



## BIOPROSPECÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO MONOTERPENO (S)-(-)CITRONELAL

Daniele de Souza Siqueira<sup>1</sup>; Joyce Natuelle Miranda Cavalcante<sup>1</sup>; Heloísa Mara Batista  
Fernandes de Oliveira<sup>2</sup>; Abrahão Alves de Oliveira Filho<sup>3</sup>;

<sup>1</sup> Acadêmicas do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – Campus Patos/PB.

E-mail: danieleodonto13@gmail.com

E-mail: joyce\_natielle@hotmail.com

<sup>2</sup> Farmacêutica-Bioquímica do Hospital Universitário Ana Bezerra-UFRN

E-mail: heloisambf@gmail.com

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – Campus Patos/PB.

E-mail: abrahão.farm@gmail.com

**Resumo:** Desde o surgimento dos anti-infecciosos até os dias atuais, a terapêutica medicamentosa vem promovendo a redução da taxa de mortalidade e morbidade. O uso indiscriminado de antibióticos disponíveis é o principal responsável pela resistência bacteriana. Diante dessa problemática, houve a necessidade de inovar a área farmacológica através das pesquisas por medicamentos antimicrobianos de origem natural ou sintética que vêm sendo uma alternativa eficaz e econômica. Os terpenos são classificados de acordo com o número de carbonos em sua molécula e constituem um conjunto de substâncias voláteis naturais de origem vegetal e presentes nos óleos essenciais, que são os principais compostos de uso terapêutico, isolados a partir de plantas. Segundo a literatura, o Citronelal é um monoterpene de grande índice terapêutico, podendo ser encontrado na forma de mistura racêmica ou isoladamente. Além disso, estudos já relataram atividades biológicas tais como fungicida e bactericida testadas e comprovadas por esses compostos. Desta forma, com base nas informações sobre o potencial terapêutico dos terpenos e a importância do combate as infecções causadas pelas bactérias multirresistentes, o presente estudo objetiva avaliar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) do monoterpene (S)-(-) Citronelal contra as cepas de *Staphylococcus aureus* através do método de diluição seriada. Os resultados obtidos para o monoterpene testado variou entre 1024 e 256 µg/mL, apresentando uma CIM<sub>50</sub> de 1024



$\mu\text{g}/\text{mL}$ . Com os resultados analisados conclui-se que monoterpeno (S)-(-)-citronelal devido ao seu potencial antimicrobiano pode ser considerado um recurso promissor para o tratamento de muitas enfermidades, sendo passível de comparação com outros estudos da mesma área, ainda que escassos.

**Abstract:** From the onset of anti-infectives to the present day, drug therapy has been promoting a reduction in mortality and morbidity rates. The indiscriminate use of available antibiotics is the main responsible for the bacterial resistance. Faced with this problem, there was a need to innovate the pharmacological area through research on antimicrobial drugs of natural or synthetic origin that have been an effective and economical alternative. The terpenes are classified according to the number of carbons in their molecule and constitute a set of natural volatile substances of vegetal origin and present in the essential oils, which are the main compounds of therapeutic use, isolated from plants. According to the literature, Citronelal is a monoterpene of great therapeutic index, and can be found in racemic mixture form or in isolation. In addition, studies have reported biological activities such as fungicide and bactericide tested and proven by these compounds. Based on the information on the therapeutic potential of monoterpenes and the importance of combating infections caused by multiresistant bacteria, the present study aims to evaluate the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the monoterpene (S) - (-) Citronellal against strains Of *Staphylococcus aureus* by the serial dilution method. The results obtained for the monoterpene tested varied between 1024 and 256  $\mu\text{g} / \text{mL}$ , presenting a MIC of 1024  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . It was concluded that monoterpene (S) - (-) citronellal due to its antimicrobial potential can be considered a promising resource for the treatment of many diseases, being comparable to other studies of the same area, although scarce.

**Palavras-chaves:** Monoterpeno, Citronelal, Óleos Essenciais.

## 1. Introdução

Patógenos de origem alimentar são diversos na natureza e continuam sendo uma das maiores causas de problemas de saúde pública no mundo. São responsáveis por considerável morbidade e mortalidade, custos com cuidados médicos e perda de produtividade (FRATAMICO et al., 2007). Nesse sentido, a descoberta de novas substâncias com potencial



inibição sobre estes micro-organismos torna-se imprescindível.

As plantas medicinais tem chamado a atenção de pesquisadores, por ser uma fonte promissora de substâncias que podem ser utilizadas no controle de micro-organismos. Na literatura há diversos estudos demonstrando seus efeitos, em particular, antimicrobianos sobre uma grande diversidade de micro-organismos, além de apresentarem um tratamento eficaz sobre algumas cepas resistentes (ANIBAL, 2007).

Monoterpenos são os principais componentes das resinas (cola ou goma das árvores), podendo compor os óleos essenciais. Essas substâncias são produzidas e emitidas pelas folhas de árvores e possuem propriedades de grande interesse médico, dentre elas antimicóticas, cardiovasculares, antihelmínticas, antibióticas e anti-inflamatórias (BELANGER, 1998; FERNANDES et al., 2005; SANTOS et al., 2011).

O citronelal fitoconstituente monoterpênico é uma das substâncias majoritárias de óleos essenciais de plantas aromáticas, como as do gênero *Cymbopogon* e *Eucalyptus* que apresentam propriedades antimicrobiana, inseticida e anticâncer (AVOSEH et al., 2015; BATUBARA et al., 2015). Sua origem biossintética deriva de unidades isoprenica, as quais são constituídas por dez unidades de carbonos (LAS HERAS et al., apud SOUZA et al., 2014)

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria esférica, do grupo dos cocos gram-positivos, freqüentemente encontrada na pele e nas fossas nasais de pessoas saudáveis. Entretanto pode provocar doenças, que vão desde uma simples infecção (espinhas, furúnculos e celulites) até infecções graves (pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico, septicemia e outras) (SANTOS et al., 2007).

O presente trabalho objetiva por meio de ensaios in vitro, avaliar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) do monoterpeno (S)-(-) Citronelal contra cepas de *Staphylococcus aureus*.

## 2. Metodologia

A concentração inibitória mínima dos monoterpenos será determinada pela técnica de microdiluição em caldo. Foi adicionando 100 µL do meio líquido Luria Bertani (LB) concentrado de forma dupla nos 96 orifícios estéreis de uma placa. Em seguida, 100 µL da emulsão do monoterpeno na concentração inicial de 2048 µg/mL (duplamente concentrado), foi dispensado na primeira linha da placa. Com uma diluição seriada em razão de dois, atingiram-se concentrações no intervalo de 1024 - 4 µg/mL; cada concentração foi depositada



nas demais linhas da placa. Foi adicionado 10 µL do inóculo de aproximadamente  $1-5 \times 10^8$  UFC/mL das espécies bacterianas nas cavidades, cada coluna referindo-se a uma cepa de bactéria. Realizou-se um controle com o antibacteriano cloranfenicol. As placas foram assepticamente fechadas e incubadas a 35°C por 24 - 48 horas (CLEELAND; SQUIRES, 1991; HADACEK, GREGER, 2000).

### 3. Resultados e Discussão

As plantas apresentam uma enorme diversidade em termos de estrutura e de propriedades físico-químicas e biológicas, o que justifica o crescente interesse de indústrias farmacêuticas na síntese de fármacos a partir destas fontes naturais (BRESOLIN & CECHINEL FILHO, 2003; BRESOLIN & CECHINEL FILHO, 2010). Extratos, frações e compostos isolados extraídos destas fontes têm sido estudados por pesquisadores por mostrarem significativas propriedades, entre estas a antimicrobiana (DUARTE et al., 2005; MARTINI et al., 2009; SILVA Jr. et al., 2009; ALBERNAZ et al., 2010; COGO et al., 2010; HÖFLING et al., 2010).

O citronelal (3,7-dimetil-oct-6-enal) é um monoterpreno, predominantemente formado pelo metabolismo secundário de plantas. É tipicamente isolado como uma mistura não-racêmica dos enantiômeros R e S por destilação com arraste de vapor ou extração por solventes (PYBUS & SELL, 1999).

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) em meio líquido foi determinada para o monoterpreno (S)-(-)-citronelal e nas diferentes concentrações sugeridas na metodologia e determinada pela menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento bacteriano, conforme apresentado na tabela 1. Observa-se que os resultados obtidos para o monoterpreno testado variou entre 1024 e 256 µg/mL, apresentando uma CIM<sub>50</sub> de 1024 µg/mL.

| Microorganismo                          | CIM  |
|---|------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25925 | 256  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 104        | 256  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 101        | 1024 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 102        | 1024 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 103        | 1024 |



Tabela 1. Concentração mínima inibitória (CIM) em  $\mu\text{g/mL}$  do monoterpeneo (S)-(-)-citronelal contra a *S. Aureus*.

Aligiannis et al. (2001) sugerem que uma atividade antimicrobiana é classificada como forte quando, para óleos essenciais, possuem CIM de até  $500 \mu\text{g/mL}$ , moderada para CIM de  $600$  a  $1500 \mu\text{g/mL}$  e fraca para CIM acima de  $1500 \mu\text{g/mL}$ .

Sendo assim, de acordo com os resultados dos monoterpeneos, o (S)-(-)-citronelal pode ser considerado um forte inibidor frente às cepas *Staphylococcus aureus* ATCC 25925 e *Staphylococcus aureus* 104, uma vez que apresentou uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) de  $256 \mu\text{g/mL}$ . Além disso, pode ser considerado um inibidor moderado para a *Staphylococcus aureus* 101, *Staphylococcus aureus* 102 e *Staphylococcus aureus* 103.

#### 4. Conclusão

O monoterpeneo (S)-(-)-citronelal devido ao seu potencial antimicrobiano pode ser considerado um recurso promissor para o tratamento de muitas enfermidades, no entanto faz-se necessário estudos mais aprofundados para elucidação de mecanismos e padrões de eficiência e eficácia.

#### Referências

ANIBAL, P. C. Potencial de ação antimicrobiana in vitro de extratos de plantas na inibição de *Candida* spp, *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. 2007. 71 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Buco-Dental) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2007.

AVOSEH, O.; OYEDEJI, O.; RUNGQU, P.; NKEH-CHUNGAG, B.; OYEDEJI, A. Cymbopogon Species; Ethnopharmacology, Phytochemistry and the Pharmacological Importance. *Molecules*. v.20, n.5, p.7438-7453, 2015.

BATUBARA, I.; SUPARTO, I.H.; SA'DIAH, S.; MATSUOKA, R.; MITSUNAGA, T. Effects of Inhaled Citronella Oil and Related Compounds on Rat Body Weight and Brown Adipose (83) 3322.3222 contato@conbracis.com.br www.conbracis.com.br Tissue Sympathetic Nerve. *Nutrients*. v.7, n.3, p.1859-1870, 2015.

BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEL FILHO, V. Ciências farmacêuticas: contribuição ao



desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Itajaí: Univali, 2003. 239 p.

BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e medicamentos: uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Santos, 2010. 416 p.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections. In: Lorian, V. M. D. Antibiotics in Laboratory Medicine. New York: Williams&amp; Wilkins, p. 739-788, 1991.

DUARTE, M.C.T.; FIGUEIRA, G.M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V.L.G.; DELARME LINA, C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology, v. 97, n. 2, p. 305-311, 2005.

SANTOS, M. R. V.; MOREIRA, F. V.; FRAGA, B. P.; SOUSA, D. P.; BONJARDIM, L. R.; QUITANS-JUNIOR, L.J. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy. v. 21, n. 4, p. 764-771, 2011

SANTOS, a. l., et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar • J Bras Patol Med Lab • v. 43 • n. 6 • p. 413-423 • dezembro 2007

SOUZA, M. T. S., et al. Monoterpenos com atividade anti-inflamatória: uma prospecção tecnológica. Revista Geintec, São Cristóvão/SE, Vol. 4, n.2, p.867-875,2014.