

## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA IN VITRO DE ANÁLOGOS DA PODOFILOTOXINA CONTRA CEPAS DE MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

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

<sup>a</sup> Instituto Aggeu Magalhães (IAM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Recife, PE, Brasil;

<sup>b</sup> Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife, PE, Brasil;

<sup>c</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil;

<sup>d</sup> Centro Universitário Estácio do Recife, Recife, PE, Brasil;

<sup>e</sup> Universidade de Salamanca, Salamanca, Espanha

**Introdução/Objetivo:** As micobactérias não tuberculosas (MNT) surgem como um problema de saúde pública principalmente pelo aumento do número de casos nos últimos anos. Além dessa problemática, as cepas de interesse clínico vêm desenvolvendo a capacidade de resistir aos principais antibióticos principalmente pela produção de biofilme. As MNT são tratadas com vários medicamentos reaproveitados de outras doenças, principalmente da tuberculose por serem do mesmo gênero *Mycobacterium*. O atual tratamento é tóxico, com muitos efeitos colaterais e com uma baixa taxa de cura, surgindo a necessidade da otimização de novas moléculas eficazes para o tratamento das MNT. A podofilotoxina é uma lignana de ocorrência natural que tem sido utilizada como ponto de partida para o desenvolvimento de diferentes agentes anticancerígenos. Atualmente, os derivados dessa lignana vem sendo utilizados como medicação antiviral e são precursores de outros derivados usados no tratamento da psoríase e da malária. O objetivo deste estudo é avaliar a atividade de compostos análogos a podofilotoxina como possível protótipo de droga contra micobactérias não tuberculosas.

**Métodos:** Os microrganismos utilizados nesse estudo foram *M. avium*, *M. kansasii* e *M. smegmatis*, como cepas de referência da American Type Culture Collection. Como controle positivo de atividade antimicobacteriana, foram utilizados os antibióticos: rifampicina e amicacina da Sigma Aldrich. A atividade antimicobacteriana dos compostos sintetizados foi determinada por meio da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método colorimétrico de microdiluição em placas de 96 poços, descrito por Palomino e colaboradores. Para a realização do ensaio de citotoxicidade (CC50), o teste do MTT foi realizado em placa de 96 poços de acordo com Mosmann e colaboradores utilizando a linhagem J774A.1, correspondente a macrófago murino.

**Resultados:** Dos 26 compostos testados, 3 demonstraram atividade contra *M. smegmatis*, *M. avium* e *M. kansasii* - CIM variando entre 4 e 8  $\mu$ M. Observamos também que os compostos que apresentaram os menores valores de CIM conseguiram desempenhar nos testes de CC50 os compostos conseguiram manter uma viabilidade celular de 50% nas concentrações de 8 a 16.

**Conclusão:** Dessa forma, os achados deste estudo demonstram o potencial dos derivados de podofilotoxina como possível candidato ao processo de desenvolvimento de estudos pré-clínicos para tratamento das micobactérias não tuberculosas.

**Palavras-chave:** Micobactérias não tuberculosas Teste de sensibilidade microbiana Preparações farmacêuticas

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102820>

## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (CIM E CBM) DOS SOBRENADANTES DE CULTURA DOS LIMOSILACTOBACILLUS FERMENTUM TCUESC01 E LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM TCUESC02 FRENTE AS DIFERENTES LINHAGENS DE KLEBSIELLA SPP.

Maisah Meyhr D'Carmo Sodré<sup>a,\*</sup>,  
 Natália Pereira Santos Santana<sup>a</sup>,  
 Milena Evangelista de Almeida<sup>a</sup>, Samuel Santana<sup>a</sup>,  
 Aline Oliveira Conceição<sup>a</sup>, Renato Fontana<sup>a</sup>,  
 Rachel Passos Rezende<sup>a</sup>, Carla Cristina Romano<sup>a</sup>,  
 Aline Silva<sup>a</sup>, Camila Pacheco da S. M da Mata<sup>b</sup>,  
 Luciana Debortoli de Carvalho<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil;

<sup>b</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

**Introdução/Objetivo:** A disseminação de cepas multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* (MDR) representa ameaça à saúde pública, contribuindo para elevada taxa de mortalidade e falha terapêutica mundialmente. Nosso estudo demonstrou que metabólitos presentes no sobrenadante de cepas de *Limosilactobacillus fermentum* TCUESC01 e *Lactiplantibacillus plantarum* TCUESC02, isolados da fermentação do cacau fino em Ilhéus/Bahia, podem inibir o crescimento de *K. pneumoniae*. Portanto, avaliou-se a ação bactericida e bacteriostática dos sobrenadantes dos *Lactobacillus* anteriormente descritos frente diferentes cepas e linhagens *Klebsiella pneumoniae*.

**Métodos:** As estirpes de *Lactobacillus* foram cultivadas em caldo de Man Rogosa, and Sharpe durante 24h a 37°C em microaerofilia. Após incubação, os sobrenadantes foram obtidos via centrifugação durante 15 minutos a 8000  $\times$  g, congelados em -80°C até liofilização. Para utilização, foram reconstituídos em água ultrapura estéril e filtrados através de membranas de nitrocelulose 0,22  $\mu$ m estéril. As *Klebsiella pneumoniae* nosocomial (ESBL positiva), *Klebsiella quasipneumoniae* Brisse et al. 700603 tm (MDR) e *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (Schroeter) Trevisan 13883<sup>TM</sup> foram descongeladas e incubadas em caldo Mueller-

Hinton por 24h a 37°C em aerobiose. O inóculo foi ajustado a  $1 \times 10^8$  UFC/mL. O CIM e CBM foram determinadas pela técnica de microdiluição em caldo adaptado. Resumidamente, microplacas de 96 poços foram preenchidas com 20  $\mu$ L dos sobrenadantes reconstituídos e gentamicina (controle de inibição), 70  $\mu$ L de caldo MH e 10  $\mu$ L de cada inóculo bacteriano sendo incubadas a 37°C. Após 24h, 10  $\mu$ L da mistura foram transferidos de cada poço para placa contendo ágar MH e o CBM foi determinado pela menor concentração de sobrenadantes testados que impediram crescimento bacteriano visível. Adicionou-se 20  $\mu$ L de resazurina 0,01% em cada poço, 2 horas depois, realizou-se a leitura visual e em espectrofotômetro a 570 nm. Controle positivo consistiu de meio de cultura com bactérias e do meio apenas meio de cultura. Dois experimentos independentes foram realizados em quadruplicata.

**Resultados:** Dados apontam que 80 mg/mL dos sobrenadantes foi a concentração inibitória mínima com ação bactericida.

**Conclusão:** A concentração de 80 mg/mL demonstrou resultado bactericida para as cepas e linhagens nosocomiais de *Klebsiella pneumoniae*. Estudos precisam ser realizados para avaliar a ação dos sobrenadantes sobre biofilme da *Klebsiella pneumoniae*.

**Palavras-chave:** *Lactobacillus* atividade antimicrobiana *Klebsiella pneumoniae* ESBL resistência bacteriana

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102821>

#### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE EM BIOFILME DE ACETILCISTEÍNA E ACETILCISTEÍNA ASSOCIADA À BROMELINA EM ISOLADOS DE ACINETOBACTER BAUMANNII (KPC POSITIVO) NOSOCOMIAL

Natália Pereira Santos Santana\*,  
Maisah Meyhr D’Carmo Sodré, Aline Silva,  
Aline Oliveira Conceição, Renato Fontana,  
Rachel Passos Rezende, Carla Cristina Romano,  
Luciana Debortoli de Carvalho

Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA,  
Brasil

**Introdução/Objetivo:** Bactérias da espécie *Acinetobacter baumannii* são patógenos oportunistas responsáveis por infecções relacionadas à assistência à saúde, principalmente em pacientes imunocomprometidos e que fazem uso de dispositivos médicos invasivos. Frequentemente associadas à formação de biofilme e devido surgimento de espécies multi-resistente a antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções, este estudo visou buscar novos agentes terapêuticos com atividade antibiofilme em *A.baumannii* nosocomial (KPC positiva) isolada do ambiente hospitalar previamente pelo grupo de pesquisa.

**Métodos:** A *A. baumannii* NCTC™13304 e *A. baumannii* nosocomial (KPC positiva) foram reativadas em caldo BHI e incubadas em aerobiose a 37°C por 24 horas. A identificação fenotípica e os perfis de resistência foram determinados previamente pelo sistema Vitek 2 e por testes fenotípicos manuais (Kit Carbapenemases-CECON, Brasil). As concentrações

de acetilcisteína, bromelina e sua associação, foram determinadas a partir de ensaios de concentração inibitória e bactericida mínima, obtendo como concentrações bacteriostáticas, 250  $\mu$ g/mL e 125  $\mu$ g/mL para acetilcisteína, 250  $\mu$ g/mL; 125  $\mu$ g/mL e 50  $\mu$ g/mL para bromelina e 250  $\mu$ g/mL; 125  $\mu$ g/mL e 100  $\mu$ g/mL para a associação de ambos. O ensaio utilizado para a quantificação da biomassa de biofilme foi o de cristal violeta 0,1%. Em uma placa de 96 poços foi adicionada  $1 \times 10^8$  UFC/mL da suspensão bacteriana, incubou-se por 48 horas a 37°C, posteriormente foram adicionados os tratamentos por 24h, seguido da lavagem, fixação, coloração e solubilização com etanol da biomassa do biofilme. A placa foi lida em um leitor de microplaca a 570 nm. Para a análise estatística foi utilizado o GraphPad Prism8.0.

**Resultados:** Os resultados apontam que em pelo menos uma concentração os fármacos diminuíram a biomassa do biofilme de *A. baumannii* quando comparado ao controle sem tratamento. Em *A.baumannii* nosocomial a concentração de 125  $\mu$ g/mL das drogas associadas foi capaz de inibir 17% da biomassa e a bromelina a 250  $\mu$ g/mL teve inibição de 20% em relação ao controle. Para a cepa padrão as concentrações de acetilcisteína a 250  $\mu$ g/mL conseguiu inibir a biomassa em 20% e quando associado à bromelina, a concentração de 250  $\mu$ g/mL inibiu 25% da biomassa do biofilme.

**Conclusão:** No presente estudo, as três substâncias apresentaram efeito antibiofilme nos isolados KPC positivos. Outros estudos são necessários para avaliar seu potencial terapêutico em infecções microbianas in vivo.

**Palavras-chave:** Resistência antimicrobiana e KPC acetilcisteína e/ou bromelina atividade antibiofilme

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102822>

#### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE IN VITRO DE CEFIDEROCOL, CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM E MEROPENEM/VABORBACTAM CONTRA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES OBTIDAS DE PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

Patricia Orlandi Barth\*,  
Camila Mörschbacher Wilhelm,  
Aymê Duarte Echevarria, Kellen Figueira Tragnago,  
Richard Martins Carrassai, Afonso Luís Barth

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** Novos antimicrobianos como ceftazidima-avibactam (CAZ/AVI), meropenem-varborbactam (MERO/VAR) e cefiderocol foram introduzidos na clínica médica nos últimos anos a fim de combater infecções causadas por contra bacilos gram-negativos (BGN) resistentes aos carbapenêmicos (RC). Destes, apenas CAZ/AVI até o momento foi aprovado pela ANVISA para uso no Brasil. Assim, é necessário avaliar a atividade antibacteriana in vitro aos novos antimicrobianos. Este estudo teve como objetivo avaliar a atividade in vitro de CAZ/AVI, MERO/VAR e cefiderocol contra BGN-RC, bem como caracterizar estes BGN quanto à produção de carbapenemases.