

O IMPACTO GLOBAL DA TUBERCULOSE E SEU TRATAMENTO COM O COMPLEXO ISONIAZIDA -RIFAMPICINA

Antonio Marcelino de Freitas Neto¹; Simone Ferreira Holanda¹; Francisco de Assis Paulino Sousa¹; Lilian Cortez Sombra Vandesmet²

¹Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá;

²Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá;

E-mail: lilianvandesmet@gmail.com

RESUMO

A descoberta e o uso dos antibióticos rifampicina e isoniazida em forma de um complexo para combater o organismo causador da Tuberculose denominado *Mycobacterium tuberculosis* é um dos marcos seminais históricos do avanço da ciência médica. O presente trabalho busca explorar os mecanismos farmacológicos de um complexo que hoje trata uma das doenças de mais alto perfil contagioso e letal. A Tuberculose é tida como umas das doenças infecciosas mais antigas e mais mortais de todos os tempos, evidências de sua existências podem ser encontradas em relíquias que datam de 15.000 a 20.000 anos atrás, e até hoje sua presença é disseminada globalmente com cerca de um terço de toda a população mundial possuindo ela em sua forma latente, dessa parcela 9 milhões de casos de Tuberculose ativa emergem anualmente resultando de 2 à 3 milhões de mortes anuais, a descoberta de tais fármacos permitiram uma doença que outrora era considerada mortal ser facilmente tratada e curada. O complexo formado por esses dois fármacos conferem a prevenção da geração de resistência bacteriana a droga e o aumento de suas respectivas eficácias.

Palavras-chave: Antibióticos. Isoniazida. Rifampicina. Tratamento. Tuberculose.

INTRODUÇÃO

A descoberta de novos princípios ativos para o combate de uma doença milenar exemplificam a capacidade de evolução farmacológica, a tuberculose não possuía nenhum tipo de tratamento significativo, o índice de sobrevivência após a contração era minúsculo especialmente em infantes e idosos, a descoberta da penicilina abriu caminho para a descoberta de antibióticos cada vez mais complexos com princípios cada vez mais eficazes a diferentes tipos de doenças. Apesar do tratamento farmacêutico ter avançado bastante a situação das praticas públicas contra a tuberculose ainda são consideradas carentes, os números no Brasil mostram que desde 2000 foram notificados 82.196 casos novos, sendo 38.690 casos no sudeste, 23.196 casos no nordeste, 9.281 no sul, 5.901 no norte e 3.522 no Centro Oeste (HIJAR ; PROCOPIO ; OLIVEIRA; 2001).

Globalmente os dados da Tuberculose são igualmente preocupantes, a maioria dos novos casos ocorrem em nações populosas como a China e a Índia porém os maiores índices da doença são achados em países africanos subsaarianos, assim como na Indonésia e nos arquipélagos filipinos, nesses países predominam a carência da saúde publica e fornecimento dos antibióticos necessários para o combate a doença, como o tratamento da tuberculose é extensivo e com o uso de múltiplos fármacos a disponibilidade dos mesmos é baixíssima para população de países menos desenvolvidos, por isso a doença possui uma taxa de mortalidade acima da característica nesses casos (ISEMAN; CHAN; 2002).

A Tuberculose apresenta alto grau de transmissibilidade pois o contágio ocorre primariamente pelo o ar sendo disseminada pela a fala, espirro ou saliva e pelo o fato do *Mycobacterium tuberculosis* ser capaz de atingir qualquer parte do corpo humano apesar do mesmo somente se reproduzir em órgãos extremamente oxigenados(Jorge, A.O.C; 2008), o risco individual da contração da Tuberculose depende de variáveis como a quantidade de exposição à bactéria, o potencial virulento do bacilo (GONÇALVES; 2001).

O primeiro fármaco importante para o combate a tuberculose é chamado de isoniazida pois ela utiliza um agente que agirá tanto na prevenção quanto no combate à doença. Um complexo dos antibióticos rifampicina e isoniazida é administrado ao paciente que possui filamentos do bacilo resistente a isoniazida que é considerado o tipo mais comum, sabe-se que o tratamento por muitas vezes falha devido a uma também adquirida resistência a rifampicina que normalmente é utilizada para o tratamento de diversos tipos de infecções bacterianas (VERMA; SINGH; 2010).

Mostra Científica em Biomedicina, Volume 1, Número 01, Jun. 2016

METODOLOGIA

O presente artigo foi construído utilizando artifícios de pesquisa como: Google Acadêmico e Scielo utilizando-se de artigos encontrados de 1999 até 2016 como referência para o entendimento da tuberculose assim como os fármacos utilizados para o seu combate em destaque a isoniazida e a rifampicina, números oficiais da Organização Mundial de Saúde(OMS) foram usados para melhor representar a questão proposta e melhor se entender caráter mundial da tuberculose dados adicionais foram obtidos por meio de pesquisas bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A descoberta dos fármacos mais eficazes no combate a tuberculose estão diretamente ligados com a descoberta da penicilina e apesar da mesma se mostrar extremamente flexível no combate de doenças relacionadas a bactérias ela surpreendentemente não apresentava nenhum tipo de ação negativa significativa contra a tuberculose, somente em 1944 foi descoberta a estreptomicina (SM), um antibiótico produzido pela a bactéria *Streptomyces griseus* que desempenhava um significativo efeito nas células de *Mycobacterium tuberculosis*. Após a descoberta da estreptomicina (SM) novos antibióticos começaram a ser utilizados com sucesso entre eles se citam a isoniazida (INH) descoberta em 1952 e a rifampicina (Rpm) logo se tornou evidente que ambos esses antibióticos quando administrados de forma simultânea e em dosagem correta causariam um enorme efeito e cura em pacientes que apresentam tuberculose(SOUZA; VASCONCELOS; 2005)

A isoniazida é a mais importante das drogas administradas por ela tanto participar no processo de combate como no de prevenção à doença, ela é um pró-fármaco e por isso deve ser ativada no organismo por uma enzima peroxidase catalase presente na *M. tuberculosis* chamada de *KatG* (SUAREZ;RANGUELOVA;2009).O *KatG* junta o ácido isonicotínico com uma coenzima chamada de NADH formando o complexo ácido isonicotínico-NADH.A isoniazida é um bactericida com micobactérias de divisão rápida, porém é bacteriostático em casos de lenta divisão das mesmas, sua função será a inibição do citocromo p450 por tanto agindo como fonte de radicais livres (PEREIRA;TRESOLDI;2000).

O tratamento baseado em isoniazida e rifampicina por muitas vezes é permutado com outras duas drogas chamadas de pirazinamida e etambutol, essa permuta é utilizada principalmente para o tratamento de filamentos não resistentes da *M. tuberculosis*. *O período de administração das drogas é dividido em duas etapas, durante os primeiros dois meses as quatro drogas são administradas em dias alternados e em seguida nos próximos 6 meses somente a isoniazida e a rifampicina são administradas*(MENZIES; JAHDALI;2011), esse regime de drogas diz-se curar cerca de 95% de todos os pacientes afligidos com a doença de acordo com o Serviço Médico de Hong Kong e o Conselho de Pesquisa Médica Britânico, o tratamento possui alto nível de efetividade pois a isoniazida mata os a população bacteriana que cresce ativamente ,a rifampicina para a expansão metabólica e a pirazinamida deixam as bactérias num estado metabólico baixo tornando-as suscetíveis para a destruição, o grande desafio atual se dá o fato de que nenhuma fármaco atua no bacilo dormente da tuberculose (AROKA; GUPTA;2002).

A rifampicina e a isoniazida interagem no meio ácido, a rifampicina degrada-se para formar a estrutura 3(formil isonicotil)rifampicina que irá interagir de forma direta com a isoniazida para formar a rifampicina hidrazona. Essa interação resulta em perda de 20 à 30% das biodisponibilidade da rifampicina (SHISHOO; SHAH ;1999), essa é uma das muitas falhas do uso desse complexo, pode-se também citar o aumento da toxicidade do fígado e náusea como efeitos adversos ,porém o fator mais importante é a possível geração de resistência bacteriana como um dos maiores desafios para o tratamento da tuberculose (MUNRO; LEWIN;2007).

CONCLUSÃO

A descoberta de drogas que completamente curam e tratam uma das doenças historicamente mais mortais, exemplifica perfeitamente a importância na evolução farmacológica e ilustra o de maneira histórica os benefícios à humanidade provenientes do estudo Biológico, apesar do tratamento atual da tuberculose não possuir eficácia total, ainda é nítida a diferença de casualidades atuais com a do século passado, hoje com uma simples combinação de fármacos estamos próximos de erradicar uma doença que antigamente dizimada nações inteiras.

Futuros Fármacos já estão em desenvolvimento e muito provavelmente nos próximos anos as drogas de hoje serão obsoletas, muitas dessas novas drogas procuram remediar os problemas presentes nas atuais, como por exemplo aumentar a biodisponibilidade do complexo e diminuir a toxicidade para evitar que mais pacientes sofram algum tipo de efeito colateral. Drogas pulmonares estão em grande importância por causa dos seus altos benefícios, como por exemplo alta superfície de adesão, alta permeabilidade e bom fluxo de sanguíneo. Drogas que atingem os alvéolos sempre mostram grande potencial no mundo farmacêutico, e esse potencial só vêm aumentando ao longo dos anos, assim como a Tuberculose poderemos ver outras grandes doenças consideradas incuráveis rapidamente serem tratadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao corpo docente da instituição Faculdade Católica Rainha do Sertão e sua administração pelo o seu ótimo trabalho que nós provêm a oportunidade de almejar um novo alto em nossa jornada acadêmica e pessoal durante nossa formação superior, e a nossas famílias por serem nossa fonte de equilíbrio, felicidade e confiança

REFERÊNCIAS

ARORA VK, GUPTA R. DOTS strategy in India – The challenges. *Pulm Med.* 2002;8:19–27
ASS JB, Jr, FARER LS, HOPEWELL PC, O'BRIEN R, JACOBS RF, RUBEN F, et al.
Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1359–1374.

BAYER R, WILKINSON D. Directly observed therapy for tuberculosis: History of an idea. *Lancet.* 1995;345:1545–8

CHAN E.D, ISEMAN M.D. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ.* 2002;325:1282–6.

GINSEBERG AM, SPIGELMAN M. Challenges in tuberculosis drug research and development. *Nat Med.* 2007;13:290–4

GONÇALVES ,M.L.C, Transmissão nosocomial da tuberculose: diminuindo o risco, *Bol. Pneumol. Sanit.* v.9 n.2 Rio de Janeiro dez. 2001.

GOULD, R. J.; Jacobs, W. A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 2890

Mostra Científica em Biomedicina, Volume 1, Número 01, Jun. 2016

HARRIES AD, MAHER D, NUNN P. Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries. *Bull World Health Organ.* 1997;75:477–89.

HIJAR M.A, PROCOPIO M.J; Oliveira R, Teixeira G.M, A TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO *Boletim de Pneumologia Sanitária* - Vol. 9, Nº 2 - jul/dez – 200.

JORGE, A.O.C. Princípios de biossegurança em odontologia *Rev. biociênc., Taubaté*, v.8, n.1, p.7-17, jan.-jun.2002.

KAUFMANN, S. H. E.; *Tuberculosis* 2003, 83, 86

MENZIES,D; JAHDALI,H.A; OTAIBI,B.A, Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection, *Indian J Med Res.* 2011 Mar; 133(3): 257–266.

MUNRO SA.et al.Patient adherence to tuberculosis treatment: A systematic review of qualitative research. *PLoS Med.* 2007;4:e238.

NARDEL EA. Beyond four drugs: public health policy and the treatment of the individual patient with tuberculosis [editorial] *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:2–5.

PEREIRA,R.M; TRESOLDI,A.T; HESSEL,G.insuficiência hepática pelo uso de isoniazida, *Arq Gastroenterol* V. 37 - no. 1 - jan./mar. 2000.

ROCHA ATS. Medidas para o controle da tuberculose na comunidade. In *Situação e Perspectivas do controle das doenças infecciosas e parasitárias. Cadernos da Universidade Nacional de Brasília* 3:127-132, 1981.

SHISHOO CJ, SHAH SA, RATHOD IS, SAVALE SS, KOTTECHA JS, SHAH PB. Stability of rifampicin in dissolution medium in presence of isoniazid. *Int J Pharm.* 1999;190:109–23
SOUZA,V.N; VASCONCELOS T.R.A, FÁRMACOS NO COMBATE À TUBERCULOSE: PASSADO, PRESENTE E FUTURO,*Quim. Nova*, Vol. 28, No. 4, 678-682, 2005

SUAREZ J, RANGUELOVA K, JARZECKI AA, et.al. (March 2009). "An oxyferrous heme/protein-based radical intermediate is catalytically competent in the catalase reaction of *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase (KatG)". *The Journal of Biological Chemistry* 284 (11): 7017–29.

VERMA,A.K;SINGH,A;CHANDRA,A;KUMAR,S;GUPTA,R.K, Rifampicin-induced thrombocytopenia *Indian J Pharmacol.* 2010 Aug; 42(4): 240–242.

MUNCH, R.; *Microb. Infect.* 2003, 69, World Health Organization. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended Tb control strategy known as DOTS. WHO/cds/cpc/tb/99.270, 1999.