

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS

Atividade antimicrobiana de diferentes fármacos contra *Mycobacterium abscessus* organizada em biofilmes ou localizada em fagossomos

Artemir Coelho de Brito

Tese para obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Elsa Masae
Mamizuka

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Mello
Sampaio

São Paulo

2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS

Atividade antimicrobiana de diferentes fármacos contra *Mycobacterium abscessus* organizada em biofilmes ou localizada em fagossomos

Artemir Coelho de Brito

Tese para obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Elsa Masae
Mamizuka

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Mello
Sampaio

São Paulo

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Brito, Artemir Coelho de
B862a Atividade antimicrobiana de diferentes fármacos contra
Mycobacterium abscessus organizada em biofilmes ou localizada
em fagossomos / Artemir Coelho de Brito. -- São Paulo, 2013.
107p.

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas
e Toxicológicas.

Orientador: Mamizuka, Elsa Masae

Co-orientador: Sampaio, Jorge Luiz Mello

1. Droga : Resistência em micobactéria : Microbiologia médica
2. Microscopia eletrônica I. T. II. Mamizuka, Elsa Masae, orientador.
III. Sampaio, Jorge Luiz Mello, co-orientador.

616.0142 CDD

Artemir Coelho de Brito

Atividade antimicrobiana de diferentes fármacos contra *Mycobacterium abscessus* organizada em biofilmes ou localizada em fagossomos

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Elsa Masae Mamizuka
Orientadora/Presidente

1º. Examinador

2º. Examinador

3º. Examinador

4º. Examinador

São Paulo, _____ de _____.

*“Eu sou de uma terra que o povo padece
Mas não esmorece e procura vencer.
Da terra querida, que a linda cabocla
De riso na boca zomba no sofrer
Não nego meu sangue, não nego meu nome
Olho para a fome, pergunto o que há?
Eu sou brasileiro, filho do Nordeste,
Sou cabra da Peste, sou de Culuminquará.”*

Patativa do Assaré (Adaptado)

À Maria dos Remédios Rosa e
Antônio Coelho de Brito Neto.
Razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha luz e suporte.

Ao Professor Doutor Jorge Sampaio, pela confiança em me orientar neste trabalho tão importante e pelo privilégio de aprender sobre micobactérias, pela oportunidade de compartilhar da forma brilhante como ele conduz a formação acadêmica de cada orientando, exemplo de profissional e cidadão.

À Professora Doutora Elsa Masae Mamizuka, por me receber em seu laboratório e exemplo de humildade mesmo sendo uma das estrelas da microbiologia.

À Suely Sampaio pelo auxílio na realização da microscopia eletrônica. Aos professores Mário Hirata e Rosário Hirata que me receberam em seu laboratório para o estágio probatório.

Aos meus amigos do Laboratório de Microbiologia Clínica pela amizade e apoio na realização dos experimentos.

Às secretárias Ana Dantas, Edna, Suely e Dora e a todos os funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas que sempre me atenderam tão bem.

À Universidade de São Paulo e todos os funcionários, principalmente os das bibliotecas, do CEPE e do “bandejão”.

À COSEAS, em nome da assistente social Rosângela, pela vaga de moradia no CRUSP.

À Emanuela Avelar e Marcelo Chuei, meus dois anjos da guarda.

À minha família e em especial, ao meu irmão Edilson.

À todos os professores e amigos que contribuíram na minha formação.

Às minhas amigas, pesquisadoras do Instituto Adolfo Lutz: Conceição Martins, Carmen Giampaglia, Maria Alice Telles, Rosângela Oliveira, Suely Ueki, Érica Chimara, Lucilaine Ferrazoli e Fernanda Simeão, onde tudo começou com micobactérias e por quem eu tenho enorme carinho.

RESUMO

BRITO, A. C. **Atividade antimicrobiana de diferentes fármacos contra *Mycobacterium abscessus* organizada em biofilmes ou localizada em fagossomos.** 2013. 107p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade De São Paulo, São Paulo, 2013.

A *Mycobacterium abscessus* subspécie *abscessus* é um pesadelo quando envolvida em infecção pulmonar que são incuráveis, a despeito do uso de antimicrobianos com atividade *in vitro*, caso o tratamento não inclua a ressecção cirúrgica da área afetada. É a micobactéria patogênica de crescimento rápido mais frequentemente isolada de culturas de sítios pulmonares. Há um número reduzido de opções terapêuticas para o tratamento dessas infecções, e é ainda mais reduzido o número de antimicrobianos que atingem concentrações terapêuticas no compartimento intracelular, em particular no fagossomo. O número limitado de antimicrobianos disponíveis para tratamento apontam a necessidade de determinação do perfil de susceptibilidade frente a antimicrobianos isolados e em combinação, nos compartimentos intra e extracelular. Os objetivos deste estudo foram avaliar: a sensibilidade de *M. abscessus* estruturadas em biofilmes e presentes no interior dos macrófagos; a ocorrência de sinergismo quando da associação entre fármacos, inibidores de betalactamase e o anti-inflamatório. As combinações entre os antimicrobianos foram apenas indiferente quanto ao FIC e a atividade dos fármacos em biofilme e em macrófagos é bacteriostático.

Palavras-chave: *Mycobacterium abscessus*; Macrófago; Biofilme; Resistência.

ABSTRACT

BRITO, A. C. **Antimicrobial activity of different drugs against *Mycobacterium abscessus* in biofilms organized or located in phagosomes.** 2013. 107p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade De São Paulo, São Paulo, 2013.

Mycobacterium abscessus subspecies *abscessus* is a nightmare when involved in lung infection that is incurable, despite the use of antibiotics with in vitro activity, if the treatment does not include surgical resection of the affected area. It is a MCR - rapidly growing mycobacteria pathogenic most frequently isolated from cultures of lung sites. There are a small number of therapeutic options for the treatment of such infections is further reduced and the number of drugs that reach therapeutic concentrations in the intracellular compartment, particularly in the phagosome. The limited number of antimicrobials available for treatment indicate the need for determining the susceptibility profile against antimicrobials alone and in combination, in the intra and extracellular compartments. The objectives of this study were sensitivity of MCR structured biofilms and present in macrophages, the occurrence of synergism when the association between drugs, beta-lactamase inhibitors and anti-inflammatory. Combinations of antimicrobials were just indifferent and the activity of drugs on biofilms and macrophages was bacteriostatic.

Keywords: *Mycobacterium abscessus*; Macrophage; Biofilm; Resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS

Abs	Absorbância
AMI	Amicacina
ATCC	American Type Culture Collection
ATM	Antimicrobiano
CEF	Cefoxitina
CIM	concentração inibitória mínima
CIF	concentração inibitória fracionária
CIP	Ciprofloxacina
CIP	Coleção de Cultura do Instituto Pasteur
CLA	Claritromicina
CLAV	Clavulanato
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	ácido desoxirribonucléico
DO	densidade óptica
DOX	Doxiciclina
DIC	Diclofenaco
EPS	Exopolissacarídeo
<i>hsp65</i>	heat shock protein
IMI	Imipenem
LIN	Linezolid
<i>Log</i>	fase logarítmica do crescimento
MER	Meropenem
MH	Mueller Hinton
MIN	Minociclina
MNT	Micobactérias não tuberculosas
MOX	Moxifloxacina
mRNA	RNA mensageiro
PBP	proteína ligadora de penicilina
PBS	Salina tamponada com fosfato

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

