



## 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<sup>1,3\*</sup> , Débora Pereira dos Santos<sup>1</sup> , Juliana Maira Watanabe Pinhata<sup>1</sup> , Rosângela Siqueira de Oliveira<sup>1</sup> , Erica Chimara<sup>1</sup> , Karoline Rodrigues Campos<sup>2</sup> , Claudio Tavares Sacchi<sup>2</sup> , Lucilaine Ferrazoli<sup>1</sup> 

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

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

<sup>3</sup> 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.