutic treatment approaches, where the different mechanisms of action explored by ABX enable it as an alternative for combined use with other therapies.

Keywords: Ambroxol, Repositioning, Dosage, Antioxidant, Anti-inflammatory.

RESUMEN

Objetivo: Reunir evidencia e identificar enfoques científicos que justifiquen el uso de ambroxol para otros fines terapéuticos. **Métodos:** Esta fue una revisión integradora de la literatura basada en el Sistema de Análisis y Recuperación de Literatura Médica en Línea (MEDLINE) y Science Direct y Scientific Electronic Library Online (SCIELO) Se incluyeron estudios identificados por búsqueda manual. **Resultados:** Preliminarmente, se recuperaron 162 artículos, 20 de los cuales fueron incluidos. Se identificaron los mecanismos de acción del ambroxol relacionados con la interacción con las proteínas de entrada viral; con pasos de reparación enzimática con función de chaperona; modulación de canales iónicos; antioxidante; antiinflamatorio; analgésico; anestésico e inmunomodulador. La investigación ha asociado el uso de altas dosis de ambroxol como una posibilidad segura de tratamiento, prevención y/o coadyuvante en enfermedades

¹ Centro Universitário Uninassau (UNINASSAU), Belém – PA.

² Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – PA.

como COVID-19, Parkinson, Gaucher, alivio del dolor y como nuevas perspectivas de uso para el Sistema Respiratorio. **Consideraciones finales:** El reposicionamiento de ambroxol es una posibilidad ventajosa y califica como una alternativa exitosa a los nuevos enfoques de tratamiento terapéutico, donde los diferentes mecanismos de acción explorados por ABX lo habilitan como una alternativa de uso combinado con otras terapias.

Palabras clave: Ambroxol, Reposición, Dosificación, Antioxidante, Antiinflamatorio.

INTRODUÇÃO

O processo de descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento é longo, caro e altamente regulamentado com baixa taxa de sucesso (2,01%) em inovação radical de novas moléculas químicas. Sendo assim, uma opção que vem crescendo é o reposicionamento de fármacos, se definindo como o desenvolvimento de novos usos para um medicamento além de seu uso original ou indicação inicial aprovada (PUSHPAKOM S, et al., 2019).

Em geral, os fármacos candidatos ao reaproveitamento já apresentam segurança e farmacocinética reconhecida e alcançam rapidamente as etapas de avaliação de modelos clínicos e em ensaios de fase II e III. O que diminuem significativamente o tempo de pesquisa, assim como também o preço utilizado durante o período de estudo da molécula favorecendo a indústria e a população (CAI L, et al., 2021).

O Trans-4-(2-amino-3,5-dibrombenzilamino) -ciclohexanol), conhecido como ambroxol – ABX tem longa história de uso durante décadas como mucoativo dotado de efeitos estimulantes na eliminação mucociliar, possuindo atividade específica sobre o epitélio respiratório (CAZAN D, et al., 2018). É um metabólito ativo da bromexina (2-amino-3,5-dibromo-N-cloridrato de metilbenzilamina) com ações descritas como anti-inflamatórias, antioxidantes (PFEIFER S, et al., 1997) e efeito anestésico (RATJEN F, et al., 1985).

O ABX é comercializado em várias formas farmacêuticas com biodisponibilidade total da dose oral do comprimido de 79%. A experiência clínica acumulada sugere que o ABX é um tratamento seguro e bem tolerado de doenças broncopulmonares, com um perfil benefício-risco bem equilibrado e favorável. Todos os eventos adversos relatados foram leves e autolimitados, podendo ser considerado de baixa toxicidade (WAUER RR, et al., 2020; CAZAN D, et al., 2018).

Assim, com base no perfil multifacetado do ABX, mais estudos podem ser realizados para abordar sua segurança e eficácia em relação ao reposicionamento farmacoterapêutico, tendo em vista que seus perfis de farmacocinética e toxicologia estão bem estabelecidos. De fato, embora seja considerada uma molécula “antiga”, ainda está sendo investigado em ensaios pré-clínicos e clínicos por grupos de pesquisa em todo o mundo para novos alvos biológicos e moleculares.

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi reunir evidências e identificar abordagens científicas que justifiquem o uso do ABX para outras finalidades terapêuticas, com a finalidade de ordenar o aprofundamento do conhecimento sobre esse fármaco contribuindo diretamente com a Prática Baseada em Evidências, além de fomentar as perspectivas de inovação radical e/ou incremental incentivando a busca de moléculas bem-sucedidas, em tempo oportuno e no menor custo possível para que produzam benefícios terapêuticos significativos, seja em termos de controle de sintomas a longo prazo ou desaceleração em diferentes processos patológicos. Para realização do levantamento partiu-se da elaboração da seguinte questão norteadora: O ambroxol é candidato promissor para o reposicionamento terapêutico para usos além de sua indicação original aprovada?

MÉTODOS

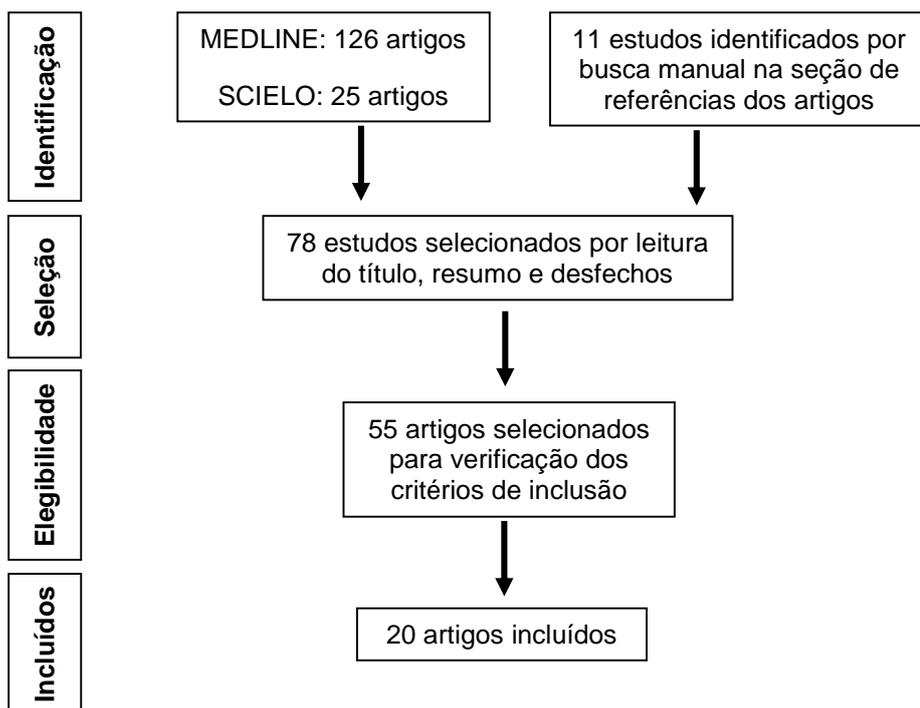
O presente estudo tratou-se de uma revisão integrativa de natureza descritiva, com abordagem qualitativa. A pesquisa teve como recorte temporal o período compreendido entre janeiro de 2008 a julho de 2022, utilizou-se as seguintes bases de dados da literatura científica: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Science Direct e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO).

A estratégia de busca incluiu o Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando-se os domínios: “Ambroxol”; “off-label”; “Drug Repurposing”; “Therapeutic Use”; “Pharmacological Mechanisms of Action”; “Evidence-Based Medicine”. Os unitermos foram combinados usando o operador booleano “AND” e “OR” para o uso dentro das distintas bases de dados eletrônicas. Além disso puderam ser identificados estudos por busca manual na seção de referências dos artigos selecionados, desde que atendessem aos critérios de inclusão definidos.

Foram incluídos no estudo artigos que continham os domínios adotados no título; resumo e/ou desfechos dos trabalhos e com isso devidamente condizentes com o tema proposto; artigos em inglês; estudos em humanos e modelos animais; tipos de estudos: Metanálises; Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínicos Controlados Randomizados; Ensaio Clínicos Controlados e com desfechos: farmacológicos relevantes; epidemiológicos, clínicos e de qualidade de vida relacionados ao uso de ambroxol.

Por sua vez, excluíram-se pesquisas indisponíveis na versão completa e artigos repetidos em bases de dados diferentes. Esses dados foram analisados demarcando os pontos principais relacionados a novos mecanismos de ação e usos terapêuticos, que foram discutidos nos estudos selecionados, visando alcançar as respostas a pergunta norteadora e conseqüentemente ao objetivo proposto. Os artigos inicialmente foram selecionados pelos títulos, após foi realizada a leitura dos resumos dando ênfase ao objetivo, metodologia e conclusão, posteriormente sua qualidade foi analisada através de um roteiro estruturado. Conforme análise de critérios de exclusão e inclusão, 20 artigos foram selecionados para compor o estudo (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão.



Fonte: Queiroz AN, et al., 2023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão bibliográfica identificou 162 registros, sendo 84 excluídos por ser duplicata. 78 artigos foram pré-selecionados, destes 23 foram excluídos em função do tipo do estudo, tipo de publicação e desfechos. Dentre as 55 publicações avaliadas foram selecionados 20 artigos para leitura completa. O perfil e características dos artigos selecionados estão apresentados no **Quadro 1**. Uma síntese narrativa foi elaborada, descrevendo aspectos relevantes sobre importantes mecanismos de ação relacionados aos principais reposicionamentos e usos clínicos do ABX no cenário científico alcançado no presente estudo.

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados, quanto aos possíveis alvos, autores, ano de publicação, objetivos, abordagem e principais conclusões, possibilitando uma visão geral dos artigos selecionados para realização do presente estudo.

| Possível alvo | Referências | Objetivo | Abordagem | Principais Conclusões |
|--|-----------------------------|---|---|--|
| COVID-19 | Alkotaji M (2020) | Destacar o potencial da azitromicina e do ambroxol para tratar a COVID-19. | Revisão Sistemática | O ABX tem propriedades lisossomotrópicas, e bloqueiam a infectividade do vírion. |
| | Wang Y, et al. (2020) | Resumir e analisar as características do escarro em pacientes com COVID-19 grave. | Estudo observacional Com 41 pacientes | Altas doses de ABX pode evitar a progressão de doença grave para crítica e melhorar o prognóstico dos pacientes |
| | Olaleye AO, et al. (2020) | Avaliar os efeitos do ABX sobre a interação entre o ACE2 humano recombinante (rhACE2) e o RBD da proteína S do SARS-CoV. | Estudo <i>in vitro</i> (modelo celular) | Interações com proteínas virais pode inibir a ligação e a entrada viral. |
| | Baraka AM, et al. (2021) | Dar um breve resumo sobre o papel potencial do ABX contra o TMPRSS2 da COVID-19. | Revisão Sistemática | TMPRSS2 poderia ser um potencial e alvo atraente a ser considerado para a terapia antiviral SARS-CoV e o ABX poderia ser um candidato promissor ao uso imediato, uma vez que é um inibidor do TMPRSS2. |
| | Kehinde IA, et al. (2022) | Analisar os potenciais inibitórios do ABX com proteínas de entrada viral. | Estudo Computacional | Os achados sugerem a vinculação do ABX no local da exopeptidase reduz a eficácia vinculante das proteínas e, conseqüentemente, pode inibir a ligação e a entrada viral. |
| Doença de Parkinson (DP) | Silveira CRA, et al. (2019) | Determinar se o ABX é seguro e bem tolerado por indivíduos com DP e se afeta as medidas cognitivas, bioquímicas e de neuroimagem. | Estudo clínico envolvendo 75 pacientes | Reduz os níveis de alfa-sinucleína |
| | Mullin S, et al. (2020) | Avaliar a segurança, tolerabilidade e engajamento alvo da terapia com ABX com GCase em pacientes com DP com e sem mutações GBA1. | Estudo clínico envolvendo 24 pacientes | Terapia com ABX foi segura e bem tolerada |
| Doença de Gaucher (DG) | Zimran A, et al. (2013) | Avaliar a tolerabilidade e a eficácia do ABX como chaperona farmacológica em pacientes com DG tipo 1. | Estudo clínico envolvendo 12 pacientes | ABX pode ser uma opção segura para pacientes com DG com eficácia potencial |
| | Kim YM, et al. (2019) | Avaliar a segurança a longo prazo e a eficácia da combinação de terapia com ABX e terapia de reposição enzimática. (ERT) na DG. | Estudo clínico envolvendo 4 pacientes | Altas doses de ABX+ERT foi segura e diminuiu a progressão das manifestações neurológicas na DG. |
| Sistema Respiratório: Novas perspectivas | Zhang H, et al. (2018) | Classificar a eficácia de diferentes terapias na prevenção de mortes de bebês prematuros. | Revisão Sistemática Meta-análise | Tratamento mais eficaz para reduzir a incidência de SDR e morte neonatal. |

| Possível alvo | Referências | Objetivo | Abordagem | Principais Conclusões |
|-------------------|---------------------------|--|---|---|
| | Refai M, et al. (2009) | Avaliar a influência da administração perioperatória de ambroxol em curto prazo nas complicações pós operatórias. | Estudo clínico envolvendo 140 pacientes | ABX em altas doses foi seguro e reduziu complicações respiratórias pós-operatórias em processos cirúrgicos cardiopulmonar e/ou lobectomia. |
| | Wu X, et al. (2014) | Avaliar os benefícios potenciais de altas doses de tratamento com ambroxol para lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). | Revisão Sistemática Meta-análise | Altas doses de ABX melhora os parâmetros de saturação de oxigênio no tratamento de lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), podem estar relacionadas as atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. |
| | Zhang ZQ, et al. (2013) | Avaliar a eficácia e segurança do ambroxolantenatal como uma terapêutica preventiva da síndrome do desconforto respiratório (SDR) em recém-nascidos prematuros. | Revisão Sistemática Meta-análise | Recomenda-se ABX em partos prematuros para prevenir SDR em recém-nascidos prematuros. |
| | Tang H, et al. (2022) | Analisar e fornecer evidências sobre o manejo da pneumonia clínica. | Estudo clínico envolvendo 1317 pacientes | Altas doses de ABX combinado com fibrobroncoscopia reduziu a mortalidade em pacientes idosos com pneumonia grave. |
| | Xia DH, et al. (2010) | Investigar o efeito do ambroxol na lesão pulmonar por radiação e a expressão da transformação do fator de crescimento beta(1) (TGF-beta(1)), bem como do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) no plasma. | Ensaio controlado randomizado envolvendo 120 pacientes com câncer de pulmão | ABX diminuiu a expressão de TGF-beta (1) e TNF-alfa na prevenção e cura da pneumonite de radiação. |
| Tratamento da dor | Chenot JF, et al. (2014) | Examinar a eficácia e segurança do ABX para o alívio da dor de garganta aguda não complicada. | Revisão Sistemática Meta-análise | Efeitos específicos sobre canais iônicos envolvidos na nocicepção (Nav 1.2, Nav 1.8 e Cav 2.2) reforçam sua ação anestésica e analgésica. |
| | Kern KU & Weiser T (2015) | Apresentar históricos de casos com dor neuropática resistentes ao tratamento padrão. | Estudo observacional de 7 pacientes | Alívio relevante da dor após o creme de ABX 20% tópico em pacientes com dor neuropática |
| | De Mey C, et al. (2016) | Investigar pastilhas contendo ABX para alívio da dor de garganta aguda | Estudo clínico envolvendo 2242 pacientes | Tratamento são eficazes, seguros e bem tolerados para o alívio a curto prazo da dor de garganta aguda não complicada. |
| Imunomodulação | Khoury T, et al. (2020) | Determinar o efeito imunomodulatório sinérgico entre ABX e Glicosilceramida. | Estudo <i>in vitro</i> . (modelo animal) | Coadministração de ABX com Beta-Glicosilceramida exerceu um efeito imunológico sinérgico em um modelo de dano hepático. |
| | Mitini NSC, et al. (2021) | Avaliar os efeitos de treze moduladores de transporte de íons, incluindo ABX, aprovados pela FDA. | Estudo <i>in vitro</i> . (modelo celular) | Atua sobre canais iônicos relacionados na liberação de substâncias e citocinas pró-inflamatórias sem causar imunossupressão. |

Fonte: Queiroz AN, et al., 2023.

COVID-19

O SARS-CoV-2, composto por quatro grandes proteínas estruturais; pico, envelope, nucleocapsídeo e proteínas de membrana (LIPPI G, et al., 2020; ALKOTAJI M, 2020), causador da doença respiratória aguda (COVID-19), entra nas células hospedeiras através de duas vias principais, ambas envolvendo interações-chave entre glicoproteína spike (S) ancorada no envelope viral e o receptor hospedeiro e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (OLALEYE AO, et al., 2020). Alkotaji M (2020) afirma que tanto a azitromicina quanto o ABX têm propriedades lisossomotrópicas, que bloqueia a infecciosidade do vírion. Além disso, o ABX tem um efeito antiviral adicional comprovado e um efeito estimulador surfactante que pode contribuir no mecanismo imunológico inato contra o vírus.

Wang Y, et al. (2020) constatou que mudanças nas características do escarro pode ser um dos sinais de alerta precoce da criticidade da COVID-19 e a aplicação precoce de altas doses de ABX pode evitar a progressão para estágios mais críticos e melhorar o prognóstico dos pacientes.

Olaleye AO, et al. (2020) evidenciou as ações do ABX e análogos como moduladores da ligação da enzima conversora de angiotensina humana 2 (hACE-2) recombinante (rhACE2) com a proteína SARS-CoV-2 Spike (RBD) fornecendo informações sobre o modo de ação e alvos moleculares adicionais. O estudo validou o ABX como promissor para o desenvolvimento clínico de novos inibidores de entrada do SARS-CoV-2 e para ser usado na prevenção e/ou tratamento da COVID-19. Além disso, esses farmacóforos mostram ter atividade contra serina protease transmembrana de tipo II associada à membrana plasmática (TMPRSS2), sendo descoberto que também inibem a interação rhACE2-RBD. De fato, Baraka et al. (2021) comprovou que o ABX suprime seletivamente TMPRSS2 evitando a entrada viral específica SARS-CoV-2. Sendo o TMPRSS2 um alvo potencial e atraente para a terapia antiviral do SARS-CoV-2.

Kehind IA, et al. (2022), observou que as interações moleculares entre a glicoproteína RBD e a hACE-2 é um mecanismo essencialmente necessário para a entrada do vírus na célula hospedeira, sugerindo que tanto o ABX quanto a bromexina podem ser bons inibidores de hACE-2, devido diminuir a afinidade de ligação entre a proteína RBD e hACE-2 e, conseqüentemente, inibir a ligação viral, entrada e infecciosidade.

Doença de Gaucher (DG)

A DG é um distúrbio de armazenamento lisossômico causado por mutações no GBA1, as deficiências da hidrolase lisossômica β -glicocerebrosidase (Gcase), que ativam cronicamente as vias inflamatória e causam desordens no fígado, baço e medula óssea, ocorrendo também no sistema nervoso central (SNC) (PITCAIRN C, et al., 2019; KIM YM, et al., 2019). Sabe-se que as chaperonas farmacológicas (PC) auxiliam no dobramento correto destas enzimas facilitando seu tráfego aos lisossomos, estudos mostram que o ABX é uma PC que aumenta a fração lisossomal e a atividade de variantes mutantes de Gcase em fibroblastos de pele de pacientes com DG tipo 1 e 2 (BAR BI, et al., 2012). Zimram A, et al. (2013), demonstrou em estudos que ao administrar 2 cápsulas de 75 mg de ABX diariamente a 12 pacientes, após 6 meses todos apresentaram melhora em pelo menos um dos parâmetros medidos, no entanto o autor sugeriu reavaliar a dosagem utilizada, uma vez que os indivíduos mais magros foram os que apresentaram os melhores resultados.

Kim YM, et al. (2019), em estudo a respeito das propriedades farmacológicas do ABX em pacientes com DG e epilepsia mioclônica demonstrou a capacidade do ABX em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), sendo leve proteinúria e produção de muco respiratório os efeitos adversos relacionados, demonstrando ser seguro o tratamento com altas doses de ABX diminuindo as manifestações neurológicas na DG (KIM YM, et al., 2019). Os relatos dos estudos sobre o ABX no tratamento da DG são favoráveis quanto à eficácia e segurança como PC em altas doses e com baixo nível de toxicidade, sendo um potencial fármaco para o reposicionamento farmacoterapêutico como complemento a tratamentos já disponíveis.

Doença de Parkinson (DP)

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva crônica de uma região conhecida como substância negra (ARMSTRONG MJ e OKUN MS, 2020). As mutações do gene da glicocerebrosidase (GBA) são o fator

genético de maior risco para a DP, essa é uma condição ligada a agregação da α -sinucleína (α -syn) em áreas subcorticais e corticais. O estudo sobre o ABX recentemente aprovado para ensaio clínico de fase 2 realizou ensaio com 17 pacientes. Os resultados obtidos confirmam que o ABX é capaz de penetrar a BHE e que tem efeito modulador da Gcase (MULLIN S, et al., 2020). Assim, o ABX pode potencialmente atingir múltiplos processos envolvidos na neurodegeneração dopaminérgica, melhorando a função lisossomal em células deficientes em Gcase, atuando como antioxidante e aumentando a depuração de α -syn (MCNEILL A, et al., 2014).

Silveira CRA, et al. (2019) realizou estudos com 75 indivíduos, buscando determinar se o ABX é seguro e bem tolerado por indivíduos com DP e se afeta as medidas cognitivas. Sabendo que a DP ocorre por agregação de α -syn, onde estudos laboratoriais demonstram que há uma ligação direta entre a atividade da Gcase e o acúmulo da α -syn em um processo que se retroalimenta, as descobertas a respeito do ABX como PC dão a ele potencial de terapia para retardar a neurodegeneração na DP. Atualmente não existem terapias neuroprotetoras ou modificadoras da doença eficazes que retardem a progressão da DP, logo desvendar os mecanismos do ABX se mostra como importante tanto para o tratamento da DG quanto da DP.

Novas perspectivas de uso em desordens do Sistema Respiratório

ABX vem se tornando a base de estudos pré-clínicos e clínicos com novas perspectivas de uso desse fármaco em desordens agudas e crônicas do Sistema Respiratório. Zhang H, et al. (2018) classificou a eficácia de diferentes terapias na prevenção da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em bebês prematuros. O ABX parece ter maior potencial para ser o tratamento mais eficaz para a redução da incidência de SDRA e óbito neonatal. De fato, Zhang ZQ, et al. (2013) demonstrou a eficácia e a segurança do ABX pré-natal como terapêutica preventiva da SDRA em bebês prematuros. Em casos de nascimento prematuros inevitáveis, o ABX pré-natal é recomendado sobre corticosteroides para prevenir SDRA neonatais.

Refai M, et al. (2009) observou a influência da administração pré-operatória de ABX de curto prazo sobre complicações pós-operatórias em 140 pacientes submetidos à lobectomia para câncer de pulmão. ABX em altas doses foi seguro e reduziu complicações respiratórias pós-operatórias em processos cirúrgicos cardiopulmonar e/ou lobectomia. Xia DH, et al. (2010) investigou o efeito do ABX na lesão pulmonar por radiação e a expressão de TGF- β 1 (fator de crescimento- β 1) e fator de necrose tumoral sérico α (TNF- α) no plasma. O ABX tem efeitos protetores tanto na pneumonite de radiação da fase inicial quanto na fibrose pulmonar em fase tardia.

Wu X, et al. (2014) avaliou os benefícios potenciais de altas doses de tratamento com ABX para lesão pulmonar aguda (LPA) e SDRA. O tratamento adjuvante com altas doses de ABX aumentou PaO₂/FiO₂ (índice de oxigenação) e SaO₂ (saturação de oxigênio) em comparação com o tratamento habitual. O ABX em altas doses reduziu os níveis de TNF- α , interleucina-6 e aumentou o nível de superóxido dismutase no soro. Os achados sugerem que os benefícios podem estar relacionados com as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do ABX presente em altas doses. Tang H, et al. (2022) analisou o papel do ABX combinado com a broncoscopia de fibra óptica em pacientes idosos com pneumonia grave e forneceu evidências sobre o manejo de pneumonia. O ABX em alta dose combinado com broncoscopia de fibra óptica é benéfico para melhorar parâmetros de saturação e reduzir a mortalidade em pacientes idosos com pneumonia grave.

Tratamento da dor

Foi demonstrado que o alívio da dor é mais importante para os pacientes em diversos processos patológicos (VAN DRIEL ML, et al., 2006). Chenot JF, et al. (2014) e De Mey C, et al. (2016), investigaram a indicação de pastilhas contendo ABX para alívio da dor aguda na garganta. Reforçaram sua ação anestésica e analgésica, e afirmaram que o tratamento ABX foi bem tolerado, sendo seguro e eficaz para dor aguda de garganta. De fato, os efeitos anestésicos e analgésicos, do ABX são explicados principalmente por sua ação nos canais de sódio dependentes de voltagem e, mais especificamente, nos canais Nav 1.8 e Nav 1.2 (GAIDA W, et al., 2005; BOUSCARY A, et al., 2020). Kern KU e Weiser T (2015), relatam que a dor neuropática é muito comum e difícil de tratar. E descreveram pela primeira vez, que a dor pode ser aliviada pela aplicação tópica de ABX, que bloqueia significativa e preferencialmente o subtipo nociceptivo relevante do canal de

sódio Na_v 1.8 em maior medida do que todos os outros anestésicos locais. O ABX parece ser bastante não seletivo no que diz respeito ao bloqueio dos canais neuronais de Ca²⁺, sendo que os bloqueadores dos canais Ca_v 2.2 são propostos como opções de tratamento para a dor intensa (KEHIND IA, et al., 2022).

Atividade Imunomoduladora

Os imunomoduladores são compostos capazes de modificar a resposta imune (PINHEIRO et al., 2003; FÁTIMA S, et al., 2021). Mitini NSC, et al. (2021), demonstrou que o ABX, no modelo avaliado, apresentou atividade moduladora de transporte de íons, alterando vários aspectos da função dos macrófagos, porém sem causar imunossupressão, estes achados são semelhantes aos encontrados por Khoury T, et al. (2020) em modelos de indução de hepatite em camundongos, onde revelou que o ABX e/ou em combinação com Beta-glucosilceramida exerceu efeito imunoprotetor.

Os dados sugerem que o ABX pelos mecanismos de atuação em canais iônicos envolvidos na liberação de substâncias e citocinas pró-inflamatórias, que em parte explicam seu efeito anti-inflamatório, assim como sua capacidade antioxidante reforçam a atividade imunomoduladora de aspecto não supressor, aliado aos efeitos sobre canais iônicos envolvidos na nocicepção mostram resultados motivadores e fomentam a realização de mais estudos sobre aspectos farmacodinâmicos quanto ao desenvolvimento farmacotécnico de novas formulações para o uso do ABX e avaliações mais robustas e detalhadas como novas alternativas de reposicionamento farmacoterapêutico para as atividades analgésicas, anestésica e imunomoduladora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O reposicionamento de fármacos é uma possibilidade a descoberta de novas abordagens de tratamentos terapêuticos. Diferentes mecanismos de ação explorados do ABX o qualificam como alternativa e uso combinado com outras terapias, tais como: ação moduladora em proteínas de entrada viral; auxílio no dobramento correto da Gcase com consequente melhoria das manifestações clínicas e neurológicas na DG; sua capacidade em atravessar a BHE e atingir múltiplos processos envolvidos na neurodegeneração dopaminérgica traz importantes perspectivas de reposicionamento para DP; efeitos específicos sobre canais iônicos envolvidos na nocicepção reforçam sua ação anestésica e analgésica, assim como, em canais iônicos relacionados na liberação de substâncias e citocinas pró-inflamatórias podem caracterizar sua atividade imunomoduladora de aspecto não supressor.

O mecanismo antioxidante e anti-inflamatório frente às substâncias pró-oxidantes aliado aos estudos clínicos comprovaram que tais efeitos ficam evidentes quando em altas doses de ABX fora dos habituais disponíveis e melhoraram os desfechos em pacientes com bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica, redução de complicações pós-operatórias e diminuição do tempo de internação hospitalar; na prevenção e cura da pneumonite de radiação e redução da mortalidade em pacientes idosos com pneumonia grave. Os diferentes tratamentos realizados com ABX foram bem tolerados e seguros nos diferentes perfis de pacientes estudados e que as novas alternativas de reposicionamento farmacoterapêutico apesar de promissoras requerem o desenvolvimento de novas formulações farmacotécnicas com amplitude de dosagens, vias de administração e novas perspectivas para inovação radical a partir do planejamento racional de novos derivados.

REFERÊNCIAS

1. ALKOTAJI M. Azithromycin and ambroxol as potential pharmacotherapy for SARS-CoV-2. *International journal of antimicrobial agents*, 2020; 56(6)106192.
2. ARMSTRONG MJ e OKUN MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 2020; 323(6): 548-560.
3. BAR BI, et al. Ambroxol as a pharmacological chaperone for mutant glucocerebrosidase. *Blood Cells Mol Dis.*, 2013; 50(2): 141-5.
4. BARAKA AM e EL-HADIDY F. Role of ambroxol as a prophylactic agent against COVID-19. *Universal Journal of Pharmaceutical Research.*, 2021; 6(1): 61-65.

5. BOUSCARY A. Drug repositioning in neurodegeneration: An overview of the use of ambroxol in neurodegenerative diseases. *European Journal of Pharmacology*, 2020; 884: 173446.
6. CAI L, et al. Drug repositioning based on the heterogeneous information fusion graph convolutional network. *Brief Bioinform*, 2021; 22(6): bbab319.
7. CAZAN D, et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert opinion on drug safety*, 2018; 17(12): 1211-1224.
8. CHENOT JF, et al. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Practice*, 2014; 13(15): 45.
9. DE MEY C, et al. Efficacy and Safety of Ambroxol Lozenges in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat—a Pooled Analysis. *Drug Research*, 2016; 66(7): 384-92.
10. FATIMA S, et al. Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis. *Frontier Immunology*, 2021; 13(12): 645485.
11. GAIDA W, et al. Ambroxol, a Nav1.8-preferring Na (+) channel blocker, effectively suppresses pain symptoms in animal models of chronic, neuropathic and inflammatory pain. *Neuroph*, 2005; 49(8): 1220-7.
12. KEHINDE I A, et al. Inhibitory mechanism of Ambroxol and Bromhexine Hydrochlorides as potent blockers of molecular interaction between SARS-CoV-2 spike protein and human angiotensin-converting Enzyme-2. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2022; 114: 108201
13. KERN KU, WEISER T. Topical ambroxol for the treatment of neuropathic pain. An initial clinical observation. *Der Schmerz*, 2015; 29(Suppl 3): S89-96.
14. KHOURY T, et al. A synergistic effect of Ambroxol and Beta-Glucosylceramide in alleviating immune-mediated hepatitis: A novel immunomodulatory non-immunosuppressive formulation for treatment of immune-mediated disorders. *Biomed Pharmacother*, 2020; 132: 110890.
15. KIM YM, et al. Pharmacologic properties of high-dose ambroxol in four patients with Gaucher disease and myoclonic epilepsy. *J Med Genet*, 2020; 57(2): 124-131.
16. LIPPI G, et al. COVID-19: unravelling the clinical progression of nature's virtually perfect biological weapon. *Annals of translational medicine*, 2020; eight(11): 693.
17. MCNEILL A, et al. Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain*, 2014; 137(Pt 5): 1481-95.
18. MITINI-NKHOMA SC. et al. Ion Transport Modulators Differentially Modulate Inflammatory Responses in THP-1-Derived Macrophages. *Journal of immunology research.*, 2021; 2021: 8832586
19. MULLIN S, et al. Ambroxol for the Treatment of Patients with Parkinson Disease with and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol.*, 2020; 77(4): 427-434.
20. OLALEYE OA, et al. Ambroxol hydrochloride inhibits the interaction between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein's receptor binding domain and recombinant human ACE2. *BioRxiv*, 2020; 14: 295691.
21. PFEIFER S, et al. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *European journal of medical research*, 1997; 24; 2(3): 129-32.
22. PINHEIRO DCSN, et al. Atividade imunomoduladora das plantas medicinais: perspectivas em medicina veterinária, *Ciência animal*, 2003; 13(1): 23-32.
23. PITCAIRN C, et al. Dysregulation of the autophagic-lysosomal pathway in Gaucher and Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 2019; 122: 72-82.
24. PUSHPAKOM S, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.*, 2019; 18(1): 41-58.
25. RATJEN F, et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*, 1985; 374-378.
26. REFAI M, et al. Short-term perioperative treatment with ambroxol reduces pulmonary complications and hospital costs after pulmonary lobectomy: a randomized trial. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2009; 35(3): 469-73.
27. SILVEIRA CRA, et al. Ambroxol as a novel disease-modifying treatment for Parkinson's disease dementia: protocol for a single-centre, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *BMC Neur.*, 2019; 19(1): 20.
28. TANG H, et al. The application of ambroxol hydrochloride combined with fiberoptic bronchoscopy in elderly patients with severe pneumonia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*, 2022; 28-101(4): e28535.
29. VAN DRIEL ML, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief?. *The Annals of Family Medicine*, 2006; 4(6): 494-9.

30. WANG Yu, et al. Sputum characteristics and airway clearance methods in patients with severe COVID-19. *Medicine*, 2020; 99(46): e23257.
31. WAUER RR, et al. Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *European journal of pediatrics*, 1992; 151(5): 357-63.
32. WU X, et al. Meta-analysis of high doses of ambroxol treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome based on randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2014; 54(11): 1199-206.
33. XIA DH, et al. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor β 1 and tumor necrosis factor α . *Medical Oncology*, 2010; 27(3): 697-701.
34. ZHANG H, et al. Antenatal maternal medication administration in preventing respiratory distress syndrome of premature infants: A network meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*, 2018; 12(10): 2480-2490.
35. ZHANG ZQ, et al. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of perinatology*, 2013; 30(7): 529-36.
36. ZIMRAN A, et al. Pilot study using ambroxol as a pharmacological chaperone in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2013; 50(2): 134-7.