

AValiação in vitro do potencial terapêutico de derivados de podofilotoxina contra cepas de Mycobacterium tuberculosis: Perspectivas para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos

Danielle Martiniano da Silva Rodrigues^{a,*},
João Paulo de Lucena Laet^a,
Renata Inglez de Souza Tejo^a,
Kessia Kelly Batista da Silva^a,
Milena Brandão de Lima^b, Jéssica Lopes Teixeira^b,
Nathly Oliveira do Nascimento^c,
Giovanna Gabriela Pedroza Rodrigues^c,
Josefa Nayara dos Santos Nascimento^c,
Bárbara Wanessa Delgado Abrantes^d,
Esther Del Olmo Fernández^e,
Lilian Maria Lapa Montenegro^a,
Haiana Charifker Schindler^a

^a Instituto Aggeu Magalhães (IAM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Recife, PE, Brasil;

^b Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife, PE, Brasil;

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil;

^d Centro Universitário Estácio do Recife, Recife, PE, Brasil;

^e Universidade de Salamanca, Salamanca, Espanha

Introdução/Objetivo: Apesar de ser uma doença antiga, a tuberculose continua sendo um problema de saúde pública, com impacto significativo no Brasil e no mundo. A resistência medicamentosa, em particular, representa um desafio crescente no tratamento da doença, causando altas taxas de mortalidade. A prevalência de casos de tuberculose resistente tem impulsionado a necessidade de utilizar fármacos com maior toxicidade, com tempo de tratamento mais prolongado. No entanto, essas opções terapêuticas não são acessíveis para a maioria dos pacientes, o que perpetua a disseminação de cepas resistentes. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar in vitro o potencial terapêutico de moléculas derivadas de podofilotoxina contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, visando oferecer novas perspectivas para o desenvolvimento de agentes antimicrobianos.

Métodos: Neste estudo, foram utilizadas diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo a cepa sensível aos medicamentos convencionais (H37Rv) e a cepa extensivamente resistente (XDR). Foram realizados testes in vitro utilizando seis moléculas inéditas derivadas de podofilotoxina, sintetizadas e caracterizadas no laboratório de química da Universidade de Salamanca, na Espanha. As moléculas foram submetidas ao teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e avaliação da citotoxicidade, realizada em linhagem de macrófago murino J774A.1

Resultados: Os resultados obtidos revelaram que os compostos AFJ-1, AFJ-2, AFJ-3, AFJ-4, AFJ-5 e AFJ-6 obtiveram CIM contra a cepa sensível de *Mycobacterium tuberculosis* de 128, 16, 128, 8, 128 e 8 µg/mL, respectivamente. Para a cepa com perfil de resistência XDR, os valores de MIC foram de 128, 8, 128, 16, 32 e 8 µg/mL, respectivamente. No teste de citotoxicidade, esses mesmos compostos mantiveram percentuais de

células viáveis de 5,968; 2,454; 3,535; 69,399; 5,281; e 5,166, respectivamente, após o tratamento.

Conclusão: A avaliação in vitro do potencial terapêutico de derivados de podofilotoxina apresentou resultados promissores. Essas novas moléculas geraram atividade antimicrobiana contra cepas sensível e resistente de *Mycobacterium tuberculosis*, indicando seu potencial como agentes antimicrobianos alternativos no combate à tuberculose. Estudos futuros são necessários para aprofundar nossa compreensão dos mecanismos de ação dessa molécula e avaliar sua eficácia em modelos animais e, subsequentemente, em ensaios clínicos.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis* Podofilotoxina Resistência a Medicamentos Teste de Antimicrobianos

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102831>

CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DE CEPAS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE AOS AMINOGLICOSÍDEOS: UMA ABORDAGEM INTEGRADA "ONE HEALTH"

Saidy Liceth Váscquez Noguera^{a,*}, Ana Paula Marchi^a,
Marina Farrel Côrtes^a, Nazareno Scaccia^a,
Flavia Rossi^b, Maura Salaroli Oliveira^b,
Anna Sara Levin^b, Silvia Figueiredo Costa^a,
Lauro Vieira Perdigão Neto^a

^a Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil;

^b Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivo: A disseminação de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (MDR), representa um desafio para a saúde pública. No entanto, pouco se sabe sobre a disseminação em animais, alimentos e ambiente, e sua potencial transmissão para humanos. Neste estudo, descrevemos a ocorrência, fenótipos e características genéticas de isolados de *K. pneumoniae* MDR provenientes de amostras clínicas, ambientais e animais.

Métodos: Setenta isolados de *K. pneumoniae* foram avaliados. Testes de sensibilidade antimicrobiana e sequenciamento completo do genoma foram realizados em 35 isolados clínicos de pacientes hospitalizados no Hospital Universitário de Londrina (n = 6), em Londrina-PR, e no Hospital das Clínicas (n = 29), em São Paulo-SP, entre 2011 e 2016. A análise molecular foi realizada usando 35 isolados do nosso estudo e 35 da coleção global de cepas de *K. pneumoniae* (clínicas, animais e ambientais) disponíveis no National Center for Biotechnology Information, pertencentes a diferentes origens, animal: n = 8 (cavalo, vaca, bovino, frango, porco, canguru e cão), ambiente: n = 7 (água de esgoto e rio) e clínico: n = 20. Foram determinados perfis de tipagem multilocus, polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), genes de resistência adquirida e análise de árvore filogenética.

Resultados: A resistência à amicacina e à gentamicina foi observada em 84% (n = 59/70) e 53% (n = 37/70) dos isolados,

respectivamente. Um total de 93% (n = 65/70), 54% (n = 38/70) e 53% (n = 37/70) dos isolados carregavam enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMEs), os genes de β -lactamases blaKPC-2 e blaTEM, respectivamente; a presença de diferentes tipos de plasmídeos foram identificadas. A análise da árvore filogenética mostrou dois principais grupos (A e B). O ST11 é o mais frequentemente encontrado entre os isolados no Brasil, embora outros STs também tenham sido observados. Além disso, identificamos dois isolados (ambiente e clínico) que compartilharam apenas 60 SNP, o que sugere que o mesmo clone pode estar circulando no ambiente.

Conclusão: A resistência fenotípica e genotípica aos aminoglicosídeos foi amplamente observada, mostrando uma distribuição heterogênea dos perfis de STs nos dois grupos e uma relação próxima entre as cepas de *K. pneumoniae* de origem humana, animal e ambiental. A presença dos plasmídeos sugere a possibilidade de transferência dos genes de resistência, destacando a importância da disseminação horizontal desses genes entre as diferentes origens.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae* Aminoglicosídeos One health Resistência antimicrobiana Genoma

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102832>

CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA DE ISOLADOS CLÍNICOS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* COM RESISTÊNCIA A CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PROVENIENTES DE DIFERENTES HOSPITAIS

Carlos Henrique Camargo^{a,*}, Amanda Yaeko Yamada^a,
Andreia Rodrigues de Souza^a,
Pedro Smith Pereira Ferraro^a,
Marcos Paulo Vieira Cunha^b, Daniel de Sena Miranda^a,
Maristela Pinheiro Freire^c,
Monique Ribeiro Tiba-Casas^a

^a Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil;

^b Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil;

^c Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivo: A bactéria *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos é considerada um patógeno prioritário de acordo com a OMS e o CDC. No Brasil, há predomínio de *K. pneumoniae* produtora de KPC, considerada endêmica em diversos hospitais. Além da resistência a carbapenêmicos, geralmente os isolados de *Klebsiella* KPC+ apresentam resistência a outros fármacos, o que suscita a investigação de novos antimicrobianos/combinações com potencial efeito terapêutico. Um dos fármacos mais recentes introduzidos no mercado é ceftazidima-avibactam (CZA), que apresenta atividade contra KPC mas não contra metalo-carbapenemases. A resistência a CZA ainda é pouco reportada, mas deve ser monitorada a fim de preservar sua atividade. Neste estudo, objetivamos realizar a caracterização fenotípica e genômica de três isolados de *K. pneumoniae* com resistência a CZA enviadas a nosso laboratório de referência.

Métodos: Os isolados foram identificados por MALDI-TOF MS e submetidos a teste de sensibilidade por disco difusão e/ou microdiluição em caldo (para polimixina B, colistina e ceftazidima-avibactam). O DNA total bacteriano foi extraído por

kit comercial e sequenciado nas plataformas Illumina e Oxford Nanopore (para caracterização completa dos plasmídeos). As análises foram realizadas por ferramentas de bioinformática.

Resultados: De 97 isolados investigados, três (3%) apresentaram resistência a CZA (MIC > 32 mg/L), sendo dois sensíveis à polimixina e colistina (MIC = 0,125), e foi resistente (MIC = 32 mg/L). A resistência a imipenem e meropenem foi observada apenas em um destes isolados; os outros dois tiveram a sensibilidade aos carbapenêmicos preservada. A análise molecular acusou a identificação dos alelos KPC-33 (n = 2) e KPC-44 (n = 1), em isolados pertencentes aos sequence types ST11, ST258 e ST6326. Os genes blaKPC-33 e blaKPC-44 foram encontrados em diferentes plasmídeos, na seguinte configuração: KPC-33/IncFIIK-IncFIB(pKpQil)/ST6326; KPC-33/IncN/ST11; KPC-44/IncX3-IncU/ST258.

Conclusão: A resistência a CZA observada nestes três isolados é atribuída à presença de variantes do gene blaKPC-2. Por estarem localizados em diferentes plasmídeos em diferentes clones bacterianos provenientes de diferentes hospitais, a possibilidade de disseminação clonal pode ser descartada, sugerindo atuação da pressão de seleção como maior contribuinte para emergência da resistência a CZA.

Palavras-chave: avibactam resistência plasmídeos Illumina Minion

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102833>

CURVA ABC COMO FERRAMENTA PARA PRIORIZAR ESTRATÉGIAS DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS

Marinei Campos Ricieri*,
Beatriz Nayra Dias de Andrade, Kharol Neves,
Laura de Almeida Lanzoni, Bianca Sestren,
Harli Pasquini Netto, Fábio de Araújo Motta

Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

Introdução/Objetivo: No Brasil, de acordo com a Anvisa, mais da metade dos hospitais não tem implementado Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA). Uma das dificuldades é o insuficiente número de profissionais para isso. Com a limitação de recursos, estratégias são essenciais para gerenciar os principais antimicrobianos (ATM), em termos de consumo e custos. Uma ferramenta de gestão que auxilia nessa escolha é a Curva ABC, que classifica os itens de acordo com a quantidade consumida e o impacto financeiro. O objetivo desse trabalho foi analisar a Curva ABC de um hospital de alta complexidade e com PGA implantado para direcionar estratégias para o gerenciamento de ATM, que impactem principalmente em redução de custos.

Métodos: Estudo retrospectivo e quantitativo de levantamento de dados das Curvas ABC de um hospital pediátrico do Sul do Brasil. O período de análise foi de 2019 a 2022. O relatório da Curva ABC foi obtido pelo sistema de gestão hospitalar e reflete o consumo (nº frascos) e despesas (preço de custo) com medicamentos. Foram calculados a representatividade média anual (%) do ATM em relação ao total de medicamentos padronizados e os ATM foram divididos em categorias (antibiótico, antifúngico e antivirais).