

**TITLE:** AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE AG-FENDIONA E CU-FENDIONA EM CEPAS MULTIRRESISTENTES DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ATRAVÉS DE ESTUDOS DE CURVA TEMPO-MORTE

**AUTHORS:** SEABRA, G.<sup>1</sup>; AMORIM, L.F.V.S.<sup>1</sup>; SANTOS, A.L.S.<sup>2</sup>; NUNES, A.P.F.<sup>1</sup>

**INSTITUTION:** 1. UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO (AVENIDA MARECHAL CAMPOS, 1468, MARÚÍPE, CEP 29047-105, VITÓRIA – ES, BRASIL); 2. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, RIO DE JANEIRO – RJ – BRASIL.

## **ABSTRACT**

As infecções causadas por bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos constituem um grave problema global de saúde pública, estando associadas a um elevado risco de mortalidade, hospitalização prolongada e ao aumento nos custos de tratamento dos pacientes. Dados do nosso grupo e de colaboradores sugerem que metalocompostos derivados da 1,10-fenantrolina, como Cu-fendiona e Ag-fendiona, apresentam um grande potencial como antimicrobianos e agentes atenuadores de virulência em diversas espécies, incluindo bacilos gram negativos multirresistentes como *K. pneumoniae* produtora de KPC (Kp-KPC). Nesse contexto, o potencial antimicrobiano de Cu-fendiona e Ag-fendiona está sendo avaliado em cepas de referência de *K. pneumoniae* multirresistentes: NCTC 13438 (KPC-3), NCTC 13440 (VIM-1), NCTC 13442 (OXA-48) e NCTC 13368 (SHV-18). A CIM90 e a CBM90 dos metalocompostos foram estabelecidas por microdiluição em caldo e são equivalentes, sendo 50 µg/mL (51,81 µM) para Cu-fendiona e 12,5 µg/mL (19,91 µM) para Ag-fendiona. Através de estudos de curva tempo morte, avaliou-se o efeito antimicrobiano dos metalocompostos isoladamente ou em combinação com meropenem (MPM) (0.5 CIM para cada agente) ao longo de 24 horas. Para as cepas produtoras de OXA-48 e de VIM-1, observou-se uma drástica redução populacional em relação ao inóculo inicial (6 Log<sub>10</sub>) e ao controle (8-9 Log<sub>10</sub>) a partir de 3 h nos grupos tratados com os metalocompostos isoladamente ou em combinação com MPM. Os tratamentos com Ag-fendiona + MPM e Cu-fendiona isoladamente erradicaram os inóculos bacterianos (10<sup>6</sup> UFC/mL) para essas cepas, assim como o tratamento com Cu-fendiona + MPM para a cepa VIM-1. Um efeito similar para Ag-fendiona + MPM foi previamente observado em cepas clínicas de Kp-KPC, após 6-9 h do tratamento. Também foi observada uma diferença de aproximadamente 4 Log<sub>10</sub> entre o controle e as amostras tratadas com os metalocompostos isoladamente e em combinação com MPM nas cepas produtoras de KPC-3 e SHV-18 com 3h, aumentando com 6 horas do tratamento (5-6 Log<sub>10</sub>). No tratamento com Cu-fendiona + MPM não foi observada retomada de crescimento para ambas as cepas, assim como no tratamento de Ag-fendiona + MPM para a cepa SHV-18. Em conjunto, esses dados sugerem uma forte ação bactericida dos compostos (a 0.5 CIM) com 3-6 horas do tratamento, tanto isoladamente quanto em combinação com MPM (0.5 CIM) em cepas de *K. pneumoniae* multirresistentes.

**Keywords:** Ag-fendiona, Cu-fendiona, 1-10-fenantrolina, *Klebsiella pneumoniae*, MDR

**Development Agency:** CAPES, FAPES, CNPq e FAPERJ