

Efeito do extrato aquoso de alho *Allium sativum* L. sobre a atividade antibacteriana de antibióticos utilizados contra *Staphylococcus aureus*

Effect of Allium sativum L. aqueous garlic extract on the antibacterial activity of antibiotics used against Staphylococcus aureus

Catiuce da Costa Machado¹, Palloma Almeida da Silva², Jaqueline Freitas Souza³, Antonio Carlos Freitas Souza^{4*}

¹Farmacêutica pelo Instituto Macapaense de Ensino Superior-IMMES. Brasil. E-mail: catiuce@hotmail.com

²Farmacêutica pelo Instituto Macapaense de Ensino Superior-IMMES. Brasil. E-mail: palloma@gmail.com

³Acadêmica de farmácia do Instituto Macapaense de Ensino Superior-IMMES. Brasil. E-mail: jacklinefn@hotmail.com

⁴Biólogo, Mestre em Ciências da Saúde, Pesquisador do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá-IEPA e docente do colegiado de farmácia do Instituto Macapaense de Ensino Superior-IMMES Brasil. E-mail: jr_bio2005@yahoo.com.br *Autor para correspondência

Palavras-chave

Antimicrobianos
Patógenos
Mesófilos
Staphylococcus

Abordagens científicas tem levantado a importância de associações terapêuticas para tratamento de diversos tipos de doenças, dentre elas, infecções bacterianas, visando maior eficácia e baixa toxicidade. Dessa forma, considerando as propriedades antibacterianas do *Allium sativum* e a relevância da associação de antibioticoterapia frente a diminuição da resistência bacteriana, o presente estudo tem como propósito analisar a influência da atividade do extrato aquoso de alho associado à antibióticos frente ao *S. aureus*. Uma quantidade de 500 gramas de bulbos de alho foi adquirida no comércio local da cidade de Macapá. O extrato à base de *A. sativum* foi obtido em que bulbos foram triturados com adição de água destilada, seguindo de filtragem, dessa forma obteve-se a solução de alho. A associação do extrato de alho e os antibióticos foi realizada através da técnica de difusão em meio sólido. Os halos de inibição tiveram valores médios para a vancomicina sem extrato de 13,6±0,83 mm, e a vancomicina associada ao extrato de alho 50% teve média de 20,4±0,71 mm. Para Oxacilina sem extrato o halo de inibição foi de 15,73±1,53 mm, e a Oxacilina associada ao extrato de alho 50% teve média de 19,73±0,59 mm. Quando avaliado a Ceftriaxona sem extrato o halo de inibição foi de 19,6±0,74 mm, e a Ceftriaxona associada ao extrato de alho 50% teve média de 25,4±3,58 mm. Para Penicilina o halo de inibição foi 21,6±1,81 mm, e a Penicilina associada ao extrato de alho 50% teve média de 39,67±0,9 mm. Para Cotrimoxazol o halo de inibição foi 22,67±1,11 mm, e a Cotrimoxazol associada ao extrato de alho 50% teve média de 22,47±1,51 mm. Quando submetidos ao teste não paramétrico t de Wilcoxon, significância de p<0,01, as diferenças entre Vancomicina, Oxacilina, Ceftriaxona e Penicilina foram consideradas significativas. Em conclusão, os resultados positivos do presente estudo apontam que a associação da antibioticoterapia com extrato aquoso de alho pode ser vista como uma abordagem terapêutica complementar e promissora para o tratamento de doenças bacterianas, especialmente em caráter oportunista, podendo contribuir para a diminuição da toxicidade e o mecanismo de resistência bacteriana causados por essas drogas.

Keywords

Antimicrobials
Pathogens
Mesophiles
Staphylococcus

Scientific approaches have raised the importance of therapeutic associations for the treatment of several types of diseases, among them, bacterial infections, aiming for greater effectiveness and low toxicity. Thus, considering the antibacterial properties of *Allium sativum* and the relevance of the association of antibiotic therapy against the decrease of bacterial resistance, the present study has the purpose of analyzing the influence of the activity of the aqueous extract of garlic associated with antibiotics against *S. aureus*. An amount of 500 grams of garlic bulbs was purchased in the local commerce of the city of Macapá. The extract of *A. sativum* was obtained as in which bulbs were crushed with distilled water, followed by filtration, in this way the garlic solution was obtained. The association of the garlic extract and the antibiotics was performed through the solid media diffusion technique. The inhibition halos had mean values for vancomycin without extract of 13.6 ± 0.83 mm, and the vancomycin associated with the 50% garlic extract had an average of 20.4 ± 0.71 mm. For oxacillin without extract the inhibition halo was 15.73 ± 1.53 mm, and the oxacillin associated with the 50% garlic extract had an average of 19.73 ± 0.59 mm. When evaluated with Ceftriaxone without extract the inhibition halo was 19.6 ± 0.74 mm, and Ceftriaxone associated with the 50% garlic extract had an average of 25.4 ± 3.58 mm. For Penicillin the inhibition halo was 21.6 ± 1.81 mm and Penicillin associated with 50% garlic extract had a mean of 39.67 ± 0.9 mm. For Cotrimoxazole the inhibition halo was 22.67 ± 1.11 mm, and Cotrimoxazole associated with 50% garlic extract had a mean of 22.47 ± 1.51 mm. When submitted to Wilcoxon's non-parametric t-test, significance of p < 0.01, the differences between Vancomycin, Oxacillin, Ceftriaxone and Penicillin were considered significant. In conclusion, the positive results of the present study indicate that the combination of antibiotic therapy with aqueous extract of garlic can be seen as a complementary and promising therapeutic approach for the treatment of bacterial diseases, especially

opportunistic, and may contribute to the reduction of toxicity and the mechanism of bacterial resistance caused by these drugs.

INTRODUÇÃO

O uso excessivo de antimicrobianos para infecções menores e doenças não bacterianas vem submetendo os seres humanos à toxicidade destes fármacos e a possibilidade de “superinfecções”. Cada vez mais o fenômeno da resistência múltipla (capacidade de um microrganismo sobreviver a altas concentrações de várias classes de antimicrobianos diferentes) vem se mostrando presente em diversos tipos de infecção tais como: meningites, infecções estafilocócicas, estreptocócicas, ou causadas por *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* entre outras (JONES et al., 2004). Este fato torna necessária a procura incessante por novos agentes ou novos métodos de combate às infecções.

Dentre as bactérias do grupo dos estafilococos, o *Staphylococcus aureus* é o mais importante agente causador de patologias infecciosas em seres humanos. Entretanto, este microrganismo faz parte da microbiota natural humana, podendo causar infecções oportunistas significantes sob condições apropriadas (WALDVOGEL, 1990). Frequentemente, o *S. Aureus* é isolado de infecções em feridas pós-cirúrgicas, as quais podem servir como nicho, possibilitando o desenvolvimento de infecções sistêmicas (KONEMAN, 1994).

Tais bactérias adquiriram importância ainda maior na observação da incidência de endocardite estafilocócica. Cepas de *S. aureus* sensíveis aos beta-lactâmicos são os agentes etiológicos responsáveis pela endocardite em mais de 70% dos casos da doença diagnosticada em pacientes que fazem uso de drogas por via endovenosa. Outra razão é o fato de que os estafilococos são patógenos importantes em infecções hospitalares (MCCARTNEY, 1992). Este tipo de infecção causa significativa morbidade e mortalidade nos pacientes. O *S. aureus* vem sendo reconhecido como patógeno importante e é também o causador mais comum das infecções hospitalares (PERL; GOLUB, 1998).

Desta forma, os estudos que visam o tratamento de doenças infecciosas provocadas por estafilococos, particularmente *S. aureus*, sensíveis ou não aos beta-lactâmicos, tendem a se tornar cada vez mais importantes, porque as cepas resistentes são de difícil controle.

Os extratos vegetais usualmente apresentam baixo custo, são mais facilmente aceitos pela população e não envolvem

grande investimento inicial para sua produção. Além disso, a Portaria 971 de 03 de maio de 2006, aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, contemplando a fitoterapia, como prática desejável nas políticas de saúde públicas brasileiras (BRASIL, 2006).

MATERIAL E MÉTODOS

Uma quantidade de 500 gramas de bulbilhos de alho foi adquirida em feira pública da cidade de Macapá-Amapá. Para obtenção do extrato aquoso, os bulbilhos foram previamente lavados com água destilada e triturados em um multiprocessador. Em seguida, o extrato foi submetido a um processo de filtragem, primeiramente em um funil de vidro contendo algodão estéril em seu interior seguido de filtragem em membrana de nitrocelulose (Millipore, 0,22µm) estéril, em capela de fluxo laminar. O extrato estéril foi acondicionado em tubos de centrifuga e mantido a 4°C até a realização dos testes de desafio bacteriológico.

Para garantir o controle permanente da assepsia do extrato obtido, o teste de semeadura em Agar Nutriente (Nutrient Agar, OXOID) foi realizado previamente ao procedimento experimental para confirmar o grau de esterilidade do extrato a ser utilizado.

As amostras de Pescada amarela foram adquiridas na feira do Produtor Rural, unidade Buritizal, na cidade de Macapá-Amapá, embaladas pelos próprios comerciantes e transportadas em caixas isotérmicas até o laboratório de microbiologia do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá - IEPA. O tempo entre a coleta e a análise não ultrapassou 60 minutos.

Foi utilizado 20g da amostra em 180ml de Salina Peptonada 0,1% (H2Op) seguindo a recomendação da ISO 6887-1 (1999), e posterior diluição seriada no mesmo diluente até a diluição 10⁻³. A partir desta, foi inoculado 0,1ml distribuindo na superfície de placas de Ágar Baird-Parker (BP) e foram incubadas, invertidas, a 35-37°C/45-48h. Após o período de incubação foi realizada contagem padrão de colônias típicas de *Staphylococcus*, possuindo as características: circulares, pretas ou cinza escuras, com 2-3mm de diâmetro, lisas, convexas, com bordas perfeitas, massa de células esbranquiçadas nas bordas, rodeadas por uma zona opaca e/ou um halo transparente que se estende para além da zona opaca.

Com intuito de confirmação, foi realizada a coloração de Gram e identificação bioquímica, catalase, coagulase e DNase (BRASIL, 2003). Ainda foram realizadas as provas de utilização de glicose e maltose, teste de Voges-Proskauer, utilização de manitol e crescimento em NaCl a 7,5% com o intuito de diferenciar *S. aureus* de outros *S. Coagulase-Positivos*. A cepa foi suspensa em 3mL de caseína soja para reativação. Após esse procedimento, a bactéria foi semeada em placas de petri contendo ágar, caseína e soja e colocadas em estufa bacteriológica a 37º por 24 horas. Após esse período, as colônias crescidas foram transferidas, com auxílio de alça de platina, para um recipiente contendo solução salina 0,9% preparada de acordo com o padrão 0,5 da escala McFarland, que representa a concentração aproximada de 108 Unidades Formadoras de Colônias (UFC/mL) (KONEMAN, 2001)

Foram utilizados discos de papel impregnados com os antibióticos: vancomicina (30 µg/mL), ceftriaxona (30 µg/mL), penicilina (10 UI), cotrimoxazol (25 µg/mL), oxacilina (1 µg/mL) que foram adquiridos do Laborclin Ltda.

A associação do extrato de alho e os antibióticos foi realizada através da técnica de difusão em meio sólido, de acordo com o método de Kirby-Bauer em duas etapas distintas. Primeira etapa: os discos com os respectivos antibióticos e discos de papel filtro (6 mm) estéreis embebidos no extrato aquoso de alho na CMI foram colocados em placas de petri (140x15mm) estriadas com a cepa bacteriana e colocados em estufa bacteriológica por 48 horas a 37º C. Nessa etapa, foram utilizadas onze placas contendo ágar Miller-Hinton estriada com a bactéria para cada antibiótico e onze placas para o extrato aquoso de alho. Cada placa continha três discos da respectiva substância, mais um disco controle positivo e um controle negativo. Na segunda etapa, os discos impregnados com os antibióticos foram imersos no extrato aquoso de alho na CIM e colocados em placas de petri estriadas com a cepa bacteriana e foram colocados em estufa bacteriológica por 48 horas a 37º C. foi utilizado o mesmo número de repetições descritas na primeira etapa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da amostragem de pescado analisada, constituída por 20 peixes, foi detectado pela metodologia empregada neste trabalho a presença *S. aureus* em 15 peixes (75%) na concentração média de 4×10^4 UFC/g ($\pm 1 \times 10^5$), das quais apenas 7 peixes (35%) continham *S. aureus* na concentração de 1×10^3 UFC/g, considerada tolerável pela RDC número 12 de 02 de Janeiro de 2001 da ANVISA (BRASIL, 2001) que determina os parâmetros técnicos e de segurança microbiológicos aplicados aos alimentos no Brasil.

Silva-Júnior, Ferreira e Frazão (2017) ao avaliarem as condições higiênico-sanitárias na comercialização de peixes na feira do Produtor Rural – Unidade Buritizal, descreveram diversas falhas sanitárias, que podem contribuir para a contaminação do pescado avaliado.

Bujjamma e Padmavathi (2015) avaliando peixe comercializado no mercado local da cidade de Guntur – Índia, destacaram o *S. aureus* como a principal bactéria encontrada e relacionaram sua presença com a manipulação inadequada pelos feirantes, sua conservação e armazenamento inadequados, ou seja, ausência de gelo.

Nascimento et al. (2019) avaliando Apaiari (*Astronotus ocellatus*), provenientes da feira do Produtor Rural, Macapá-AP, encontraram *S. Coagulase* positiva em 100% das amostras. Silva-Junior et al. (2017), avaliando picarui comercializada em feira pública, também constatou 100% das amostras contaminadas com *S. coagulase* positiva. Silva-Júnior et al. (2015) avaliando Jaraqui (*Semaprochilodus brama*) comercializado na feira do Pescado em Macapá-AP, encontraram 80% das amostras com *S. Coagulase* Positiva.

É importante destacar, que o *S. aureus* é encontrado comumente na pele e mucosas humanas (GUSTAVO, 2008), apresentando altas incidências em pescados no mercado brasileiro (NOVOTNY et al., 2004). A contaminação de pescado por esta bactéria normalmente é atribuída a fatores ambientais, mas é associada em altas contagens às práticas com falhas higiênico-sanitárias durante a pós-pesca, comercialização e manipulação do pescado (ALI, 2014).

As 15 amostras positivas para *S. aureus* foram testadas frente aos antibióticos avaliados e as associações extrato e antibiótico descritas a seguir.

A vancomicina sem adição de extrato teve média dos halos de inibição (MHI) de $13,6 \pm 0,83$ mm, quando adicionado o extrato aquoso, as três concentrações testadas apresentaram diferenças significativas, sendo a concentração de 50% (p/v) a que apresentou maior efeito sinérgico, aumentando a MHI para $20,4 \pm 0,71$ mm, como demonstrado na Tabela 1.

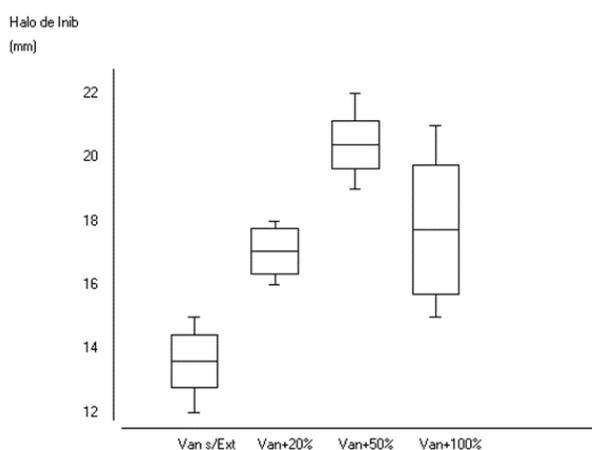
Na avaliação inicial com a Vancomicina sem adição de extrato, 86,67% (13 cepas) das cepas testadas apresentaram halo de inibição menor que 15 mm. Foi evidenciado o sinergismo de todas as concentrações do extrato associado ao antibiótico, com o aumento dos halos de inibição, sendo que o tratamento Van+100% apresentou maior variância dos resultados (Figura 1). Essa associação pode ser considerada como promissora, principalmente no tratamento Van+50%.

No estudo de Almeida et al. (2013), foi apresentado relação positiva entre Vancomicina e extrato aquoso de alho, enquanto no trabalho de Betoni et al. (2006) essa associação foi negativa com o seu extrato hidroalcoólico. Essas divergências podem ser justificadas pela metodologia

Tabela 1. Média, desvio padrão e mediana do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Vancomicina frente a *S. aureus*.

ANTIBIÓTICO E ASSOCIAÇÕES	MÉDIA DOS HALOS DE INIBIÇÃO (mm)	MEDIANA (mm)
VANCOMICINA	13,6±0,83	14
VAN + 20% (p/v)	17,07±0,71*	17
VAN + 50% (p/v)	20,4±0,71*	20
VAN + Ext. Bruto	17,73±1,95*	17

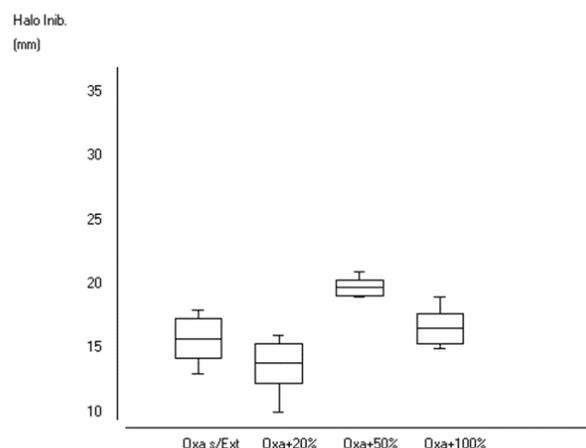
empregada na obtenção do extrato que podem influenciar na atividade antimicrobiana. No trabalho de Medeiros et al. (2010), a associação do extrato aquoso de *A. sativum* com a vancomicina foi efetiva em concentrações menores que a concentração inibitória mínima.

Figura 1. Box-Plot da média e desvios do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Vancomicina frente a *S. aureus*.

Vale ressaltar que a vancomicina é um antibiótico que inibe a síntese da parede celular, onde seu mecanismo de ação atua ao nível da síntese do peptídeoglicano, impedindo sua síntese segundo Costa e Silva-Júnior (2017). Este antibiótico atua ligando-se à extremidade D-Ala-D-Ala da cadeia do peptídeoglicano, o que vai prevenir as ligações cruzadas entre o N-acetilglucosamina e o ácido N-acetilmurâmico que iriam formar o peptídeoglicano da parede celular (DZIDIC;

SUSKOVIC; KOS, 2008; BAPTISTA, 2013).

Para a oxacilina sem extrato, a MHI foi de 15,73±1,53 mm, a diferença significativa ocorreu com o tratamento OXA+50% (p/v), quando a MHI aumentou para 19,73±0,59 mm, demonstrando sinergismo, como pode ser observado na Tabela 2. Este tratamento ainda apresentou menor variação como demonstra a Figura 2.

Figura 2. Box-Plot da média e desvios do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Oxacilina frente a *S. aureus*.

Na primeira avaliação com oxacilina sem extrato, 13,33% (2 cepas) apresentaram halo de inibição de 18 mm, enquanto no tratamento OXA+50% (p/v) 66,67% (10 cepas) apresentaram halo de inibição de 20 mm, aumentando a MHI e sugerindo a possível associação sinérgica deste tratamento. Eja et al. (2007) afirma que a ação da alicina é semelhante a ciprofloxacino, atuando no processo de replicação do DNA.

Tabela 2. Média, desvio padrão e mediana do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Oxacilina frente a *S. aureus*.

ANTIBIÓTICO E ASSOCIAÇÕES	MÉDIA DOS HALOS DE INIBIÇÃO (mm)	MEDIANA (mm)
OXACILINA	15,73±1,53	16
OXA + 20% (p/v)	13,80±1,57	14
OXA + 50% (p/v)	19,73±0,59*	20
OXA + Ext. Bruto	16,53±1,19	17

Diferente dos resultados encontrados, Betoni et al. (2006) não encontrou sinergismo de oxacilina com o extrato hidroalcoólico de alho.

Quando avaliada a ceftriaxona sem extrato, a MHI foi de $19,6 \pm 0,74$ mm, com a adição do extrato aquoso, nas três concentrações avaliadas apresentaram diferenças significativas, sendo o tratamento CEF+50% (p/v) o que apresentou maior efeito sinérgico, aumentando a MHI para $25,4 \pm 3,58$ mm, como demonstrado na Tabela 3.

É importante citar que a ceftriaxona é uma cefalosporina que interfere na síntese dos peptídeoglicanos da bactéria após a ligação às proteínas de β -lactâmicos (SILVA et al., 2014). O resultado bactericida é decorrente da inativação de um inibidor das enzimas autolíticas na parede celular, resultando na lise bacteriana (RANG; DALE; RITTER, 2008). Betoni et al. (2006) ainda afirma que antibióticos inibidores da síntese de parede celular possuem sinergia fraca com extratos vegetais.

Apesar do tratamento CEF+50% (p/v) possuir a melhor MHI (Figura 3), apresentou variação dos resultados dos halos de inibição, variando entre 23 mm a 35 mm como pode ser observado na Imagem 3. Das 15 cepas avaliadas, 100% das cepas se tornaram sensíveis (≥ 21 mm) ao antibiótico quando associado com o extrato aquoso 50% (p/v), quando comparado com ceftriaxona sem extrato, onde 93,33% (14 cepas) foram atestadas com sensibilidade intermediária (halo de inibição entre 14 a 20 mm).

Na avaliação inicial com penicilina G sem extrato, a MHI encontrada foi de $21 \pm 1,81$ mm, nos tratamentos PEN+20% (p/v) e PEN+50% (p/v) apresentaram aumento significativo da MHI, $25,27 \pm 1,16$ mm e $39,67 \pm 0,9$ mm respectivamente. Porém, quando adicionado ao antibiótico o extrato bruto a MHI diminuiu de forma não significativa estatisticamente, chegando em $18,73 \pm 1,58$ mm como apresentado na Tabela 4.

Figura 3. Box-Plot da média e desvios do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Ceftriaxona frente a *S. aureus*.

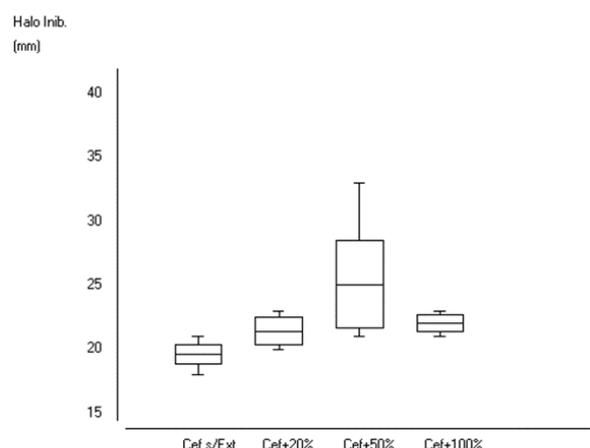


Figura 4. Box-Plot da média e desvios do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Penicilina frente a *S. aureus*.

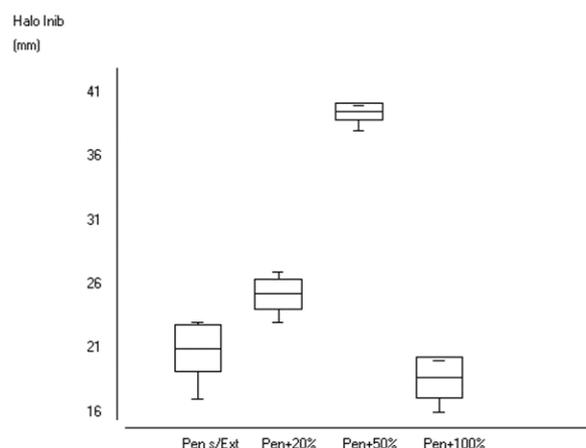


Tabela 3. Média, desvio padrão e mediana da taxa de sinergismo do extrato aquoso de alho com a Ceftriaxona frente a *S. aureus*.

ANTIBIÓTICO E ASSOCIAÇÕES	MÉDIA DOS HALOS DE INIBIÇÃO (mm)	MEDIANA (mm)
CEFTRIAXONA	$19,6 \pm 0,74$	20
CEF + 20% (p/v)	$21,4 \pm 1,06^*$	21
CEF + 50% (p/v)	$25,4 \pm 3,58^*$	24
CEF + Ext. Bruto	$22, \pm 0,65^*$	22

Tabela 4. Média, desvio padrão e mediana da taxa de sinergismo do extrato aquoso de alho com a Penicilina frente a *S. aureus*.

ANTIBIÓTICO E ASSOCIAÇÕES	MÉDIA DOS HALOS DE INIBIÇÃO (mm)	MEDIANA (mm)
PENICILINA	$21 \pm 1,81$	21
PEN + 20% (p/v)	$25,27 \pm 1,16^*$	25
PEN + 50% (p/v)	$39,67 \pm 0,9^*$	40
PEN + Ext. Bruto	$18,73 \pm 1,58$	19

O tratamento que apresentou melhor sinergia foi o PEN+50% (p/v), que além do maior aumento da MHI, ainda apresentou menor variância (mínimo de 39 mm e máximo de 42 mm), enquanto a penicilina sem extrato o maior halo de inibição encontrado foi de 23 mm, como demonstrado na Imagem 4. Todas as cepas se comportaram como resistentes a penicilina G, e no tratamento de melhor eficácia, todas as cepas foram registradas como sensíveis (≥ 29 mm). No trabalho de Betoni et al. (2006), o extrato hidroalcoólico de alho não apresentou sinergismo.

É importante citar que Simon (1962) considerava as penicilinas como droga de escolha para tratamento de infecções por *S. aureus*, e Martins (1967) encontrou sensibilidade deste microrganismo de 95%. Passados apenas dois anos, Harris e Wise (1969) encontraram apenas 62,3% de sensibilidade. Quatro anos após a primeira investigação, Wood e Wolinsky (1971) já evidenciaram apenas 27% de cepas sensíveis. Zavadinack-Neto et al. (2001), após três décadas, demonstraram em seu trabalho apenas 8,4% de sensibilidade de *S. aureus* a penicilina G, afirmando que pelo perfil encontrado in vitro, este antibiótico não deve mais ser utilizado como alternativa na profilaxia ou tratamento de infecções estafilocócicas.

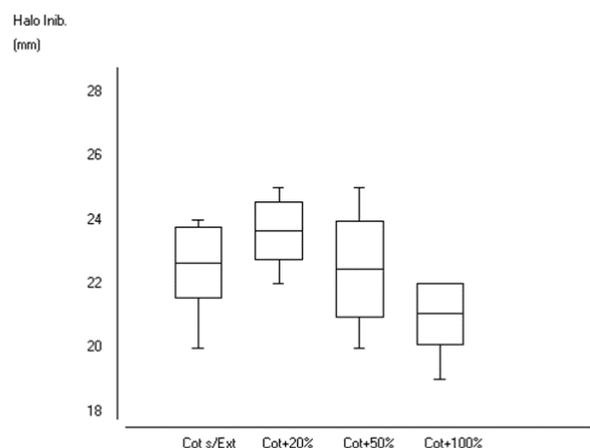
Os últimos achados corroboram a resistência encontrada neste trabalho, e a sensibilidade registrada pelo tratamento associado ao extrato de alho, mostrando a importância de estudos de sinergismo como uma abordagem terapêutica complementar para o tratamento de bacterioses (LOPES et al., 2017).

Avaliando as cepas de microrganismo isolados, a MHI encontrada foi de $22,67 \pm 1,11$ mm, como pode ser observado na Tabela 5, nenhum dos tratamentos realizados com associação do antibiótico ao extrato apresentou aumento significativo da MHI, o sugere ao não sinergismo. No trabalho de Betoni (2006), foi proposto sinergismo com o extrato hidroalcoólico de alho.

As médias dos halos de inibição de todos os tratamentos ficaram entre $21,07 \pm 0,96$ mm (COT + Extrato Bruto) e $23,67 \pm 0,9$ mm (COT+20% p/v) com variâncias semelhantes (Figura 5). É importante citar que o cotrimoxazol é o sulfametoxazol associado a trimetoprima, que potencializa sua ação, pois ambos atuam interferindo na síntese do folato

que é necessário para a síntese dos precursores do DNA e RNA (RANG; DALE; RITTER, 2008).

Figura 5. Box-Plot da média e desvios do sinergismo do extrato aquoso de alho com a Cotrimoxazol frente a *S. aureus*.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antibióticos vancomicina, oxacilina, ceftriaxona e penicilina apresentaram sinergia com o extrato aquoso de alho, especialmente no tratamento com adição de extrato 50% (p/v). Apenas o cotrimoxazol não apresentou sinergismo.

Estes resultados apontam para a associação da antibioticoterapia com extrato aquoso de alho, como uma abordagem terapêutica complementar e promissora para o tratamento de doenças bacterianas, especialmente em caráter oportunista, podendo contribuir para diminuição da toxicidade e o mecanismo de resistência bacteriana causado pelas drogas, sendo necessários estudos mais aprofundados que venham elucidar os mecanismos de sinergia.

REFERÊNCIAS

ALI, H.H. Investigation and Identification of Staphylococcus Bacteria from Fish of Fresh Water and Its Antibiotics

Tabela 5. Média, desvio padrão e mediana da taxa de sinergismo do extrato aquoso de alho com a Cotrimoxazol frente a *S.aureus*.

ANTIBIÓTICO E ASSOCIAÇÕES	MÉDIA DOS HALOS DE INIBIÇÃO (mm)	MEDIANA (mm)
COTRIMOXAZOL	$22,67 \pm 1,11$	23
COT + 20% (p/v)	$23,67 \pm 0,9$	24
COT + 50% (p/v)	$22,47 \pm 1,51$	23
COT + Ext. Bruto	$21,07 \pm 0,96$	21

- Sensitivity in Mosul City. *Basrah Journal of Veterinary Research*. v.1, n.1, p.33-24, 2014.
- ALMEIDA, G.D.; GODOI, E.P.; SANTOS, E.C.; LIMA, L.R.P.; OLIVEIRA, M. E. Extrato aquoso de *Allium sativum* potencializa a ação dos antibióticos vancomicina, gentamicina e tetraciclina frente *Staphylococcus aureus*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v.34, n.4, p.487-492, 2013.
- BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 2013.
- BETONI, J.E.C.; MANTOVANI, R.P.; BARBOSA, L.N.; DI STASI, L.C.; JUNIOR, A.R. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v.101, n.4, p.387-390, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde Portaria n. 971, de 3 de maio de 2006, Aprova A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema único de Saúde. *Diário Oficial da União*. Edição n. 84 de 04/05/2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 12, de 02 de janeiro de 2001. Regulamento técnico sobre os padrões microbiológicos para alimentos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 02 de jan. de 2001. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_12_2001.pdf/15ffddf6-3767-4527-bfac-740a0400829b>. Acesso em: 23 de abr. de 2018.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa 62, de 26 de agosto de 2003. Métodos analíticos oficiais para análises microbiológicas para controle de produtos de origem animal e água. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília*, 18 de Setembro 2003. Seção I, p. 16-17; 36-37, 2003.
- BUJJAMMA, P.; PADMAVATHI, P. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in Fish Samples of Local Domestic Fish Market. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. v.4, n.5, p.427-433, 2015.
- COSTA, A.L.P.; NASCIMENTO, J.F.; SILVA-JÚNIOR, A.C.S. Perfil de resistência de *Staphylococcus aureus* isolados de pescada amarela (*Cynoscion acoupa*) comercializada em feira pública. *PubVet*. v.12, n.5, a84, p.1-6, 2018.
- COSTA, A.L.P.; SILVA-JÚNIOR, A.C.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*. v.7, n.2, p.45-57, 2017.
- DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Bio chemical and Genetic Aspects. *Food Technology and Biotechnology*. v.46, n.11, p.11-21, 2008.
- EJA, M.E.; ASIKONG, B.E.; ABRIBA, C.; ARIKPO, E.G.; ANWAN, E.E.; ENYI-IDOH, K.H. A comparative assessment of the antimicrobial effects of Garlic (*Allium sativum*) and antibiotics on diarrheagenic organisms. *Southeast Asian Journal Tropical Medicinal Public Health*. v.38, n.2, p.343-348, 2007.
- GUSTAVO. B. L. Análise de portadores assintomáticos de *staphylococcus aureus* no hospital universitário de Brasília. 102f. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília. 2008.
- HARRIS, D.M.; WISE, P.J. Penicillinase-producing *Staphylococci* in general practice and their control by floxacilin. *Practitioner*, v.203, n.3, p.207-211, 1969.
- ISO 6887-1. Microbiology of food and animal feeding stuffs – Preparation of test samples, initial suspension and decimal dilution for microbiological examination – Part 1: General rules for the preparation of the initial suspension and decimal dilutions, 1ª ed. The International Organization for Standardization. 1999.
- JONES, M.E.; DRAGHI, D.C.; KARLOWSKY, J.A.; SAHM, D.F.; BRADLEY, J.S. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. v.25, n.3, p.1-9, 2004.
- KONEMAN, E.W. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1760 f. 2001.
- KONEMAN, E.W. Introduction to diagnostic microbiology. 2.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1650f. 1994.
- LOPES, L. P.; PIO, D. P. M.; REINATO, L. A. F.; GASPAR, G. G.; PRADO, M. A.; GIR, E. *Staphylococcus aureus* em profissionais de enfermagem e o perfil de suscetibilidade do microrganismo aos antimicrobianos. *Texto e Contexto em Enfermagem*, v.26, n.2, p.1-8, 2017.
- MARTINS, W. J. Newer penicillins. *Medical Clinics of North America*. v.51, n.5, p.1107-1126, 1967.
- MCCARTNEY, A.C. Changing trends in infective endocarditis. *Journal Clinical Pathology, London*, v.45, n.11, p.945-948, 1992.
- MEDEIROS, A.J.D.; APOLÔNIO, A.C.M.; FARIAS, L.M.; CARVALHO, M.A.R.; SANTOS, E.C.G.; ALMEIDA, M.G. Avaliação do efeito sinérgico antibacteriano de plantas constituídas por compostos sulfurados. *Anais.. In: 62ª Reunião Anual da SBPC*, 25 a 30 de julho de 2010, Natal. 2010.
- NASCIMENTO, J.F.; BARROSO, B.S.; COSTA, A.L.P.; SILVA-

- JÚNIOR, A.C.S. Avaliação microbiológica do Apaiari, *Astronotus ocellatus* (Agassiz, 1729) (Pisces, Cichlidae) comercializados na Feira do Pescado, Macapá-Amapá. *Biota Amazônia*. v. 9, n. 2, p. 47-50, 2019.
- NOVOTNY, L.; DVORSKA, L.; LORENCOVA, A.; BERAN, V.; PAVLIK, I. Fish: A potential Source of Bacterial Pathogens for Human beings. *Journal of Veterinary Medicine Czech*. v.49, n.9, p.343-358, 2004.
- PERL, T.M.; GOLUB, J.E. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann. Pharmacotherapy*. v.32, n.1, p.7-16, 1998.
- RANG, H.P.; DALE, M.N.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 6th ed., Rio de Janeiro, Elsevier. 703 f. 2008.
- SILVA, T.F.A.; FILHO, M.A.A.; BRITO, M.R.M.B.; FREITAS, R.M. Mecanismo de ação, efeitos farmacológicos e reações adversas da Ceftriaxona: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*. v.11, n.3, p.48-57, 2014.
- SILVA-JÚNIOR, A.C.S.; SILVA, A.S.S.; BRITO, T.P.; FERREIRA, L.R. Ocorrência de *Staphylococcus coagulase* positiva e coliformes termotolerantes em Jaraqui, *Semaprochilodus brama* (Valenciennes, 1850) comercializado na Feira do Pescado, Macapá-AP. *Biota Amazônia*. v. 5, n. 1, p. 32-36, 2015.
- SILVA-JÚNIOR, A.C.S.; FERREIRA, L.R.; FRAZÃO, A.S. Avaliação da condição higiênico-Sanitária na comercialização de pescado da feira do produtor rural do buritizal, Macapá-Amapá. *Life Style Journal*. v.4, n.1, p.71-81, 2017.
- SILVA-JÚNIOR, A.C.S.; SILVA, A.S.S.; SOARES, N.R.M.; MORAES, G.R.; SOUSA, C.M.; NASCIMENTO, J.F. Caracterização físico-química e avaliação microbiológica de concentrado proteico de peixe (Piracuí) comercializado em feiras livres da Cidade de Macapá-AP. *Biota Amazônia*. v. 7, n. 3, p. 33-36, 2017.
- SIMON, H. J. The Newer penicillins. *California Medicine*, v.97, n.3, p.135-141, 1962.
- WALDVOGEL, F.A. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell, G.L. *Principles and practice of infectious diseases*. 3.ed. New York: Churchill Livingstone. 3904 f. 1990.
- WOOD, W.H.; WOLLENSKY, W. Treatment of Staphylococcal disease. *Hospital Medicine*, v.7, n.2, p.87-89, 1971.
- ZAVADINACK-NETTO, M.; HERREIRO, F.; BANDEIRA, C.O.P.; ITO, Y.; CIORLIN, E.; SAQUETI, E.E.; ANSILIEIRO, I.J.; GONSALVES, L.; SIQUEIRA, V.L.D. *Staphylococcus aureus*: incidência e resistência antimicrobiana em abscessos cutâneos de origem comunitária. *Acta Scientiarum*, v.23, n.3, p.709-712, 2001.

Submissão: 29/09/2019

Aprovado para publicação: 30/10/2019