



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE FARMÁCIA**

**LAIANNE CARLA BATISTA ALENCAR**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS DO GÊNERO *Spondias***

**CAMPINA GRANDE – PB**

**2014**

**LAIANNE CARLA BATISTA ALENCAR**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS DO GÊNERO *Spondias***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Ana Claudia Dantas de Medeiros (UEPB/CCBS/DF/Campus I)

CAMPINA GRANDE – PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

A368a Alencar, Lianne Carla Batista  
Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas medicinais do gênero *Spondias* [manuscrito] / Lianne Carla Batista Alencar. - 2014.

19 p. : il.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Prof. Dr. Ana Claudia Dantas de Medeiros, Departamento de Farmácia".

1. *Spondias purpurea* L. 2. *Spondias mombin* L. 3. Modulação. 4. Resistência bacteriana. I. Título.

21. ed. CDD 616.014

LAIANNE CARLA BATISTA ALENCAR

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS DO GÊNERO *Spondias***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Farmácia da  
Universidade Estadual da Paraíba, em  
cumprimento à exigência para obtenção do  
grau de Bacharel em Farmácia.

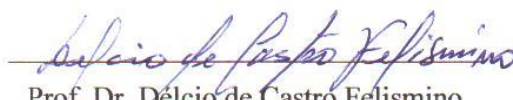
Aprovada em 21/02/2014.



Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ana Claudia Dantas de Medeiros

(UEPB/CCBS/DF/Campus I)

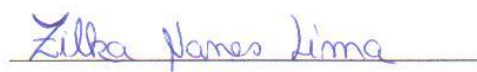
Orientadora



Prof. Dr. Délcio de Castro Felismino

(UEPB/CCBS/DF/Campus I)

Examinador



Prof<sup>ª</sup> Msc. Zilka Nanes Lima

(UEPB/CCBS/DF/Campus I)

Examinadora

# Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas medicinais do gênero *Spondias*

ALENCAR, Lianne Carla Batista<sup>1</sup>

## RESUMO

A acentuada resistência bacteriana gera uma necessidade de desenvolver novos fármacos e a pesquisa com plantas medicinais, como fontes de substâncias bioativas veem sendo um indicativo para descoberta de eficientes agentes terapêuticos. Microrganismos do gênero *Staphylococcus* podem causar supurações, abscessos e diversas infecções piogênicas em humanos e animais. Portanto, o objetivo foi analisar a atividade antimicrobiana de extratos de plantas medicinais do gênero *Spondias* frente à *Staphylococcus aureus*. A concentração inibitória mínima e a capacidade de modular a resistência das cepas de *S. aureus* à Eritromicina foram avaliadas por microdiluição. Foi verificado que a associação de eritromicina com *Spondias purpurea* apresentou efeito sinérgico sobre as cepas SA04 e SA05, e *Spondias mombin* sobre a ATCC, SA01, SA03 e SA05. O bioensaio com *Artemia salina* demonstrou que *S. purpurea* e *S. mombin*, apresentaram em CL<sub>50</sub> 1000 e 482,5 µg/mL, respectivamente. Constatou-se que os resultados são promissores e sugerem que os extratos de espécies do gênero *Spondias* possuem potencial como agentes moduladores de resistência bacteriana.

**Palavras-chave:** *Spondias purpurea* L.; *Spondias mombin* L.; Modulação; Resistência bacteriana.

---

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia. Centro de Ciências biológicas e da saúde. Universidade Estadual da Paraíba. lay.alencar@gmail.com

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da resistência bacteriana a antibióticos é um problema que afeta a população em geral e preocupa profissionais de diversas áreas, representando maior mortalidade por infecções, aumento do custo de tratamento e um desafio para o manejo clínico (MATIAS et al., 2010). São denominados como resistentes os micro-organismos capazes de crescer na presença de concentrações de um ou mais antibióticos que normalmente interfeririam nas suas funções de crescimento. Algumas iniciativas para resolver esse problema têm sido tomadas, no sentido de regularizar o uso de antimicrobianos, conter a disseminação de cepas resistentes e pesquisar formas de combater estes microrganismos (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

As plantas medicinais são largamente utilizadas pela população para o tratamento de infecções, e isto tem chamado a atenção de diversos núcleos de pesquisa para o estudo dessa atividade, visando o isolamento de novas moléculas com atividade antibacteriana, ou a otimização do uso dessas plantas (SILVA et al., 2012). O uso de extratos vegetais para a modulação da resistência bacteriana à antimicrobianos tem sido estudado, obtendo-se resultados promissores (COUTINHO et al., 2012; MATIAS et al., 2012).

A família *Anacardiaceae* é composta de 77 gêneros e cerca de 600 espécies, conhecidas por apresentarem frutos comestíveis, em sua maioria, na forma de drupas. O gênero *Spondias*, apresenta 18 espécies de plantas distribuídas nas regiões tropicais do planeta (MIN TIANLU; BARFOR, 1980). *Spondias purpurea* L., conhecida popularmente como Seriguela, é uma planta nativa da América Central, geralmente encontrada no México, Guatemala, Caribe e na região nordeste do Brasil, sendo popularmente utilizada por seu valor alimentício e por suas propriedades medicinais (ALBUQUERQUE et al., 2007; CARTAXO et al., 2010; GACHET et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012). Em estudos recentes, foram relatadas a utilização de *S. purpurea* no tratamento de infecções bucais e de cáries e a atividade inibitória de seu extrato sobre *Streptococcus mutans* (ROSAS-PIÑÓN et al., 2012).

A espécie *Spondias mombin* L., conhecida popularmente como cajá, é encontrada em regiões tropicais da África, Ásia e América, sendo que no Brasil ocorrem, especialmente, na região norte e nordeste (SACRAMENTO; SOUZA, 2000). As folhas e caule desta planta exibiram atividade antiviral pronunciada contra Coxsackie B<sub>2</sub> e vírus herpes simplex 1 (CORTHOUT et al., 1992). No estudo da atividade antibacteriana dos extratos de *S. mombin* verificou-se ação inibitória dos

extratos em todas as concentrações testadas, principalmente sobre *Staphylococcus* coagulase negativa, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* sp (MEDEIROS et al., 2012).

Este estudo objetiva analisar a atividade antimicrobiana de plantas medicinais do gênero *Spondias*, assim como avaliar índice de toxicidade, através do ensaio com *Artemia salina*.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

O uso de plantas medicinais surgiu das observações populares sobre os efeitos terapêuticos dos vegetais construindo assim, um conhecimento etnofarmacológico (DANTAS, 2007). Tais plantas não são apenas usadas de maneira *in natura* estando hoje sua utilização voltada para outros produtos como alimentos funcionais, suplementos, corantes, cosméticos e medicamentos denominados de fitoterápicos, os quais seu uso vem crescendo em todo o mundo (BRESOLIN et al., 2010).

Os produtos do metabolismo secundário das plantas tem ganhado espaço nas pesquisas relacionadas com atividade antimicrobiana, depois de ter sido comprovada sua ação em estudos recentes. Sendo este conhecimento de real importância para laboratórios farmacêuticos no desenvolvimento de novas drogas, já que esses vegetais têm grandes chances de apresentarem baixa toxicidade, além do baixo custo e fácil acesso pelas comunidades carentes, da região onde tais espécies são encontradas (COSTA et al, 2008).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – (ANVISA, 2004), fitoterápicos são medicamentos preparados exclusivamente com plantas ou partes de plantas medicinais, que possuem propriedades reconhecidas de cura, prevenção, diagnóstico ou tratamento sintomático de doenças, validadas em estudos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas ou ensaios clínicos de fase III.

Na produção de medicamentos fitoterápicos estudos etnobotânico e etnofarmacológico, tratam-se dos passos iniciais. O primeiro está relacionado com a coleta de informações junto à população a respeito da nomenclatura, dos usos e significados culturais das plantas (LIMA; SANTOS, 2006). Enquanto que, o segundo consiste em combinar as informações adquiridas junto a usuários da flora medicinal (comunidades e especialistas tradicionais), com estudos químicos e farmacológicos (ELISABETSKY, 2009).

*S. mombin* e *S. purpure* são espécies frutíferas pertencentes à família das Anacardiaceas (SACRAMENTO, 2000).

Estudos apontam que diferentes partes da cajazeira têm sido relatadas expondo diferentes efeitos biológicos, tais como atividade, antidiarreica, antipsicótica, antiepilética, sedativa, expectorante, anti-inflamatória (ADEDOKUN et al., 2010; AYOKA et al., 2006) antiviral, antimicrobiana e inibidora da beta-lactamase, além de apresentar efeito adstringente e abortivo (FRED-JAIYESIMI et al., 2009). Em regiões da Nigéria, a casca e a folha desta são utilizadas no tratamento do pé-de-atleta (ADEDOKUN et al., 2010).

Tiburski et al., 2011, constataram que a polpa do cajá apresenta valores mais elevados de compostos fenólicos e antioxidantes, do que a maioria das frutas consumidas no Brasil. Foram isolados compostos de plantas, tais como terpenóides, esteróides, flavonóides, alcalóides, compostos fenólicos e naftoquinonas, que foram estudados para avaliar seus efeitos sobre promastigotas e amastigotas de diferentes espécies de leishmania, de forma que muitas dessas substâncias foram extraídas das folhas de *S. mombin* (ACCIOLY et al., 2012).

Partes da planta e o fruto de *S. purpure* são usados no tratamento de várias doenças, tais como diarreia, úlceras, aftas, disenteria, e inchaço. E ainda, foi relatado que o extrato aquoso e metanólico da folha e o extrato da casca apresentam propriedades antimicrobiana (GACHET et al., 2010; ENGELS et al., 2012). Alguns estudos indicam presença de antioxidantes, embora não exista ainda informações sobre o perfil fenólico (ENGELS et al., 2011).

A eritromicina é um macrolídeo, cujo mecanismo consiste na indução da dissociação do peptidil-tRNA contendo seis a oito resíduos de aminoácidos. Se comportando como um tampão que bloqueia a saída do peptídeo nascente através da sua ligação com o túnel ribossomal (MENEZES et al., 2007). Portanto a resistência aos macrolídeos ocorre principalmente pela metilação do RNA ribossômico 23S, evitando que o antibiótico se ligue. Outros mecanismo de resistência incluem a inativação dos macrolídeos por enzimas (p.ex., esterases, fosforilases, glicosidases) ou mutações no RNA ribossômico 23S e nas proteínas ribossômicas (MURRAY et al., 2006).

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria patogênica associada com uma vasta gama de infecções em humanos, incluindo infecções da pele, pneumonia e septicemia (GOLDSTEIN et al., 2012). O uso indiscriminado do antibiótico é o principal responsável pelo fenômeno da resistência bacteriana, o qual se caracteriza pela



capacidade que os microrganismos possuem, especialmente as bactérias, de resistirem à ação letal de uma ou mais classes de agentes antimicrobianos (OLIVEIRA; PAULA,2012). Nos países onde o consumo de antibióticos é maior, encontram-se taxas mais elevadas de resistência bacteriana reforçando a teoria de que o consumo estimula a resistência. Além disso, parece existir uma utilização crescente das gerações de antibióticos mais recentes e um abandono dos antibióticos mais antigos (DIAS et al.,2010).Por esse motivo a descoberta de novos fármacos com propriedades antibacterianas torna-se cada vez mais relevante.

O aumento da resistência bacteriana mundial, esta diretamente ligada os custos inerentes às prestações dos cuidados de saúde, bem como as taxas de mortalidade por infecções. Nos Estados Unidos, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estimou que anualmente cerca de 2 milhões de indivíduos adquirem uma infecção, enquanto internados (DIAS et al.,2010).

É importante citar que os mecanismos de resistência não se desenvolvem somente a nível hospitalar, onde diariamente são isoladas inúmeras amostras clínicas resistentes às mais diversas classes de antibióticos. Porém, muitos estudos já têm demonstrado que o próprio meio ambiente funciona como um grande reservatório de genes de resistência. Para tanto, desenvolvem-se mais técnicas pra identificação fora o isolamento clinico, a evolução de técnicas moleculares também contribuem para a identificação bacteriana a nível taxonômico, através do sequenciamento do DNA ou do gene 16S rRNA, o qual é altamente conservado e universal a todas as bactérias ( CAUMO et al.,2010).

As pesquisas com plantas evoluem no sentido de não apenas observar seu potencial antimicrobiano de maneira direta, mas também como fontes de substâncias que podem modificar a essa ação. Alguns compostos químicos de origem natural ou sintética podem aumentar a atividade de antibióticos específicos, revertendo à resistência de alguns tipos bacterianos a determinados antibióticos, promovendo a eliminação de plasmídios que carregam determinantes de resistência e inibindo as funções de transporte da membrana plasmática de algumas classes de antibióticos (MATIAS,2010).

Neste contexto, pesquisas que contemplem a observação de plantas medicinais e seus efeitos antimicrobianos intrínsecos ou combinados a antibióticos, representam uma nova arma de combate aos microrganismos multirresistentes, além de diminuir o risco de selecionar novos mecanismos de resistência quando estes são colocados em contato com os antibióticos do mercado.

### 3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

#### **Material vegetal e Preparação dos Extratos**

As folhas de *S. purpurea* e *S. mombin* foram coletadas na região semiárida do estado da Paraíba, sendo as exsiccatas confeccionadas e depositadas no herbário Arruda Câmara da Universidade Estadual da Paraíba, sob os números ACAM 000128 e ACAM 000434, respectivamente. O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar a  $40 \pm 1$  °C e, posteriormente, pulverizado em moinho de facas, com granulometria de 10 mesh. Os pós das plantas (100g) foram submetidos à extração com etanol 96% por percolação durante cinco dias, seguida de concentração em evaporador rotativo a 40°C, obtendo-se os extratos etanólicos brutos.

#### **Teste de susceptibilidade microbiana e determinação da concentração inibitória fracionada**

Os extratos vegetais foram testados em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* (SA01, SA02, SA03, SA04, SA05, SA06) resistentes à eritromicina e em cepa não resistente (ATCC 25923). Os microrganismos foram cultivados em ágar Mueller Hinton a  $37 \pm 1$  °C durante 24 horas e mantidas em tubos de ensaio contendo ágar BHI. A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizada por microdiluição, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012). Os inóculos foram padronizados em tubos contendo 5 mL de solução salina a 0,9% esterilizada. A suspensão microbiana foi ajustada, utilizando um espectrofotômetro, Shimadzu, com comprimento de onda de 625 nm, o que equivalente a  $10^5$  UFC/mL.

Cem microlitros de cada extrato foram diluídos em série com caldo Mueller Hinton esterilizado em uma placa de 96 poços para cada cepa estudada. Dez microlitros do inóculo de cada microrganismo foram adicionados em todos os poços em suas respectivas placas. O etanol 96% foi usado como controle negativo. As placas foram incubadas a  $37 \pm 1$  °C e o crescimento bacteriano foi indicado pela adição de 20 µL da solução aquosa de resazurina (Sigma-Aldrich) a 0,01% com a posterior incubação a  $37 \pm 1$  °C. Bactérias viáveis reduzem o corante mudando sua coloração azul para rosa e a CIM foi definida como a menor concentração da substância que inibiu a mudança de coloração da resazurina.

No ensaio de modulação da resistência, a CIM do antibiótico foi definida na presença de uma concentração subinibitória dos extratos (CIM/8). O cálculo da Concentração Inibitória Fracionada (CIF) foi realizado para obter um coeficiente que indicasse se a associação dos extratos com o antibiótico produziu efeito sinérgico ( $CIF \leq 0,5$ ), indiferente ( $4,0 > CIF > 0,5$ ) ou antagonista ( $CIF > 4,0$ ) de acordo com a fórmula descrita por Mackay et al. (2000).

---

### **Bioensaio com *Artemia salina***

Neste teste, 50 g de ovos de *A. salina* foram incubados em água do mar ( $pH 8 \pm 0,5$  e  $28^\circ C$ ), em presença de luz artificial durante 24-36 horas para a eclosão das larvas. Após incubação, as larvas foram transferidas para tubos contendo diferentes concentrações dos extratos (2000, 1500, 1000, 500, e 250  $\mu g/ml$ ), além do grupo controle. Os tubos foram incubados durante 24 horas sob luz artificial e em seguida, as larvas sobreviventes foram contadas para determinação da  $CL_{50}$  usando o método de Probit. Os testes foram feitos em triplicata. Como medida da toxicidade do extrato, o valor  $CL_{50}$  inferior a 1000  $\mu g/ml$  é considerado bioativo (MEYER et al., 1982).

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Observa-se na tabela 1 que os extratos apresentaram atividade antimicrobiana em frente as cepas testadas, sendo que o extrato de *S. mombin* foi considerado mais efetivo apresentando CIM de 1,04 mg/mL.

Ao observar os valores da CIM combinada, constata-se que a associação de eritromicina e *S. purpurea* apresentou dosagens significativamente menores sobre as cepas SA01, SA04, SA05 e SA06, quando comparadas ao antibiótico ou ao extrato vegetal testados isoladamente.

É também importante destacar que a CIM da eritromicina apresentou valores bastante elevados, sendo, na maioria dos casos, maiores que os dos extratos. Entretanto, esses valores foram reduzidos substancialmente, quando o antibiótico foi associado a um dos dois extratos testados.

A associação de eritromicina com *S. purpurea* apresentou efeito sinérgico sobre as cepas SA04 e SA05, sendo a redução mais acentuada sobre a primeira, cuja CIM foi reduzida de 26,04 para 1,46 mg/mL (CIF = 0,06). Enquanto que, no extrato de *S. mombin* foi observado efeito sinérgico sobre quatro cepas testadas 25923, SA01, SA03 e SA05. A redução mais expressiva ocorreu sobre a cepa SA03, a qual mostrou que a CIM foi reduzida de 42,32 para 13,01 mg/mL (CIF = 0,31).

Tabela 01: Concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos extratos de *Spondias purpurea* L. e *Spondias mombin* L, isolados e em associação com eritromicina, sobre cepas de *S. aureus*

Microrganismos	CIM (mg/mL)			CIF	Interpretação
	ERI	EB	Combinada		
<i>Spondias purpúrea</i>					
25923	0,01	8,33	0,02	2,29	Indiferente
SA01	83,33	66,65	42,32	0,51	Indiferente
SA02	0,60	66,65	1,21	2,01	Indiferente
SA03	42,32	16,66	21,49	0,51	Indiferente
SA04	26,04	33,33	1,46	0,06	Sinérgico
SA05	20,83	11,66	9,11	0,44	Sinérgico
SA06	3,90	33,33	2,60	0,67	Indiferente
<i>Spondias mombin</i>					
25923	0,01	1,04	0,00	0,38	Sinérgico
SA01	83,33	1,04	41,67	0,50	Sinérgico
SA02	0,60	1,04	2,40	4,00	Indiferente
SA03	42,32	1,04	13,01	0,31	Sinérgico
SA04	26,04	8,33	31,25	1,20	Indiferente
SA05	20,83	1,04	10,42	0,50	Sinérgico
SA06	3,90	1,04	3,90	1,00	Indiferente

ERI: Eritromicina; EB: Extrato Bruto; CIF: Concentração Inibitória Fracionada

A inibição do crescimento bacteriano pelo extrato vegetal pode ter várias explicações, como por exemplo, as ações do conjunto de metabólitos secundários presentes na planta. Como relatam Cowan, (1999) Kim et al., (2004) e Fabri, Costa

(2012), compostos fenólicos como taninos podem ser tóxicos para microrganismos devido à inativação de enzimas e proteínas transportadoras da parede celular. Enquanto, os flavonoides podem se complexar com proteínas extracelulares e interferir na expressão de genes. Já, os flavonoides lipofílicos podem romper a membrana plasmática microbiana.

Os compostos citados acima, assim como uma ampla variedade de outros compostos, são metabólitos secundários que podem ser produzidos por plantas em resposta a fatores de agressão, como organismos patógenos (vírus, bactérias, fungos, entre outros) (BECHO et al., 2009).

Em estudos da composição dos metabólitos secundários de *S. purpurea*, foram identificados, dentre outros compostos, polifenóis (como o ácido gálico) e flavonóis (diversos glicosídeos de quercetina) (ENGELS et al., 2012). Ao passo que, Njoku et al., (2007) através de uma triagem fitoquímica de *S. mombin*, mostraram que suas folhas contém alcalóides, flavonoides, taninos, saponinas e compostos fenólicos.

Apesar dos extratos de *S. purpurea* e *S. mombin* apresentarem atividade antimicrobiana, as mesmas não foram consideradas relevantes, pois de acordo com Ríos & Recio (2005), para que um extrato seja eficiente, sua CIM deve ser menor que 0,1mg/mL.

Em estudos que buscaram avaliar a eficácia antimicrobiana das referidas plantas, porém com a utilização de outras técnicas, foram encontrados resultados positivos para *S. mombin* contra diversas cepas, entre elas *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus megaterium* e *B. subtilis* (CÁCERES et al., 1995; ABO et al., 1999; ATINDEHOU et al., 2002). Os resultados positivos exibidos por *S. purpurea* foram principalmente contra enterobactérias (CÁCERES et al., 1990, 1993).

Embora a atividade antimicrobiana intrínseca dos extratos testados neste estudo não tenha sido considerada eficaz segundo a literatura comparada, quando associados à eritromicina, tais extratos modificaram a ação do antibiótico, reduzindo a CIM sobre cepas de *S. aureus* de maneira considerável.

O uso de produtos vegetais associados com outros produtos naturais ou outros antibióticos sintéticos demonstram que alguns extratos de plantas têm atuado de maneira sinérgica com o antibiótico utilizado, o que resulta em uma melhor atividade antimicrobiana contra várias cepas multirresistentes (SATO et al., 2004; AQIL et al.,

2006; COUTINHO et al., 2009; MATIAS et al., 2010; NCUBE et al., 2011; FIGUEIREDO et al., 2013).

Metabólitos secundários de plantas são boas fontes de substâncias para terapia combinada, podendo seus mecanismos de ação estarem relacionados com o aumento da permeabilidade da membrana celular externa (HEMAISWARYA et al., 2008), inibição de modificações do sítio ativo do fármaco (HEGDE et al. 2004), inibição da bomba de efluxo (ROCCARO et al., 2004) ou evitando a inativação do antibiótico através de degradação ou modificação enzimática (WRIGHT, 2005).

Os extratos de *S. mombin* e *S. purpurea* possivelmente agiram conforme os mecanismos de ação relacionados com o sítio ativo ou modificação enzimática, considerando que a cepa testada neste estudo é Gram positiva, já que segundo Menezes et al., (2007) e Guimarães et al., (2010), a eritromicina se liga à subunidade ribossomal 50S e causa a dissociação da peptidil-RNA<sub>t</sub> durante a tradução, bloqueando o caminho pelo qual peptídeos em formação deixam o ribossomo.

Os resultados do bioensaio com *A. salina* demonstraram que *S. purpurea* e *S. mombin*, apresentaram em CL<sub>50</sub> 1000 e 482,5 µg/mL, respectivamente.

Meyer et al. (1982) estabeleceram uma escala de concentração letal (CL<sub>50</sub>) com base na toxicidade das substâncias para as larvas de *A. salina*. De acordo com a escala, valores de CL<sub>50</sub> < 500 µg/mL indicam toxicidade, CL<sub>50</sub> entre 500 e 1000 µg/mL denotam toxicidade moderada, enquanto CL<sub>50</sub> > 1000 µg/mL sugere ausência de toxicidade. Enquadrando os extratos de *S. purpurea* e *S. mombin* nessa escala, constata-se que o primeiro apresentou toxicidade moderada, enquanto o segundo pode ser considerado tóxico.

## 5 CONCLUSÃO

Este é o primeiro relato de atividade moduladora de antibióticos por extratos obtidos de espécies do gênero *Spondias*. Tais resultados indicam que *S. mombin* e *S. purpurea* podem vir a ser uma fonte de produtos naturais com potencial para modificar

a atividade de antibióticos, podendo atuar como adjuvantes na terapia antimicrobiana. Entretanto, os resultados do bioensaio com *A. salina* sugerem toxicidade nos extratos. Dessa forma, é necessária a realização de novos estudos que determinem o mecanismo de ação desses produtos naturais, assim como novos ensaios de toxicidade que forneçam base para o uso seguro dessas plantas.

#### **ABSTRACT**

The marked bacterial resistance generates a need to develop new drugs and research on medicinal plants as sources of bioactive substances has been an indication for efficient discovery of therapeutic agents. Microorganisms of the genus *Staphylococcus* are Gram

positive coccus, which can cause suppuration, abscesses and various pyogenic infections in humans and animals. Thus, the objective of this study was to evaluate the modulatory activity of extracts of medicinal plants of genus *Spondias* against *Staphylococcus aureus* resistant to erythromycin. The minimum inhibitory concentration and modulating activity of the plant extracts studied and erythromycin were evaluated by microdilution. The results showed that the association of erythromycin with *Spondias purpurea* showed synergistic effect on the strains SA04 and SA05. While *Spondias mombin* showed synergism on the ATCC, SA01, SA03 and SA05 strain. The bioassay with *A. saline* showed that *S. purpurea* and *S. mombin* presented a LC50 1000 and 482.5 mg/ mL, respectively. The results are promising and suggest that that the extracts species of the genus *Spondias* agents have potential as modulator agents of bacterial resistance.

**Keywords:** *Spondias purpurea* L. *Spondias mombin* L. Modulation. Microbial resistance.

## REFERENCIAS



- ABO, K.K; OGUNLEYE, V.O; ASHIDI, J.S. Antimicrobial Potential of *Spondias mombin*, *Croton zambesicus* and *Zygotritonia crocea*. **Phytother**, v.13, n.6 , p. 494–497,1999.
- ACCIOLY, M. P.; BEVILAQUA, C.M.L.; FERNANDA C.M. R.; MORAIS, S.M.; et al. Leishmanicidal activity in vitro of *Musa paradisiaca* L. and *Spondias mombin* L. fractions. **Veterinary Parasitology**, v. 187, p. 79– 84, 2012.
- ADEDOKUN, M.O.; OLADOYE, A.O.; OLUWALANA, S.A.; MENDIE, I.I. Socio-economic importance and utilization of *Spondias mombin* in Nigeria. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 232-234, 2010.
- ALBUQUERQUE, U. P.;MEDEIROS, P. M.; ALMEIDA, P. L. S.; MONTEIRO, J. M.; LINS NETO, E. M. F.; MELO, J. G.; SANTOS, J. P. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325–354, 2007.
- ANVISA. Agência nacional de Vigilância Sanitária. RDC 48, de 16 de Março de 2004. Disponível em <  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc\\_48\\_16\\_03\\_04\\_registro\\_fitoterapicos%20.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_48_16_03_04_registro_fitoterapicos%20.pdf)> . Acesso em 11 de Novembro de 2011.
- AQIL, F.; AHMAD, I.; OWAIS, M. Evaluation of anti–methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity and synergy of some bioactive plant extracts. **Biotechnol. J**, v.1, n. 10,p. 1093-1102, 2006.
- ATINDEHOU, K.K; KONÉ, M.; TERREAUX, C.; TRAORE, D.; HOSTETTMANN, K.; DOSSO, M. Evaluation of the Antimicrobial Potential of Medicinal Plants from the Ivory Coast. **Phytother**, v. 16, n. 5, p. 497–502, 2002.
- AUGUSTO, P. E. D.; CRISTIANINI, M.; IBARZ, A. Effect of temperature on dynamic and steady-state shear rheological properties of siriguela (*Spondias purpurea* L.) pulp. **Journal of Food Engineering**, v. 108, p. 283-289, 2012.
- AYOKA, A.O.; AKOMOLAFE, R.O.; IWALEWA, O. E.; AKANMU, A. M.; UPKONMWAN, E.O. Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of *Spondias mombin* L (Anacardiaceae) in mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 2, p.166–175, 2006.
- BECHO, J. R. M.; MACHADO, H.; GUERRA, M. de O. Rutina – Estrutura, metabolismo e potencial farmacológico. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 1, p. 21-25, 2009.
- BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEI FILHO, V. **Fármacos e Medicamentos: Uma abordagem multidisciplinar**. São Paulo: Santos, 2010.
- CÁCERES, A.; CANO, O.; SAMAYOA, B.; AGUILAR, L.; Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. Screening of 84 plants against enterobacteria. **J Ethnopharmacol**, v. 30, n. 1,p. 55-73, 1990.
- CÁCERES, A.; FLETES, L.; AGUILAR, L.; RAMIREZ, O.; FIGUEROA, L.; TARACENA, A.M.; SAMAYOA, B. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. **J Ethnopharmacol**, v. 38, n. 1,p.31-38, 1993.

CÁCERES, A.; MENÉNDEZ, H.; MÉNDEZ, E.; COHOBÓN, E.; SAMAYOA, B.E.; JAUREGUI, E.; PERALTA, E.; CARRILLO, G. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. **J Ethnopharmacol**, v. 48, n. 2, p. 85-88, 1995.

CARTAXO, S. L.; SOUZA, M. M. A.; ALBUQUERQUE, U. P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.131, p 326–342, 2010.

CAUMO K.; DUARTE, M.; CARGNIN, S.T.; RIBEIRO, V.B.; TASCA, T.; MACEDO A.J. Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar. **Revista Liberato**, v. 11, n. 16, p. 89-188, 2010.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically**, v. 32 n. 2, 2012.

CORTHOUT J.; PIETERS L.; CLAEYS M.; VANDEN BERGHE D.; A. VLIETINCK; Antiviral caffeoyl esters from *Spondias mombin*\*. **Phytochemistry**, Vol. 31, No. 6, pp. 1979-1981, 1992.

COSTA. J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G. ; ANGÉLICO, E.C.; PEREIRA, C.K.B.; SOUZA, E.O.; CALDAS, G.F.R.; SILVA, M.R.; SANTOS, M.L.M.; SANTOS, P.F. Composição química e avaliação da atividade antibacteriana e toxicidade do óleo essencial de *Croton zehntneri* (variedade estragol). **Rev. Bras. de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 583-586, 2008.

COUTINHO, H.D.M.; COSTA, J.G.; LIMA, E.O.; FALCÃO-SILVA, V.S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P. Potentiating effect of *Mentha arvensis* and chlorpromazine in the resistance to aminoglycosides of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **In Vivo**, v. 23, n. 2, p. 287-289, 2009.

COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; LIMA, E. O. Fruits to potentiate the antibiotic activity: the effect of *Eugenia uniflora* and *Eugenia jambolanum* L. against MRSA. **Acta Alimentaria**, v. 41, n.1, p. 67-72, 2012.

COWAN, M.M. Plant Products as Antimicrobial Agents. **Clin. Microbiol.** v.12, n. 4, p.564-582,1999.

DANTAS, I.C. Plantas medicinais: histórico e evolução. **O raizeiro**. Campina Grande: EDUEP, p.20-21, 2007.

DIAS, M.; MONTEIRO, M. S.; MENEZES, M. F. Antibiotics and bacterial resistance, old issues, new challenges, clínica farmacológica, **Clínica, investigação e inovação**, p. 3-11, 2010.

ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia. **Revista Ciência e Cultura**. 55 (3), 35-36. Julho de 2009.

ENGELS, C.; GRÄTER, D.; ESQUIVEL, P.; JIMÉNEZ, V. M.; GÄNZLE, M. G.; SCHIEBER, A. Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea*

L.) peels by ultra high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. **Food Research International**, v. 46, p. 557-562, 2012.

FABRI, R. L.; COSTA, J.A.B.M. Perfil farmacognóstico e avaliação das atividades citotóxica e antibacteriana de *Bromelia antiacantha* Bertol. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 2, p. 37-48, 2012.

FIGUEIREDO, F.G.; FERREIRA, E.O.; LUCENA, B.F.F.; TORRES, C.M.G.; LUCETTI, D.L.; LUCETTI, E.C.P.; SILVA, J.M.F.L.; SANTOS, F.A.V.; MEDEIROS, C.R.; OLIVEIRA, G.M.M. Modulation of the Antibiotic Activity by Extracts from *Amburana cearensis* A. C. Smith and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. **Biomed. Int.** doi.org/10.1155/2013/640682,2013.

FRED-JAIYESIMI A.; ABO, K.; WILKINS, R. Amylase inhibitory effect of 3b-olean-12-en-3-yl (9Z)-hexadec-9-enoate isolated from *Spondias mombin* leaf. **Food Chemistry**, p. 116 285–288, 2009.

GACHET, M.S.; LECARO, J.S.; KAISER, M.; BRUN, R.; NAVARRETE, H.; MUÑOZ, R. A.; BAUER, R.; SCHÜHLY, W. Assessment of anti-protozoal activity of plants traditionally used in Ecuador in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, p. 184-197, 2010.

GOLDSTEIN, R.E.; et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Detected at Four U.S. Wastewater Treatment Plants. **Environmental Health Perspectives**, v. 120,n. 11, Nov. 2012.

GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HEGDE, V.R.; PU, H.; PATEL, M.; BLACK, T.; SORIANO, A.; ZHAO, W.; GULLO, V.P.; CHAN T.M. Two new bacterial DNA primase inhibitors from the plant *Polygonum cuspidatum*. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 14, n. 9, p. 2275–2277, 2004.

HEMAISWARYA, S.; KRUTHIVENTI, A.K.; DOBLE, M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. **Phytomedicine**, v. 15, n. 8, p. 639–652, 2008.

KIM, Hyun Pyo; SON, Kun Ho; CHANG, Hyeun Wook; KANG, Sam Sik. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p.229-245, 2004.

LIMA, M, R.; SANTOS, M, R, A.; Aspectos Etnobotânicos da Medicina Popular no Município de Buritis, Rondônia. **Revista Fitos**, v. 02, n. 2, p. 36-41,2006.

MACKAY, M. L.; MILNE, K.; GOULD, I. M. Comparison of methods for assessing synergic antibiotic interactions. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.15,p.125-129, 2000.

MATIAS, E. F. F.; SANTOS, F. A. V.; SILVA, J. M. F. L.; SOUZA, C. E. S.; TINTINO, S. R.; GUEDES, G. M. M.; MEDEIROS, C. R.; BRAGA, M. F. B. M.;

ALMEIDA, T. S.; COSTA, J. G. M.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M. Screening the *in vitro* modulation of antibiotic activity of the extracts and fractions of *Ocimum gratissimum* L. **African Journal of Microbiology Research**, v. 6, n. 9, p. 1902-1907, 2012.

MATIAS, E. F. F.; SANTOS, K. K.A.; ALMEIDA, T. S.; COSTA, J.G. M.; COUTINHO, H.D.M. Atividade antibacteriana *in vitro* de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 8, n. 3, p. 294-298, 2010.

MATIAS, E. F. F.; **Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora da resistência bacteriana à aminoglicosídeos de extratos polares e apolares de *Croton campestris* A. (velame), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca) e *Cordia verbanacea* DC. (erva-baleeira).**Crato – CE,(dissertação), mestrado em bioprospecção molecular. Universidade Regional do Crato, 2010.

MEDEIROS A. J. D.; FEIJÓ F. M. C.;SANTOS C. S.; PONTES F. S. T.; LUCAS C. R.; MELO D. D. M. B. Avaliação da atividade antimicrobiana das plantas *Spondias purpurea* L., *Spondias mombin* L., e *Azadirachta indica* A. sobre cepas isoladas de caprinos com aptidão leiteira. **VII CONNEPI 2012**.

MENEZES, E.A.; SOARES K. P.; NASCIMENTO, K. M.; AMORIM, L.N.; LIMA J. G.N.; CUNHA F.A. Macrolídeos: Uma Atualização. **NewsLab**, ed. 85, p. 116-126; 2007.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E.; MEC LAUGHLIN, J. L. Brine Shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982.

MIN, T.N.T.;BARFOD, A.; Anarcadeaceae. Pequim, p. 407 ,1980.

MURRAY,P.R.;ROSENTHAL K.S.;PFALLER M.A. Microbiologia Médica. Elsevier, ed. 5°, p. 204, 2006.

NCUBE, B.; FINNIE, J.F.; VAN STANDEN, J. Seasonal variation in antimicrobial and phytochemical properties of frequently used medicinal bulbous plants from South Africa. **S. Afr. J. Bot.**, v. 77, n. 2, p. 387-396, 2011.

NJOKU P.C.; AKUMEFULA M.I.; Phytochemical and Nutrient Evaluation of *Spondias Mombin* Leaves. **Pakistan Journal of Nutrition** 6 (6): 613-615, 2007.

OLIVEIRA, A.C.; PAULA, A.O. **Descolonização de portadores de *Staphylococcus aureus*: indicações, vantagens e limitações.** Texto Contexto Enferm, Florianópolis, Abr-Jun, v. 21, n. 2, p. 448-57, 2012.

OLIVEIRA, A.C.; SILVA, R.S. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 1, p. 189-197, 2008.

RÍOS, J.L., RECIO, M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, 80–84, 2005.

ROCCARO, A.S.; BLANCO AR, GIULIANO, F.; RUSCIANO, D.; ENEA, V. Epigallocatechin-Gallate Enhances the Activity of Tetracycline in *Staphylococci* by

Inhibiting Its Efflux from Bacterial Cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 48, n. 6, p. 1968-1973, 2004.

ROSAS-PIÑÓN, Y.; MEJÍA, A.; DÍAZ-RUIZ, G.; AGUILAR, M. I.; SÁNCHEZ-NIETO, S.; RIVERO-CRUZ, J. F. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infections. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 141, p. 860-865, 2012.

SACRAMENTO, C. K. E SOUZA, F. X. Cajá (*Spondias mombin* L.) Jaboticabal: *Funep*, 2000.

SATO, M.; HITOSHI, T.; YAMAGUCHI, R.; KATO, K.; ETOH, H. Synergistic effects of mupirocin and an isoflavanone isolated from *Erythrina variegata* on growth and recovery of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob.*, v. 24, n. 3, p. 241-246, 2004.

SILVA, M. S. P.; BRANDÃO, D. O.; CHAVES, T. P.; FILHO, A. L. N. F.; COSTA, E. M. M. B.; SANTOS, V. L.; MEDEIROS, A. C. D. Study bioprospecting of medicinal plant extracts of the semiarid Northeast: Contribution to the control of oral microorganisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2012, p. 1-6, 2012.

TIBURSKI, J. H.; ROSENTHAL, A.; DELIZA R.; GODOY, R.L.O.; PACHECO, S. Nutritional properties of yellow mombin (*Spondias mombin* L.) pulp. *Food Research International*, v. 44, p. 2326–2331, 2011.

WRIGHT, G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv.*, v. 57, n. 10, p. 1451–1470, 2005.