



XI Encontro do Instituto Adolfo Lutz

Desafios do Laboratório de Saúde Pública: conhecer, monitorar e responder

04 a 07 de novembro de 2024
São Paulo/SP

e40748

• Biologia Médica

Bedaquilina e as inconsistências na resistência fenotípica e molecular de isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* no estado de São Paulo

Angela Pires Brandao^{1,3*} , Débora Pereira dos Santos¹ , Juliana Maira Watanabe Pinhata¹ , Rosângela Siqueira de Oliveira¹ , Erica Chimara¹ , Karoline Rodrigues Campos² , Claudio Tavares Sacchi² , Lucilaine Ferrazoli¹ 

¹ Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses, Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil.

² Laboratório Estratégico, Centro de Respostas Rápidas, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil.

³ Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Autor de correspondência: angela.brandao@ial.sp.gov.br

Coordenadora da Comissão Científica: Adriana Pardini Vicentini

A tuberculose apresenta mundialmente a segunda maior taxa de mortalidade entre as doenças infecciosas, associada principalmente à resistência a isoniazida e rifampicina (multirresistência, TB-MR). Para esses casos, o novo antimicrobiano bedaquilina (BDQ) mostrou grande eficácia, tornando-se componente essencial do regime oral de tratamento da TB-MR, introduzido no Brasil em 2021. Para o teste de sensibilidade fenotípico em MGIT, estabeleceu-se a concentração crítica (CC) de 1,0 µg/mL, mesmo com evidências limitadas, o que pode causar categorização incorreta de resistência. O gene *mmpR5* está associado com resistência à BDQ (BDQ-R) de baixo nível e, em estudo realizado no Instituto Adolfo Lutz Central, três de seis isolados com mutações nesse gene mostraram-se sensíveis (BDQ-S) fenotipicamente. Para avaliar a suscetibilidade a uma concentração menor de BDQ, reavaliamos o teste com 0,5 e 1,0 µg/mL do fármaco, utilizando o módulo TB eXiST, que permite o monitoramento contínuo da cultura em MGIT. Assim, foi possível verificar se havia crescimento na presença do antimicrobiano após o controle positivar. Embora esse resultado indique sensibilidade ao fármaco, pode-se verificar se havia nas culturas uma subpopulação de bactérias resistentes. Os três isolados anteriormente BDQ-R na CC, com as mutações *mmpR5_E49fsE41*+P129fs* (n = 2) e *mmpR5_E49fsE41**, mantiveram-se resistentes. Os três BDQ-S (*mmpR5_A12fs*; *mmpR5_E49fsE41**; *mmpR5_D47fsE81*+E49fsE41*+I67fsE81**) cresceram na CC em até três dias após o controle, equivalente a uma subpopulação de ~10% de bactérias resistentes. Apenas um resistiu a 0,5 µg/mL de BDQ. Esses resultados apontam que mutações no *mmpR5* podem ser categorizadas erroneamente como BDQ-S pelo MGIT. Ambos os testes, fenotípico e genotípico, apresentam sensibilidade limitada, e o número de isolados BDQ-R ainda é pequeno mundialmente para avaliar melhor os mecanismos de resistência à BDQ. Assim, uma conduta diagnóstica criteriosa deve se basear em teste fenotípico e sequenciamento do genoma, além de consulta ao catálogo de mutações da Organização Mundial da Saúde para interpretação dos resultados.

Palavras-chave. *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Diarilquinolinas.

Comitê de Ética: Instituto Adolfo Lutz, CAAE nº 37122120.8.0000.0059.

Órgão Financiador: FAPESP – PDIP-PPP – Processo nº 2020/12585-7. O seguinte reagente foi obtido por meio do Programa de Reagentes para HIV do NIH, Divisão de AIDS, NIAID, NIH: Fumarato de Bedaquilina, ARP-12702, fornecido pela Janssen Farmacêutica.