



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS EDVALDO DE SOUZA DO Ó
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

FRANKLYN RELI NUNES DASILVA

**Atividade moduladora do extrato etanólico da
Schinus terebinthifolius Raddi sobre drogas antimicrobianas**

CAMPINA GRANDE – PB
2014

FRANKLYN RELI NUNES DA SILVA

**Atividade moduladora do extrato etanólico da
Schinus terebinthifolius Raddi sobre drogas antimicrobianas**

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

Orientadora: Ma. Zilka Nanes Lima.

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.

S586a Silva, Franklyn Relli Nunes da.
Atividade moduladora do extrato etanólico da *Schinus Terebinthifolius* Raddi sobre drogas antimicrobianas [manuscrito] / Franklyn Relli Nunes da Silva. - 2014.
20 p.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.
"Orientação: Profa. Ma. Zilka Nanes Lima, Departamento de Farmácia".

1. Farmacologia. 2. Microbiologia. 3. Atividade antimicrobiana. 4. Plantas medicinais. I. Título.

21. ed. CDD 615.1

FRANKLYN RELI NUNES DA SILVA

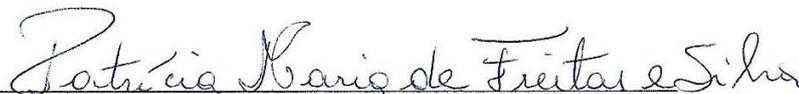
**Atividade moduladora do extrato etanólico da
Schinus terebinthifolius Raddi sobre drogas antimicrobianas**

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

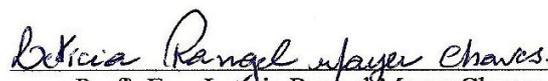
Aprovado em 25/02/2014.



Prof^a MSc. Zilka Nanes Lima / UEPB
Orientadora



Prof^a. MSc. Patrícia Maria de Freitas e Silva / UEPB
Examinadora



Prof^a. Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves / UEPB
Examinadora

Atividade moduladora do extrato etanólico da *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre drogas antimicrobianas

Franklyn R. N. da Silva¹.
Zilka N. Lima².

RESUMO

Atualmente há um interesse em avaliar a associação planta-antimicrobiano frente a bactérias resistentes, na intenção de encontrar um possível efeito sinérgico entre esta interação. Este estudo tem como objetivo, avaliar o possível efeito modulador do extrato etanólico da aroeira *Schinus terebinthifolius* (EEST), sobre drogas antimicrobianas usualmente utilizadas na clínica. Os testes foram realizados através da técnica da microdiluição em caldo, utilizando linhagens multirresistentes de *Staphylococcus aureus* MRSA e *Escherichia coli* ESBL. Determinaram-se as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) do EEST e dos antibióticos, e em seguida realizou-se a análise do efeito modulador do EEST sobre os antimicrobianos, na concentração subinibitória de 32 µg/mL. O possível efeito sinérgico do EEST foi observado pela comparação da CIM do antibiótico isolado em relação à CIM combinada, extrato-antimicrobiano. O extrato apresentou atividade antimicrobiana para ambas as cepas multirresistentes com obtenção de CIMs ≥ 512 µg/mL. Foi presenciada apenas ação antagônica ou indiferente do extrato sobre o cloranfenicol e as drogas betalactâmicas, porém em relação aos antibióticos aminoglicosídeos, este desempenhou um favorável efeito sinérgico. Portanto, o EEST apresentou-se propício em modificar a ação antibiótica dos aminoglicosídeos, sendo necessárias pesquisas que possam identificar as moléculas responsáveis pelo efeito sinérgico e futuramente associá-las a antibióticos para uso terapêutico no combate a infecções promovidas por bactérias multirresistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacologia. Microbiologia. Atividade antimicrobiana. Plantas medicinais.

1 - Graduando em Farmácia. Franklynreli@hotmail.com
2 - Orientadora

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	6
2 - METODOLOGIA.....	9
3 - RESULTADOS	11
4 - DISCUSSÃO	12
5 - CONCLUSÃO.....	14
6 - REFERÊNCIAS	

1 – INTRODUÇÃO

Os medicamentos a base de plantas medicinais são usados desde a antiguidade como remédios para o tratamento de diversas enfermidades (MICHELIN et al., 2005). O extrato de plantas medicinais contém diferentes compostos com inúmeras atividades biológicas, com destaque para atividade antimicrobiana, sendo esta propriedade confirmada por testes *in vitro* e *in vivo* (OLIVEIRA et al., 2013). De acordo com Newman e Cragg, mais de 75% das novas substâncias antimicrobianas aprovadas para o consumo humano, compreendendo o período 1981-2006, são medicamentos a base de produtos naturais (TAYLOR, 2013). Dessa forma, várias substâncias naturais vêm sendo isoladas e testadas com sucesso contra o desenvolvimento de bactérias resistentes a múltiplas drogas (FOUOTSA et al., 2013).

O estudo das propriedades antimicrobianas das plantas se faz necessário mesmo para aquelas que possuem a referida atividade comprovada, pois a utilização de extratos com essa ação tem se mostrado com baixo risco de aumentar a resistência, por ter em sua constituição misturas complexas de constituintes fitoquímicos, que torna mais difícil a adaptação microbiana (MATIAS et al., 2012; ZAGO et al., 2009). Estudos ainda discretos têm demonstrado que o uso de plantas medicinais e ou seus fitoconstituintes podem agir como modificadores da atividade de diversos fármacos incluindo os antimicrobianos por modularem ou mesmo reverterem à resistência bacteriana (CANTON; ONOFRE, 2010; COSTA et al., 2008).

A *Schinus terebinthifolius* Raddi, pertencente à família Anacardiaceae é uma planta nativa da América do Sul, e está distribuída no Brasil em toda a sua faixa litorânea, além de Argentina e Paraguai (FREIRES et al., 2013; KWEKA et al., 2011). Possui várias sinonímias científicas como *Schinus mole* Lineu, *Schinus aroeira* Vell., *Schinus anthartica* Veloso, *Schinus mucromulata* Mart. e *Schinus rhoifolus* Mart. (LIMA et al., 2004). É popularmente conhecida por aroeira, aroeira-pimenteira, aroeira da praia, aroeira vermelha, aroeira mansa e careíba (JOHANN et al., 2010; MOURA et al., 2011; LIMA et al., 2009). Apresenta-se como uma árvore de porte médio, monóica, recoberta por uma casca grossa e escura, com folhas compostas, flores pequenas amarelo-pálidas e seus frutos são pequenos e carnosos (CERUKS et al., 2007; LIMA et al, 2004).

Diversos compostos fitoquímicos já foram isolados da *Schinus terebinthifolius*, a exemplo dos taninos e polifenóis que são marcadores para o controle de qualidade dessa espécie, além dos terpenos, flavonóides, antraquinonas, xantonas, esteróides livres, saponinas, galato de etila, miricetrina, quercitrina, galato de metila e miricetina que também fazem parte da constituição química (CARVALHO et al., 2003; CERUKS et al., 2007; MOURA et al., 2011).

A *S. terebinthifolius* são atribuídas diversas propriedades farmacológicas, dentre as quais, atividade antimicrobiana frente a bactérias de interesse clínico como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, antifúngicas, anti-inflamatórias, antidiarréica, antiulcerogênica e antioxidante, além de ser utilizada popularmente para o tratamento de infecções do sistema respiratório e geniturinário, gastrite, dispepsia, reumatismo, artrite, gota, tumor, lesões e úlceras de pele e mucosas; também são atribuídas ações adstringente, tônica, estimulante, homeostática, balsâmica e inibidora da enzima fosfolipase A₂ (FREIRES et al., 2013 ; LIMA et al., 2009; LINS et al., 2013; SILVA et al., 2010).

Os agentes antimicrobianos foram introduzidos pela primeira vez na década de 1940, sendo considerados na época como “drogas milagrosas”, por serem capazes de curar diversas doenças, a exemplo da pneumonia pneumocócica, meningite e tuberculose (LEE et al., 2011). Porém, o uso irracional dos antimicrobianos, facilitou a seleção de micro-organismos resistentes devido à aquisição de genes que codificam diferentes mecanismos bioquímicos impedindo a ação efetiva destas drogas. (CARD et al., 2013; MATIAS et al., 2012).

Os mecanismos pelos quais as bactérias expõem resistência aos antimicrobianos são variados, que inclui a modificação do sítio alvo do antibiótico, degradação da molécula do antibiótico por enzimas hidrolíticas, ação de bombas de efluxo que promovem a extrusão do antibiótico e, dessa forma, diminui sua concentração no espaço intracelular e diminuição da permeabilidade devido à alteração na conformação dos canais protéicos (KUMAR; SCHWEIZER, 2005; MENEGOTTO; PICOLI, 2007).

O evento da resistência disseminou-se tanto nos grupos de bactérias Gram-positivas, a exemplo do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, do inglês *Methicilin Resistant S. aureus*), quanto nas Gram-negativas que compreendem, entre outras, a da família enterobacteriaceae, destacando-se a *Escherichia coli* produtora de betalactamase de espectro ampliado (ESBL, do inglês *Extended Spectrum Beta Lactamases*), tornando-se assim escassas

as opções terapêuticas para o tratamento de infecções ocasionadas por esses micro-organismos (DUBEY; PADHY, 2012; SILVEIRA et al., 2006).

O *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), de origem hospitalar ou comunitária, representa grave ameaça em todo o mundo, devido à rápida disseminação e diversificação de clones pandêmicos de MRSA com virulência e resistência antimicrobiana cada vez maior aos antibióticos betalactâmicos e a outros como macrolídeos, lincosaminas, clindamicina, aminoglicosídeos, tetracilinas e sulfas (DUBEY; PADHY, 2012; TAVARES, 2000). Dentre a família das enterobactérias as principais espécies e gêneros produtoras de ESBL são a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Enterobacter* spp., que são capazes de produzirem enzimas que hidrolisam a cadeia oximino-betalactâmica, degradando penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, com exceção dos carbapenens (LAGO et al., 2010; MEYER; PICOLI, 2011).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo a realização de procedimentos *in vitro*, que envolvam a associação entre o extrato da *Schinus terebinthifolius* Raddi e os antibióticos utilizados na terapêutica, visando identificar um possível efeito modulador frente aos micro-organismos multirresistentes.

2 – METODOLOGIA

Material Botânico

As cascas do caule da *Schinus terebinthifolius* foram adquiridas na forma de pó (SANTOS FLORA®), acompanhada pelo seu respectivo laudo técnico de identificação. Esta forma de aquisição é descrita por alguns autores (LINS et al., 2013; MICHELIN et al., 2005).

Obtenção do Extrato Etanólico

O extrato etanólico da *Schinus terebinthifolius* (EEST) foi obtido através do processo de maceração por exaustão, submergindo-se o material vegetal em etanol 99,3°GL e deixando-o em repouso por 72 h. A solução extrativa proveniente da filtração foi concentrada em evaporador rotativo acoplado a um sistema de banho-maria (TE 211 Tecnal®) sob temperatura de 48°C.

Micro-organismos

Para o desenvolvimento da pesquisa foram empregadas as cepas *Staphylococcus aureus* MRSA A420 e *Escherichia coli* ESBL C507, ambas de origem clínica e com os seus perfis de resistência identificados no **QUADRO 1**. Os micro-organismos foram cedidos pelo Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba. As bactérias foram reativadas em *Brain Heart Infusion* caldo (Himedia, Índia) a 35±2°C por 24 h. A concentração bacteriana utilizada no experimento foi padronizada a 0,5 da escala McFarland e posteriormente diluída em caldo Mueller Hinton (Difco, EUA) para obter densidade de células correspondente a 10⁵ unidades formadoras de colônias/mL (CLSI, 2012).

Micro-organismo	Perfil de resistência
<i>Staphylococcus aureus</i> A420	Amc; Amp; Cfo; Cip; Cli; Eri; Gen; Pen; Oxa.
<i>Escherichia coli</i> C507	Amc; Amp; Cfl; Cfz; Cip; Cro; Nor; Tet; Ofx.

QUADRO 1: Perfil de resistência dos micro-organismos multirresistente aos antibióticos usados na clínica.

Legenda: Amc (amoxicilina + ácido clavulânico); Amp (ampicilina); Cfl (cefalotina); Cfo (cefotaxima); Cfz (cefazolina); Cip (ciprorfloxacino); Cli (clindamicina); Cro (ceftriaxona); Eri (eritromicina); Gen (gentamicina); Nor (norfloxacina); Pen (penicilina); Ofx (ofloxacina); Oxa (oxacilina); Tet (tetraciclina).

Antimicrobianos

Os antibióticos testados foram os betalactâmicos: ampicilina, oxacilina, cefalotina, ceftriaxona. Os aminoglicosídeos: amicacina e gentamicina, além do cloranfenicol, representante do grupo dos fenicóis. As drogas antimicrobianas foram diluídas em água destilada estéril seguindo as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012).

Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) e modulação da atividade das drogas antimicrobianas

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) do extrato etanólico e dos antibióticos foram determinadas pelo método da microdiluição em caldo, usando concentrações crescentes e dobradas que variaram de 0,5 µg/mL a 1.024 µg/mL. A CIM foi determinada como a menor concentração que é capaz de inibir completamente o crescimento do micro-organismo (COUTINHO et al., 2009).

Para a verificação da atividade moduladora do extrato foi utilizada uma concentração sub-inibitória deste a 32 µg/mL, ao qual foi adicionado aos poços da microplaca previamente preparados com as diluições dos antibióticos. O efeito modulador do extrato foi percebido com a modificação da CIM em associação extrato-antimicrobiano, em relação da CIM isolada do antibiótico (COUTINHO et al., 2010).

Os controles utilizados foram o negativo em DMSO 10% e o da viabilidade dos micro-organismos em caldo Mueller Hinton (Difco, EUA).

Em ambos os procedimentos adicionaram-se aos poços 10 µl da suspensão bacteriana e em seguida as microplacas foram incubadas por 24 h a 35±2°C. Os testes foram realizados em triplicata. Por fim, 20 µl do corante cloreto de 2,3,5 trifeniltetrazólio (TTC) 0,5% que é incolor foi acrescido às placas e estas reincubadas por mais três horas. A leitura foi proporcionada pela visualização da coloração vermelha das células microbianas viáveis que reduzem o TTC; dessa forma, a ausência de cor indica a efetividade das substâncias testadas (NCUBE et al, 2011).

3 – RESULTADOS

Os resultados apresentados na **TABELA 2** demonstram a atuação do extrato etanólico da *S. terebinthifolius* (EEST) em relação à sua atividade antibacteriana e modulatória de antibióticos, frente a linhagens bacterianas resistentes a múltiplas drogas.

Ao analisar as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) do EEST, observa-se que a atividade antimicrobiana desempenhada pelo extrato proporcionou valores de CIMs, igualitários para ambas as cepas multirresistentes.

Quanto à avaliação da atividade moduladora do extrato, constatou-se que houve praticamente, ação antagônica a todos os antibióticos betalactâmicos. Porém, ao associar o EEST os antibióticos amicacina e gentamicina frente aos micro-organismos *E. coli* C507 e *S. aureus* A420 respectivamente, foi identificado um possível efeito sinérgico do extrato sobre estes antimicrobianos, percebido pela redução de suas CIMs isoladas.

Os resultados também demonstraram que houve um possível efeito antagônico e indiferente do EEST quando em combinação com o cloranfenicol.

	<i>S. aureus</i> A420		<i>E. coli</i> C507	
	A	B	A	B
EEST	512	*	512	*
Ampicilina	64	≥ 1024	≥ 1024	≥ 1024
Cefalotina	32	≥ 1024	256	≥ 1024
Ceftriaxona	1024	1024	64	64
Oxacilina	512	1024	*	*
Amicacina	64	≥ 1024	16	2
Gentamicina	256	128	≤ 0,5	*
Cloranfenicol	512	1024	256	256

TABELA 1: Valores das concentrações inibitórias mínimas e da modulação do extrato. Legenda: EEST (extrato etanólico da *Schinus terebinthifolius*); A (CIM do extrato e antibióticos isolada em µg/mL); B (CIM do efeito modulador do extrato em µg/mL); *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*); *E. coli* (*Escherichia coli*).

4 – DISCUSSÃO

Muitos dos extratos vegetais são conhecidos por possuírem atividades antimicrobianas que podem ser de grande importância para o desenvolvimento de novos fármacos. Ao partir desse pressuposto, o extrato etanólico da *Schinus terebinthifolius* (EEST) foi confrontado frente aos isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* A420 e *Echerichia coli* C507 apresentando efetividade para ambos os micro-organismos.

De acordo com Braga (2008) mesmo com os diversos estudos realizados com plantas, ainda não existem valores estabelecidos de CIM que as caracterizam como antimicrobianas, porém Aligianis et al. (2001) e Satoratto et al. (2004) vão mais além e propõem uma classificação que atribui forte atividade com concentrações inibitórias até 500 µg/mL, moderada quando estes valores variam entre 600 a 1500 µg/mL e fraca com valores superiores a 1600 µg/mL. Então, ao analisar estas proposições, pode-se inferir que o EEST é possuidor de uma moderada atividade apresentando concentração inibitória mínima ≥ 512 µg/mL para ambas às cepas multirresistentes.

Lima et al. (2006) ao trabalharem com o mesmo extrato, contra cepas resistentes de *S. aureus* identificaram uma excelente atividade, sendo também confirmado com os resultados encontrados. Ao usarem extratos hidroalcológicos de quinze espécies de plantas medicinais pela técnica de microdiluição em caldo, Ahmad e Aqil (2007) obtiveram resultados positivos para a família Anacardiaceae frente a diferentes cepas resistentes de *E. coli* ESBL. O mesmo ocorreu com o EEST que é parte integrante da família Anacardiaceae.

A interrupção do crescimento bacteriano por intermédio da ação do extrato de plantas medicinais é indicado por vários mecanismos segundo Tintino et al. (2013). Um deles baseia-se na interação dos compostos hidrofóbicos dos extratos com a dupla camada lipídica dos micro-organismos, afetando a cadeia respiratória e a produção de energia. Essa forma de atuação pode ser uma das justificativas de como o EEST agiu sobre as cepas resistentes de *S. aureus* e *E. coli*.

Em pesquisas recentes as plantas medicinais não estão sendo avaliadas apenas por sua atividade antimicrobiana, mas também como agentes modificadores da resistência bacteriana, devido à estratégia de combinação planta-antibiótico que podem afetar não somente um único alvo, mas vários alvos, onde os diferentes componentes podem agir de forma sinérgica, indiferente ou antagônica a essa interação (MATIAS, 2012; TINTINO, 2013).

Dessa forma, entre as diferentes classes de antimicrobianos testados, os amiglicosídeos apresentaram uma boa resposta ao efeito modulador do extrato etanólico da *Schinus terebinthifolius*, apesar de terem sido encontrados resultados dicotômicos entre os antibióticos amicacina e gentamicina frente aos micro-organismos multirresistentes testados. Esses achados também foram relatados por vários pesquisadores que trabalharam com a mesma classe de antimicrobianos (CANTON et al., 2010; COUTINHO et al., 2009; COUTINHO et al., 2010; LEANDRO et al., 2013; OLIVEIRA, et al., 2006).

Os micro-organismos são capazes de elaborar diferentes mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos, e o principal deles, constitui-se na produção de enzimas que degradam estes antibióticos e, portanto, mesmo que o isolado clínico pertença à mesma espécie, este pode apresentar resposta de resistência diferenciada a essa classe devido à variedade de enzimas modificadoras (HARDMAN; LIMBIRD, 2006). *S. aureus* e *E. coli* são susceptíveis ao desenvolvimento de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (LIMA, 2002; PATERSON, 2006). Então, a atuação individualizada do EEST sobre os antibióticos aminoglicosídeos, pode ser justificada pelo fato que o extrato proporcionou uma inibição das enzimas que deterioram estas drogas.

Segundo Figueredo et al. (2013), o efeito significativo da ação moduladora dos metabólitos secundários de plantas medicinais sobre os aminoglicosídeos pode ser uma alternativa para minimizar as reações adversas causadas por esses antimicrobianos, visto a interação planta-antibiótico ser capaz de diminuir a CIM destas drogas e conseqüentemente reduzir a dose necessária para o uso terapêutico.

A *Schinus terebinthifolius* apresenta em sua constituição fitoquímica polifenóis, que de acordo com Aiyegoro et al. (2011), estes constituintes agem na membrana celular bacteriana causando perturbações e, associado a antibióticos betalactâmicos, promove um efeito melhorado dessas drogas. Hatano et al (2005) ao investigaram a atividade sinérgica de plantas do gênero *Ziziphus*, que possuem polifenóis em sua constituição química, frente a cepa resistente de *S. aureus* foram capazes de reduzir a CIM para a oxacilina, entrando em confronto com os resultados obtidos pelo EEST, visto a oxacilina ter apresentado efeito antagônico na presença do mesmo micro-organismo.

Schmidt et al (2008), ao utilizarem o extrato etanólico de plantas que possuem fitoconstituintes semelhantes ao do extrato da *Schinus terebinthifolius*, encontraram resultados sinérgicos a ampicilina, frente ao *S. aureus* MRSA. Entretanto, os resultados apresentados neste estudo, em relação à ação moduladora do EEST sobre a ampicilina e os demais antibióticos betalactâmicos demonstram apenas atuação antagonista, sendo corroborado em

parte com o trabalho de Cavalcante (2010), que usou ampicilina e cefalexina associado ao EEST frente ao *S. aureus* encontrando apenas efeito antagônico.

O uso do cloranfenicol é descrito por poucos autores em relação ao possível efeito modulador dos produtos naturais. Dessa forma, Canton e Onofre (2010) e Olajuyigbe e Afolayan (2012) afirmam que a combinação extrato-cloranfenicol foi proveitosa, ocorrendo à diminuição da CIM do antibiótico, porém Oliveira et al (2006) e Zago et al (2009) encontraram resultados desfavoráveis, com a permanência da CIM do antimicrobiano isolado, assemelhando-se em parte com a atuação do EEST sobre esta droga.

5 – CONCLUSÃO

O extrato etanólico da *S. terebinthifolius* (EEST) mostrou-se capaz de inibir o crescimento bacteriano das linhagens multirresistentes de *S. aureus* e *E. coli*, sendo esta atividade antimicrobiana considerada satisfatória. O EEST desempenhou apenas atividade antagônica ou indiferente em relação ao cloranfenicol e as drogas betalactâmicas, porém apresentou-se favorável em modificar a atividade antibiótica dos aminoglicosídeos. Desta forma, este estudo instiga futuras pesquisas em que possa identificar na *S. terebinthifolius*, moléculas que possam agir sinergicamente a antibióticos e conseqüentemente ser uma alternativa no combate a infecções promovidas por bactérias resistentes a múltiplas drogas.

Modulatory activity of the ethanol extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi on antimicrobial drugs

Franklyn R. N. da Silva¹.

Zilka N. Lima².

ABSTRACT

Currently, there is interest in evaluating the plants-drug association against resistant bacteria, hoping to find a possible synergistic effect between this interaction. This study aimed to evaluate the possible modulating effect of ethanol extract of *Schinus terebinthifolius* (EEST) on antimicrobial drugs commonly used in the clinic. The tests were performed by broth microdilution technique using multi-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibiotics and EEST were determined, then there was the analysis of the effect of the modulator on the antimicrobial EEST in a sub-inhibitory concentration of 32 mg/mL. The possible synergistic effect of EEST was observed by comparing the MIC of the antibiotic isolated from the combined extract-antimicrobial MIC. The extract showed antimicrobial activity against both multi-drug resistant strains with MICs ≥ 512 mg/ mL. It was only witnessed antagonistic or indifferent action of the extract on the chloramphenicol and betalactams drugs, but in relation to aminoglycoside antibiotics, this played a positive synergistic effect. Therefore, the EEST was able to modify the action of the aminoglycoside antibiotic, and researchs are needed to identify the molecules responsible for the synergistic effect and in the future associate them to antibiotics for therapeutic use to reduce infections caused by multiresistant bacteria.

KEY-WORDS: Aroeira. Microorganisms. Bacterial resistance. Synergism

1 - Graduando em Farmácia. Franklynreli@hotmail.com

2 – Orientadora.

REFERÊNCIAS

AHMAD, I.; AQIL, F. In vitro efficacy of bioactive extracts of 15 medicinal plants against ESBL - producing multidrug - resistant enteric bacteria. **Microbiological Research**, v. 162, p. 264-275, 2007.

AIYEGORO, O. Interactions of Antibiotics and Methanolic Crude Extracts of *Afzelia Africana* (Smith.) Against Drug Resistance Bacterial Isolates. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, p. 4477-4487, July 2011.

ALIGIANIS, N. et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of two *Origanum* species. **Journal Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 9, p. 4168-4170, Sep. 2001.

BRAGA, T.V. **Avaliação da atividade farmacológica *Cissus verticillata* Nicolson & C.E. Jarvis subsp. *verticillata* como antioxidante, antifúngico, hipoglicemiante e cicatrizante.** Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de Ouro Preto, p. 175, Ouro Preto, 2008.

CANTON M.; ONOFRE S.B. Interferência de extratos da *Baccharis dracunculifolia* DC., Asteraceae, sobre a atividade de antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 348-354, jun./jul. 2010.

CARD, R. et al. Evaluation of an Expanded Microarray for Detecting Antibiotic Resistance Genes in a Broad Range of Gram-Negative Bacterial Pathogens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 1, p. 458-465, Jan. 2013.

CARVALHO, M. C. R. D. et al. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 42, p. 185-191, July 2003.

CAVALCANTE, A. L. F. A. **Plantas medicinais e saúde bucal: Estudo etnobotânico, atividade antimicrobiana e potencial de interação medicamentosa.** Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB, p. 210, João Pessoa, 2010.

CERUKS, M. et al. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 597-599, jan. 2007.

CLSI – **Clinical and Laboratory Standards Institute**. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement, M100-S22, v. 32, n. 3. Wayne, PA. USA; 2012.

COUTINHO, H. D. M. et al. Effect of *Momordica charantia* L. in the resistance to aminoglycosides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 33, p. 467–471, Aug. 2010.

COUTINHO, H. D. M. et al. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 9, n.13, p. 1-4, May. 2009.

COSTA, V. C. O. et al. Composição química e modulação da resistência bacteriana a drogas do óleo essencial das folhas de *Rollinia leptopetala* R. E. Fries. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 245-248, abr./jun. 2008.

DUBEY, D.; PADHY, R. N. Surveillance of multidrug resistance of two Gram-positive pathogenic bacteria in a teaching hospital and in vitro efficacy of 30 ethnomedicinal plants used by an aborigine of India. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 2, n. 4, p. 273-281, Aug. 2012.

FIGUEREDO, F. G. et al. Modulation of the Antibiotic Activity by Extracts from *Amburana cearensis* A. C. Smith and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. **BioMed Research International**, p. 1-5, 2013.

FOUOTSA, H. Antibacterial constituents of three Cameroonian medicinal plants: *Garcinia nobilis*, *Orcia suaveolens* and *Balsamocitrus camerunensis*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 81, p. 1-10, Apr. 2013.

FREIRES, I. A. et al. A Randomized Clinical Trial of *Schinus terebinthifolius* Mouthwash to Treat Biofilm-Induced Gingivitis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1-8, May 2013.

HATANO, T. et al. Effects of tannins and related polyphenols on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 17, p. 2047–2055, Sept. 2005.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. McGraw Hill, 11^a ed. 2006.

JOHANN, S. et al. Antifungal activity of schinol and a new biphenyl compound isolated from *Schinus terebinthifolius* against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 9, n. 30, p. 2-6, Oct. 2010.

KUMAR, A.; SCHWEIZER, H. P. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1486– 1513, June 2005.

KWEKA, E. J. et al. Insecticidal activity of the essential oil from fruits and seeds of *Schinus terebinthifolia* Raddi against African malaria vectors. **Parasites & Vectors**, v. 4, n. 129, p. 1-10, July 2011.

LAGO A., FUENTEFRIA S.R., FUENTEFRIA D. B. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 430-434, jul./ago 2010.

LEANDRO, L. M. G. Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória de extratos metanólico e hexânico da casca de *Sideroxylon obtusifolium*. **Revista e-ciência**, v. 1, n. 1, out. 2013.

LEE, K. et al. Multidrug-Resistant *Acinetobacter* spp.: Increasingly Problematic Nosocomial Pathogens. **Yonsei Medical Journal**, v. 52, n. 6, p. 879-891, Nov. 2011.

LIMA, E. O. et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi: avaliação do espectro de ação antimicrobiana de seu extrato aquoso. **Infarma**, v. 16, n. 7-8, p. 83-85, 2004.

LIMA, M. R. F. et al. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, p. 137–147, Jan. 2006.

LIMA, L. B. et al. Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, p. 468–473, Sept. 2009.

LIMA, Z. N. **Resistotipagem de amostras humanas comunitárias de *Staphylococcus aureus* isoladas no estado da Paraíba.** Dissertação de mestrado, UFPB/CCEN, p. 77, João Pessoa, 2002.

LINS, R. et al. Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e Camomila (*Matricaria recutita* L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite. **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 1, p. 112-120, ago. 2013.

MATIAS, E. F. F. et al. 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, Mar. 2012.

MENEGOTTO, F. R.; PICOLI S. U. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, n. 2, p. 147-150, fev. 2007.

MEYER, G.; PICOLI, S. U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 1, p. 25-31, fev. 2011.

MICHELIN, D. C. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 316-320, out./dez. 2005.

MOURA, T. F. A. L. et al. Evaluation of a preservative system in a gel containing hydroalcoholic extract of *Schinus terebinthifolius*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 3, p. 532-536, May/Jun. 2011.

NCUBE, B.; FINNIE, J. F.; STADEN, J. V.: In vitro antimicrobial synergism within plant extract combinations from three South African medicinal bulbs. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 81– 89, Oct. 2011.

OLAJUYIGBE, O. O.; AFOLAYAN, A. J. et al. Synergistic Interactions of Methanolic Extract of *Acacia mearnsii* De Wild. with Antibiotics against Bacteria of Clinical Relevance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 8915-8932, July 2012.

OLIVEIRA, J. R. et al. Cytotoxicity of Brazilian plant extracts against oral microorganisms of interest to dentistry. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 208, p. 1-7, Aug. 2013.

OLIVEIRA, R. A. G. et al. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 1, p. 77-82, jan./mar. 2006.

PATERSON, D.L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. **The American Journal of Medicine**, v. 119, p. S20-S28, 2006.

SARTORATTO, A. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 4, p. 275-280, 2004.

SCHMIDT, B. et al. A natural history of botanical therapeutics. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 57, Suppl 1, S3-S9, 2008.

SILVA, A. G. et al. The essential oil of Brazilian pepper, *Schinus terebinthifolia* Raddi in larval control of *Stegomyia aegypti* (Linnaeus, 1762), **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 79, p. 2-7, Aug. 2010.

SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, n. 4, 844-855, mar. 2006.

TAVARES W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 3, p. 281-301, mai./jun. 2000.

TAYLOR, P. W. Alternative natural sources for a new generation of antibacterial agents. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 42, p.195– 201, May. 2013.

TINTINO, S. R. et al. Atividade moduladora de extratos etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus* sobre drogas antimicrobianas. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 11, n. 2, p. 157-162, abr./jun. 2013.

ZAGO, J. A. A. et al. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 4, p. 828-833, out./dez. 2009.