



ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE DOIS COMPOSTOS PIRAZOLINICOS EM ISOLADOS MULTIRRESISTENTES DE *Pseudomonas aeruginosa*

Láisa Nunes Franco^{2*}; Augusto da Mota¹; Marissa Bolson Serafin¹; Sara de Lima Marion¹; Daniela Fernandes Ramos⁴; Rosmari Hörner^{1,3}

¹Laboratório de Bacteriologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

²Laboratório de Bacteriologia, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

³Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria

⁴Universidade Federal do Rio Grande

*laisa.franco@hotmail.com

Pseudomonas aeruginosa, apesar de geralmente não causar doença em indivíduos imunocompetentes, é considerada uma bactéria letal e oportunista, sendo responsável por infecções nosocomiais, com altas taxas de mortalidade em pacientes internados nas unidades críticas. Essas características tornam o ambiente hospitalar um local favorável para sua colonização e pressão seletiva, facilitando o surgimento de cepas multirresistentes (MDR). A Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou uma lista de patógenos prioritários para o descobrimento de novos antibióticos; *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos foi elencada como prioridade crítica. Infecções causadas por cepas MDR de *P. aeruginosa* limitam severamente as opções terapêuticas e estão associadas a hospitalizações prolongadas e infecções polimicrobianas, uma vez que ela é capaz de desenvolver resistência na maioria dos antibióticos disponíveis comercialmente. Nas últimas décadas estudos vêm demonstrando crescente resistência às cefalosporinas e carbapenêmicos, o que evidencia a necessidade de pesquisas para descobrir novas alternativas no tratamento dessas bactérias multirresistentes. Os compostos heterocíclicos vêm sendo estudados devido a suas numerosas aplicações farmacêuticas. Entre esses compostos, as pirazolininas demonstraram atividade antimicrobiana, tornando-as promissoras candidatas a novos fármacos contra infecções. O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antibacteriana de dois compostos pirazolínicos sintéticos em isolados clínicos multirresistentes de *P. aeruginosa* obtidos de pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Maria (HUSM-UFSM). Estes compostos pirazolínicos foram sintetizados e caracterizados quimicamente no Núcleo de Química de Heterociclos da UFSM. Os isolados clínicos desse bacilo Gram negativo não fermentador (BGN-NF) são provenientes de pacientes internados no HUSM-UFSM. As coletas de *P. aeruginosa* foram realizadas no período de abril à julho de 2019. Na identificação e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dessas amostras utilizou-se o sistema automatizado Vitek® 2 (bioMérieux, France). Na sequência, foram acondicionadas em caldo TSB (*Tryptic Soy Broth*) contendo 15% de glicerol a -20 °C e armazenadas no Laboratório de Bacteriologia (Labac), departamento de análises clínicas e toxicológicas da UFSM, até a realização dos estudos. Esta pesquisa seguiu os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde referente à pesquisa com seres humanos sendo aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM sob número de CAAE 050859 e SisGen R4B27A6. A avaliação da atividade antibacteriana dos isolados clínicos foi efetuada utilizando a Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos pirazolínicos, sendo determinada pelo método de microdiluição em caldo, baseado no documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory*

Standards Institute (CLSI). As concentrações utilizadas foram de 0,2 a 0,00156 mg/ml, frente a três cepas MDR. A CIM foi determinada por meio de leitura visual. As três cepas eram resistentes aos antibióticos: piperacilina/tazobactam; ceftazidima; cefepima; imipenem; meropenem; gentamicina; ciprofloxacino; norfloxacino; ampicilina; ampicilina/sulbactam; cefuroxima; cefoxetina; ceftriaxona e nitrofurantoina. O composto **1** apresentou atividade frente à duas das três cepas enquanto o composto **2** apresentou atividade antimicrobiana frente à todas cepas testadas; âmbos compostos com CIM = 0,2 mg/ml. Embora os compostos deste estudo tenham exibido CIM = 0,2 mg/ml, os mesmos apresentam diferenças químicas que provavelmente influenciaram no seu mecanismo de ação. A substituição do elemento bromo do composto **1** pelo cloro no grupamento fenol (composto **2**), deve ter potencializado a ação antibacteriana nas *P.aeruginosa*, conferindo a inibição o crescimento de todos os isolados 100%. Essa classe de compostos e as suas diversas aplicações, já relatadas na literatura evidenciam que moléculas derivadas de pirazolininas são potenciais candidatas a novos fármacos, frente a bactérias MDR do gênero estudado. Nosso grupo de pesquisa continuará os estudos com maiores investigações quanto ao seu potencial antimicrobiano e citotóxico.

Agradecimentos: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de amparo a pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Palavras-chave: Resistência; *Pseudomonas aeruginosa*; Pirazolininas.