



## Análise da atividade anti- *M. tuberculosis* de derivados nitroimidazóis frente a cepas resistentes e ensaio intramacrofágico em cepa sensível H37Rv

**Karyn F. Manieri**

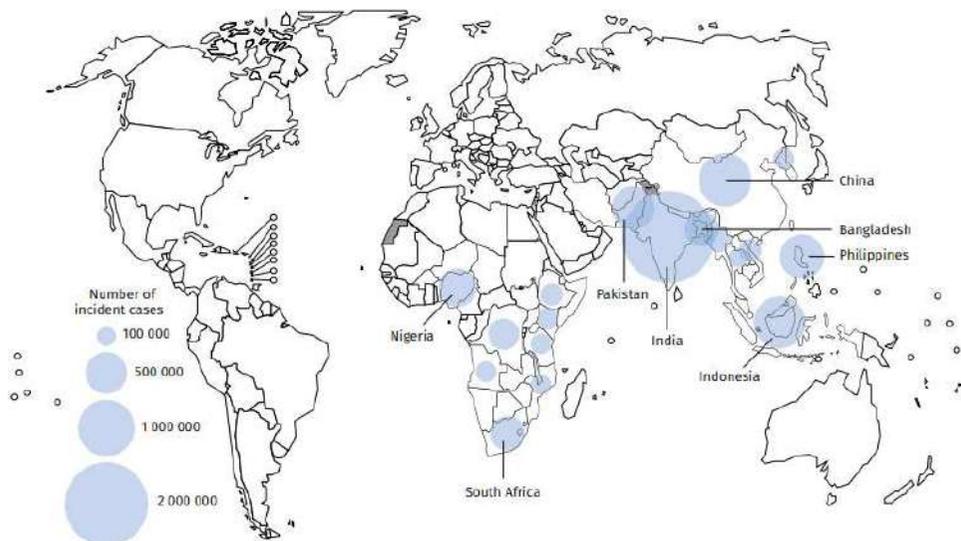
Biomédica, formada pela Universidade de Araraquara – Uniara. Mestranda em Ciências com subárea em microbiologia pelo Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas a Farmácia.

Atualmente, pesquisadora no Laboratório de Pesquisa em Tuberculose - Departamento de Ciências Biológicas da FCFAr- UNESP



## Panorama atual:

Países que tiveram pelo menos 100.000 casos de tuberculose notificados no ano de 2020



Fonte: *Global tuberculosis report, 2021, pag. 11*



Retrocesso de 8 anos no  
tratamento da TB

Aumento de casos MDR-  
TB e XDR-TB



14 de outubro de 2021, Genebra, Suíça - The Stop TB Partnership observa com preocupação os dados divulgados hoje pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como parte do Global Tuberculosis Report 2021, que apresenta dados sobre as tendências da doença e a resposta à epidemia desde o início 200 países.

De acordo com o relatório, as mortes por tuberculose (TB) em 2020 aumentaram pela primeira vez em mais de uma década, chegando a 1,5 milhão, uma tendência de aumento que deve piorar em 2021. Para piorar as coisas, em 2020 vimos apenas 5,8 milhões de pessoas diagnosticadas e tratadas com tuberculose, ante 7,1 milhões em 2019.

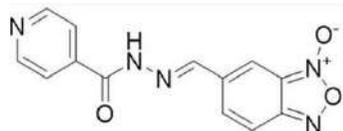
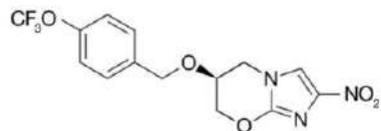
## Novos dados mostram que o COVID-19 combinado com a falta de financiamento são esforços devastadores para acabar com a tuberculose até 2030

*Menos da metade do financiamento necessário foi fornecido globalmente com consequências dramáticas, já que centenas de milhares morrem de tuberculose*

The UN TB Targets 2022 will not be met due to:

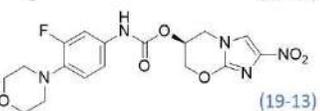
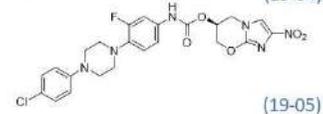
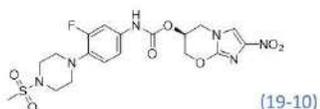
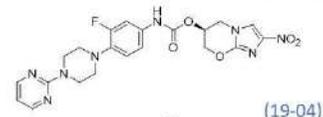
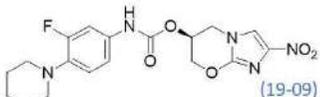
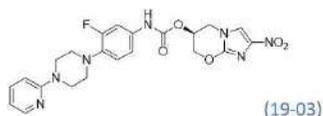
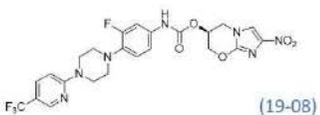
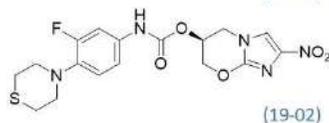
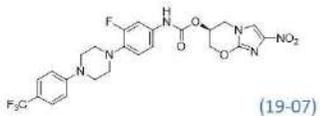
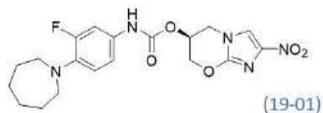
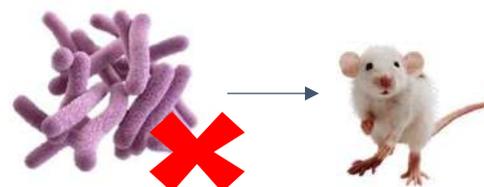


28 de setembro de 2021, Genebra, Suíça - The Stop TB Partnership divulgou hoje novos dados mostrando como a pandemia de COVID-19 e níveis tristemente baixos de financiamento representam as principais barreiras para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas para acabar com a TB até 2030. Os dados de 2021 mostra que o impacto do COVID-19 na resposta à TB continuou a ser profundo: 1,2 milhão a menos de pessoas foram diagnosticadas e tratadas para TB em



Pretomanida

Benzofuroxano 8 (BZ8)



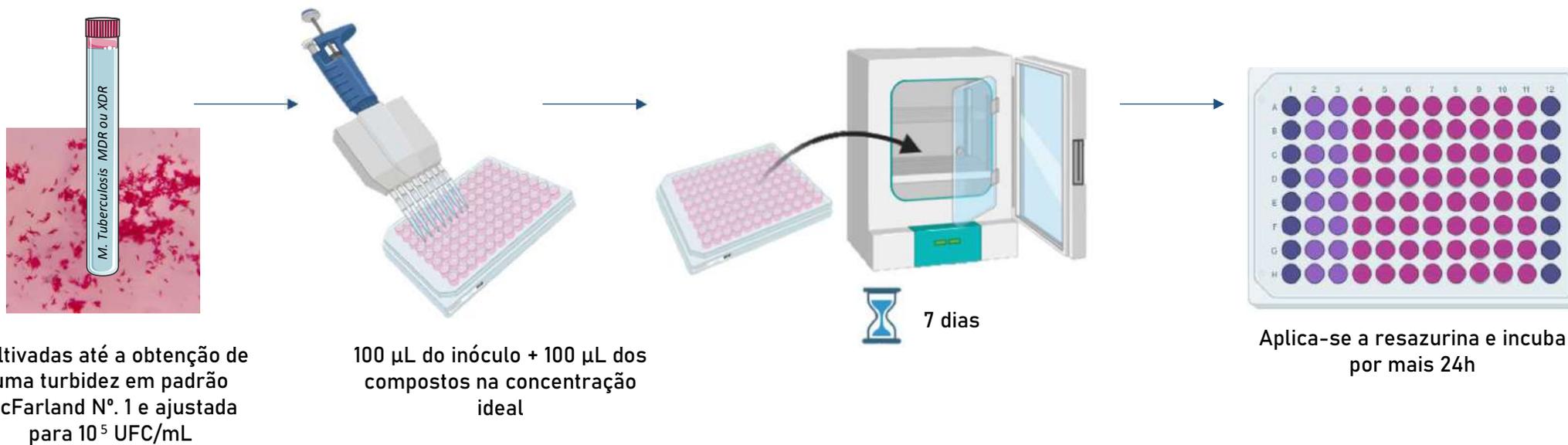
Objetivo: encontrar uma terapia que encurte o tempo de tratamento e diminua os efeitos colaterais indesejados

(DOS SANTOS FERNANDES et al., 2017; TB Alliance, 2019)

Patente em processo de depósito



## Análise da atividade anti-*M. tuberculosis* dos compostos frente a cepas clínicas resistentes



Palomino et al,2002

# Resultados

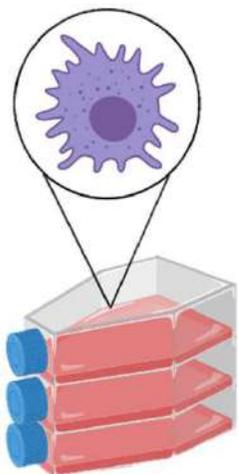


Leitura da fluorescência a  
530/590 nm

Compostos	CIM <sub>90</sub> (µM) de cepas resistentes				
	CF 110	CF 85	CF 79	CF 100	CF 104
19-01	0,20	0,43	1,40	0,23	0,23
19-02	0,23	0,23	5,56	0,24	1,50
19-03	0,20	0,20	0,76	0,23	5,35
19-04	0,20	0,20	3,21	0,62	3,08
19-05	0,19	0,19	0,19	0,19	4,46
19-07	0,18	0,38	1,18	0,20	7,99
19-08	0,18	0,18	21,48	0,43	0,20
19-09	0,24	0,17	43,11	0,18	44,55
19-10	1,08	3,32	15,99	0,63	1,19
19-13	0,31	0,45	6,32	2,02	3,97
RFP	> 25	18,23	>25,00	>25,00	>25,00
INH	15,25	0,12	>25,00	>25,00	>25,00
MOX	1,53	0,10	ND	ND	ND
PRET	ND	0,03	ND	ND	ND
	MDR	RR	MDR	MDR	MDR



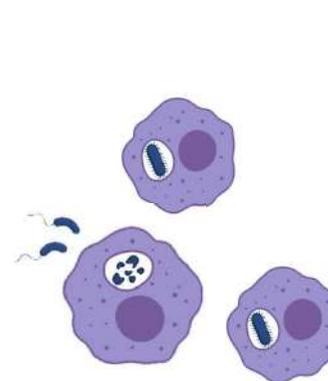
## Avaliação da atividade frente a bactérias intramacrofágicas



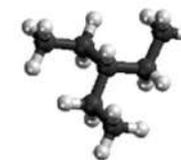
Incubadas à 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub> até atingir a confluência celular.



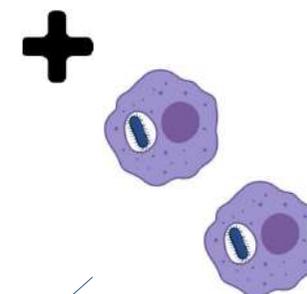
Semeadas em microplaca, com volume final de 1 mL, incubadas por 24h à 37 °C com 5% CO<sub>2</sub> para permitir a adesão celular.



Infectados na proporção 1:2 e incubadas por 2h para permitir a fagocitose



Os compostos foram adicionados às placas e incubados por 2 h.



Os macrófagos infectados e tratados foram lisados após 72 horas. A diluição dessa lise foi plaqueada em placa de petri tripartida e a contagem de UFC/mL foi feita após 30-40 dias

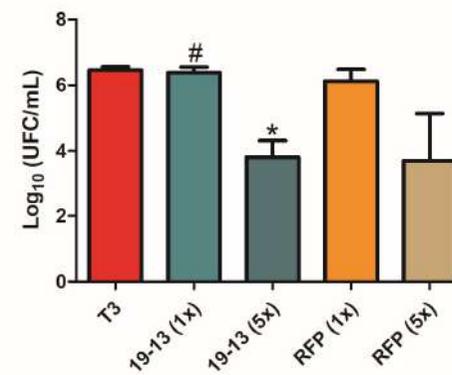
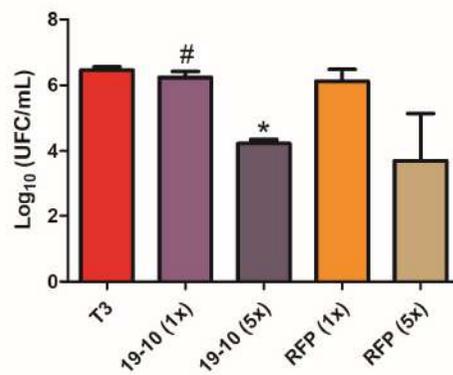
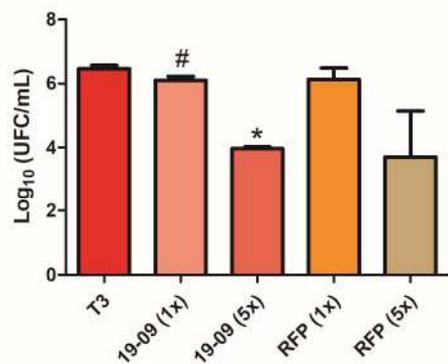
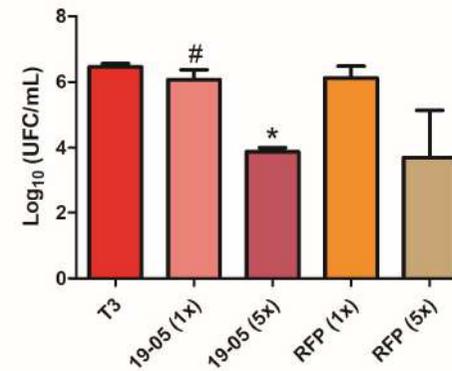
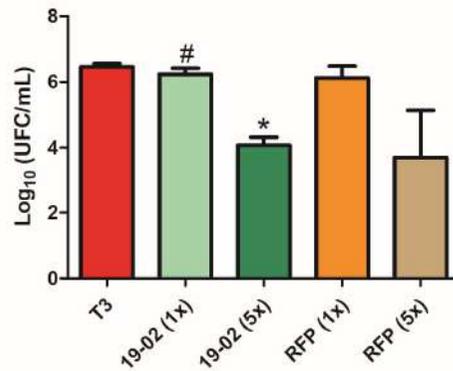
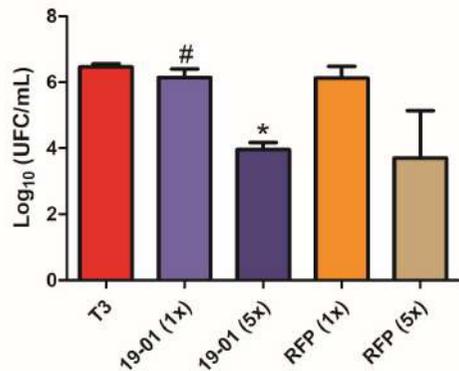




VIII WORKSHOP  
Virtual  
REDE-TB 2021



# Resultados



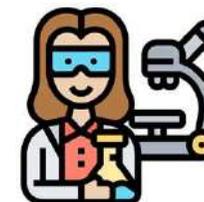
OPAS

Organização  
Pan-Americana  
da Saúde

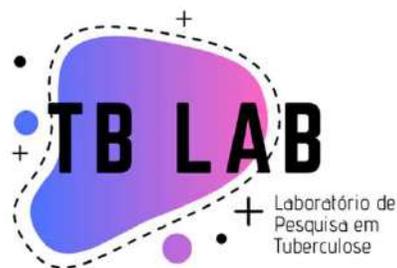


## Conclusões

- ✓ Os compostos apresentam atividade excelente frente a cepas clínicas resistentes em concentrações muito baixas;
- ✓ Apresentam atividade intramacrofágica em concentrações semelhantes a da RFP, sendo dose-dependentes;
- ✓ São compostos promissores para futuros fármacos e para futuras terapias para o combate a TB;



## Agradecimentos



Nº de processo 20/13497-4  
Nº de processo 20/08370-5

Karyn F. Manieri – karyn.manieri@unesp.br  
Camila M. Ribeiro – maringolocamila@gmail.com  
Debora L. Campos – debora.leite@unesp.br  
Jean L. dos Santos – jean.santos@unesp.br  
Guilherme dos Santos – guilhermefelipe@outlook.com  
Fernando R. Pavan – fernando.pavan@unesp.br

Gratidão! ♥





FINANCIAMENTO



**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
Escritório Regional das Américas

