

Clofazimina: o que a tuberculose pode ensinar para a hanseníase?

Clofazimine: what can tuberculosis to teach for leprosy?

Clofazimina: ¿que puede enseñar la tuberculosis para la lepra?

Dejair Caitano do Nascimento ¹

1 Pesquisador Científico. Equipe técnica de Farmacologia e Bioquímica. Instituto Lauro de Souza Lima. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

COMO CITAR ESSE ARTIGO:

Nascimento DC. Clofazimina: o que a tuberculose pode ensinar para a hanseníase? *Hansen Int.* 2020;45;1-4.
doi: <https://doi.org/10.47878/hi.2020.v45.37258>

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Rod. Comandante João Ribeiro de Barros, Km 225/226.
Bauru - SP - CEP: 17034-971
Telefone: (14) 3103-5945;
e-mail: dnascimento@iisl.br

A clofazimina, um corante riminofenazínico, sintetizado, por BARRY et al, em 1957, apresenta atividade antimicobacteriana e foi inicialmente empregada no tratamento de tuberculose¹. A atividade antimicobacteriana, contra o *M. tuberculosis*, *in vitro* foi muito efetiva. Entretanto, estudos experimentais em camundongos e como monoterapia, sua atividade foi considerada mal sucedida, para *M. tuberculosis* e *M. leprae*.

No início dos anos 60, um estudo clínico preliminar, com apenas 16 pacientes virchovianos dimorfos tratados com clofazimina, por 6 meses foram considerados satisfatórios na melhora clínica e redução dos índices bacteriológicos, além de um sinergismo no grupo de pacientes que receberam clofazimina associada à dapsona. Estes efeitos também foram verificados em estudos subsequentes; de maneira que a OMS, em 1982, recomendou sua inclusão, como um dos componentes da poliquimioterapia da hanseníase².

As propriedades antimicrobianas e antiin-

flamatórias da clofazimina têm proporcionando benefícios consideráveis aos indivíduos acometidos pela infecção por *M. leprae* e reduzido as manifestações do eritema nodoso hansênico. Estes benefícios são observados também na infecção por *Lacazia loboi*, doença de Jorge Lobo, e outras patologias dermatológicas de etiologias inespecíficas e/ou imunomediadas.

As ações farmacológicas da clofazimina provavelmente se devem, em parte à sua elevada propriedade lipofílica que facilita a penetração e deposição em vários tecidos, sobretudo nos macrófagos, onde encontra-se o *M. leprae*. De forma resumida, atividade antimicobacteriana da clofazimina decorre da ativação da fosfolipase A2 bacteriana, e conseqüente liberação de lisofosfolipídios, um produto tóxico para micobactérias. Promove a fragmentação do DNA durante o processo de apoptose. Induz a geração de espécies de oxigênio reativo (ROS), que compete com a menaquinona, pela transferência de elétrons na cadeia respiratória, reduzindo a produção de ATP, o que corrobora na atividade antimicrobiana.³⁻⁶

A absorção da CFZ, no sistema digestório varia de 45 a 70%, podendo ser aumentada se administrada com uma refeição rica em gorduras e proteínas. Seu caráter lipofílico determina elevada afinidade por tecidos ricos em gordura, macrófagos, leite materno e a maioria dos demais compartimentos biológicos. A meia-vida tecidual de uma dose única é em torno de 10 dias e doses múltiplas estima-se 25 a 90 dias; é eliminada predominantemente por via biliar, nas fezes e pequenas quantidades são excretadas pelas glândulas sebáceas, sudoríparas e mamárias, no leite.⁷ Os efeitos adversos mais comuns são a coloração avermelhada da pele, secreções; deposição na córnea e no cristalino, sendo necessário monitoramento oftalmológico.⁸

Considerando que tuberculose e hanseníase são duas doenças que proporcionam ensinamentos e aprendizados bilaterais, ou seja, uma certa "simbiose" o texto em tela nutriu-se dos conhecimentos relacionados à clofazimina no contexto da tuberculose. As razões para este fato são algumas as características biológicas do *M. tuberculosis*, que por se multiplicar rapidamente *in vitro*, em modelos animais favorecem estudos experimentais, o que não ocorre com o *M. leprae* que não é cultivado e só se multiplica em alguns modelos animais, e mesmo assim de forma muito lenta o que constitui um fator limitador para estudos farmacológicos.

As duas doenças são consideradas um grande problema de saúde pública e as medidas de controle e eliminação não têm atingido os

objetivos propostos. A terapêutica farmacológica não tem sido exitosa e conseqüentemente muitos casos de resistência múltipla à poliquimioterapia vem ocorrendo na tuberculose e na hanseníase. Porém na tuberculose a gravidade é mais impactante devido a velocidade de evolução da doença.

O arsenal farmacoterapêutico é limitado em ambos os casos. Contudo, neste quesito, a tuberculose tem fomentado maior ousadia para avaliar novos protocolos empregando drogas antigas, em particular a clofazimina. Os resultados mostram a associação da clofazimina aos quimioterápicos antituberculosos clássicos induz um sinergismo na ação bactericida e esterilizante sobre o *M. tuberculosis* inoculados em camundongos,⁴⁻⁵ o que poderia constituir uma perspectiva promissora e motivadora da investigação de novos protocolos com esta droga na terapia da tuberculose e a hanseníase.

REFERÊNCIAS

1. Barry VC, Belton JG, Conalty ML, Denneny JM, Edward DW, O'Sullivan JF et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature*. 1957 May 18;179(4568):1013-5. doi: <https://doi.org/10.1038/1791013a0>
2. World Health Organization. Study Group on Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes & World Health Organization. Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1982. [cited 2021 Oct. 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38984>
3. Nugraha RV, Yunivita V, Santoso P, Aarnoutse RE, Ruslami, R. Clofazimine as a treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a review. *Sci. Pharm.* 2021;89(2):19. doi: <https://doi.org/10.3390/sci-pharm89020019>
4. Grant SS, Kaufmann BB, Chand NS, Haseley N, Hung DT. Eradication of bacterial persisters with antibiotic-generated hydroxyl radicals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:12147-52. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1203735109>
5. Yano T, Kassovska-Bratinova S, Teh JS, Winkler J, Sullivan K, Isaacs A, Schechter NM, Rubin H. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH: quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2011 Mar 25;286(12):10276-87. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.200501>



6. Grosset J, Vernon A. A reader's guide to the bactericidal activity of pyrazinamide and Clofazimine alone and in combinations with Pretomanid and Bedaquiline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 15;191(8):871-3. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0367ED>
7. Venkatesan K, Mathur A, Girdhar A, Girdhar BK. Excretion of clofazimine in human milk in leprosy patients. *Lepr Rev*. 1997 Sep;68(3):242-6. doi: <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19970033>
8. Barot RK, Viswanath V, Pattiwar MS, Torsekar RG. Crystalline deposition in the cornea and conjunctiva secondary to long-term clofazimine therapy in a leprosy patient. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jul-Aug;59(4):328-9. doi: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.82012>

