

A Tuberculose e o Desenvolvimento de Novos Tuberculostáticos em Far-Manguinhos (FIOCRUZ) no Rio de Janeiro

De Souza, Marcus V. N.*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (1), 9-16. Data de publicação na Web: 2 de Fevereiro de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

Tuberculosis and the Development of New Tuberculostatic Compounds in Far-Manguinhos (FIOCRUZ) in Rio de Janeiro

Abstract: This article aims to present the importance of tuberculosis in the current scenario of global health, and some work in search of new tuberculostatic compounds in Far-Manguinhos (FIOCRUZ) in Rio de Janeiro.

Keywords: tuberculosis, drugs, biological activity

Resumo

O presente artigo tem como objetivo apresentar a importância atual da tuberculose no cenário da Saúde Pública Mundial, bem como alguns trabalhos desenvolvidos na busca de novos tuberculostáticos em Far-Manguinhos (FIOCRUZ) no Rio de Janeiro.

palavras-chave: tuberculose, fármacos, atividade biológica



Da direita para a esquerda:

Silvia H. Cardoso; Pós-doc;
Marcus V. N. de Souza;
Mônica Peralta – Msc.;
Milena Barbosa Barreto – Doutorando;
Thais Cristina Mendonça Nogueira – IC;
Geanette Pires Nunes Moreira – Ensino Médio ;
Marcele de Lima Ferreira – Doutorando;
Alessandra Campbel Pinheiro – Doutorando;
Roselene Riente – Graduação;
Emerson T. da Silva – Pesquisador visitante;
Laura Nogueira de Faria Cardoso – IC;
Camilo Henrique da Silva Lima – IC;
Sílvia Duarte – Graduação.

[Membros do grupo que não se encontram na foto: Raoni Schroeder Borges – IC; Leidiane Araújo de Souza - Ensino Médio]

*Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far-Manguinhos
Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ
E-mail para correspondência: marcos_souza@far.fiocruz.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090003](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090003)

A tuberculose e o Desenvolvimento de Novos Tuberculostáticos em Far-Manguinhos (FIOCRUZ) no Rio de Janeiro

Marcus Vinícius Nora De Souza

Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far-Manguinhos.
Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ
marcos_souza@far.fiocruz.br

Recebido em 12 de novembro de 2008

1. Introdução

2. Tuberculose

3. Análogos da Isoniazida e Pirazinamida

4. Núcleo Quinolínico

5. Fluoroquinolonas

6. Aminoálcoois obtidos a partir do D-manitol

7. Oxazolidinonas

8. Uma nova classe de substância ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*

1. Introdução

A tuberculose é um grave problema de saúde pública mundial que ressurgiu na década de 1980 e, atualmente, é uma das doenças infecciosas que mais preocupam e matam no mundo. Neste contexto, tem-se como objetivo a divulgação de alguns trabalhos de nosso grupo na pesquisa de novas substâncias tuberculostáticas. Nosso grupo de pesquisa teve início no Instituto de Tecnologia de Fármacos (Far-Manguinhos, Fiocruz, RJ) em 2003, quando a então diretora de Far-Manguinhos, Dra. Núbia Boechat, nos deu a oportunidade de formar um grupo de pesquisa, oferecendo-nos também a escolha de qual linha de pesquisa eu gostaria de trabalhar. Não tive dúvidas e me decidi pelas doenças negligenciadas, em especial pela tuberculose, já que fiquei muito impressionado com a situação alarmante dessa doença em uma palestra do Ministério da Saúde e do grupo internacional

DNDi (do inglês *Drugs for Neglected Diseases initiative*).

Doenças negligenciadas são definidas como aquelas que afetam milhares de pessoas ao redor do mundo, mas que não dispõem de tratamentos eficazes ou adequados, atingindo principalmente as populações mais pobres. Como essas pessoas não possuem recursos financeiros, não existe interesse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos e alternativas no combate a essa classe de doenças. Como exemplo, podemos destacar a tuberculose, leishmaniose, doença do sono, malária, e a doença de Chagas, cujos tratamentos até hoje utilizados datam entre as décadas de 30 a 70.

2. Tuberculose

Anualmente, a tuberculose (TB) é responsável pela morte de três milhões de pessoas.¹⁻¹³ No Brasil, a

situação também é preocupante, pois até 2004, o Ministério da Saúde estimava que 50 milhões de pessoas estivessem infectadas, sendo confirmados mais de 80 mil casos de TB, nesse mesmo ano, o que colocou o Brasil em 16º lugar no *ranking* dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB no mundo, segundo a OMS. Essa doença, basicamente transmitida pelo ar, tem como alvo principal o pulmão, já que o agente etiológico dessa doença, a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, se reproduz e se desenvolve rapidamente em áreas do corpo muito oxigenadas. Apesar das diversas perspectivas sombrias sobre a TB, entre as décadas de 40 e 70, foram desenvolvidos os medicamentos que são atualmente utilizados no tratamento da tuberculose, como por exemplo: a estreptomicina em 1946 (EST); a isoniazida (INH) em 1952; a rifampicina (RIP) em 1965; o etambutol (EMB) em 1968 e a pirazinamida (PZA) em 1970. Devido ao sucesso desses fármacos, acreditava-se que entre as décadas de 70 e 80 a TB seria erradicada. No entanto, o que se observou foi o reaparecimento da TB no início da década de 80 como um sério problema de saúde mundial. 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 mesma década, da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS, do inglês *Acquired Immuno*

Deficiency Syndrome). Devido às proporções assustadoras da TB no cenário mundial, essa doença foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1993, um problema de proporções mundiais.

3. Análogos da Isoniazida e Pirazinamida

Isoniazida e pirazinamida (Figura 1) são importantes fármacos de primeira linha no tratamento da TB. No entanto, devido ao desenvolvimento de bactérias resistentes e super-resistentes, a utilização desses fármacos tem sido comprometida. Neste contexto, diversas modificações têm sido realizadas na isoniazida e pirazinamida com o objetivo de se obter fármacos mais potentes, com menores efeitos colaterais, redução do tempo de tratamento e que possam combater bactérias resistentes e super-resistentes. Nosso grupo sintetizou cerca de 220 análogos que foram avaliados em colaboração com a Dra. Maria C. S. Lourenço do Instituto de Pesquisas Clínica Evandro Chagas (IPEC) e a Dra. Maria das Graças M. O. Henriques do Departamento de Farmacologia aplicada de Far-Manguinhos (Figura 1).¹⁴⁻²⁶ Um desses análogos apresentou uma potência de cerca de 10 vezes maior em relação ao fármaco de primeira escolha sem ser citotóxico. As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas deste análogo estão sendo avaliadas pela indústria de biotecnologia *Genzyme* (Boston, E.U.A.).

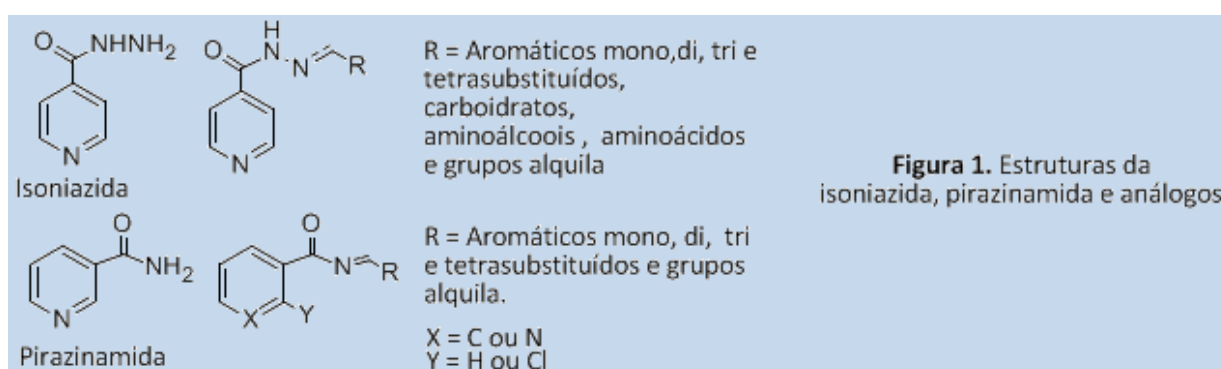


Figura 1. Estruturas da isoniazida, pirazinamida e análogos.

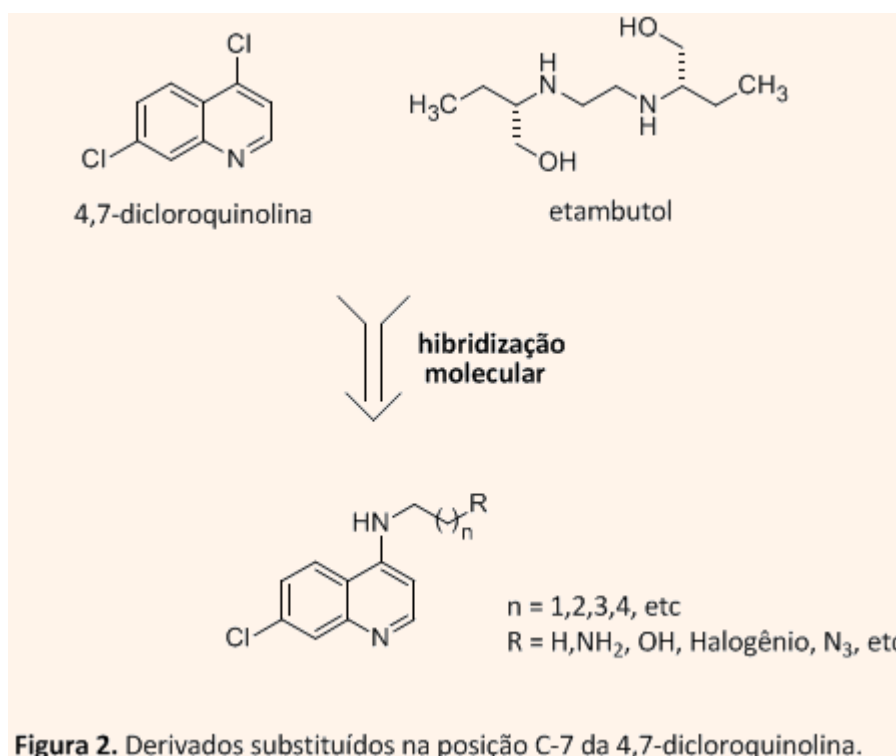
4. Núcleo Quinolínico

Os derivados quinolínicos representam uma das principais classes de heterociclos, presente em vários produtos naturais, apresentando amplo espectro de atividade biológica, como por exemplo,

atividade antiviral, antitumoral, antiinflamatória, antileishmania, antifúngica, antimalárica, dentre outras. A título de exemplo pode-se citar a quinina, que foi a primeira quinolina isolada e utilizada como fármaco contra malária. Devido à importância desse núcleo sintetizamos uma série de 62 quinolinas

funcionalizadas em sua posição C-7. Essas funcionalizações tiveram sempre como base a etilendiamina ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), que é um grupo farmacofórico do etambutol, fármaco de primeira escolha no tratamento da tuberculose (Figura 2). A escolha do material de partida 4,7-dicloroquinolina foi devido ao seu baixo custo, fácil aquisição e versatilidade na obtenção diferentes tipos de

derivados. Esse trabalho, realizado em colaboração com o professor Carlos Roland Kaiser (UFRJ), deu origem a uma substância com atividade equivalente a do etambutol, sendo também ativa contra bactérias resistentes. Atualmente suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas estão sendo avaliadas pela indústria de biotecnologia *Genzyme* (Boston, E. U. A.).

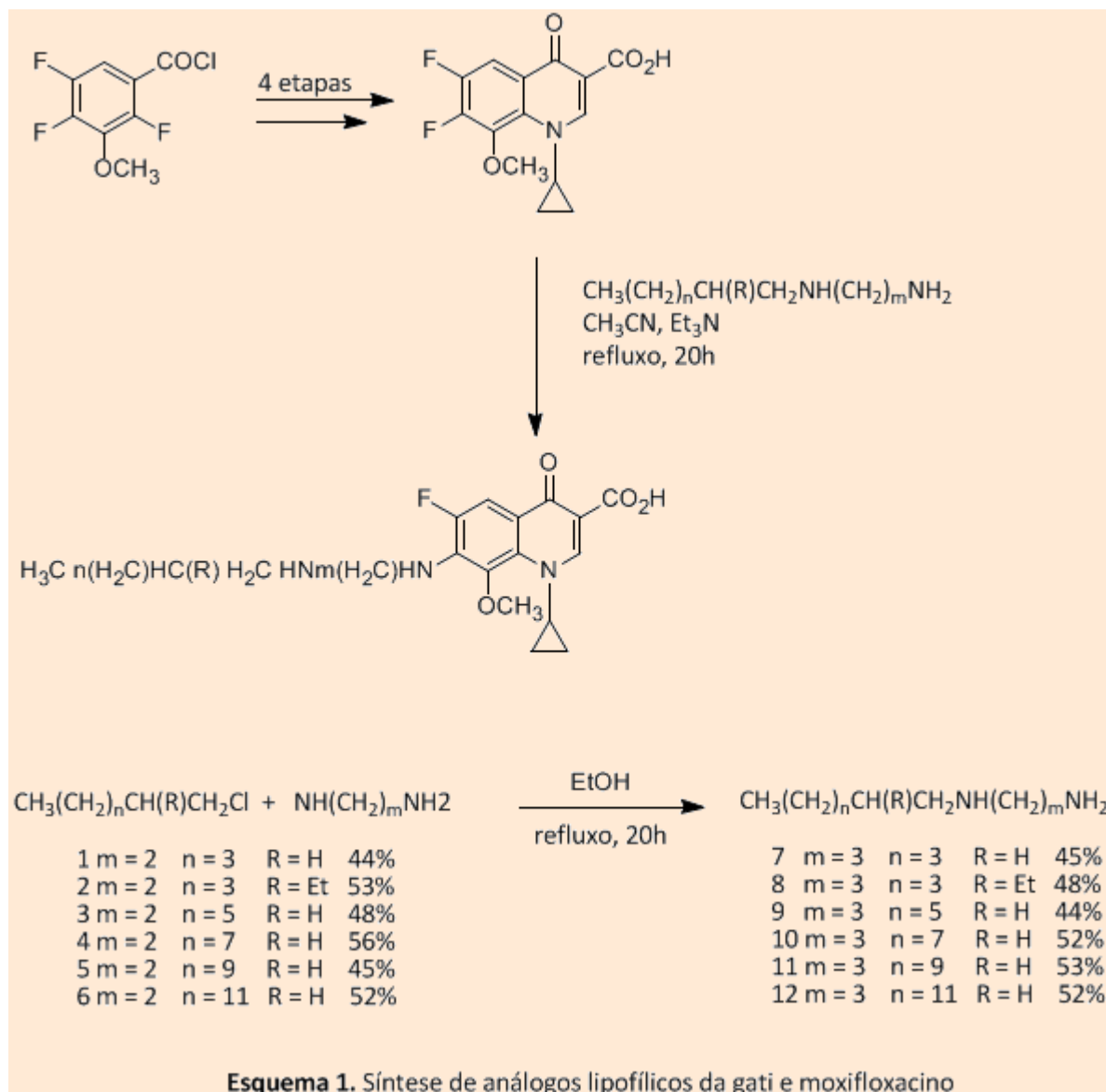
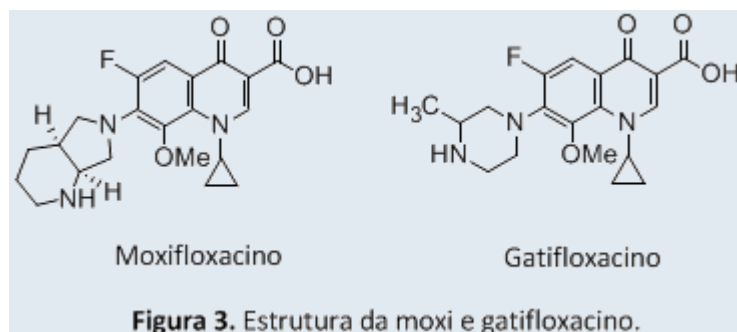


5. Fluoroquinolonas

Atualmente, uma importante classe de antibióticos sintéticos, conhecidos como fluoroquinolonas, tem sido objeto de intensos estudos. Esta classe de compostos tem, em nossos dias, destacada importância no combate aos diferentes tipos de bactérias, sendo os únicos agentes antimicrobianos sintéticos a competirem com as β -lactamas em uso clínico. Nos últimos anos, fluoroquinolonas têm sido utilizadas com sucesso no tratamento da tuberculose, estando sob investigação como fármacos de primeira linha.²⁷⁻³³ Assim sendo, em colaboração com o professor Mauro Vieira de Almeida da Universidade Federal de Juiz de Fora (MG), foi sintetizada e avaliada uma série de análogos lipofílicos da gati e moxifloxacino em que a

atividade biológica depende do tamanho e da ramificação da cadeia alquílica empregada (Figura 3 e Esquema 1).³³

Outro trabalho realizado com essa classe de substâncias, em colaboração com a Dra. Maria C. S. Lourenço do Instituto de Pesquisas Clínica Evandro Chagas (IPEC), consistiu na avaliação de cinco fluoroquinolonas utilizadas comumente no tratamento de pacientes com infecções bacterianas contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Essas fluoroquinolonas foram testadas em um banco de 908 cepas obtidas de pacientes da cidade do Rio de Janeiro, sendo extremamente eficazes, inclusive em cepas resistentes a todos os fármacos de primeira escolha.³⁴



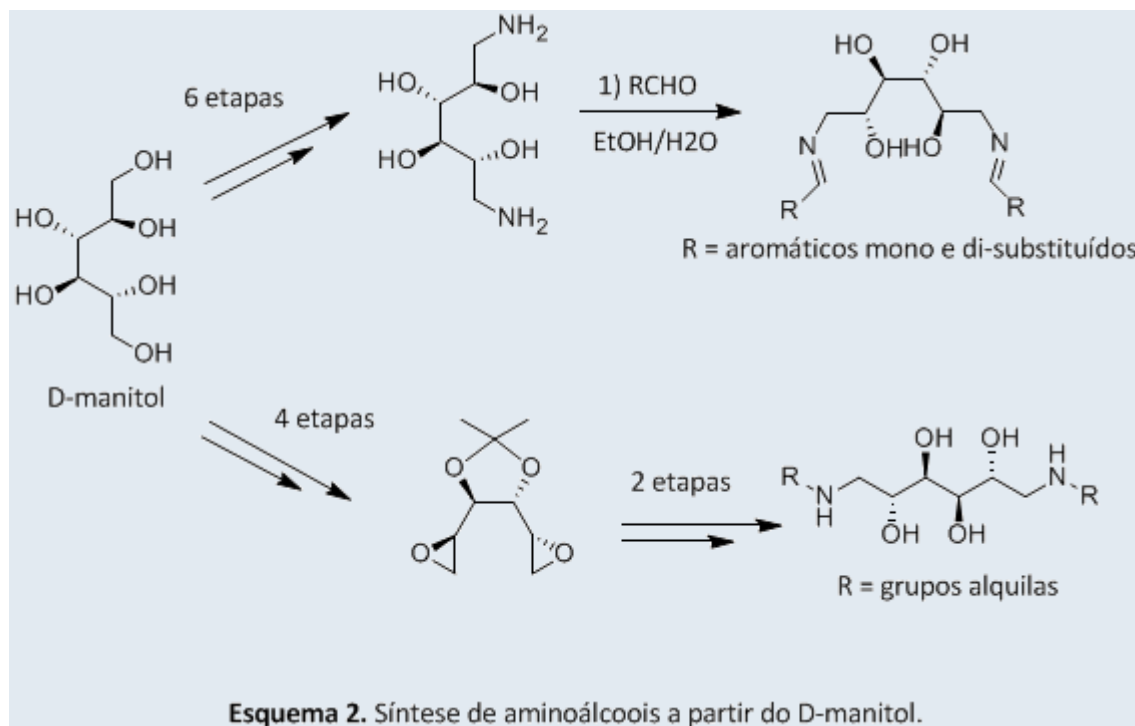
6. Aminoálcoois obtidos a partir do D-manitol

Os aminoálcoois e seus derivados constituem uma importante família de compostos orgânicos de interesse farmacológico. Isto pode ser confirmado

pelo grande número de novas moléculas contendo o núcleo aminoálcool que vem sendo desenvolvido para uso em diversas doenças, a saber: doença de Alzheimer, processos inflamatórios, esclerose múltipla, e doenças auto-imunes. Para destacar o potencial dessa classe de substâncias, pode-se citar

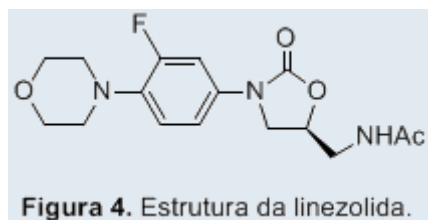
o etambutol, fármaco de primeira escolha no combate à tuberculose.³⁵ Neste contexto, em colaboração com o professor Vitor Ferreira (UFF), diferentes aminoálcoois foram sintetizados a partir do D-manitol (Esquema 2).³⁶ A escolha do D-manitol como material de partida é devido a esse carboidrato ser barato, de fácil aquisição e por ser

enantiomericamente puro. Estudos preliminares indicaram que os aminoálcoois sintetizados apresentaram moderadas atividades antimicrobianas (MIC = 12,5-50 µg/mL).

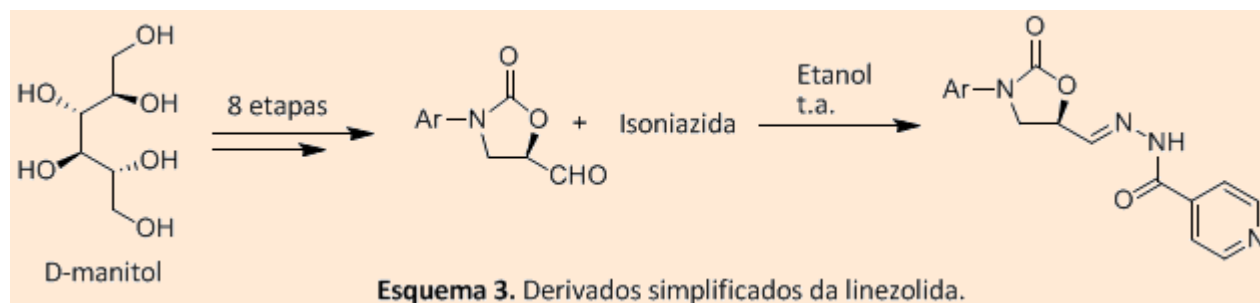


7. Oxazolidinonas

Após 35 anos de combate às infecções bacterianas sem desenvolver uma classe de antibióticos com um novo mecanismo de ação, a indústria farmacêutica, descobriu as oxazolidinonas, tendo como sua representante a linezolida (Figura 4), desenvolvida pela *Pharmacia Corporation* (agora *Pfizer*).³⁷



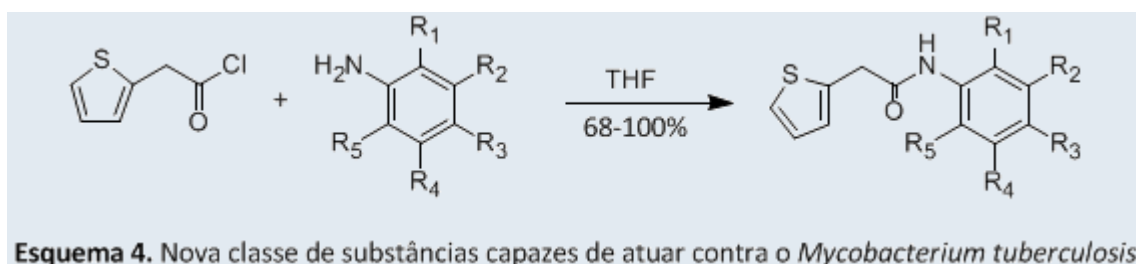
A linezolida é comprovadamente eficaz no combate às bactérias Gram-positivas, uma vez que atua na etapa inicial da multiplicação bacteriana, interrompendo assim, a síntese de proteínas bacterianas indispensável à sua multiplicação. Esta característica faz com que a linezolida apresente um mecanismo de ação diferente dos demais antibióticos, que em sua grande maioria, atuam em fases mais avançadas da proliferação bacteriana, o que faz com que muitas bactérias apresentem resistência cruzada, ou seja, desenvolvam mecanismos de defesa a vários antibióticos ao mesmo tempo.³⁸ Devido a sua importância e também seu preço elevado, um de nossos trabalhos foi à obtenção de derivados mais simplificados da linezolida, bem como oxazolidinonas acopladas com fármacos utilizados no tratamento da tuberculose (Esquema 3).



8. Uma nova classe de substâncias ativas contra o *Mycobacterium tuberculosis*

Nosso grupo identificou uma nova classe de substâncias capazes de atuar contra o *Mycobacterium tuberculosis* baseado no núcleo tiofênico (Esquema 4).³⁹⁻⁴⁰ Apesar da moderada

atividade tuberculostática inicial, as modificações realizadas permitiram a obtenção de uma potente substância que, no momento, está sendo avaliada pelo departamento de farmacologia de Far-Manguinhos sob orientação da Dra. Maria das Graças para se descobrir seu mecanismo de ação e sua atuação *in vivo*.



Agradecimentos

Gostaria de aproveitar a oportunidade para agradecer aos professores, técnicos, alunos, colaboradores e amigos sem mencionar nomes com o intuito de não cometer nenhuma injustiça ou esquecimento, já que foram inúmeras as pessoas que contribuíram e me ajudaram em minha caminhada científica.

Referências Bibliográficas

- Souza, M. V. N., Vasconcelos, T. A. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 678. [CrossRef]
- Souza, M. V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2005**, *86*, 92. [Artigo em pdf]
- Souza, M. V. N. *TSWJ*, **2005**, *5*, 609. [PubMed]
- De Souza, M. V. N. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2006**, *12*, 167. [CrossRef]
- Souza, M. V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2006**, *87*, 42. [Artigo em pdf]
- Souza, M.V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2006**, *87*, 132. [Artigo em pdf]
- Souza, M. V. N. *Recent Patents Anti-Infect. Drug Disc.* **2006**, *1*, 33. [PubMed]
- Souza, M. V. N. *TSWJ*, **2006**, *6*, 847. [PubMed]
- Ferreira, M. L., Nogueira, T. C. M., Souza, M. V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2007**, *88*, 125. [Artigo em pdf]
- Ferreira, M. L., Gonçalves, R. S. B., Nogueira, T. C. M., Rocha, L. C., Souza, M. V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2007**, *88*, 38. [Artigo em pdf]
- Ferreira, M. L., Nogueira, T. C. M., Souza, M. V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2007**, *88*, 125. [Artigo em pdf]
- Souza, M. V. N., Ferreira, M. L. *Ciência Hoje*, **2008**, *42*, 36. [link]

- ¹³ Souza, M. V. N., Ferreira, M. L., Pinheiro A. C., Saraiva, M. F., Almeida, M. V., Valle, M. S. *TSWJ*, **2008**, *8*, 720. [[PubMed](#)]
- ¹⁴ De Souza, M. V. N. Vasconcelos, T. R. A.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2005**, *C61*, 204. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Souza, M. V. N. ; Vasconcelos, T. A. ; Mello, S. C. P. ; Wardell, S. M. S. V. ; Peralta, M. A. ; Ferreira, B. ; Henrique, M. G. M. O.; Neves Junior, I. ; Lourenço, M. C. S. *Lett. Drug Des. Disc.*, **2005**, *6*, 563. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Wardell, S. M. S. V.; De Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2005**, *C61*, 683. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Fernandes, E. L.; Magalhães, A.; Paes, K. C.; De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V. *J. Chem. Res.* **2006**, 93. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Neves Junior, I.; Lourenço, M. C. S.; De Miranda, G. B. P.; Vasconcelos, T. R. A.; Pais, K. C.; Júnior, J. P. A.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; De Souza, M. V. N. *Lett. Drug Des. Disc.*, **2006**, *3*, 424 [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Cuffini, S.; Glidewell, C.; Low, J. N.; De Oliveira A. G.; De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A. Wardell, S. M. S. V. Wardell, J. L. *Acta Cryst.* **2006**, *B62*, 651. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Wardell, S. M. S. V.; De Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2007**; *B63*; 101. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Wardell, S. M. S. V.; De Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.* **2007**, *B63*, 879. [[CrossRef](#)]
- ²² Lourenço, M. C., Souza, M. V. N., Pinheiro A. C., Ferreira, M. L., Gonçalves, R. S. B., Nogueira, T. C. M., Peralta, M. A. *ARKIVOC.* **2007**, 181. [[Artigo em pdf](#)]
- ²³ Lourenço, M. C., Ferreira, M. L., Souza, M. V. N., Peralta, M. A., Vasconcelos, T. A., Henrique, M. G. M. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1344. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Carvalho, S. A., Da Silva, E F. SOUZA, M. V. N., Lourenço, M. C. S., Vicente, F. R. C. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 538. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Ferreira, M. L., Cardoso, L. N. F., Gonçalves, R. S. B., Silva, E. T., Lourenço, M. C. S., Souza, M. V. N. *Lett. Drug Des. Disc.* **2008**, *5*, 137. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Cardoso, S. H., Almeida, M. V., Assis, J. V., Diniz, R., Speziali, N. L., Souza, M. V. N. *J. Sulf. Chem.* **2008**, 145. [[Cross Ref](#)]
- ²⁷ Souza, M. V. N., Vasconcelos, T. A., Cardoso, S. H., Almeida, M. V. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 455. [[Cross Ref](#)]
- ²⁸ Souza, M. V. N. *Mini Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1009. [[Cross Ref](#)]
- ²⁹ Souza, M. V. N., Silva, A. D., Almeida, M. V., Couri, M. R. C. *Rev. Bras. Farm*, **2004**, *85*, 13. [[Artigo em pdf](#)]
- ³⁰ Souza, M. V. N., Almeida, M. V., Couri, M. R. C., Silva, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 21. [[Cross Ref](#)]
- ³¹ Faria A. F., Souza, M. V. N., De Oliveira M. A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 389. [[CrossRef](#)]
- ³² De Oliveira M. A. L., Faria A. F., Almeida, M. V., Souza, M. V. N. *Anal. Chim. Acta* **2006**, *579*, 185. [[Cross Ref](#)]
- ³³ Almeida, M. V., Saraiva, M. F., Souza, M. V. N., Costa, C. F., Vicente, F. R. C., Lourenço, M. C. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5661. [[Cross Ref](#)]
- ³⁴ Lourenço, M. C. S., Neves Junior, I., Souza, M. V. N. *Med. Mal. Infect.* **2007** *37*, 295. [[Cross Ref](#)]
- ³⁵ Faria A. F., Souza, M. V. N., Bruns, R. E., De Oliveira M. A. L. *J. Chrom.* **2008**, *1202*, 224. [[Cross Ref](#)]
- ³⁶ Mello, S. C. P., Ferreira V. F., Souza, M. V. N. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 776. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Kaiser, C. R., Cunnico, W., Pinheiro A. C., Oliveira, A. G., Souza, M. V. N. *Rev. Bras. Farm.* **2007**, *88*, 83. [[Artigo em pdf](#)]
- ³⁸ De Souza, M. V. N. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2008**, *18*, 1101. [[Cross Ref](#)]
- ³⁹ Lourenço, M. C., Vicente, F. R. C., Henrique, M. G. M. O., Candeia, A. L. P., Gonçalves, R. S. B., Nogueira, T. C. M., Ferreira, M. L., Souza, M. V. N. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* , **2007**, *17*, 6895. [[Cross Ref](#)]
- ⁴⁰ Souza, M. V. N., Ferreira, M. L., Nogueira, T. C. M., Gonçalves, R. S. B., Peralta, M. A., Lourenço, M. C. S., Vicente, F. R. C. *Lett. Drug Des. Disc.* **2008**, *5*, 221. [[Cross Ref](#)]