



USO DE SAIS IMIDAZÓLICOS COM POTENCIAL ANTIBACTERIANO

Palavras-Chave: Sais Imidazólicos, Bactérias Multirresistentes, CIM (Concentração Inibitória Mínima)

Autores(as):

ELLEN VIEIRA DE LIMA, PUC CAMPINAS – Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia, IB – UNICAMP

Dr^a GABRIELA GUIMARÃES CARVALHO (co-orientadora) – Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia, IB – UNICAMP

Prof. Dr. MARCELO BROCCHI (orientador) – Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia, IB – UNICAMP

Dr^a MICHELE OLIVEIRA VIEIRA – Laboratório de Processos Tecnológicos e Catálise, IQ – UFRGS

Prof. Dr. HENRI STEPHAN SCHREKKER – Laboratório de Processos Tecnológicos e Catálise, IQ – UFRGS

INTRODUÇÃO:

Os microrganismos são responsáveis por causar infecções em humanos e animais. O uso de antibióticos é a prática clínica utilizada para combater infecções bacterianas, sendo as doenças infecciosas a principal causa de morte no mundo (Dhingra *et al.*, 2020). Devido ao uso indiscriminado dos antimicrobianos, pode-se observar o crescente aumento da resistência antimicrobiana (AMR) e em contraste a diminuição da descoberta e desenvolvimento de novos antimicrobianos nos tempos atuais (Jampilek, 2022), o que compromete a eficácia do tratamento de pacientes acometidos por infecções (Organização Pan-Americana da Saúde, 2024). Em 2014 em uma pesquisa encomendada pelo governo do Reino Unido, foi publicada uma estimativa que a resistência microbiana poderá causar cerca de 10 milhões de mortes por ano até 2050 (O'Neill, 2014).

Com a diminuição de alternativas ao tratamento de infecções por bactérias multirresistentes, é necessário a implementação de outras vias para tratamento das infecções. Os Sais Imidazólicos (SIs) são os derivados catiônicos dos heterocíclicos imidazóis neutros, e alguns podem ser classificados como líquidos iônicos. A combinação dos cátions imidazólicos e ânions inorgânicos fornece grande variedade de possibilidades para ajustar e otimizar as características físicas, químicas e biológicas. Atualmente, os SIs representam uma importante classe de substâncias com uma grande variedade de atividades e aplicações biológicas, como antimicrobianos, antitumorais, antioxidantes entre outros

(Pendleton; Gilmore, 2015). A ampla gama de aplicações e a versatilidade desses SIs advêm da facilidade de sua variação estrutural, na qual propriedades como lipofilicidade e solubilidade são ajustáveis (Riduan; Zhang, 2013).

Uma das maiores utilizações dos SIs é como agente antibacteriano. As bactérias possuem em média 70% de sua membrana formada por grupos de fosfatidiletanolamina e é onde se dá sua ação, além disso são carregados negativamente, enquanto os SIs possuem uma natureza catiônica e são atraídos eletrostaticamente pela membrana celular. Assim, seus componentes hidrofóbicos promovem um distúrbio na membrana, acarretando no extravasamento de substâncias intracelular e, por fim, morte celular (Riduan; Zhang, 2013). O objetivo deste trabalho foi avaliar a capacidade antimicrobiana de SIs a partir do teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM), utilizando cepas patogênicas de bactérias multirresistentes, tanto Gram-positivas como Gram-negativas.

METODOLOGIA:

Cepas Bacterianas

Cepas de bactérias multirresistentes utilizadas neste estudo foram: *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA2146 (NDM - New Delhi Metalobetalactamase, resistente a β -lactâmicos), *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA – MultiStaphylococcus aureus, resistentes a meticilina, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (Vancomicina resistente) e *Acinetobacter baumannii* 3874214002 (isolado clínico).

Sais Imidazólicos

Os SIs utilizados foram $C_{10}MImCl$, $C_{16}MImCl$, $C_{18}MImCl$, $(C_{10})_2MImCl$, $C_{16}M_2ImCl$, $C_{16}MImMeS$, sendo alguns sintetizados pelo Laboratório de Processos Tecnológicos e Catálise e alguns comerciais. Na Figura 1 são mostradas as estruturas químicas dos SIs testados.

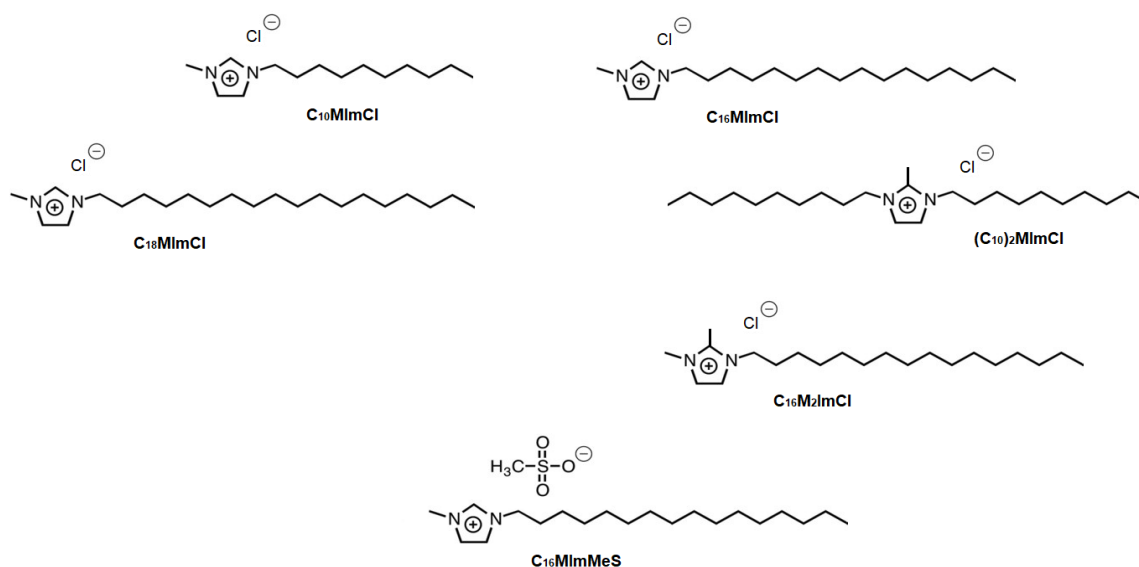


Fig. 1 – Estrutura química dos SIs

Teste de Concentração Inibitória Mínima

A concentração inibitória mínima (CIM) das amostras foi medida usando o ensaio de microdiluição seguindo as diretrizes do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – BrCAST* (www.brcast.org.br). As cepas bacterianas foram cultivadas em meio sólido Mueller-Hinton (MH) a 37 °C para obtenção de colônias isoladas. As colônias foram dispersas em solução salina 0,85% (p/v). A turbidez média foi ajustada ao índice 0,5 da escala *MacFarland* ($1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colônias (UFC/mL), aproximadamente). Esta suspensão foi diluída em caldo MH (1:10) e distribuída em placa de 96 poços a uma densidade de 10^6 UFC/mL. Os sais foram diluídos em água com concentração inicial de 1025 µg/mL, na placa de 96 poços, as concentrações utilizadas foram de 512,5, 256,25, 128,12, 64,06, 32,03, 16,01, 8,00 e 4,00 µg/mL. As placas foram incubadas por 18 horas a 37 °C e o crescimento bacteriano foi medido por leitura da absorbância a 600 nm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os resultados obtidos demonstram possibilidades promissoras da capacidade dos SIs em inibir o crescimento bacteriano. Para todas as bactérias testadas os sais foram capazes de inibir o crescimento na menor concentração testada de 4 µg/mL, com exceção do C₁₀MImCl, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Concentração Mínima Inibitória dos Sais Imidazólicos, para as bactérias *K. pneumoniae* ATCC BAA2146, *S. aureus* ATCC 43300, *E. faecalis* ATCC 51299 e *A. baumannii* 3874214002 (isolado clínico).

Bactérias	Sais Imidazólicos (µg/mL)					
	C ₁₀ MImCl	C ₁₆ MImCl	C ₁₈ MImCl	(C ₁₀) ₂ MImCl	C ₁₆ M ₂ ImCl	C ₁₆ MImMeS
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA2146	16	<4	<4	<4	<4	<4
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	16	<4	<4	<4	<4	<4
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	16	<4	<4	<4	<4	<4
<i>A. baumannii</i> 3874214002 (Clínico)	16	<4	<4	<4	<4	<4

CIM = concentração inibitória mínima (em que não houve crescimento quando comparado com o controle sem sal imidazólico).

Em outros estudos onde os SIs foram testados para ação antimicrobiana, também pode ser observado sua ação eficaz. Em um estudo onde foi testado o efeito do SI C₁₆MImCl em células planctônicas e biofilme de isolados multirresistentes de *Candida tropicalis*, observou-se que o SI foi capaz de inibir a formação de biofilme em testes *in vitro*, confirmando as propriedades antifúngicas do SI (Bergamo *et al.*, 2014).

Ademais, em pesquisas anteriores realizadas com outras cepas bacterianas como *Bacillus subtilis* 168, *Staphylococcus aureus* NBRC 15035, *Escherichia coli* MG1655, *Pseudomonas putida*

NBRC 14164 utilizando diferentes composições químicas dos SIs, demonstraram que estes compostos foram capazes de inibir a divisão celular o que comprova as suas características antibacterianas (Anand *et al.*, 2011).

CONCLUSÕES:

Com este trabalho foi possível concluir que os Sais Imidazólicos possuem efeito antibacteriano em cepas multirresistentes. Trabalhos publicados anteriormente relacionam este efeito com a cadeia carbônica que os sais apresentam e são importantes para descrever sua possível ação para o desenvolvimento de agentes antibacterianos. Além disso, há estudos utilizando estes sais para outras aplicações como desenvolvimento de biomateriais, o que é relevante quando se trata da imobilização de microrganismos em superfícies.

BIBLIOGRAFIA

- Anand JS, Tsang MW. Microemulsions as carriers for ciprofloxacin in the treatment of intracellular infections. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [S.l.], v. 21, n. 9, p. 2886-2890, 2011.
- Bergamo VZ, Donato RK, Dalla Lana DF, Donato KJZ, Ortega GG, Schrekker HS, Fuentefria AM. Imidazolium salts as antifungal agents: strong antibiofilm activity against multidrug-resistant *Candida tropicalis* isolates. **Letters in Applied Microbiology**, 60(1), 66–71, 2014.
- Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). 2022. Available from: <http://brcast.org.br/documentos/>
- Dhingra S, Rahman NAA, Peile E, Rahman M, Sartelli M, Hassali MA, Islam T, Islam S, Haque M. Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 2020.
- Jampilek J. Drug repurposing to overcome microbial resistance. *Drug Discovery Today*, v. 27(7), 2022.
- O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. **London: Review on Antimicrobial Resistance**, 2014.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Resistência antimicrobiana**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana#:~:text=Os%20microrganismos%20resistentes%20%C3%A0%20maioria,de%20propaga%C3%A7%C3%A3o%20a%20outras%20pessoas>. Acesso em: 5 jul. 2024.
- Pendleton JN, Gilmore BF. The antimicrobial potential of ionic liquids: A source of chemical diversity for infection and biofilm control, **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 46, n. 2, p. 131-139, 2015.
- Riduan SN, Zhang Y. Imidazolium salts and their polymeric materials for biological applications. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 23, p. 9055-9070, 2013.

Silva, Fernando Jardim da. **Modelagem molecular e avaliação in vitro da potencial atividade antiviral de sais imidazólicos frente aos vírus Mayaro e Zika**. 2019. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Goiás. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt-213521>. Acesso em: 04 jul. 2024.