



Novas Formas Farmacêuticas como Alternativa para O Tratamento da Tuberculose Visando a Diminuição de Casos de Multi-Droga Resistência

Aline C. CAVALCANTI ^{1*}, Miracy M. ALBUQUERQUE ¹, Flávia P.M. de MEDEIROS ²,
Zênia M.M. LAVRA ² & Aíla K.M. SANTANA ²

¹ Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos,
Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco,
Av. Prof. Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521 Recife – PE, Brasil.

² Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco,
Largo de Dois Irmãos, 1117, 52171-010 Recife – PE, Brasil

RESUMO. A tuberculose é uma doença negligenciada causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. São estimados dois milhões de óbitos e oito milhões de novos casos por ano, sendo 490.000 casos multi-droga resistentes. Fármacos anti-TB na forma de dose fixa combinada apresentam problemas relacionados à biodisponibilidade da rifampicina, que se relaciona com os casos de resistência. O investimento em tecnologia a fim de obter novas formas farmacêuticas tem se mostrado alternativa promissora para diminuir os casos de resistência e contribuir com a prevenção, controle e cura.

SUMMARY. “New Pharmaceutical Forms as Alternative for the Treatment of Tuberculosis to Reduce Cases of Multi-Drug Resistance”. Tuberculosis is a neglected disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Two million deaths and eight million new cases per year are estimated, with 490,000 cases multi-drug resistant. Anti-TB drugs as fixed-dose combination have problems inherent to the bioavailability of rifampicin, which is related to the cases of resistance. The investment in technology to achieve new pharmaceutical forms has shown promising alternative to reduce the cases of resistance and contribute to the prevention, control and cure.

INTRODUÇÃO

Historicamente, a tuberculose faz parte do grupo de doenças negligenciadas, nas quais as companhias farmacêuticas têm relutado em investir devido à percepção de baixo potencial comercial, fato que explica a lacuna de 30 anos sem a introdução de nenhuma nova droga para seu tratamento ¹.

O *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo álcool-ácido resistente ², é o causador da tuberculose, cujos sintomas típicos são fraqueza, febre, perda de peso, insuficiência respiratória, suor noturno, dor no peito e tosse ³.

Aproximadamente um terço da população global, cerca de dois bilhões de pessoas, está infectada pelo *M. tuberculosis* ^{4,5}, sendo a tuberculose uma das doenças infecciosas que mais mortes têm causado em todo o mundo, havendo, anualmente, mais de dois milhões de óbitos e oito milhões de novos casos ^{3,6}. Essa doença apresenta um sério impacto no Brasil, sexto país

no mundo em incidência de tuberculose, estimando-se anualmente 129.000 novos casos ⁶.

PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO ATUAL DA TUBERCULOSE

A isoniazida, ou hidrazina do ácido nicotínico (Fig. 1), foi sintetizada em 1912 a partir do etil-isonicotinato e hidrazina e seus efeitos no tratamento da tuberculose foram comprovados em 1945 ⁶, sendo o mais antigo fármaco sintético efetivo contra a doença ^{6,8}.

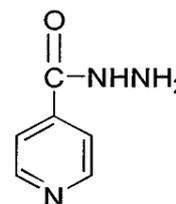


Figura 1. Estrutura Molecular da Isoniazida.

PALAVRAS-CHAVE: Multi-droga resistência, Novas formas farmacêuticas, Prevenção e controle, Tuberculose.
KEY WORDS: Multi-drug resistance, New pharmaceutical forms, Prevention and control, Tuberculosis.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail: aalinecc@yahoo.com.br

Sugere-se que seu mecanismo de ação decorra da inibição de biossíntese de ácidos micólicos que compõem a parede celular, tornando a bactéria susceptível aos fatores do meio ⁶⁻⁸.

A rifampicina (Fig. 2) é um composto semi-sintético produzido a partir da rifampicina B, que é obtida comercialmente pela fermentação a partir do *Streptomyces mediterranei* (ATCC 13685) ^{8,9}.

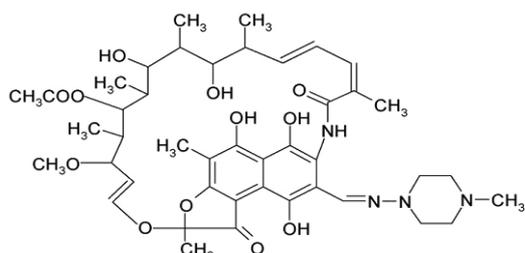


Figura 2. Estrutura Molecular da Rifampicina.

O mecanismo de ação deve-se à ligação à subunidade β da RNA-polimerase, codificada pelo gene *rpoB*, inibindo a transcrição genética ⁶⁻⁸.

Há ainda os fármacos de segunda linha: minoglicosídeos (amicacina, canamicina), polipeptídeos (capreomicina), fluoroquinolonas (moxifloxacina, levofloxacina, gatifloxacina), tioamidas (etionamida, protionamida), cicloserina e ácido aminosalicílico ¹⁰.

O tratamento de segunda linha, com custo mais elevado, por períodos mais longos e com maior toxicidade ¹¹, decorre da multi-droga resistência, explicada pela resistência aos dois mais efetivos fármacos desse tratamento: isoniazida e rifampicina. Há ainda casos de extrema droga-resistência (XDR-TB), que resultam de tratamentos não efetivos com drogas de primeira e segunda linha ¹, requerendo tratamentos individualizados onde se utilizam agentes aos quais o microorganismo isolado da infecção revela-se suscetível, atingindo-se regime com mínimo de quatro a cinco efetivas medicações ¹⁰.

RESISTÊNCIA A FÁRMACOS ANTI-TUBERCULOSE

A tuberculose tem retornado na forma multi-droga resistente, já alcançando proporções epidêmicas ⁷. A presença de linhagens multi-droga resistentes reflete a deficiência no controle da tuberculose, o que dificulta o tratamento e prevenção ^{6,12}.

Atualmente, a estimativa é de 490.000 novos casos multi-droga resistente no mundo ³. Em 2004, a OMS estimou que dentre os pacientes

virgens de tratamento, a prevalência de resistência foi entre 5 e 30%, representando 2,7% de todos os novos casos, sendo 181.000 destes em pacientes previamente tratados, verificando-se a ocorrência de recidivas ¹³.

Estudos traçaram o perfil de sensibilidade de alguns fármacos utilizados no tratamento da tuberculose: os 182 doentes (100 %) apresentaram resistência à rifampicina e isoniazida, enquanto 151 (83%) mostraram-se resistentes à estreptomicina e 86 (47%) ao etambutol ¹⁴. Dificilmente a resistência à rifampicina ocorre de forma isolada, constituindo-se um marcador para os casos multi-droga resistentes ⁶.

É urgente a detecção da resistência na fase inicial, possível através de melhor uso da tecnologia existente para teste de sensibilidade a drogas ou através da adoção de testes rápidos para detecção de resistência ¹³.

FORMULAÇÕES EM DOSE FIXA COMBINADA (DFC) COMO FATOR IMPORTANTE PARA A TUBERCULOSE MULTI-DROGA RESISTENTE

Dose fixa combinada (DFC) é a associação de duas ou mais drogas de primeira linha numa só formulação, sob fixas proporções, e assume importância como estratégia potencial para o tratamento da tuberculose devido ao menor custo do tratamento, menor risco de erros de medicação, simplificação e efetiva implementação do tratamento sob observação direta (DOT) ¹⁵⁻¹⁷.

Esforços têm sido feitos para promover DFC na terapia, porém, ao longo dos anos, foram detectados problemas na sua qualidade, como a falha na biodisponibilidade de rifampicina, instabilidade das formulações ³⁶, desenvolvimento de resistência e efeitos tóxico-alérgicos ¹⁷.

Alguns estudos consideram como principal problema na terapia com DFC da tuberculose a pobre biodisponibilidade oral da rifampicina ¹⁸⁻²⁰. Essa perda na biodisponibilidade é atribuída à reação de degradação da rifampicina com a isoniazida em condições de estômago vazio, verificando-se grande perda de rifampicina antes da sua absorção ^{4,21,22}.

Poucos estudos descrevem a evidência de absorção satisfatória de rifampicina a partir de DFC comercializadas. Há também estudos que relatam o uso de DFC de rifampicina e isoniazida com sucesso no mundo por muitos anos e, geralmente, a biodisponibilidade de ambas as drogas têm sido excelentes ¹⁵.

A generalização do problema de biodisponibilidade é difícil, pois estudos compararam a biodisponibilidade de várias DFC contendo iso-

isoniazida e rifampicina com a de formulações isoladas de rifampicina, e também foi verificado que algumas DFC não apresentaram diminuição de biodisponibilidade, enquanto algumas formulações isoladas de rifampicina apresentaram ²³. Mesmo assim, muitos estudos demonstram mais problemas de biodisponibilidade de rifampicina em DFC do que em formulações isoladas ²⁴.

Estudos de biodisponibilidade avaliaram protocolos envolvendo a administração de cápsulas de isoniazida + rifampicina (300 + 450 mg) e cápsulas de rifampicina (450 mg) e os resultados indicaram uma redução de 18% na biodisponibilidade de rifampicina a partir de DFC em relação à rifampicina administrada na forma isolada ²⁴. Outros estudos de biodisponibilidade através de monitoração de níveis sanguíneos após única dose de rifampicina indicam variações de 2 a 20 µg/mL ²⁶.

A OMS e a União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD) recomendam o uso de DFC nas formulações tuberculostáticas, desde que a biodisponibilidade da rifampicina seja comprovada ^{5,15,27}, sendo estabelecido um protocolo para testes de bioequivalência de rifampicina em DFC ^{25,28}.

É de fundamental importância melhorar a biodisponibilidade de rifampicina em DFC, contribuindo com a diminuição de casos de multi-droga resistência ²⁹.

NOVAS FORMAS FARMACÊUTICAS

A definição do mecanismo de reação de degradação da rifampicina na presença de isoniazida ajuda na sugestão de resoluções dos problemas de biodisponibilidade com DFC ²⁰. Uma opção seria a segregação da liberação dos fármacos em diferentes partes do trato gastrointestinal (TGI) ^{18,21}.

Estudos de solubilidade da rifampicina e da isoniazida concluíram que tais fármacos se caracterizam por diferentes locais de absorção no trato gastrointestinal e, sabendo o pH fisiológico humano do trato gastrointestinal em jejum (estômago: 1,5–2,0; duodeno: 4,9–6,4; jejuno: 4,4–6,4; íleo: 6,5–7,4), infere-se que a rifampicina é melhor absorvida no estômago e a isoniazida, no intestino ^{7,18}.

Várias propostas para o desenvolvimento de novas formulações visam reduzir a degradação da rifampicina: microencapsulação gastrorresistente; modificação do pH estomacal com administração de anti-ácidos; comprimidos com revestimento entérico; especificação de polimorfos

e tamanho de partículas; processo de fabricação sem mudanças no estado cristalino; e sistemas de liberação controlados de drogas ^{17,29}.

Novas formas farmacêuticas com liberação controlada buscam otimizar o tratamento e contribuir com a adesão do paciente ⁷: micropartículas de hidrogel alginato, desenvolvidas para liberação oral de tuberculostáticos contendo isoniazida, rifampicina e pirazinamida, sozinhas ou em DFC ³⁰; isoniazida e rifampicina em forma coloidal para liberação oral ³¹; sistemas de liberação controlada na forma de cápsulas de isoniazida e rifampicina em DFC ³¹; na forma de aerossóis ⁷.

Foram desenvolvidos comprimidos de 150 mg de rifampicina através de granulação seca; e cápsulas duras de isoniazida 150 número 4 com revestimento entérico. A nova forma farmacêutica engloba dois desses comprimidos de rifampicina somados a uma cápsula de isoniazida, acondicionados numa cápsula dura tamanho 00 ¹⁹.

Um estudo descreveu o desenvolvimento de uma DFC de liberação controlada de isoniazida e rifampicina (300 + 450 mg). Foi utilizado sistema matricial com obtenção da forma farmacêutica inicialmente via granulação úmida, posteriormente alterada para compressão direta, devido à sensibilidade dos fármacos à umidade ¹⁷.

A inadequada biodisponibilidade de rifampicina pode resultar em sub-doses, que contribuem para resistência bacteriana ^{5,7}. Como indicações mais promissoras, estudos sugerem novas formas farmacêuticas em DFC de modo a minimizar a degradação da rifampicina em meio ácido, bem como modular sua liberação, sendo a isoniazida liberada no intestino ¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo uma doença negligenciada, a tuberculose não é alvo de grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento farmacêutico ³³, sendo o custo estimado para a descoberta e o desenvolvimento de uma nova droga para tuberculose entre 115 e 240 milhões de dólares ¹¹.

Há planejamento de novos agentes anti-tuberculose com base na elucidação do mecanismo de resistência ³⁴ e também são estudadas modificações nas moléculas da isoniazida e da pirazinamida, dentre as quais destaca-se a obtenção de moléculas como: núcleo quinolínico/fluorquinolonas; aminoácidos obtidos a partir do D-manitol; e oxazolidinonas (análogos da linezolida) ³⁵.

Apesar de indicadores positivos, a endemia

segue como grande problema da saúde pública pela sua capacidade de atingir com maior intensidade as populações marginalizadas ³⁶.

Conhecendo a relação entre os problemas de biodisponibilidade da rifampicina e os casos de multi-droga resistência de tuberculose, uma vertente capaz de contribuir com maior sucesso de cura e menos casos de resistência bacteriana seria o investimento em desenvolvimento tecnológico a fim de obter novas formas farmacêuticas, baseando-se na caracterização dos ativos.

Com formas farmacêuticas cujos locais de absorção da isoniazida e da rifampicina fossem favorecidos, poder-se-ia isentar a apresentação do efeito de degradação da isoniazida na rifampicina, além de possibilitar um melhor ajuste na dose administrada, garantindo a biodisponibilidade e corroborando com a adesão do paciente ao tratamento, além de proporcionar diminuição de incidência de casos multi-resistentes decorrentes da administração de sub-doses.

REFERÊNCIAS

- Harper, C. (2007) *Nat. Med.* **13**: 309-12.
- Tortora, G.J., B.R. Funke & C.L. Case (2005) *Microbiologia*. 8ª ed. São Paulo. Artmed. 683.
- Keshavjee, S., I.Y. Gelmanova, P.E. Farmer, S.P. Mishustin, A.K. Strelis, Y.G. Andreev, A.D. Pasechnikov, S. Atwood, J.S. Mukhrjee, M.L. Rich, J.J. Furin, E.A. Nardell, J.Y. Kim & S.S. Shin (2008) *Lancet* **372**: 1403-9.
- Allanson, S.L., M.M. Cotton, J.N.A. Tettey & A.C. Boyter (2007) *J. Pharmaceut. Biomed.* **44**: 963-9.
- Agrawal, S., K.J. Kaur, I. Singh, S.R. Bhade, C.L. Kaul & R. Panchagnula (2002) *Int. J. Pharm.* **233**:169-77.
- Rossetti, M.L.R., A.R. de M. Valim, M.S.N. Silva & V.S. Rodrigues (2002) *Rev. Saúde Públ.* **36**: 525-32.
- du Toit, L.C., V. Pillay & M.P. Danckwerts (2006) *Respir. Res.* **7**: 118.
- Perez, J.H., M.E. Jurado, E.G. Quetglas & J.R.A. Perea (1998) *Medicine* **7**: 3931-42.
- De Souza, M.V N. (2003) *Rev. Bras. Farm.* **86**: 92-4.
- Jassal, M. & W.R. Bishai(2009) *Lancet Infect. Dis.* **9**: 19-30.
- Gardner, C.A., T. Acharya, & A. Pablos-Mendez (2005) *Clin. Chest. Med.* **26**: 341-7.
- Zager, E.M. & R. Mc Nerney (2008) *BMC Infect. Dis.* **8**:10.
- Lew, W., M., Pai, O. Oxlade, D. Martin & D. Menzies (2008) *Ann. Intern. Med.* **149**: 123-34.
- De Melo, F.A.F., Afiune, J.B., Neto, J.I., De Almeida, E.A., Spada, D.T.A., Antelmo, A.N.L. & Cruz, M. L. (2003) *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **36**(1): 27-34.
- Ellard, G. A. & Fourie, P. B. (1999) *Int J Tuberc Lung D.* **3**(11): 301-308.
- Zwolska, Z., H. Niemirowka-Mikulska, E. Kaugustynowicz-Kopec, R. Walkiewicz, H. Stambrowska, A. Safianowska & H. Grubek-Jaworska (1998) *Int. J. Tuberc. Lung D.* **2**: 824-30.
- Hiremath, P.S. & R.N. Saha (2008) *Int. J. Pharm.* **36**(2): 118-25.
- Mariappan, T.T. & S. Singh (2003) *Int. J. Tuberc. Lung D.* **7**: 797-803.
- Ghoel, M.C. & K.G. Sarvaiya (2007) *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **8**: E1-7.
- Ashokraj, Y., S. Agrawal & R. Panchagnula (2008) *Indian J. Pharmaceut. Sci.* **1**: 1-4.
- Singh, S., H. Bhutani & T.T. Mariappan (2006) *Indian. J. Tuberc.* **53**: 201-5.
- IUATLD/WHO. (1994) *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **75**: 180-1.
- Panchagnula, R. & S. Agrawal (2004) *Int. J. Pharm.* **271**: 1-4.
- Singh, S. & B. Mohan (2003) *Int. J. Tuberc. Lung D.* **7**: 298-303.
- Shishoo, C.J., S.A. Shah, I.S. Rathos, S.S. Savale & M.J. Vora (2001) *Int. J. Pharm.* **228**: 53-67.
- Agrawal, S., I. Singh, K.J. Kaur, S. Bhade, C.L. Kaul & R. Panchagnula (2004) *Pharmacol. Res.* **50**: 317-27.
- Agrawal, S.,Y. Ashkkaj, P.V. Bharatam, O. Pilla & R. Panchagnula (2004) *Eur. J. Pharm. Sci.* **22**: 127-44.
- Singh, S., T.T. Mariappan, R. Sankar, N. Sarada & B. Singh (2001) *Int. J. Pharm.* **228**: 5-17.
- Sosa, M., M.E. Szeliga, A. Fernandez & C. Bregni (2005) *Ars Pharm.* **4**: 353-64.
- Ain, Q., S. Sharma, G.K. Kuhuller & S.K. Garg (2003) *J. Antimicrob. Chemoth.* **51**: 931-8.
- Kustrin, S. A., B.D. Glass, M.H. Wisch & R.G. Alany (2003) *Pharm. Res.* **20**: 1760-5.
- Prabhakaran, D., P. Singh, K.S. Jaganathan & S.P. Vyas (2003) *J. Control. Release* **95**: 239-48.
- Bastos, V D. (2006) *Revista do BNDES* **13**: 269-96.
- Andrade, C.H., K.F.M. Pasqualoto, M.H. Zaim & E.I. Ferreira(2008) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **44**: 168-79.
- De Souza, M.V.N. (2009) *Rev. Virtual Quim.* **1**: 1-8.
- Santos, J. (2007) *Rev. Saúde Púb.* **41**: 89-94.