

Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose

Rifampicin, an important drug against tuberculosis treatment

Marcus Vinícius Nora de Souza*

RESUMO – A tuberculose (TB) representa, nos dias atuais, um importante problema de saúde pública mundial responsável pela morte anual de três milhões de pessoas. Na luta contra a tuberculose, a rifampicina representa um importante fármaco no tratamento da tuberculose. Esse antibiótico semi-sintético é produzido a partir da fermentação do *Streptomyces mediterranei* e é responsável pela redução da terapia de 12 para 6 meses, quando combinada com outros fármacos, bem como, de 9 para 3 meses, no caso de infecções latentes. Neste contexto, o objetivo do presente artigo é destacar a importância da rifampicina no tratamento da tuberculose, bem como, apresentar os novos e promissores derivados da rifampicina.

PALAVRAS-CHAVE – Rifampicina, tuberculose.

SUMMARY – Tuberculosis (TB) is an important public health problem world-wide and responsible for almost 3 millions deaths each year. In the fight against TB, rifampicin is one the most important drug in TB treatment. This semisynthetic antibiotic is produced from fermentation broth of *Streptomyces mediterranei* and it is responsible for reduce the duration of therapy needed, when combined with others drugs from 12 to 6 months, as well as latent infection from 9 to 2 or 3 months. In this context, the aim of the present article is to detach the importance of rifampicin in TB treatment, as well as present a new and promising derived from rifampicin.

KEYWORDS – Rifampicin, tuberculosis.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a tuberculose (TB) é um sério problema de saúde mundial. Essa doença contagiosa, transmitida basicamente pelo ar, se desenvolve rapidamente em áreas do corpo com muito oxigênio, tendo o pulmão como o principal órgão atingido pela doença. O agente responsável pela TB é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, isolada pelo cientista alemão Robert Koch em 1882. Vários foram os fatores responsáveis pelo ressurgimento da TB no mundo, dentre eles podemos destacar, a não adesão dos pacientes ao tratamento, que contribui para o aparecimento de bactérias resistentes aos fármacos utilizados, pobreza, os aglomerados populacionais, a falta de informação, os movimentos migratórios e o surgimento, na década de 80, da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou *Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS)*¹. O grave problema mundial causado pela TB pode ser visto por meio de dados estatísticos e estimativas. Anualmente, a TB é responsável por aproximadamente 3 milhões de mortes e, nos dias atuais, estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o bacilo da tuberculose, o que corresponde em torno de 30% da população mundial, com 70% das pessoas infectadas presentes em países pobres. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma imensa tragédia poderá ocorrer nas próximas duas décadas, com quase um bilhão de pessoas infectadas e mais de 35 milhões de mortes². No Brasil, segundo o Ministério da Saúde,

cerca de 80 a 90 mil novos casos são notificados oficialmente a cada ano, com aproximadamente 6 mil mortes, sendo o Rio de Janeiro o estado com o maior número de casos a cada ano, cerca de 15 mil³.

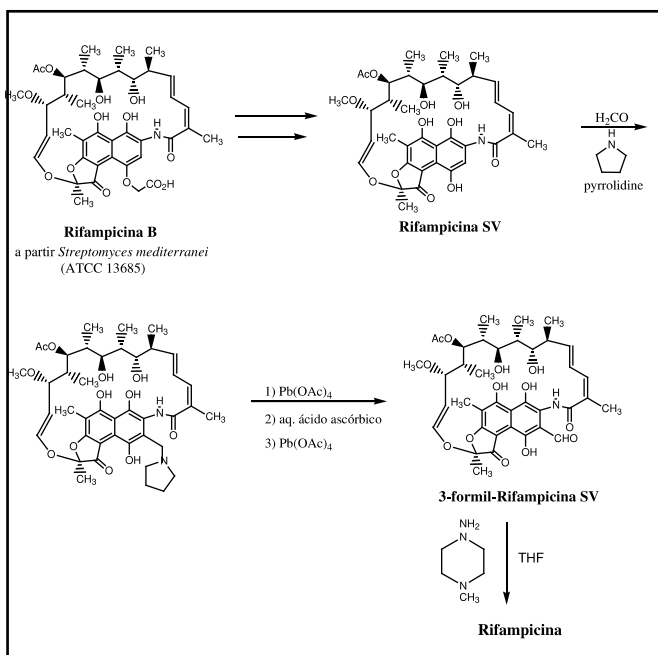
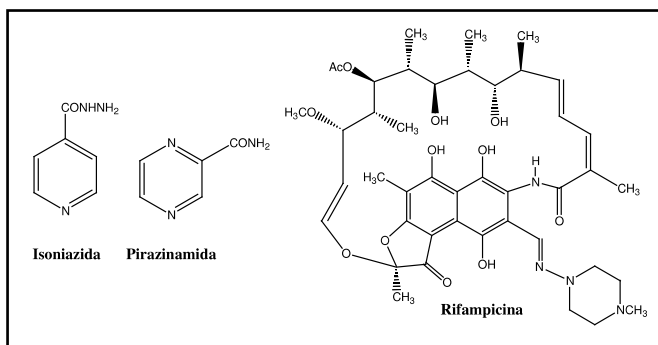
Basicamente, o tratamento da tuberculose consiste na prevenção com a vacina BCG, que é aplicada nos primeiros 30 dias de vida, que é capaz de proteger contra as formas mais graves da doença. No entanto, caso haja contaminação, o tratamento consiste basicamente na combinação de três medicamentos: isoniazida, pirazinamida e rifampicina, que são utilizados durante um período de seis meses. Este tratamento é capaz de curar mais de 95% dos casos, entretanto um grande problema é a adesão do paciente, já que por ser um longo tratamento e os sintomas desaparecerem (tosse seca, suor, dor no tórax, febre, falta de apetite e perda de peso), uma grande maioria dos pacientes abandona o tratamento⁴. Caso isto ocorra, é necessário o reinício do tratamento e a utilização de outros fármacos, devido ao aparecimento de cepas resistentes. Dentre estes fármacos, podemos destacar etambutol, estreptomina, etionamida, canamicinas, cicloserina, ácido *p*-amino salicílico (PAS), amicacina, tioacetazona, clorofazimina, terizidona e fluorquinolonas². Devido à importância da rifampicina no tratamento da tuberculose, já no mercado há quarenta anos, o objetivo do presente artigo é a divulgação deste fármaco.

Rifampicina

As rifamicinas são um grupo de agentes antibacte-

Recebido em 26/6/0005

*Fundação Oswaldo Cruz - FAR - Manguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100 - 21041-250 - Rio de Janeiro - RJ



rianos, pertencentes à família dos antibióticos ansamínicos, isoladas pela primeira vez em 1959 por Sensi e colaboradores na companhia Lepetit SA em Milão na Itália⁵. Pertencente a esta classe, temos a rifampicina, um composto semi-sintético produzido a partir da rifampicina B, que é obtida comercialmente pela fermentação a partir do *Streptomyces mediterranei* (ATCC 13685)⁵. Essa rifampicina apresenta baixa atividade antibacteriana, no entanto, após transformação química ou enzimática, pode-se produzir a rifampicina SV, que é muito mais potente que seu precursor, a rifampicina B. Devido ao seu bom resultado, um grande número de análogos da rifampicina SV foram preparados, sendo a rifampicina o que apresentou melhor atividade antibacteriana com excelente biodisponibilidade oral.

Desde de sua utilização em 1966, a rifampicina vem sendo um fármaco essencial no tratamento da tuberculose, apresentando um sucesso terapêutico da ordem de 95%. O impacto e a eficácia desse fármaco no combate à tuberculose pode ser observado pela redução do tratamento de doze para seis meses, quando combinada com a isoniazida e pirazinamida. No caso de infecções latentes, o tratamento é reduzido de nove para dois ou três meses⁴. A rifampicina é também utilizada no combate à hanseníase, doença infecto contagiosa causada pela bactéria (bacilo de Hansen) que ataca principalmente a pele e os nervos.

O mecanismo de ação da rifampicina é baseado durante a fase de crescimento da micobactéria unindo-se

ao RNA polimerase, bloqueando assim, a síntese de RNA mensageiro que produz proteínas essenciais para a informação genética da bactéria, o DNA. O metabólito ativo da rifampicina é o desacetilrifampicina, transformado rapidamente e liberado na circulação entero-hepática, com vida média de aproximadamente 3 horas⁵.

O uso da rifampicina em pacientes portadores do vírus HIV

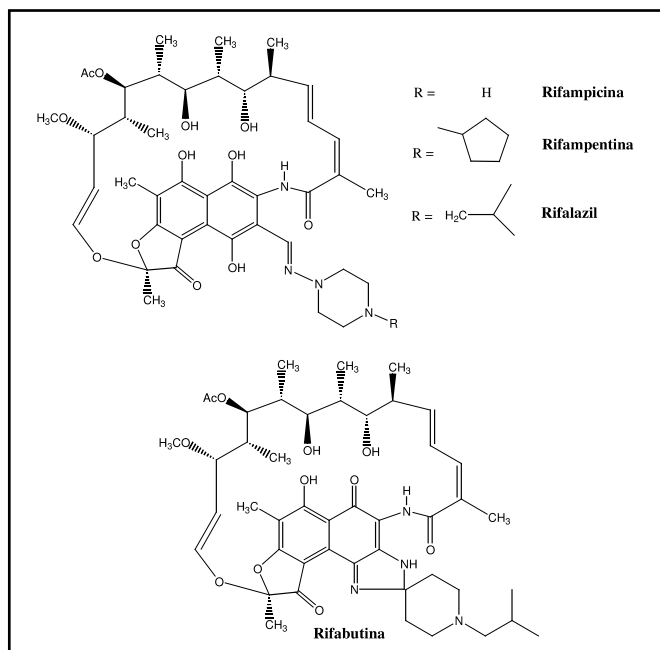
Quando uma medicação é administrada pela via oral, ela tem que primeiro passar pelo trato intestinal e pelo fígado, antes de atingir a circulação sistêmica para ser distribuída no corpo e produzir o efeito terapêutico. Neste contexto, a rifampicina é um potente indutor das enzimas conhecidas como citocromo P450 (CIP), presentes em grande quantidade no fígado, e também encontradas no trato intestinal, bem como da P-glicoproteína (P-gp) do sistema de transporte. Como consequência, esse fármaco é capaz de apresentar numerosas interações clinicamente importantes com outros fármacos, como por exemplo, cetoconazol, midazolam, glicocorticóides, ciclosporina, dapsone, azitromicina, fluconazol, anti-retrovirais, dentre outros⁶. A utilização da rifampicina em pacientes portadores do vírus HIV é capaz de promover importantes interações farmacológicas com o sistema hepático e intestinal com a maioria dos anti-retrovirais utilizados, o que pode provocar uma redução significativa dos níveis séricos destes anti-retrovirais. Esse fato pode diminuir a eficácia e aumentar o risco de desenvolvimento de resistência do vírus HIV ao esquema de medicamentos anti-retrovirais utilizado, sendo necessária a utilização de esquemas alternativos sem a presença da rifampicina^{6,7}. No entanto, estudos farmacocinéticos indicam que a rifampicina pode ser utilizada conjuntamente com determinados anti-retrovirais, como por exemplo, o efavirenz⁸ ou a associação do saquinavir + ritonavir⁹, no entanto sua posologia necessita de alterações. Um exemplo é a utilização do efavirenz que, ao ser administrado em dose usual de 600mg, em presença da rifampicina, apresenta diminuição de seu nível sérico, que retorna ao nível normal quando a dose é aumentada para 800mg^{6,8}.

Novos derivados da rifampicina

Apesar da rifampicina ser um fármaco essencial no combate à tuberculose, como todo fármaco ele apresenta algumas desvantagens. Além das interações medicamentosas devido à indução de enzimas hepáticas e intestinais, já citadas no item anterior, a rifampicina apresenta diversos efeitos colaterais, como por exemplo, reações cutâneas, hepatotoxicidade, reações gastrointestinais e reações imunológicas graves. Uma outra característica marcante de quem utiliza a rifampicina é a coloração alaranjada da urina, suor e lágrimas em todos os pacientes, devendo se fazer atenção em lentes de contato que podem ser danificadas. Com o objetivo de se obter fármacos mais potentes, de baixo custo, com menores efeitos colaterais e redução do tempo da terapia, diversos análogos da rifampicina têm sido sintetizados e avaliados, destacando-se a rifampentina, rifalazil e rifabutina^{10,11}.

Rifampentina

Após a rifampicina, a rifampentina pode ser considerada como o primeiro fármaco lançado no mercado no combate à tuberculose, representando um período de tempo de 32 anos sem o desenvolvimento de um novo



medicamento nesta área, o que demonstra que pouco se tem investido no combate a essa doença. Rifampentina é um derivado da rifampicina baseado na introdução do ciclopentil no anel piperidínico, que foi desenvolvido pela Hoechst Marion Roussel e aprovado em 1998 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) sob o nome de Prifitin. Estudo realizado em 1.000 pacientes de 23 clínicas dos USA e Canadá, demonstraram que a rifampentina, tomada em combinação com a isoniazida, uma vez por semana, é capaz de curar os pacientes com tuberculose de maneira tão eficaz quanto às terapias atualmente empregadas, que consistem em 4 ou 5 fármacos, tomados duas ou até três vezes por semana^{12,13}.

Rifalazil

Rifalazil também conhecido como KRM 1648 é também um análogo da rifampicina, baseado na introdução do grupo isopropil no anel piperidínico. Produzido pela Kaneka Corporation, a rifalazil é cerca de 64 vezes mais ativa que a rifampicina contra diferentes cepas de *M. tuberculosis*, apresentando também boa atividade oral e um tempo de meia-vida de aproximadamente 60 horas. No entanto, infelizmente devido a seus severos efeitos adversos que se iniciam no quarto dia de tratamento, os estudos clínicos de fase II foram interrompidos¹⁴.

Rifambutina

Rifambutina é um análogo da rifampicina produzido pelo Laboratório Adria em Columbus, Ohio, USA, com o nome comercial Mycobutin sendo a primeira rifamicina aprovada pelo FDA para a prevenção da MAC (*Mycobacterium avium* complex). Esta doença, também conhecida como MAI (*Mycobacterium Avium* Intracelulare) ou micobacteriose é uma doença grave, que ocorre em pacientes portadores do vírus HIV^{15,16}. O MAC é causado por uma bactéria (germe) que se encontra no ar, terra, água, alimentos e em muitos animais, podendo uma pessoa ser infectada ao respirar, comer ou beber. A infecção por MAC pode ser pontual, localizada a uma parte específica do corpo ou ser generalizada, afetando por todo o corpo. As partes do corpo normalmente afetadas por esta infecção são pulmões, intestino, medula óssea, fígado e baço¹⁷. Essa doença

ocorre em pacientes com AIDS que apresentam um número muito reduzido de células CD4 (<50 células/mm³), um tipo de célula de defesa imunológica conhecido também como linfócito T auxiliar, linfócito T4 ou T CD4+, que normalmente se encontra na corrente sanguínea e é responsável por toda a coordenação da defesa imunológica do organismo. Tal doença pode também ser contraída por pessoas anêmicas, que apresentam um baixo número de glóbulos brancos. Os sintomas do MAC normalmente são febre alta com arrepios, dor de barriga, diarreia, perda de peso e cansaço. No entanto, quando essa infecção afeta todo o corpo pode causar infecção no sangue, hepatite, pneumonia e outros problemas graves¹⁷. O tratamento para o MAC geralmente começa quando o paciente apresenta menos de 75 CD4/mm³ e está baseado nos antibióticos azitromicina e claritromicina em associação com outros fármacos. Essa associação deve incluir pelo menos dois fármacos, que deve ser ou a claritromicina ou a azitromicina com rifabutina, etambutol, ciprofloxacina, ampicacina e clofazimina¹⁷.

CONCLUSÃO

Desde de sua utilização em 1966, a rifampicina vem sendo um fármaco essencial no tratamento da tuberculose, apresentando redução da terapia quando combinada com outros fármacos e um sucesso terapêutico da ordem de 95%. No entanto, apesar de sua importância no combate à tuberculose, necessita-se com urgência de novos fármacos mais potentes, de baixo custo, com menores efeitos colaterais e com redução do tempo da terapia.

REFERÊNCIAS

1. <http://www.who.int/tb/en/>, acessada em julho de 2005.
2. De Souza, M.V.N.; Vasconcelos, T.A. Tuberculose: Passado, Presente e Futuras Perspectivas.
3. <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/PDF/GVE0534.pdf>, acessada em Junho de 2004.
4. <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/tuberculose.htm>, acessada em Julho de 2005.
5. Floss H.G., Yu T.W. Rifamycin – Mode of action, resistance and biosynthesis. *Chem Rev.*, 105, 621-32, 2005.
6. [http://www.aids.gov.br/final/assis/Folder%20HIV-Tuberculose%20\(2001\)%20%20Final.doc](http://www.aids.gov.br/final/assis/Folder%20HIV-Tuberculose%20(2001)%20%20Final.doc), acessada em julho de 2005.
7. Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A.K., Rajasekaran S., Padmapriyadarshini C., Swaminathan S., Bhagavathy S., Venkatesan P., Sekar L., Mahilmaran A., Ravichandran N., Paramesh P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemother.*, 48, 4473-5, 2004.
8. Pedral-Sampaio D.B., Alves C.R., Netto E.M., Brites C., Oliveira A.S., Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis.*, 8, 211-6, 2004.
9. Losso M.H., Lourtou L.D., Toibaro J.J., Saenz C., Gonzalez C. The use of saquinavir/ritonavir 1000/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampin. *Antivir Ther.*, 9, 1031-3, 2004.
10. Lounis N., Roscigno G. In vitro and in vivo activities of new rifamycin derivatives against mycobacterial infections. *Curr Pharm Des.*, 10, 3229-38, 2004.
11. Burman W.J., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet.* 40, 327-41, 2001.
12. http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/Drug/dif499.cfm&pub_id=8&article_id=366 acessada em julho de 2005.
13. Temple M.E., Nahata M.C. Rifapentine: its role in the treatment of tuberculosis. *Ann Pharmacother.*, 33, 1203-10, 1999.
14. Rothstein D.M., Hartman A.D., Cynamon M.H., Eisenstein B.I. Development potential of rifalazil. *Expert Opin Investig Drugs.*, 12, 255-71, 2003.
15. Karakousis P.C., Moore R.D., Chaisson R.E. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.*, 4, 557-65, 2004.
16. Weiner M., Benator D., Burman W., Peloquin C.A., Khan A., Vernon A., Jones B., Silva-Trigo C., Zhao Z., Hodge T.; Tuberculosis Trials Consortium. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis.*, 15, 40, 1481-91, 2005.
17. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a693009.html> acessada em julho de 2005.