

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,