

Avaliação das atividades antibacteriana e moduladora de derivados híbridos de sulfonamidas frente a linhagens de *Staphylococcus aureus*

Ryldene M. D. da Cruz (IC)^{1*}, Jaismary G. B. Oliveira (PG)², Francisco J. B. Mendonça-Junior (PQ)², José P. Siqueira-Júnior (PQ)¹. *ryldene@hotmail.com

¹Laboratório de Genética de Microrganismos, Departamento de Biologia Molecular, Universidade Federal da Paraíba - Campus I, 58051-900 João Pessoa, PB, Brasil. ²Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas, Universidade Estadual da Paraíba - Campus V, 58020-540 João Pessoa, PB, Brasil

Palavras Chave: Sulfonamidas, hibridização molecular, resistência bacteriana, bomba de efluxo.

Introdução

Staphylococcus aureus é um importante patógeno humano, responsável por 11-33% das bacteremias adquiridas no ambiente hospitalar, e quase 50% das adquiridas na comunidade em geral.¹ A resistência bacteriana tem debilitado o valor terapêutico de antibióticos existentes. Assim, é necessária a busca de novas alternativas que possam reverter ou reduzir essa resistência, assim como a busca de inibidores dos mecanismos de resistência.² As sulfonamidas são análogos do ácido *p*-aminobenzóico que tem suas atividades antimicrobianas associadas a interferência da síntese de ácido fólico, por agirem como inibidores competitivos do ácido *p*-aminobenzóico em microorganismos suscetíveis. Seu espectro de ação é amplo, abrangendo a maioria dos organismos gram-positivos.³

Resultados e Discussão

Uma série composta por sete novos derivados híbridos, contendo uma porção sulfonamida e uma porção tiofênica foram sintetizados pelo Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas (LSVM) e avaliada quanto seu potencial antibacteriano através da determinação da CIM (Concentração Inibitória Mínima), em caldo nutritivo (BHI) por meio da técnica de microdiluição⁴, frente a linhagens bacterianas que expressam o gene *norA*, *msrA* ou *tetK* codificadores das proteínas de efluxo para, respectivamente, norfloxacin, eritromicina e tetraciclina, na presença e na ausência dos derivados híbridos. Nenhum dos novos derivados avaliados apresentou atividade antibacteriana relevante (CIM entre 128 e >256µg/mL). Entretanto, observou-se uma considerável atividade moduladora referente a linhagem SA-1199B (cepa que superexpressa gene de resistência a norfloxacin) com redução da CIM em até 16x (S-1) (Tabela1). Como sabe-se que o mecanismo de ação das sulfonamidas é a inibição da enzima

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

diidrofolato redutase, os resultados nos levam a crer que a porção tiofênica associada é a responsável pela atividade moduladora.

Tabela 1. CIM (µg/mL) dos antibióticos, na presença e na ausência dos derivados híbridos.

| | RN-4220 (MrsA)/ Eritromicina | IS-58 (TetK)/ Tetraciclina | SA-1199B (NorA)/ Norfloxacin |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| só antibiótico | >256 | 64 | 128 |
| + S-1 | >256 | 64 | 8 (16x)* |
| + S-2 | >256 | 64 | 32 (4x) |
| + S-3 | >256 | 64 | 64 (2x) |
| + S-4 | >256 | 64 | 32 (4x) |
| + S-6 | >256 | 64 | 64 (2x) |
| + S-8 | >256 | 64 | 128 |
| + S-9 | >256 | 64 | 64 (2x) |

*Entre parêntese: fator de redução da CIM

Conclusões

Sete novos compostos híbridos contendo uma porção sulfonamida foram avaliados quanto seus potenciais antibacterianos frente a linhagens de *S. aureus* que superexpressam genes de bombas de efluxo, e os resultados demonstraram que alguns desses compostos apresentam pronunciada atividade moduladora da ação antibiótica, indicando que os mesmos podem atuar como potenciais adjuvantes de antibióticos.

Agradecimentos

CNPq (PIBIC/UFPB), UEPB, CNPQ

¹ Tibavizco D.; Rodríguez Y. J.; Silva E.; Cuervo I. S. e Cortés A. J. *Biomédica* **2007**,27,4157.

² Tim Cushnie, T. P. e Lamb, A. J. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2005**, 26, 343.

³ Lerner BH. Scientific evidence versus therapeutic demand: introduction of the sulfonamides revisited. *Ann Intern Med* 1991;(115):315-20.

⁴ Stavri, M.; Piddock I. J. Y.; Gibbons, S. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* **2007**, 59, 1247.