

## Efluxo como mecanismo de resistência aos antibióticos em *Mycobacterium abscessus*

Júlia S. Vianna<sup>1</sup>, Ivy B. Ramis<sup>2</sup>, Fábيا P. Silva<sup>2</sup>, Laís A. Ferreira<sup>1</sup>, Daniela F. Ramos<sup>2</sup>, Miguel Viveiros<sup>3</sup>, Pedro E. Almeida da Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Campus Universitário s/n, Pelotas, RS, Brasil. <sup>2</sup>Núcleo de Pesquisas em Microbiologia Médica, Universidade Federal de Rio Grande, Rua General Osório s/n, Rio Grande, RS, Brasil. <sup>3</sup>Grupo de Micobactérias, Unidade de Microbiologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Rua da Junqueira, 100, Lisboa, Portugal.

*Mycobacterium abscessus* é responsável por infecções pulmonares e extrapulmonares, geralmente tratadas com claritromicina (CLA), amicacina (AMI) e ciprofloxacina (CIP). A base molecular da resistência aos antibióticos (ATBs) em *M. abscessus* ainda é pouco conhecida. Este estudo avaliou, a relação do mecanismo de efluxo (ME) com a resistência aos ATBs, usando *M. abscessus* ATCC 19977. O fator modulatório (FM) de IEs foi calculado a partir da concentração mínima inibitória (CMI) de AMI, CIP e CLA na presença e ausência de concentração sub-inibitória ( $\frac{1}{2}$  da CMI) dos IEs Reserpina (RSP) e Clopromazina (CPZ). Além disso, foi avaliada a cinética de acúmulo intracelular do substrato fluorimétrico (brometo de etídeo - BrEt), detectando e quantificando a atividade MEs, na presença e ausência de glicose, a partir do qual calculou-se o índice de fluorescência relativa (RFI). O FM reflete a redução de valores de CMI na presença dos IEs, sendo considerado significativo quando  $FM \geq 4$ . A RSP apresentou  $FM = 4$  para CIP, enquanto o CPZ apresentou  $FM = 2$  para AMI, CIP e CLA. Em relação ao ensaio de acumulação do BrEt, em ausência de glicose, a RSP apresentou um índice maior de RFI (11,3%), em relação ao CPZ (2,2%). Na presença de glicose, estes índices foram menores para ambos: RSP (1,0%) e CPZ (0,02%). Estes resultados indicam que ambos IEs atuam inibindo o efluxo e reduzindo a resistência aos ATBs. A diferença de atividade dos IEs em relação aos diferentes ATBs indica maior ou menor especificidade de ambos pelas diferentes bombas de efluxo. A menor atividade em presença de glicose pode estar relacionada a maior atividade da bomba, na medida em que a glicose é uma fonte de energia geradora de fluxo de prótons, responsável pela energia da maioria das bombas. A demonstração preliminar de que IEs podem potencializar a atividade de ATBs estabelece uma perspectiva de associar um adjuvante no difícil tratamento de infecções causadas pelo *M. abscessus*.

**Palavras Chave:** *Mycobacterium abscessus*, antimicrobianos, efluxo

**Apoio:** CNPQ, CAPES (Projeto 88881.064961/2014-01)