

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

GUSTAVO MARINHO MIRANDA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DE
DERIVADOS FTALIMIDAS CONJUGADOS COM 1,2,3-TRIAZOL**

JUAZEIRO DO NORTE – CE
2019

GUSTAVO MARINHO MIRANDA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DE
DERIVADOS FTALIMIDAS CONJUGADOS COM 1,2,3-TRIAZOL**

Artigo científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin.

GUSTAVO MARINHO MIRANDA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DE
DERIVADOS FTALIMIDAS CONJUGADOS COM 1,2,3-TRIAZOL**

Artigo científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin.

Data de aprovação: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª: Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin
Orientador

Prof^ª: Dra. Vanessa de Carvalho Nilo Bitu
Examinador 1

Prof^ª: Ma. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Examinador 2

*Dedico este trabalho à minha família, assim
como toda a minha vida acadêmica.
É por vocês. É para vocês.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por possibilitar meu desenvolvimento pessoal e profissional, por me conceder força, coragem e sabedoria para superar todos os desafios e dificuldades da vida. Sem ele, nada seria possível.

Ao meu pai e à minha mãe, meus maiores exemplos de vida, e a minha irmã, por todos ensinamentos, por terem me mostrado desde criança a importância do estudo e do conhecimento, pela confiança depositada em mim e pelo apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus familiares, em especial Vovó Iraci que me acolheu durante os 4 anos de graduação, que sempre acreditaram e torceram por mim, e que agora veem o primeiro da família a concluir o ensino superior.

Aos meus amigos Angélica, Tiago, Alexandre, Davy, Jhuly e Júlia, pelo apoio e companheirismo desde o ensino médio.

Aos meus amigos da graduação, em especial Jayane, Eduardo, Lucas, Vanessa e Allany, por estarem comigo em todos os momentos, pelo apoio emocional e pela ajuda na elaboração do presente trabalho.

À minha orientadora, professora Ana Luiza, pela dedicação, atenção e paciência comigo, pela oportunidade de trabalharmos juntos e pelos ensinamentos durante esse tempo.

À coordenadora Ana Ruth e aos professores da graduação, pelos ensinamentos e conselhos partilhados. Em especial à professora Vanessa Bitu, pessoa por quem tenho imensa admiração, carinho e respeito, pelas oportunidades a mim concedidas durante os últimos anos.

À UNILEÃO e ao Programa Universidade Para Todos (ProUni), por proporcionar a possibilidade de cursar o ensino superior sem custos, e ao Programa Santander Graduação pelo apoio financeiro durante o último ano de graduação.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente durante minha formação.

AValiação DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DE DERIVADOS FTALIMIDAS CONJUGADOS COM 1,2,3-TRIAZOL

Gustavo Marinho Miranda¹, Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin²

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar as atividades antibacteriana e modulatória *in vitro* de derivado ftalimida conjugado com 1,2,3-triazol (FT) frente a bactérias Gram positivas e Gram negativas. A solução teste foi preparada a partir da diluição de 30mg do composto em 1ml de DMSO, com posteriores diluições para obtenção de concentrações diferentes. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi obtida pela técnica de microdiluição em caldo, de acordo com a CLSI (2015), assim como a preparação do inóculo bacteriano. A leitura foi feita por metodologia colorimétrica, utilizando resazurina sódica como revelador. Para a avaliação da modulação com os antibióticos Amicacina e Gentamicina, a CIM foi avaliada também pela técnica de microdiluição em caldo na presença e na ausência de FT e a leitura realizada pelo método colorimétrico. O composto FT não apresentou atividade antibacteriana com relevância, com CIM $\geq 1024 \mu\text{g/ml}$ para todas espécies bacterianas testadas. Nas análises da modulação, observou-se que FT apresentou atividade sinérgica frente à *Pseudomonas aeruginosa* e antagônica frente à *Staphylococcus aureus* com antibióticos. Com estes resultados, percebe-se que FT não apresenta atividade antibacteriana frente bactérias Gram positivas e Gram negativas testadas. No entanto, demonstrou resultados interessante da modulação frente à *P. aeruginosa*, e possivelmente a ação sinérgica se deva a hidrofobicidade e ao baixo peso molecular do composto, que podem possibilitar a ação sob a membrana bacteriana. Desta forma, a partir do seguimento das análises, a possível conjugação com antibióticos pode promover redução das doses dos antibióticos usadas e consequentemente diminuição dos efeitos indesejáveis causados por esses fármacos.

Palavras-chave: Antibacteriano. Ftalimida. Modulação. Triazol.

EVALUATION OF ANTIBACTERIAL AND MODULATORY ACTIVITY OF PHTHALIMIDE DERIVATIVES CONJUGATED WITH 1,2,3-TRIAZOLE

ABSTRACT

The aim of this work was to evaluate the *in vitro* antibacterial and modulatory activities of 1,2,3-triazole (FT) conjugated phthalimide derivative against Gram positive and Gram negative bacteria. The test solution was prepared by diluting 30mg of the compound in 1ml DMSO, with further dilutions to obtain different concentrations. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was obtained by the broth microdilution technique according to CLSI (2015), as well as the preparation of the bacterial inoculum. The reading was done by colorimetric methodology, using sodium resazurin as developer. For the evaluation of modulation with the antibiotics Amikacin and Gentamycin, the MIC was evaluated in the presence and absence of TF and the reading performed by the same method. Compound FT showed no relevant antibacterial activity, with MIC $\geq 1024 \mu\text{g} / \text{ml}$ for all bacterial species tested. In the modulation analyzes, it was observed that TF showed synergistic and antagonistic activity with aminoglycoside class antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. With these results, it is clear that TF has no antibacterial activity against Gram positive and Gram negative bacteria tested. However, it showed interesting

¹Discente, guhmiranda0@gmail.com, Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

²Docente, analuiza@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

results of modulation against *P. aeruginosa*, and possibly the synergistic action is due to the hydrophobicity and the low molecular weight of the compound, which may allow the action under the bacterial membrane. Thus, following the analysis, the possible conjugation with antibiotics may promote reduction of the doses of antibiotics used and consequently reduction of undesirable effects caused by these drugs.

Key-words: Antibacterial. Modulation. Phthalimide. Triazole.

1 INTRODUÇÃO

A síntese de novos princípios ativos é estimulada pela necessidade de produção de novos fármacos para tratamento de patologias em geral. Nesse sentido, a Química Medicinal e a Biotecnologia Médica possuem importante papel na pesquisa e elaboração de compostos com potenciais biológicos que possam ser utilizados nessa produção, sendo que essas atividades são diretamente ligadas à estrutura molecular da substância sintetizada (ANDRADE, 2017; SANGI, 2016).

As ftalimidias pertencem à família química das imidas cíclicas, e são derivadas do ácido ftálico, apresentando a grupamento $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}$ em uma estrutura cíclica, sendo R um átomo de hidrogênio de um grupamento alquila ou arila (CECHINEL-FILHO et al., 2003). Estes compostos sintéticos possuem grande importância na Química Medicinal devido às atividades anti-inflamatória, antimicrobiana e antitumoral já comprovadas (FALCÃO et al., 2006; HORVAT et al., 2012; BAN; CHEN; XI, 2011).

O 1,2,3-triazol é um heterocíclico de origem exclusivamente sintética, não ocorrendo na natureza, pertencente a classe dos azóis, e sua estrutura molecular apresenta um anel aromático de dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio (FREITAS et al., 2011; ZHANG et al., 2017). A principal forma de obtenção deste composto é por meio da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alcino e azida catalisada por cobre. Esse heterocíclico apresenta diversas atividades biológicas comprovadas, como antiviral, antibacteriano, antifúngico e antitumoral, e devido a essa ampla variedade de potenciais biológicos, já foi incorporado em uma ampla variedade de candidatos à medicamentos de diversas classes, incluindo os antibióticos (FREITAS et al., 2015; SAHU; GANGULY; KAUSHIK, 2013).

Um problema da terapia com antibióticos é a resistência bacteriana, que se desenvolve a partir de mecanismos de defesas contra esses agentes, gerando limitações no tratamento de infecções. Esse processo é um fenômeno natural desenvolvido pelas bactérias, no entanto o uso irracional de antibióticos e dinamicidade do material genético bacteriano aumentam a possibilidade da bactéria desenvolver genes que lhe conferem resistência. Além disso, estes

genes podem ser transferidos e perpetuados entre bactérias da mesma ou de diferentes populações (MOTA et al., 2005; SANTOS, 2004).

Essa resistência gera diversas consequências, como a utilização de medicamentos com amplo espectro, mais tóxicos e menos eficazes no tratamento de infecções. Além disso, os custos de tratamento, a morbidade e a mortalidade de pacientes que adquirem infecções por bactérias resistentes são consideravelmente elevadas (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Para reversão de tal quadro, a pesquisa de substâncias para a produção de novos antibióticos nas últimas décadas tem aumentado (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Além das buscas por compostos com atividade antimicrobiana, pesquisa-se também compostos com capacidade de modificar a ação de antibióticos, potencializando sua ação ou revertendo o mecanismo de resistência bacteriana (TINTINO et al., 2013).

Desta forma, é de grande relevância a pesquisa e a síntese de novos compostos, assim como a verificação das atividades antibacterianas e modulatória dessas substâncias, visto que podem tornar-se potenciais alternativas farmacológicas e/ou serem coadjuvantes no tratamento de infecções de origem bacteriana.

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar as atividades antibacteriana e modulatória *in vitro* de derivados ftalimidas conjugados com 1,2,3-triazol frente a bactérias Gram positivas e Gram negativas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 OBTENÇÃO DO COMPOSTO

Os compostos derivados de ftalimidas contendo núcleos 1,2,3-triazólicos foram cedidos pelos professores MSc. Vanderlan Nogueira Holanda e Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima, do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. O derivado de ftalimida contendo núcleo 1,2,3-triazólico foi desenhado e sintetizado de acordo com Silva et al. (2013).

2.2 PREPARO DA SOLUÇÃO INICIAL E DA SOLUÇÃO TESTE

Primeiramente para o preparo da solução inicial, o composto foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO), na seguinte proporção: 10 mg do composto para 330 μ L de DMSO e 770 μ L de água destilada estéril, obtendo-se a concentração inicial de 10mg/mL.

Posteriormente a solução inicial foi diluída em água destilada até atingir a concentração de 1024µg/mL, reduzindo o DMSO para 10%, gerando a solução teste. No teste de microdiluição, foram obtidas as concentrações do composto na variação de 512 a 8µg/mL da solução teste e DMSO para 5% da sua concentração.

2.3 MICRORGANISMOS

Os microrganismos utilizados nos testes foram fornecidos pelo banco de bactérias da Universidade Regional do Cariri – URCA. Foram utilizadas as linhagens de bactérias padrão *Staphylococcus aureus* ATCC 12624, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* ATCC 33018, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25922.

Os inóculos foram preparados de acordo com o padrão de turbidez da escala 0,5 de McFarland, que corresponde a $1,5 \times 10^8$ UFC/ml em solução salina estéril (CLSI, 2015).

2.4 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

Para a obtenção da CIM do composto foi utilizado o método de microdiluição em caldo (CLSI, 2015), utilizando microplacas estéreis, de fundo U, contendo 96 poços, com tampa, com concentração da solução teste variante de 512 a 8 µg/mL. Em um microtubo foi adicionado 1.350µL do meio *Brain Heart Infusion* - BHI a 10% + 150µL do inóculo. Foi retirado do microtubo a quantidade de 100µL e adicionados aos poços, e 100µL da concentração inicial do composto. Posteriormente foram feitas diluições seriadas do composto, começando na primeira coluna.

Foram feitos controles de esterilidade, controle do meio e do diluente, controle do inóculo e controle com antibiótico (Amicacina/Gentamicina). Posteriormente o sistema foi incubado em estufa a 37°C durante 24h. A leitura foi feita através do método colorimétrico, adicionou-se 30µL da solução de resazurina sódica (Sigma) na concentração de 0,05%, empregado como marcador colorimétrico de reação de oxidorredução. Após uma hora da incubação, as leituras foram realizadas de acordo com a mudança de cor para rosa ou azul, quando há crescimento bacteriano e quando não há crescimento bacteriano, respectivamente. Os experimentos foram realizados em triplicata (CLSI, 2015).

2.5 MODULAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS

Para avaliar o composto como modulador da ação antimicrobiana, a CIM da classe dos aminoglicosídeos foi avaliada na presença e na ausência do composto. Foram selecionadas para esse teste apenas as cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 12624 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25922. Essa escolha se deu devido a maior incidência de infecções ou dificuldade de tratamento devido ao grande surgimento de resistência, além da baixa disponibilidade da substância sintetizada. Os antibióticos que foram utilizados nos testes tinham concentrações variantes de 512 a 0,25 µg/mL (Amicacina/Gentamicina).

A CIM do composto foi reduzida a 8 vezes (CIM/8) para chegar em uma concentração subinibitória que foi utilizada no teste de modulação. A preparação das soluções de antibióticos foi realizada com a adição de água destilada estéril em concentrações dobradas (1024µg/mL) em relação à concentração inicial definida, e volumes de 100µL foram diluídos seriadamente de 1:1 em caldo BHI a 10%. Em cada poço da placa com 100µL do meio de cultura possuía a suspensão bacteriana diluída de 1:10. Os controles utilizados na avaliação da CIM para o composto também foram utilizados para a modulação (MATIAS et al., 2013). As placas foram incubadas a 37°C por um período de 24 horas e posteriormente realizada a leitura através da utilização de resazurina, como realizado no teste da determinação da CIM.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes foram analisados pelo ANOVA bidirecional seguido pelo teste T de Student utilizando o programa estatístico *Graphpad Prism* 6.0. Os resultados considerados estatisticamente significativos apenas quando o valor de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

O composto ftalimida conjugado com 1,2,3-triazol (FT) não apresentou atividade antibacteriana. Para todas as espécies testadas, apresentou $CIM \geq 1024$ µg/ml. Segundo Galvão et al. (2017), esses valores de CIM não apresentam atividade antibacteriana considerada relevante,

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem esse tipo de atividade em compostos conjugados ftalimidas com triazol, no entanto, estudos como o de Gomes; Assis (2017) que investigaram a atividade antibacteriana do composto *N*-(3-fluorfenil)ftalimida e *N*-(3-nitrofenil)ftalimida através da metodologia de disco-difusão, demonstrou a capacidade do composto em inibir o crescimento das espécies *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*. Além disso, constatou-se que atividade antibacteriana relevante ocorreu devido à adição de um grupamento substituinte nitrito ou flúor na posição 3 do anel aromático.

O estudo de Sena (2003) investigou a atividade antibacteriana de derivados de ftalimidas *N*-substituídas utilizando a mesma metodologia, no entanto, não foi possível constatar o poder antibacteriano frente as espécies de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*.

Em um estudo que utilizou a metodologia de microdiluição foi demonstrado que um composto heterocíclico 1,2,3-triazol conjugado com núcleos quinolônicos apresentou atividade antibacteriana moderada frente às espécies *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, no entanto, não foi possível relacionar esta atividade inibidora bacteriana apenas ao grupo funcional heterocíclico triazólico (FREITAS, 2014).

Um possível mecanismo proposto para explicar a ação antibacteriana de compostos nitro-heterocíclico é a ocorrência de biorredução dos grupamentos nitritos, gerando radicais livres que geram peroxidação da membrana e de proteínas, inibição de enzimas essenciais e danos ao DNA (PAULAI; SERRANO; TAVARES, 2009). No entanto, o conjugado ftalimida 1,2,3-triazol (FT) testado no nosso estudo não apresentou essa atividade já que todas as CIM foram maiores que 1024µg/ml.

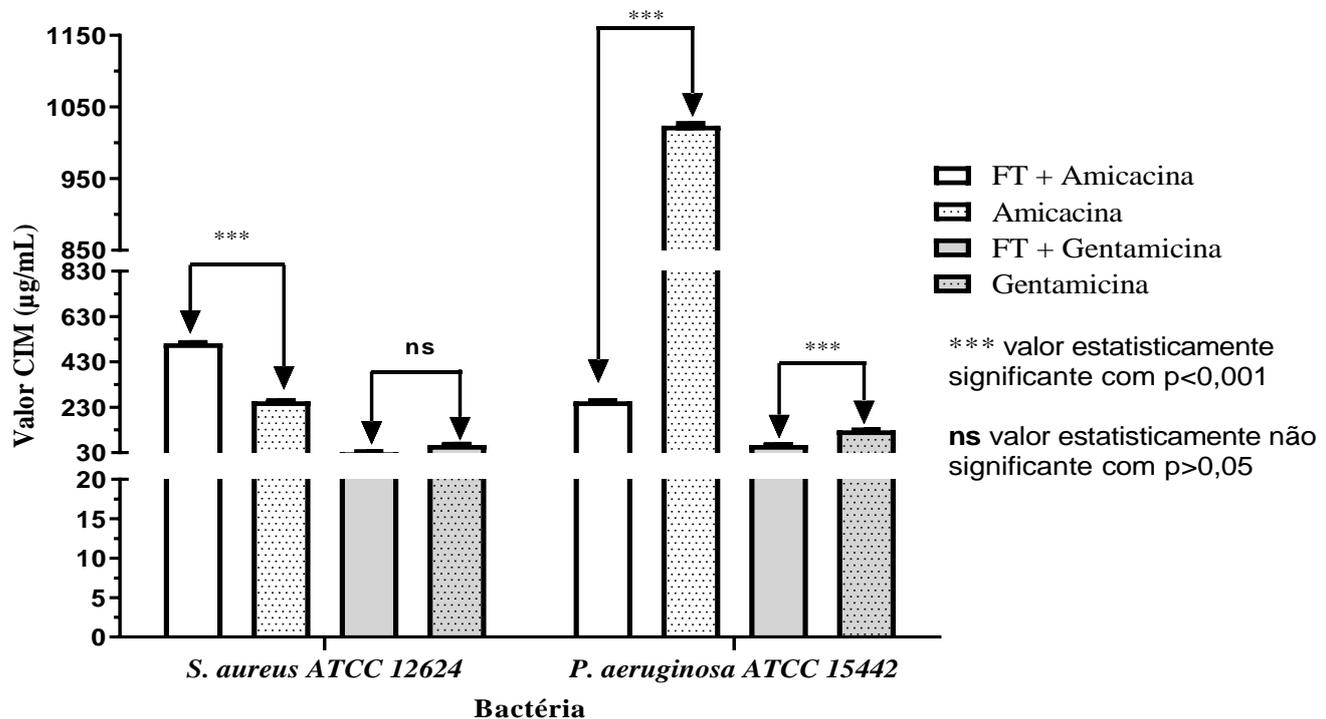
3.2 MODULAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS

Atualmente, combinações de múltiplos ativos são utilizados no tratamento de infecções causadas por bactérias com o objetivo de reduzir o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana, aumentar o espectro de cobertura no caso de infecções mistas ou aumentar a eficácia do tratamento quando esses ativos apresentam efeitos sinérgicos, como o caso da utilização de penicilina juntamente com aminoglicosídeos. Essa prática de associação de fármacos é justificada pela modulação de ação entre elas, pois a penicilina atua inibindo a síntese da parede celular bacteriana e assim, permite maior penetração dos antibióticos aminoglicosídeo na célula bacteriana (ANVISA, 2008). Modulações negativas também

podem ocorrer como é o caso do antagonismo, no qual a associação dos compostos interfere na ação antibiótica, inibindo esta ação ou aumentando as concentrações necessárias para inibir o crescimento microbiológico (COUTINHO et al., 2015; MATIAS et al., 2017).

Nos ensaios de modulação antibiótica, observou-se que o composto FT apresentou ação sinérgica ou antagonônica dependendo da associação antibiótica. O Gráfico 1 apresenta os resultados da modulação com os antibióticos Amicacina e Gentamicina frente às espécies *Staphylococcus aureus* ATCC 12624 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442.

Gráfico 1: Modulação com Amicacina e Gentamicina frente a *S. aureus* e *P. aeruginosa*.



FONTE: Dados da pesquisa (2019).

Em relação à bactéria Gram positiva *S. aureus*, pode-se observar antagonismo quando a FT foi associada a Amicacina, pois a CIM aumentou de 256 µg/ml para 512 µg/ml. No entanto, quando associado à Gentamicina, o composto FT parece reduzir a CIM de forma muito discreta, portanto, resultados não foram significativos, mesmo com o desvio padrão muito baixo.

Existem diversos mecanismos pelos quais uma substância pode reduzir o efeito de outra. Dentre eles a capacidade de ocupação do sítio de ligação do antibiótico (SOUZA et al., 2018). Outra forma de antagonizar o efeito de um antibacteriano é através do efeito de quelação, na qual a ligação química entre duas moléculas impede o efeito de pelo menos uma delas (VERAS et al., 2011). Alguns grupos funcionais como amida e cetona quando

prevalentes numa molécula são capazes de funcionar como agentes quelantes (LONGHIN, 2008) ou moléculas que contenham núcleo triazol podem ser usados como inibidores de corrosão por apresentarem a mesma propriedade (FERREIRA et al., 1999).

Uma possibilidade para o antagonismo encontrado nesse estudo é que o composto FT apresenta grupos funcionais amida e ser derivado de um triazol seja capaz de se complexar aos antibióticos testados reduzindo sua penetração na bactéria e necessitando assim de maiores concentrações para inibir o crescimento bacteriano. No entanto, o presente estudo não pode indicar de maneira clara o mecanismo do antagonismo provocado pela FT quando associado à Amicacina frente a bactérias *S. aureus*.

Os ensaios realizados com a espécie bacteriana Gram negativa *P. aeruginosa* demonstraram sinergismo quando a FT foi associada com a Amicacina com redução de 75% da CIM, de 1024 µg/ml para 256 µg/ml ($p < 0,001$). Sinergismo esse mantido quando a FT foi associada a Gentamicina com redução significativa (50%) da CIM, de 128 para 64 µg/ml ($p < 0,001$).

Vários extratos e compostos têm demonstrado a capacidade de aumentar a permeabilidade da membrana celular, aumentando assim a penetração de antibacterianos (HELANDER et al., 1998). Esta potencialização da ação pode ser obtida pela combinação de antibióticos em concentração subinibitórias aplicadas diretamente ao meio de cultura (COUTINHO; LIMA; SIQUEIRA-JUNIOR, 2010).

Além dos extratos, a avaliação da atividade modulatória antibacteriana vem sendo estudada em compostos sintéticos. Estudos que investigaram o efeito sinérgico de derivados triazólicos hibridizados com 3-metoxibenzoamida a partir da substituição da amida por 1,2,3-triazol através de métodos como microdiluição e diluição em ágar Mueller-Hinton (BI et al., 2018) e de derivados triazólicos hibridizados com o antibacteriano ciprofloxacina (PLECH et al., 2015) mostraram que a associação destes compostos sintéticos têm demonstrado sinergismo, aumentando a atividade antibacteriana frente a várias cepas Gram positivas e Gram negativas.

São diversos os mecanismos pelos quais os compostos podem inibir o crescimento de microrganismos ou aumentar o efeito de outras moléculas. Essa atividade pode se dar em parte devido à natureza hidrofóbica de algumas moléculas. Esses compostos por sua natureza apolar podem interagir com a dupla camada lipídica da membrana celular do microrganismo que tem a mesma característica físico-química e de alguma forma desorganizá-la (NICOLSON; EVANS; OTOOLE, 1999), tornando as células bacterianas mais permeáveis a antibióticos (BURT 2004).

O composto FT testado possui coeficiente de partição (ClogP) de 1,13, o que configura uma maior hidrofobicidade a molécula, já que o coeficiente de partição é a razão da concentração do composto que se solubiliza na fase apolar e na fase polar (BARREIRO; FRAGA, 2015) e quando é superior a 1 indica que é mais apolar que polar. Essa propriedade pode ser responsável por parte do efeito sinérgico significativo frente bactérias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* mostrado nesse estudo quando a FT foi associada à aminoglicosídeos. No entanto, testes que avaliassem diretamente esse mecanismo não foram realizados.

Moléculas hidrofóbicas podem atuar particionando a membrana celular das bactérias, provocando distorção do mosaico fluido, o que as deixa mais permeáveis à saída do conteúdo celular e à entrada de outros componentes, no caso, os antibacterianos. Essa ação é mais agressiva às bactérias Gram negativas devido a estas possuírem mais camadas lipídicas, ao contrário das bactérias Gram positivas que possuem uma espessa camada de peptidoglicano na parte externa (KALEMDA; KUNICKA 2003).

O estudo de O'Shea; Moser (2008) relatou as propriedades físico-químicas de múltiplos antibacterianos de diversas classes, e estabeleceram os melhores valores dessas propriedades para ação frente a bactérias Gram positivas e negativas. Compostos com peso molecular (PM) acima de 813 g/mol e área de superfície polar (PSA) maior que 243 atuam melhor em bactérias Gram positivas e aquele com PM menor que 414 e PSA menor que 165 afetam mais bactérias Gram negativas.

A FT testada PM de 314,30 g/mol e PSA de 94,39, o que parece justificar o efeito modulatório positivo maior contra a bactéria *P. aeruginosa*. Assim, as bactérias Gram negativas parecem ser mais susceptíveis a sofrerem agressão por moléculas predominantemente apolares, com baixo peso molecular e com área de superfície polar baixa.

4 CONCLUSÃO

Conforme os resultados da pesquisa, percebe-se que FT não apresenta atividade antibacteriana frente as cepas bactérias Gram positivas e Gram negativas testadas. No entanto, mostrou resultados interessantes na modulação com antibióticos aminoglicosídeos Amicacina e Gentamicina frente à espécie *P. aeruginosa*, e possivelmente essa ação sinérgica se deva a característica predominantemente apolar do composto, seu peso molecular e área de superfície polar baixa e sua possível capacidade de afetar a membrana das bactérias Gram negativas. O

efeito antagônico encontrado frente a bactéria *S. aureus* parece de dever a propriedade quelante que compostos traizólicos e amidas apresentam.

Desta forma, é oportuno dar seguimento a análises que garantam a segurança e comprovem mecanismos de ação do composto em questão, pois, devido ao efeito sinérgico encontrado frente à *P. aeruginosa*, bactéria presente em infecções hospitalares graves, a possível conjugação com antibióticos pode promover redução das doses dos antibióticos usadas e conseqüentemente diminuição dos efeitos indesejáveis causados por esses fármacos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, F. A. **Atividade de compostos naturais e sintéticos na presença da espécie *Candida***. 2017. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro) – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.
- ANVISA. **Boas Práticas em Microbiologia Clínica**. 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4/resis_ent.htm>. Acesso em: 21 out. 2019.
- BAN, S.; CHEN, W.; XI, Z. Synthesis and in vitro Fungicidal Activity of a Series of Novel N-(Heterocycly)phthalimides. **Chinese Journal Of Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 515-520, 2011.
- BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- BI, F. et al. Substitution of terminal amide with 1 H -1,2,3-triazole: Identification of unexpected class of potent antibacterial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 5, p.884-891, 2018.
- BURT, S.. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. **International Journal Of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p.223-253, 2004.
- CECHINEL-FILHO, V. et al. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.
- CLSI. Clinical And Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bactéria That Grow Aerobically; Approved Standard- Tenth Edition. Wayne, P. A., CLSI document M07-A10, 2015.
- COUTINHO, H. D. M et al . Avaliação comparativa da modulação de antibióticos, frente às cepas bacterianas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. **Rev. Cienc. Salud**, v. 13, n. 3, p. 345-354, 2015.
- COUTINHO, H. D.; LIMA, J. G.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P. Additive effects of Hyptis martiusii Benth with aminoglycosides against *Escherichia coli*. **Indian Journal Of Medical Research**, v. 131, n. 1, p. 106-108, 2010.
- FALCÃO, E. P. S. et al. Synthesis and antiinflammatory activity of 4-amino-2-aryl-5-cyano-6-{3- and 4-(N-phthalimidophenyl)} pyrimidines. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 2, p.276-282, 2006.

- FERREIRA, V. F. et al. Heterociclos contendo o núcleo triazólico: métodos de síntese, reatividade e atividade biológica, **Cadernos do Instituto de Química-UFRJ**, 1999.
- FREITAS, L. B. O. et al. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.
- FREITAS, L. B. O. **Síntese de 1,2,3-triazóis com potencial atividade biológica e como precursores de carbenos mesoiônicos n-heterocíclicos**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.
- GALVÃO, J. N. et al. Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória do extrato etanólico de *Anacardium occidentale* Linn. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 5, n. 15, p.44-47, 2018.
- GOMES, V. M. S. A.; ASSIS, S. P. O.. Síntese e avaliação antimicrobiana de derivados da ftalimidas. **Anais do II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, v. 1, Campina Grande: Editora Realize, 2017.
- 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.
- HELANDER, I. M. et al. Characterization of the Action of Selected Essential Oil Components on Gram-Negative Bacteria. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 46, n. 9, p.3590-3595, 1998.
- HORVAT, M. et al. Evaluation of Antiproliferative Effect of N-(alkyladamantyl)phthalimides in vitro. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 79, n. 4, p. 497-506, 2012.
- KALEMBA, D.; KUNICKA, A.. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 10, p.813-829, 2003.
- KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**, 13 ed.. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- LONGHIN, S. R.. **Estudo da degradação dos antibióticos beta-lactâmicos amoxicilina e ampilicina e avaliação da toxicidade e biodegradabilidade dos seus produtos**. 2008. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.
- MATIAS, E. F. F. et al. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Cordia verbenacea* DC. associado às luzes de led. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 5, n. 14, p. 07-14, 2017.
- MATIAS, E. F. F. et al. Biological activities and chemical characterization of *Cordia verbenacea* DC. as tool to validate the ethnobiological usage. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-7, 2013.
- MOTA, R. A. et al.. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005.
- NICOLSON, K.; EVANS, G.; O'TOOLE, P. W.. Potentiation of methicillin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by diterpenes. **Fems Microbiology Letters**, v. 179, n. 2, p.233-239, 1999

- O'SHEA, R.; MOSER, H. E.. Physicochemical Properties of Antibacterial Compounds: Implications for Drug Discovery. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 10, p. 2871-2878, 2008.
- PAULAI, F. R.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L. C. Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1013-1020, 2009.
- SAHU, J. K.; GANGULY, S.; KAUSHIK, A. Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. **Chinese Journal Of Natural Medicines**, v. 11, n. 5, p. 456-465, 2013.
- SANGI, D. P.. Synthetic strategies in drug discovery: employng diversity-oriented synthesis. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995-1006, 2016.
- SANTOS, N. Q.. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem [Internet]**, v. 13, n. 1, p. 64-70, 2004.
- SENA, V. L. M.. **Síntese e atividades biológicas de ftalimidas N-substituídas**. 2003. Tese (Doutorado em Ciências) – Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.
- SILVA, G. B. et al. Ultrasound- Assisted Synthesis of 1-N- β -D-Glucopyranosyl-1H-1,2,3-triazole Benzoheterocycles and their Anti-Inflammatory Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.24, n.1, p. 914-921, 2013.
- SOUZA, I. S.. Atividade antibacteriana do D-limoneno simples e complexado com a β -ciclodextrina e em avaliação do potencial modulador associado com diferentes classes de antibióticos. **Anais do III Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, v. 1, Campina Grande: Editora Realize, 2018.
- TINTINO, R. S. 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, 2013.
- VERAS, H. N. H. et al.. Comparative evaluation of antibiotic and antibiotic modifying activity of quercetin and isoquercetin *in vitro*. **Current Topics in Nutraceutical Research**, v. 9, n. 1, p. 25-29, 2011.
- ZHANG, S. et al. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 138, p. 501-513, 2017.