

# 4-FENIL-5-(5-NITRO-2-FURANIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-FENILAMINA, O PRIMEIRO COMPOSTO MESOIÔNICO COM AÇÃO INIBIDORA DE BOMBA DE EFLUXO EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Cledualdo S. Oliveira<sup>1</sup>(PG), Petrônio F. Athayde-Filho<sup>1</sup>(PQ)\*, Alexsandro F. dos Santos<sup>1</sup>(PG), Vivyanne S. Falcão-Silva<sup>2</sup>(PG), José P. Siqueira-Júnior<sup>2</sup>(PQ), Bruno Freitas Lira<sup>1,3</sup>(PQ), José M. Barbosa-Filho<sup>3</sup>(PQ), José Alixandre de Sousa Luis<sup>4</sup> (PQ)

\*athayde-filho@química.ufpb.br

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica – LPBS, Deptº Química/CCEN, UFPB

<sup>2</sup>Laboratório de Genética de Microrganismos, Deptº Biologia Molecular/CCEN, UFPB

<sup>3</sup>Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – LTF, Universidade Federal de Paraíba

<sup>4</sup>Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Saúde, UFCG, Cuité – PB

Palavras Chave: Composto mesoiônico, *Staphylococcus aureus*, Bomba de efluxo

## Introdução

A habilidade dos *S. aureus* adquirir resistência a praticamente todos os antibióticos utilizados atualmente é motivo de considerável preocupação (GIBBONS, 2004). Entre os principais mecanismos de resistência bacteriana se encontra o sistema de efluxo que consiste de proteínas transmembranas, também conhecidas como bombas de efluxo, estas são responsáveis por eliminar as drogas para o meio extracelular diminuindo assim a concentração intracelular do antimicrobiano e, portanto, permitindo a sobrevivência das bactérias (PIDDOCK, 2006).

Dentre os compostos heterocíclicos os compostos mesoiônicos, destacam-se por sua gama de aplicação terapêutica, tais como atividades antibacteriana, antitumoral, antifúngica, antimalárica, analgésica, antiinflamatória e anticonvulsivante. (KIER e ROCHE, 1967).

## Resultados e Discussão

Inicialmente foi verificado a atividade antiestafilocócica do composto mesoiônico em que a concentração mínima inibitória (CIM) foi definida como a menor concentração que inibia completamente o crescimento bacteriano.

Os resultados indicam que o composto heterocíclico mesoiônico 4-fenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-tiadiazólio-fenilaminida (MI-03-CL) apresenta atividade antiestafilocócica relevante na concentração de 64µg/mL entretanto sem efeito na concentração de 16µg/mL, porém quando associado aos antibióticos tetraciclina e eritromicina e observado uma acentuada atividade moduladora da resistência, nas linhagens de *Staphylococcus aureus* utilizadas ao reduzir a CIM da tetraciclina em 32 vezes (32 µg/mL para 1 µg/mL) e 4 vezes para eritromicina (256 µg/mL para 64 µg/mL) caracterizando uma ação inibidora do sistema de bomba de efluxo bacteriano e desta forma sendo uma substância com ação adjuvante ao potencializar a ação do antibiótico. Nas Tabelas 1 e

2 são apresentados os resultados dos estudos antibacterianos.

**Tabela 1:** CIM do composto mesoiônico em linhagens de *Staphylococcus aureus*.

| Linhagens       | CIM (µg/mL) do Composto Mesoiônico MI-03-CL |
|-----------------|---|
| IS-58 (TetK)    | 64  |
| RN-4220 (MrsA)  | 64  |
| SA-1199B (NorA) | 64  |

**Tabela 2.** CIM de antibióticos para as linhagens de *Staphylococcus aureus*, na ausência e presença do composto mesoiônico.

| Linhagens/Antibiótico       | CIM (µg/mL) do Antibiótico |                      |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
|                             |                            | + MI-03-CL (16µg/ml) |
| IS-58 (TetK)/Tetraciclina   | 32                         | 1 (32)*              |
| RN-4220 (MrsA)/Eritromicina | 256                        | 64 (4)*              |

(\*) entre parênteses, os fatores de redução da CIM

## Conclusões

Os estudos com o cloridrato do mesoiônico 4-fenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-tiadiazólio-fenilamina (MI-03-CL) mostrou que o composto heterocíclico é um adjuvante potencial de antibiótico e assim pôde diminuir a dose potencializando a ação da Tetraciclina (32x) e Eritromicina (4x).

Os compostos mesoiônicos podem ser uma alternativa para as pesquisas visando novos tratamentos, contra *Staphylococcus aureus* resistentes, com antibióticos conhecidos que se tornaram inativos pela resistência bacteriana.

## Agradecimentos

AO CNPq pela bolsa concedida (PIBIC) e pelo suporte financeiro.

GIBBONS, S. Anti-staphylococcal plant natural products. *Natural Product Reports*, v. 21, p. 263-277. 2004.

KIER, L. B.; ROCHE, E. B.; Medicinal chemistry of the mesoionic compounds, *Washington DC*, v. 56, p. 149-168. 1967.

PIDDOCK, L. J. V. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacterial. *Clinical Microbiology Review*, v. 19, p. 382-402. 2006.