



Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos

Tuberculosis: a general approach of the main aspects

Recebido em 03/12/2011

Aceito em 12/02/2012

Antônio Francisco Nogueira¹, Victor Facchinetti², Marcus Vinícius Nora de Souza³, Thatyana Rocha Alves Vasconcelos^{4*}

¹Acadêmico de Farmácia, Habilitação em Bioquímica - Ênfase em Análise Clínicas, Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, 24241-000, Niterói, RJ, Brasil.

²Pós-Graduando em Química, Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

³Pesquisador Orientador, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Far-Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴Docente Orientadora, Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma infecção bacteriana grave, transmitida pelo ar e causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Nos últimos anos, o aparecimento de cepas multirresistentes colocou a tuberculose novamente em destaque entre as doenças infecto-contagiosas. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo bacilo da TB e que destes, 30 milhões de pessoas morrerão nos próximos 10 anos. Neste trabalho, buscamos mostrar os principais aspectos desta doença, desde informações históricas até a quimioterapia utilizada, apresentando ainda novas substâncias que se encontram em estágios de fase clínica avançada.

Palavras-chave: Tuberculose, Etiologia, Quimioterapia

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), a serious infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is becoming, once again, a worldwide health issue due to the rapid spread of multidrug resistant strains. The World Health Organization estimates that one third of the world's population is infected by TB and 30 million people will die from this disease in the next 10 years. In this work, we review the main aspects involving TB infection, available chemotherapy and new treatment perspectives.

Keywords: Tuberculosis, Etiology, Drug Therapy

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK) (Brasil, 2011). A doença apresenta algumas características marcantes como: um longo período de latência entre a infecção inicial e a apresentação clínica da doença; preferência pelos pulmões, mas também pode ocorrer em outros órgãos do corpo como ossos, rins e meninges; e resposta granulomatosa associada à intensa inflamação e lesão tissular (Iseman, 2005). Outras espécies de micobactérias podem produzir quadro clínico semelhante ao da tuberculose. Para efetuar o diagnóstico diferencial e identificar as micobactérias é preciso realizar a cultura em laboratórios de referência (Brasil, 2009). O período de incubação é, em média, de 4 a 12 semanas até a

descoberta das primeiras lesões. Grande parte dos novos casos de doença pulmonar ocorre por volta de 12 meses após a infecção inicial. A transmissibilidade é plena enquanto o doente estiver eliminando bacilos e não tiver iniciado o tratamento. Com o uso do esquema terapêutico recomendado há uma redução na transmissão, gradativamente, a níveis insignificantes ao fim de poucos dias ou semanas (Brasil, 2011). A principal fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, que elimina bacilos para o exterior. Estima-se que a pessoa que apresenta esse quadro pode infectar de 10 a 15 pessoas da sua comunidade num período de um ano. Em algumas regiões, o gado bovino doente também pode ser fonte de infecção. Raramente, aves, primatas e outros mamíferos

* **Contato:** Thatyana Rocha Alves Vasconcelos, Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil, E-mail: gqthatyana@vm.uff.br

podem servir de reservatório (Brasil, 2009).

Segundo a OMS, a TB é a principal causa de mortalidade por uma única doença infecciosa sendo contabilizadas 1.600.000 mortes em 2005. Em 2007 estima-se que ocorreram 1.300.000 mortes entre os casos incidentes de TB em indivíduos HIV-negativos. Outras 456.000 mortes ocorreram entre indivíduos HIV-positivos (Gilman et al., 2005; WHO, 2009). A TB é considerada um problema global de saúde pública e os principais fatores que contribuem para isso são: a falta de adesão dos pacientes aos esquemas terapêuticos disponíveis, com duração de seis a nove meses; o aparecimento de cepas de TB multiresistentes (MDR – TB, Multidrug – resistant Tuberculosis), que são definidas pela resistência aos fármacos isoniazida e rifampicina; e a co-infecção com o vírus HIV, visto que a TB é a principal causa de morte entre os pacientes HIV-positivos (Andrade et al., 2008).

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa grave, porém se o tratamento for administrado corretamente, ela é curável em praticamente 100% dos casos. O objetivo do tratamento é eliminar todos os bacilos tuberculosos, anulando rapidamente as fontes de infecção. O tratamento deve ser feito no ambulatório com supervisão no serviço de saúde mais próximo, na residência ou no trabalho do doente. Para assegurar a cura, é necessário, além de uma associação medicamentosa adequada em doses corretas, o uso por tempo suficiente, com supervisão da administração dos medicamentos (Brasil, 2009). Embora a vacina disponível para a doença, a BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), previna o desenvolvimento de TB fatal em crianças e jovens, sua eficácia de proteção contra a doença pulmonar em adultos é questionável. Nenhuma outra vacina eficaz para reduzir a incidência da moléstia em adultos encontra-se, atualmente, disponível. Portanto, a principal estratégia para o controle da disseminação dessa doença é a quimioterapia. Assim sendo, novos agentes anti-TB são urgentemente necessários para diminuir sua incidência global e combater o crescente aumento da resistência bacteriana aos fármacos comumente empregados. Nesse contexto, a elucidação dos mecanismos de resistência do microrganismo aos fármacos disponíveis pode representar avanço significativo no desenvolvimento de novas substâncias capazes de agir contra cepas MDR-TB (Andrade et al., 2008).

HISTÓRICO DA DOENÇA

A TB se constitui em uma doença infecciosa milenar, com relatos de médicos na Grécia e Roma antiga. Atualmente, acredita-se que essa doença já era conhecida também no antigo Egito, já que pesquisadores encontraram lesões de tuberculose em múmias. No entanto, somente em 1882 a bactéria responsável pela doença, o *M. tuberculosis*, foi isolada pelo cientista alemão Robert Koch; em sua homenagem, o bacilo da tuberculose ficou conhecido como BK (Souza & Vasconcelos, 2005; Vieira & Gomes, 2008).

No decorrer do século XIX e até meados do século XX, era uma doença comum entre artistas e intelectuais, sendo relacionada a um estilo de vida boêmio e considerada uma “doença romântica” (Souza & Vasconcelos, 2005).

Com o advento da moderna quimioterapia, sucedeu notável revolução no tratamento da TB. O maior impacto ocorreu nos países desenvolvidos, aonde vários chegaram ao limiar de sua eliminação. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a doença continua representando um sério problema de saúde pública. A TB atinge todas as camadas sociais, mas sempre acometeu mais os segmentos mais pobres, sendo um importante indicador social. Hoje, no contexto mundial, está essencialmente confinada aos países em desenvolvimento, onde ocorrem 95% dos casos e 99% da mortalidade total. Fato marcante é que, tanto nos países ricos como nos países pobres, a TB deixou de ser uma doença das elites para continuar vitimando os segmentos pobres da população. Apesar do sucesso da quimioterapia, 30 a 35 milhões de pessoas morreram de TB no mundo na década de 90, sendo a maioria nos países em desenvolvimento.

DADOS ESTATÍSTICOS

No mundo

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública voltando a ocupar papel de destaque entre as principais doenças infectocontagiosas (Souza & Vasconcelos, 2005). Estima-se que em 2009 ocorreram 9,4 milhões de casos incidentes de TB no mundo, representando um aumento significativo em relação à anos anteriores (Gráfico 1). No Gráfico 2 encontra-se ilustrado os casos de tuberculose em 2009 por regiões. Os cinco países com maior número de casos em 2009 foram a Índia (2,0 milhões), China (1,3 milhões), Nigéria (0,46 milhões), África do Sul (0,46 milhões) e Indonésia (0,43 milhões), (WHO, 2011).

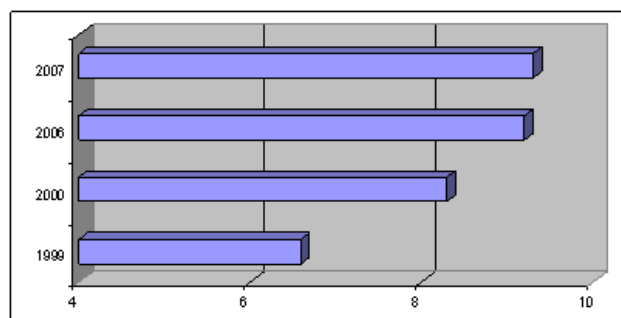


Gráfico 1. Incidência mundial de Tuberculose ao longo dos anos (milhões de casos)

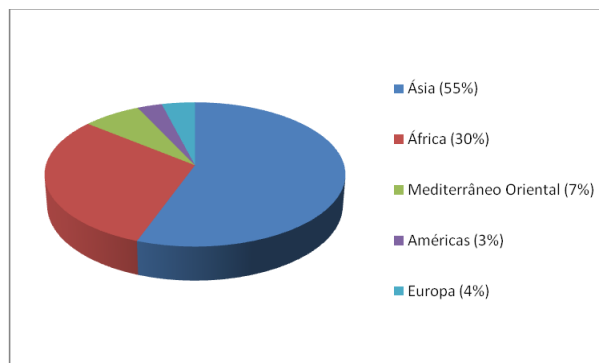


Gráfico 2 : Casos de Tuberculose em 2009, por região

No Brasil

Nosso país ocupa o 16º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, estimando-se uma prevalência de 50 milhões de infectados, mas que não desenvolveram a doença, com contaminação de mais de 1,0 milhão de pessoas a cada ano pelo contato com os doentes. Anualmente surgem no Brasil, aproximadamente, 111 mil novos casos e ocorrem 6,0 mil mortes, sendo o Rio de Janeiro o Estado com o maior número de casos (Gráfico 3). Este total de casos constitui a 9ª causa de internações por doenças infecciosas, o 7º lugar em gastos com internação do Sistema Único de Saúde por doenças infecciosas e a 4ª causa de mortalidade por doenças infecciosas. As estatísticas nacionais e internacionais não deixam dúvida e servem de alerta para o problema (Souza et al., 2005; Vieira & Gomes, 2008; Brasil, 2009).

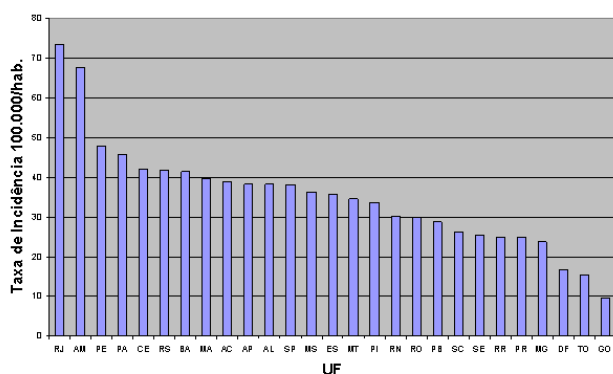


Gráfico 3: Taxa de incidência/100.000 habitantes de tuberculose por UF, 2007.

Pacientes HIV-positivos

A elevação das taxas de co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e BK determina desafios que impedem a redução da incidência de ambas as infecções, os quais têm sido bem documentados ao longo dos últimos anos. O aumento da prevalência global do HIV teve sérias implicações para os programas de controle da TB, particularmente em países com alta prevalência dessa doença. O HIV não só tem contribuído para um crescente número de casos de TB como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes co-infectados (Jamal & Moherdau, 2007).

Dos 9,3 milhões de casos incidentes registrados em 2007, cerca de 1,4 milhões (15%) eram HIV-positivos, dos quais 79% correspondiam à região africana, e 11% da Região do Sudeste Asiático. Em 2007, o número estimado de casos de tuberculose e mortes por tuberculose em pacientes HIV-positivos dobrou em comparação com os publicados pela Organização Mundial de Saúde em anos anteriores (WHO, 2011).

TRANSMISSÃO

A transmissão é direta, de pessoa a pessoa, principalmente através do ar. Ao falar, espirrar ou tossir, o doente de tuberculose pulmonar lança no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo o bacilo. As gotículas mais pesadas caem no solo. As mais leves podem ficar

suspensas no ar por diversas horas. Somente os núcleos secos das gotículas (Núcleo de Wells), com diâmetro de até 5µm e com 1 a 2 bacilos em suspensão, podem atingir os bronquíolos e alvéolos e então iniciar a multiplicação (Brasil, 2011). Os pacientes com a doença pulmonar cavitada são particularmente infectantes, já que seu escarro contém normalmente de 1 a 100 milhões de bacilos por mL, e estes tosse com frequência e a cada crise podem expulsar 3 000 gotículas infecciosas. Entretanto, as mucosas respiratórias intactas são bastante resistentes à invasão. Para que ocorra a infecção, os bacilos precisam chegar aos bronquíolos e alvéolos, onde são capturados pelos macrófagos. Embora os pacientes com tuberculose cavitada expectorem quantidades maciças de bacilos, a chance de gerarem partículas infectantes é relativamente baixa. Com isso, um dos fatores mais importantes para a transmissão do *M. tuberculosis* é a aglomeração em espaços mal ventilados, pois intensifica o contato com o paciente (Iseman, 2005; Raviglioner & O'Brien, 2005). O risco de contrair tuberculose depende essencialmente de fatores externos. Devido à demora em visitar um médico e diagnosticar a doença, estima-se que, a cada caso positivo, 20 pessoas serão infectadas antes que ela tenha sido diagnosticada em localidades com alta prevalência da doença. Outras vias de transmissão do bacilo da tuberculose como a pele ou a placenta são raras e não têm importância epidemiológica (Raviglioner & O'Brien, 2005).

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

A interação entre o *M. tuberculosis* e as células do hospedeiro é extremamente complexa, sendo determinada em parte pela virulência da cepa, mas também pela resistência específica e não específica do hospedeiro. A imunidade mediada por células desempenha um papel importante no desenvolvimento dos sintomas da doença. A TB diferencia-se em dois tipos de infecção: infecção primária e infecção secundária (re-infecção) (Madigan et al., 2003).

A infecção primária inicia quando gotículas contendo bacilos provenientes de doentes infecciosos são inaladas pelo indivíduo sadio. Geralmente menos de 10% dessas gotículas atingem os alvéolos ou bronquíolos e são englobadas inespecificamente pelos macrófagos alveolares e se multiplicam no interior dos mesmos (Raviglioner & O'Brien, 2005). O sistema imunológico de um indivíduo infectado normalmente destrói as micobactérias ou as isola no local da infecção. No entanto, algumas vezes, as bactérias não são destruídas, mas permanecem inativas no interior dos macrófagos durante muitos anos. De fato, cerca de 95% das infecções tuberculosas curam sem serem sintomáticas. Já em indivíduos que apresentam baixa imunidade como, por exemplo, em HIV-positivos, as bactérias não são eficientemente controladas e podem provocar infecção pulmonar aguda, que pode conduzir a uma destruição maciça do tecido pulmonar, disseminação da bactéria para outras partes do corpo e à morte. A lesão tecidual ocorre devido à proliferação da bactéria que mata e lisa os macrófagos infectados. Apesar de os macrófagos alveolares iniciarem o processo de fagocitose, macrófagos circulantes e linfócitos são atraídos para os focos de

infecção devido à liberação de bactérias pelos macrófagos lisados, restos celulares e mediadores químicos do próprio organismo, como, por exemplo, o componente C5a do complemento. Com isso, é gerada no local da infecção primária uma reação de hipersensibilidade retardada que resulta na formação de agregados de macrófagos e linfócitos ativados, assim como células epitelióides e células gigantes (células Langhans). Isso provoca lesões granulomatosas, denominadas tubérculos, características da TB. Esta resposta, mediada por diversos produtos bacterianos, não apenas destrói os macrófagos, mas também provoca necrose sólida no centro do tubérculo. Os bacilos podem permanecer vivos, mas sua proliferação é inibida neste ambiente de necrose, devido à baixa concentração de oxigênio e pH ácido. Neste ponto, algumas lesões podem ser curadas por fibrose e calcificação, enquanto outras continuam a evoluir.

Na maioria dos casos de TB, contudo, a infecção aguda não ocorre e a doença permanece localizada e, habitualmente, sem manifestações. A infecção inicial, porém, hipersensibiliza o indivíduo contra a micobactéria e os seus produtos e altera a resposta do indivíduo para posteriores exposições ao *M. tuberculosis*. Para a maioria dos indivíduos, esta imunidade é protetora e dura a vida toda. No entanto, alguns pacientes desenvolvem a TB secundária devido a uma re-infecção proveniente de fontes exógenas ou por reativação de micobactérias que tenham permanecido protegidas no interior dos macrófagos pulmonares, muitas vezes durante anos. Fatores como envelhecimento, má alimentação, estresse e desordens hormonais podem ser importantes fatores para predispor os indivíduos à re-infecção por redução na efetividade do sistema imunológico permitindo a reativação de infecções latentes.

As infecções pulmonares secundárias muitas vezes progridem para infecções crônicas que tem como resultado a destruição dos tecidos pulmonares, seguido de parcial cicatrização e calcificação nos sítios da infecção, o que frequentemente resulta em uma gradual propagação das lesões por todo pulmão. Os tecidos destruídos podem ser visualizados através de raios-X. Bactérias podem ser isoladas de escarros somente em pacientes com uma extensa destruição tissular (Madigan et al., 2003; Murray et al., 2006; Raviglioner & O'Brien, 2005).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora a TB possa afetar qualquer órgão, a maioria das infecções em pacientes imunocompetentes é restrita aos pulmões. Antes de ser conhecida a infecção pelo HIV, mais de 80% dos casos da doença foram localizados nos pulmões. No entanto, até dois terços dos pacientes infectados com o HIV e doentes com TB podem desenvolver a tuberculose extrapulmonar (Murray et al., 2006; Raviglioner & O'Brien, 2005).

Na maioria dos pacientes infectados, a TB ativa a imunidade celular do hospedeiro e para a replicação das micobactérias. Isso ocorre entre 3 e 6 semanas após a exposição ao organismo. Cerca de 5% dos pacientes expostos ao *M. tuberculosis* evolui para desenvolver a doença ativa durante os próximos 2 anos, e entre 5% e 10% desenvolvem a doença numa fase posterior (Murray

et al., 2006).

A TB pulmonar pode ser primária ou secundária. TB pulmonar primária é a que aparece consecutivamente com a infecção inicial pelo BK. Após a infecção geralmente aparece uma lesão periférica que leva a adenopatias hiliares ou paratraqueais que podem passar despercebidas na radiografia de tórax. Na maioria dos casos, a lesão cicatriza espontaneamente e pode ser descoberta por um pequeno nódulo calcificado (lesão Ghon). Em crianças e pessoas imunodeprimidas, como nos casos de desnutrição ou infecção pelo HIV, a TB pulmonar primária pode agravar rapidamente e produzir manifestações clínicas. A lesão inicial aumenta e pode evoluir de diferentes maneiras. Uma manifestação comum é o derrame pleural, que ocorre devido à penetração, no espaço pleural, de bacilos oriundos de um foco subpleural adjacente. A disseminação hematogênica é um evento freqüente e muitas vezes assintomático que pode ser a manifestação mais grave da infecção primária pelo *M. tuberculosis*. Isso ocorre quando bacilos passam da lesão pulmonar ou linfonodos para a corrente sanguínea e espalham-se por vários órgãos, onde provocam lesões granulomatosas. Embora a cura seja comum, pessoas imunodeprimidas muitas vezes sofrem de tuberculose extrapulmonar disseminada.

A TB pulmonar secundária ocorre devido à reativação endógena da tuberculose latente, e é geralmente localizada nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores, onde a alta concentração de oxigênio promove o crescimento de micobactérias. Também são afetados os segmentos superiores dos lobos inferiores. O grau de doença parenquimatosa varia muito, desde pequenos infiltrados até um processo cavitário extenso. Quando, devido à confluência de várias lesões, afeta maciçamente um segmento ou lobo do pulmão, o resultado é uma pneumonia tuberculosa. Embora tenha sido observado que até 33% dos doentes com tuberculose pulmonar morrem dentro de semanas ou meses após o início, outros passam por um processo de remissão espontânea ou sofrem com uma evolução crônica cada vez mais debilitante. Em ambos os casos, algumas lesões pulmonares se tornam fibrosas e mais tarde podem calcificar. Indivíduos portadores de formas crônicas da tuberculose pulmonar expõem a bactéria para o exterior e podem disseminar a doença. Esses pacientes geralmente apresentam sintomas inespecíficos como mal-estar, perda de peso, tosse, sudorese noturna, febre, dor no tórax, anorexia e adinamia. A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento (Murray et al., 2006; Raviglioner & O'Brien, 2005; Souza & Vasconcelos, 2005).

Fora dos pulmões, os locais onde a TB se localiza, em ordem de freqüência, são: gânglios, pleura, sistema urinário, ossos e articulações, meninges, e peritônio, mas praticamente todos os órgãos e sistemas podem ser afetados. Devido à disseminação hematogênica em indivíduos infectados por HIV, a TB extrapulmonar é freqüente hoje em dia (Raviglioner & O'Brien, 2005).

TRATAMENTO

A quimioterapia anti-tuberculose enfrenta diversos obstáculos tais como a longa duração do tratamento, a falta

de informação e de acompanhamento e os diversos efeitos colaterais tais como náuseas, vômitos, asma, alterações visuais, cegueira entre outros. Como consequência tem-se a não adesão por parte dos pacientes ao tratamento. Além disso, os medicamentos disponíveis não asseguram a eliminação total da bactéria, sendo possível que, apesar da cura clínica o bacilo permaneça em estado latente dentro de macrófagos, provocando o aparecimento de cepas multi-resistentes (Ramos et al., 2008).

A TB nunca é tratada com um único agente antimicrobiano. Os fármacos disponíveis para o tratamento podem ser divididos em duas grandes categorias com base em sua segurança e efetividade: os agentes de primeira escolha e os agentes de segunda escolha (Gilman et al., 2005; Schellack, 2006).

Os agentes de primeira escolha, que associam alto nível de eficácia a um grau aceitável de toxicidade, incluem a isoniazida, a rifampicina, o etambutol e a pirazinamida (Figura 1). Estes fármacos representam custo relativamente baixo que varia de US\$10 a 20 para um período de seis meses de tratamento.

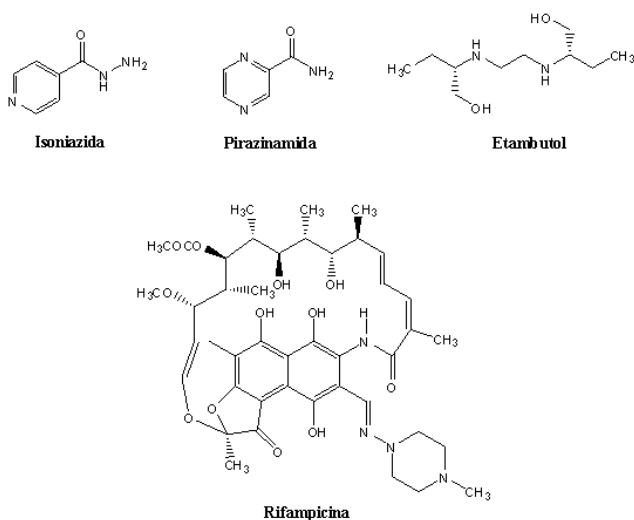


Figura 1. Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose.

Os fármacos de segunda escolha, utilizados em casos de resistência aos medicamentos anteriormente citados, incluem a amicacina, capreomicina, ciprofloxacino, cicloserina, etionamida, canamicina, ofloxacino, ácido p-aminosalicílico e protionamida (Figura 2). No entanto, a utilização desses fármacos apresenta, também, desvantagens como maiores efeitos colaterais, maior duração no tratamento que varia de 18 e 24 meses e um alto custo em relação ao esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol que varia entre US\$ 1500 e 3000 (Kaiser et al., 2007).

São dois os objetivos da terapia anti-tuberculose clássica. O primeiro consiste na eliminação rápida dos bacilos (fase intensiva), no qual o tratamento corrente utiliza uma combinação de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, e etambutol. Todos os quatro fármacos são utilizados na fase inicial do tratamento, que tem duração de dois meses. O segundo objetivo consiste na prevenção das recaídas e é chamada de fase de continuação. Nessa fase, a isoniazida e

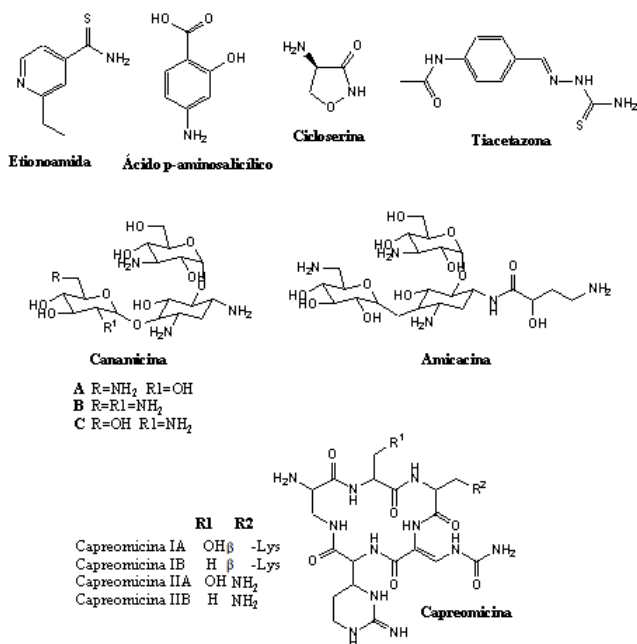


Figura 2. Fármacos de segunda linha utilizados no tratamento da tuberculose

a rifampicina são administradas durante quatro meses. Para prevenir a infecção de indivíduos sadios em contato íntimo com casos ativos da doença, é utilizada quimioterapia preventiva (Florez et al., 1997; Kaiser et al., 2007).

Segundo a OMS, em caso de resistência aos fármacos de primeira escolha, as infecções devem ser tratadas com pelo menos quatro medicamentos de segunda escolha nunca usados anteriormente pelos pacientes. É comum incluir também um derivado fluorquinolônico como o levofloxacino ou o ofloxacino (Figura 3) (Souza et al., 2010).

Fluorquinolonas, uma nova e potente classe de substâncias no combate à TB

As fluorquinolonas representam uma importante classe de antimicrobianos sintéticos que vem sendo alvo de intensos estudos. Essa classe de moléculas tem destacada importância no combate a diferentes tipos de bactérias, sendo os únicos fármacos sintéticos a competir com as β -lactamas em uso clínico. Devido ao seu amplo espectro de atividade, as fluorquinolonas têm sido utilizadas com sucesso no combate à tuberculose e estão sob investigação como fármacos de primeira escolha (Souza et al., 2006).

Após a importante descoberta, em 1978, do norfloxacino, primeira fluorquinolona com atividade antimicrobiana, inúmeros análogos foram sintetizados e avaliados, merecendo destaque ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, sparfloxacino, gatifloxacino e o moxifloxacino (Figura 3). Esses fármacos possuem um amplo espectro de atividade contra microorganismos patogênicos, resistentes aos aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e outros antibióticos tanto em seres humanos quanto em animais. Essa eficácia está diretamente ligada ao seu mecanismo de ação, baseado na inibição da DNA girase bacteriana, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano (Souza & Vasconcelos, 2005).

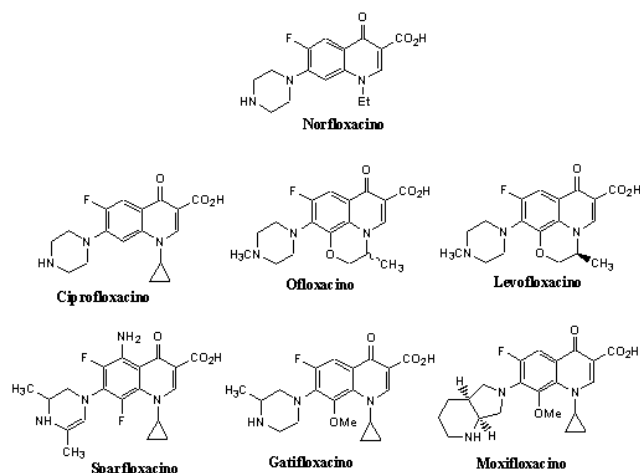


Figura 3. Fluorquinolonas utilizadas no tratamento da tuberculose

PERSPECTIVAS

Com o advento de cepas de *M. tuberculosis* do tipo XDR-TB (Extensively drug-resistant), que são cepas MDR-TB resistentes também a fluorquinolonas e a pelo menos três outros medicamentos de segunda escolha, esforços vem sendo feitos na busca por novos fármacos contra tuberculose com diferentes mecanismos de ação. Nesse contexto, diversas parcerias têm sido feitas entre os setores públicos e privado e, atualmente, existem 7 substâncias que estão em fase avançada de testes clínicos: moxifloxacin, gatifloxacin, SQ-109, PA-824, OPC-67683, TMC207 e LL-3858 (Figura 4). Dentro em breve essas substâncias podem vir a ser novos fármacos no combate a TB resistente.

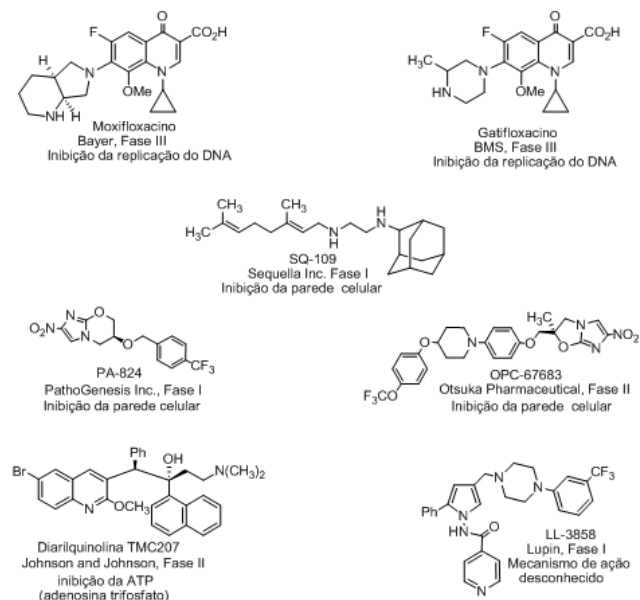


Figura 4. Substâncias em fase de testes clínicos no combate a tuberculose

Além dos produtos sintéticos, a natureza representa também um papel fundamental na descoberta de novos fármacos no combate a essa doença. Por exemplo,

podemos destacar os inibidores da enzima Translocase I, que catalisa a formação do Lipídeo I, intermediário na síntese de peptidoglicanas que é um dos componentes essenciais da parede celular dessa bactéria (Souza et al., 2010).

Produtos naturais da classe das Pacidamicinas, Caprazamicinas e Capuramicinas (Figura 5), isolados a partir de culturas de *Streptomyces sp.*, vem sendo testados por diversos grupos de pesquisa, com bons resultados, como inibidores da Translocase I e, muitos, apresentam, também, boa atividade *in vitro* contra micobactérias de importância clínica (Hirano et al., 2008; Koga et al.; 2004; Boojamra et al., 2003; Souza, 2009).

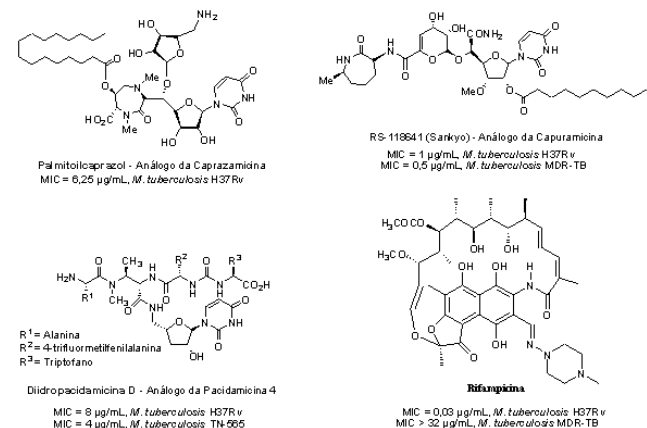


Figura 5: Inibidores da enzima Translocase I e suas atividades frente às diversas cepas de *M. tuberculosis*, em comparação ao fármaco rifampicina.

A cepa de *M. tuberculosis* TN-565 é resistente aos fármacos Isoniazida, Estreptomina, Canamicina, Etambutol, Rifampicina, Ciprofloxacin, Capreomicina e Etionamida e pode ser considerada uma cepa do tipo XDR-TB. O protótipo Dihydropacidamicina D é duas vezes mais potente contra a cepa resistente do que frente a cepa normal. Nesse contexto, esse análogo ganha importância como uma molécula líder para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da TB. Já o protótipo RS-118641, originalmente desenvolvido pela empresa Daiichi-Sankyo, apresentou boa atividade contra cepas do tipo MDR-TB e atualmente está em fase de desenvolvimento de formulação pela empresa Sequella Inc. sob o número SQ641.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, o aparecimento de cepas multirresistentes colocou a tuberculose novamente em destaque entre as doenças infecto-contagiosas. O número de casos incidentes é alarmante, sendo que a China e a Índia são os países com maior número de casos da doença. O tratamento da TB pode durar de 6 meses a 2 anos e a falta de adesão do paciente ao tratamento é a principal causa do aparecimento de resistências, existindo atualmente, cepas resistentes aos fármacos de primeira e segunda escolha. Assim sendo, a busca por novas estratégias, vacinas e fármacos que possuam mecanismos de ação diferentes dos utilizados na terapia atual são

extrema importância para o tratamento de pessoas infectadas com cepas MDR e XDR-TB.

REFERÊNCIAS

- Andrade CH, Pasqualoto KFM, Zaim, MH, Ferreira EI. Abordagem racional no planejamento de novos tuberculostáticos: inibidores da InhA, enoil-ACP redutase do *M. tuberculosis*. Rev. Bras. Ciênc. Farm. 44(2): 167-179, 2008.
- Boojamra CG, Lemoine RC, Blais J, Vernier NG, Stein KA, Magon A, Chamberland S, Hecker SJ, Lee VJ. Synthetic dihydropacidamycin antibiotics: A modified spectrum of activity for the pacidamycin class. Bioorg. Med. Chem. Lett. 13(19): 3305-3309, 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília, DF, 2009. 816 p.
- Brasil. Portal da Saúde. Ministério da Saúde. Tuberculose. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527. Acesso em: agosto de 2011.
- Florez J, Mediavilla A, García-lobo JM. Farmacología de las infecciones por micobacterias. In: Florez J. Farmacología Humana 3. ed. Barcelona: Masson, 1997, p. 1159-1168.
- Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2005. 1054 p.
- Hirano S, Ichikawa S, Matsuda A. Structure-activity relationship of truncated analogs of caprazamycins as potential anti-tuberculosis agents. Bioorg. Med. Chem. 16(9): 5123-5133, 2008.
- Iseman MD, Tuberculose. In: Goldman L & Ausiello D. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 22. ed. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier, 2005, p. 2211-2220.
- Jamal LF, Moherdau, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. Rev. Saúde Pública 41(1): 104-110, 2007.
- Kaiser CR, Cunico W, Pinheiro AC, Oliveira AG, Peralta MA, Souza, MVN de. Oxazolidinonas: uma nova classe de compostos no combate à tuberculose. Rev. Bras. Farm. 88(2): 83-88, 2007.
- Koga T, Fukuoka T, Doi N, Harasaki T, Inoue H, Hotoda H, Kakuta M, Muramatsu Y, Yamamura N, Hoshi M, Hirota T. Activity of capuramycin analogues against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in vitro and in vivo. J. Antimicrob. Chemother. 54(4): 755-760, 2004.
- Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Brock Biología de los Microorganismos. 10. ed. Madri: Pearson Educacion, 2003. 1096 p.
- Murray PR, Pfaller MA, Rosenthal KS. Microbiology Medical. 5. ed. Madri: Elsevier, 2006. 979 p.
- Ramos DF, Leitão GG, Costa FN, Abreu L, Villarreal JV, Leitão SG, Fernández SLS, Silva PEA. Investigation of the antimycobacterial activity of 36 plant extracts from the Brazilian Atlantic Forest. Rev. Bras. Ciênc. Farm. 44(4): 669-674, 2008.
- Raviglioner MC & O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16. ed. New York: McGraw-Hill, 2005, 953-966.
- Schellack G. Farmacologia: uma abordagem didática. São Paulo: Fundamento, 2006. 176 p.
- Souza MVN de. Promising candidates in clinical trials against multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) based on natural products. Fitoterapia. 80: 453-460, 2009.
- Souza MVN de, Facchinetti V, Cardinot D, Gomes CRB. Produtos naturais com atividade inibitória da Translocase I, uma promissora classe de compostos contra tuberculose. Bol. Latinoam. Car. Plant. Méd. Arom. 9(1): 1-12, 2010.
- Souza MVN de & Vasconcelos TRA. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. Quím. Nova 28(4): 678-682, 2005.
- Souza MVN de, Vasconcelos TRA, Almeida MV de, Cardoso SH. Fluoroquinolones: An important class of antibiotics against tuberculosis. Curr. Med. Chem. 13: 455-463, 2006.
- Souza WV, Albuquerque MFM, Barcellos CC, Ximenes RAA, Carvalho MS. Tuberculose no Brasil: construção de um sistema de vigilância de base territorial. Rev. Saúde Pública 39(1): 82-89, 2005.
- Vieira DEO & Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. J. Bras. Pneumol. 34(12): 1049-1055, 2008.
- WHO. World Health Organization. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html. Acesso em agosto de 2011.