

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E MODULADORA DA RESISTÊNCIA A DROGAS DA ESPÉCIE PIPTADENIA MACROCARPA BENTH.

Kívia Maria Resende Nunes Coêlho (bolsista do ICV/UFPI), Bruno Ricardo Cavalcante Coelho (aluno do Curso de Enfermagem/UFPI), Antônia Maria das Graças Lopes Citó (CCN, UFPI), Humberto Medeiros Barreto (Orientador, CAFS - UFPI)

INTRODUÇÃO

O gênero *Piptadenia* pertencente a família Mimosaceae, distribui-se em todo o Nordeste Brasileiro, sendo sua espécie *Piptadenia macrocarpa* Benth. conhecida vulgarmente como angico-preto. Na medicina popular, a casca do caule da *P. macrocarpa* é preparada na forma de garrafada, sendo utilizada para tratar inflamações, gripe e dor nas costas. No presente estudo, foi avaliada a atividade antimicrobiana direta da fração acetato de etila da casca do caule da espécie *Piptadenia macrocarpa* Benth. (PMCC-AcOEt) em linhagens de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, cepas padrão das respectivas espécies bacterianas, bem como em cepas padrão de leveduras. Também foi avaliada a atividade moduladora da resistência aos antibióticos aminoglicosídeos, fluorquinolonas e tetraciclina contra linhagens de *S. aureus* e *E. coli* multirresistentes a drogas.

METODOLOGIA

Foram utilizadas 29 linhagens de bactérias multiresistentes isoladas de amostras clínicas, sendo 10 da espécie *Escherichia coli*, 9 da espécie *Pseudomonas aeruginosa* e 10 da espécie *Staphylococcus aureus*. Também foram realizados bioensaios com as cepas padrão bem como duas cepas padrão *Escherichia coli* ATCC 10.536, *Staphylococcus aureus* ATCC 13.115 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25.619. A atividade antifúngica da fração PMCC-AceOEt foi também testada nas cepas *Candida albicans* ICB12 e *Candida krusei* ATCC 6538.

Uma solução-estoque da substância-teste foi preparada pela dissolução de 10 mg do composto em 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO - MERCK), iniciando com uma concentração inicial de 10 mg/mL. A solução resultante foi diluída para 1.024 mg/mL em água estéril. A concentração inibitória mínima (CIM) do PMCC-AcOEt foi determinada pelo ensaio de microdiluição em caldo BHI com suspensões de 10⁵ UFC/mL e concentrações de óleo essencial, variando de 8 a 1.024 µg/mL (Javadpour *et al.*, 1996). A CIM foi definida como a menor concentração da droga em que não foi observado o crescimento de microrganismos. Na avaliação do efeito modulatório da resistência a drogas da substância-teste, as CIMs dos antibióticos foram determinadas na presença de PMCC-AcOEt em concentrações sub-inibitórias (MIC/8), e em seguida as placas foram incubadas a 37° C por 24 h.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A PMCC-AcOEt não apresentou atividade antimicrobiana direta nas concentrações clinicamente relevantes testadas contra as linhagens de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, padrões e multiresistentes e linhagens de *Candida albicans* e *Candida krusei*.

Na verificação da atividade moduladora da resistência microbiana a fração PMCC-AcOEt não afetou a atividade antibacteriana dos antibióticos aminoglicosídeos, fluorquinolonas e tetraciclina quando testados contra as cepas EC27 e SA358. Dantas et al. (2010) evidenciaram atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de *P. macrocarpa* contra cepas de *S. aureus*, no entanto estes autores utilizaram o método de difusão em agar e também não mencionaram a parte da planta utilizada na preparação do extrato.

Embora a fração PMCC-AcOEt não tenha apresentado atividade antimicrobiana direta, verificou-se que a mesma foi capaz de mudar o fenótipo de resistência a drogas das cepas testadas. No caso da cepa SA358, um efeito antagônico foi verificado quando a fração PMCC-AcOEt foi testada em associação com a gentamicina, uma vez a CIM para esta droga foi elevado de $\leq 2,44$ para $39,0625 \mu\text{g/mL}$. Na associação com o antibiótico amicacina ocorreu redução da CIM de $9,7656$ para $2,44 \mu\text{g/mL}$, embora não tenha acontecido reversão do fenótipo.

Por outro lado, no caso da cepa EC27 foi verificado um efeito sinérgico, ocorrendo também a reversão do fenótipo de resistência aos antibióticos gentamicina, ciprofloxacina e levofloxacina, quando associados com o produto-teste. O efeito sinérgico observado entre a PMCC-AcOEt e os antibióticos gentamicina e levofloxacina, provavelmente está relacionado com inibição de bomba de efluxo, uma vez que um efeito similar foi também observado quando a cepa EC27 foi testada com a Clorpromazina, um inibidor específico de bombas de efluxo (Bolla et al., 2011).

CONCLUSOES

Os resultados mostraram que apesar da fração PMCC-AcOEt não apresentar atividade antimicrobiana direta contra as espécies de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* e *C. krusei*, nos ensaios de modulação da resistência aos antibióticos o produto foi capaz de modular a resistência a gentamicina, ciprofloxacina e levofloxacina, inclusive promovendo a reversão do fenótipo de resistência da *Escherichia coli* EC27 a estes antibióticos. A resistência da cepa EC27 a gentamicina e a levofloxacina foi também modulada na presença de clorpromazina indicando que a atividade moduladora da resistência exercida pela fração PMCC-AcOEt, pode estar relacionada com a capacidade de seus componentes químicos inibirem bombas de efluxo. Estes resultados mostram o potencial biotecnológico da fração acetato de etila da casca do caule de *P. macrocarpa* e enfatizam a necessidade de estudos adicionais para investigar a atividade moduladora da resistência a drogas dos seus fitoquímicos isolados.

REFERÊNCIAS

1. BOLLA J.-M., ALIBERT-FRANCO S., HANDZLIK J., CHEVALIER J., MAHAMOUD A., BOYER G., KIÉC-KONONOWICZ K. and PAGÈS J. –M.. Strategies for bypassing the membrane barrier in multidrug resistant Gram-negative bacteria. *FEBS Letters*, v.585, p.1682-1690, 2011.
2. DANTAS *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos hidroalcolóico de angico sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. vol. 42, n. 7, p. 33 – 37, 2010.

Palavras-chave: *Piptadenia macrocarpa Benth.* Atividade antimicrobiana. Resistência a drogas.