

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Vitória Segabinazzi Foletto

**REPOSICIONAMENTO DOS ANTIDEPRESSIVOS FLUOXETINA E
PAROXETINA E EFEITOS SINÉRGICOS COM CIPROFLOXACINO
FRENTE BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES**

Santa Maria, RS
2020

Vitória Segabinazzi Foletto

**REPOSICIONAMENTO DOS ANTIDEPRESSIVOS FLUOXETINA E PAROXETINA
E EFEITOS SINÉRGICOS COM CIPROFLOXACINO FRENTE BACTÉRIAS
MULTIDROGA RESISTENTES**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração em Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Rosmari Hörner

Santa Maria, RS
2020

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Foletto, Vitória Segabinazzi
Reposicionamento dos antidepressivos fluoxetina e
paroxetina e efeitos sinérgicos com ciprofloxacino
frente bactérias multidroga resistentes / Vitória
Segabinazzi Foletto.- 2020.
63 p.; 30 cm

Orientador: Rosmari Hörner
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2020

1. Redirecionamento 2. Atividade antibacteriana 3.
Antidepressivos 4. Ciprofloxacino 5. Sinergismo I.
Hörner, Rosmari II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

© 2020

Todos os direitos autorais reservados a Vitória Segabinazzi Foletto. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte. E-mail: vitoriasegabinazzifoletto@gmail.com

Vitória Segabinazzi Foletto

**REPOSICIONAMENTO DOS ANTIDEPRESSIVOS FLUOXETINA E PAROXETINA
E EFEITOS SINÉRGICOS COM CIPROFLOXACINO FRENTE BACTÉRIAS
MULTIDROGA RESISTENTES**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração em Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Aprovado em 28 de agosto de 2020:

Rosmari Hörner, Dr^a. (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Manfredo Hörner, PhD. (UFSM) - Parecer

Simone Ulrich Picoli, Dr^a. (FEEVALE) - Parecer

Santa Maria, RS
2020

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde e sabedoria para seguir sempre em frente, por me amparar, iluminar e me dar forças, permitindo realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigada por ser a minha força e o meu guia em todos os momentos.

Aos meus pais, Rejane Bárbara e Marco Antonio, agradeço com muito amor por todo incentivo, compreensão, auxílio e apoio, nunca medindo esforços para que eu chegasse nesta etapa da minha vida.

A minha orientadora, Rosmari Hörner, um agradecimento carinhoso pela oportunidade a mim concedida, pela confiança, disponibilidade, compreensão e pelo exemplo de profissionalismo e dedicação.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Bacteriologia, pelo companheirismo, ensinamentos, auxílios, incentivos e amizade.

A Universidade Federal de Santa Maria, pela possibilidade de realizar diversos sonhos ao longo destes anos.

Ao Hospital Universitário de Santa Maria e aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas, que possibilitaram a realização deste trabalho através da cedência das amostras clínicas.

A CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria, pelo suporte financeiro e pela oportunidade de desenvolver e concretizar este estudo.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma foram essenciais para a realização deste trabalho.

RESUMO

REPOSICIONAMENTO DOS ANTIDEPRESSIVOS FLUOXETINA E PAROXETINA E EFEITOS SINÉRGICOS COM CIPROFLOXACINO FRENTE BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES

AUTORA: Vitória Segabinazzi Foletto

ORIENTADORA: Rosmari Hörner

A crescente necessidade de agentes antimicrobianos efetivos para o tratamento de bactérias multidroga resistentes (MDR) envolvidas principalmente em infecções hospitalares leva a utilização de estratégias alternativas. O reposicionamento ou redirecionamento de fármacos já existentes e o sinergismo com medicamentos antibacterianos é uma abordagem promissora no desenvolvimento de novos antimicrobianos. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo, no primeiro artigo, apresentar novas indicações de uso para os fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recombinação de serotonina (ISRS) fluoxetina e paroxetina. Nesta carta ao editor foram analisados 39 estudos, os quais descrevem diferentes ações apresentadas por esses medicamentos. Fluoxetina apresentou 19 atividades distintas além de sua conhecida ação antidepressiva, e paroxetina 10 novas indicações. Foram descritas também as cepas bacterianas frente as quais os dois medicamentos foram avaliados, e o tipo de estudo, *in vitro* (cepas padrão ou isolados clínicos) ou *in vivo*. No segundo manuscrito, avaliou-se a atividade antibacteriana *in vitro* de fluoxetina e paroxetina isoladamente e em combinação com o antibacteriano ciprofloxacino frente a 6 cepas padrão *American Type Culture Collection* (ATCC) e 70 isolados clínicos MDR de um hospital universitário. Ambos antidepressivos apresentaram melhor atividade antibacteriana quando comparados com ciprofloxacino, além de, isoladamente, serem bactericidas frente a todas as cepas testadas. Além disso, os dois medicamentos estudados apresentaram promissora atividade frente a cepas Gram-negativas (GN) e Gram-positivas (GP), caracterizando espectro ampliado. Quando associados com ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina apresentaram sinergismo frente a todos isolados clínicos MDR testados, salientando-se que esses eram resistentes ao ciprofloxacino. Fluoxetina e paroxetina constituem alternativas promissoras no tratamento de doenças infecciosas causadas por microrganismos MDR, além de apresentarem diferentes indicações, como demonstrado na literatura. Ambos antidepressivos constituem abordagens alternativas no redirecionamento de fármacos, porém, são necessários estudos adicionais para elucidar os mecanismos de ação envolvidos.

Palavras-chave: Redirecionamento. Resistência bacteriana. Atividade antibacteriana. Antidepressivos. Fluoxetina. Paroxetina. Ciprofloxacino. Sinergismo.

ABSTRACT

REPOSITIONING OF FLUOXETINE AND PAROXETINE ANTIDEPRESSANTS AND SYNERGIC EFFECTS WITH CIPROFLOXACIN FRONT RESISTANT MULTI-DRUG BACTERIA

AUTHOR: Vitória Segabinazzi Foletto
ADVISER: Dr^a. Rosmari Hörner

The growing need for effective antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant bacteria (MDR), mainly caused by nosocomial infections, leads to the use of alternative alternatives. The repositioning or redirection of existing drugs and synergism with antibacterial drugs is a promising approach in the development of new antimicrobials. In this sense, the present study aimed, in the first article, to present new indications for use for antidepressant drugs selective serotonin reception (SSRI) fluoxetine and paroxetine. In this letter to the editor, 39 studies were analyzed, which describe different actions presented by these drugs. Fluoxetine showed 19 different activities in addition to its well-known antidepressant action, and paroxetine 10 new indications. The bacterial strains against which the two drugs were evaluated were also described, and the type of study, *in vitro* (standard strains or clinical isolates) or *in vivo*. In the second manuscript, the *in vitro* antibacterial activity of fluoxetine and paroxetine was evaluated alone and in combination with the antibacterial ciprofloxacin against 6 American Type Culture Collection (ATCC) standard strains and 70 MDR clinical isolates from a university hospital. The two antidepressants showed better antibacterial activity when compared to ciprofloxacin, in addition to being, separately, bactericidal against all as tested strains. In addition, the two drugs studied showed promising activity against Gram-negative (GN) and Gram-positive (GP), inferring the broader spectrum. When associated with ciprofloxacin, fluoxetine and paroxetine, they are diagnosed in the face of all MDR clinical isolates tested, highlighting that they were resistant to ciprofloxacin. Fluoxetine and paroxetine are promising alternative alternatives in the treatment of infectious diseases caused by MDR microorganisms, in addition to presenting different indications, as demonstrated in the literature. Both antidepressants take alternative approaches to redirect drugs, however, further studies are needed to elucidate the mechanisms of action involved.

Keywords: Redirection. Bacterial resistance. Antibacterial activity. Antidepressants. Fluoxetine. Paroxetine. Ciprofloxacin. Synergism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.4 FLUOXETINA E PAROXETINA

Figura 1 – Estrutura molecular dos medicamentos antidepressivos fluoxetina (1) e paroxetina (2).....15

3.1 PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

3.2 MANUSCRITO 1

Figura 1 – Representação da atividade antibacteriana de ciprofloxacino e fluoxetina de forma isolada e em associação frente aos isolados clínicos MDR a: *Acinetobacter baumannii* (13), b: *Klebsiella pneumoniae* (4) e c: *Klebsiella pneumoniae* (12).....53

Figura 2 – Representação da atividade antibacteriana de ciprofloxacino e paroxetina de forma isolada e em associação frente aos isolados clínicos MDR a: *Acinetobacter baumannii* (13), b: *Enterococcus faecium* (4), c: *Klebsiella pneumoniae* (6) e d: *Klebsiella pneumoniae* (12).....54

LISTA DE TABELAS

3. PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

3.1 ARTIGO 1

- Tabela 1 – Resumo de estudos já relatados com medicamento antidepressivo fluoxetina, como potenciais opções no reposicionamento de diversas enfermidades.....19
- Tabela 2 – Resumo de estudos já relatados com medicamento antidepressivo paroxetina, como potenciais opções no reposicionamento de diversas enfermidades.....20

3.2 MANUSCRITO 1

- Tabela 1 – Perfil de resistência aos antibacterianos das cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR utilizados no estudo.....43
- Tabela 2 – Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e nível de tolerância (CBM/CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente cepas padrão ATCC.....46
- Tabela 3 – Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e nível de tolerância (CBM/CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente isolados clínicos MDR47
- Tabela 4 – Concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina, e resultados da interação entre ciprofloxacino/fluoxetina e ciprofloxacino/paroxetina frente isolados clínicos MDR50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FICI	Índice de Concentração Inibitória Fracionada
FX	Fluoxetina
GN	Gram-negativo
GP	Gram-positivo
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
MDR	Multidroga Resistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
PX	Paroxetina
TSB	<i>Tryptic Soy Broth</i>
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	JUSTIFICATIVA.....	11
1.2	OBJETIVOS.....	11
1.2.1	Objetivo Geral.....	11
1.2.2	Objetivos Específicos.....	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA.....	12
2.2	REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS.....	13
2.3	COMBINAÇÃO DE MEDICAMENTOS SINÉRGICOS.....	14
2.4	FLUOXETINA E PAROXETINA.....	14
3	PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA.....	17
3.1	ARTIGO 1 – Fluoxetina e paroxetina: reposicionamento como alternativa terapêutica no tratamento de diversas doenças.....	18
3.2	MANUSCRITO 1 – Reposicionamento de fármacos antidepressivos e efeito sinérgico com ciprofloxacino frente bactérias multidroga resistentes.....	27
4	DISCUSSÃO.....	55
5	CONCLUSÕES.....	55
	REFERÊNCIAS.....	57
	ANEXO A – NORMAS PARA AUTORES DO PERIÓDICO “EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY & INFECTIOUS DISEASES”.....	62

1 INTRODUÇÃO

Durante o século XX, o desenvolvimento das sulfonamidas e da penicilina revolucionou o tratamento das doenças infecciosas. Porém, o uso indiscriminado dos antimicrobianos culminou no desenvolvimento da resistência bacteriana, levando ao aumento do número de patógenos resistentes aos antibióticos (AKILANDESWARI; ROCKMANI; RANJITH MATHAN, 2013).

A diminuição significativa do número de antimicrobianos aprovados nas duas últimas décadas (ASTOLFI et al., 2017; ZHENG; SUN; SIMEONOV, 2018) torna premente o estudo de novos medicamentos que apresentem propriedades antibacterianas satisfatórias e menor chance de desenvolver resistência (HADERA et al., 2018; KALAIVANI et al., 2012; RODRIGUES et al., 2018).

Nesse sentido, o redirecionamento ou reposicionamento de fármacos constitui uma alternativa vantajosa no combate as infecções bacterianas, visto que seu reaproveitamento pode proporcionar uma administração mais segura nos pacientes, pois sua toxicidade já é conhecida e relatada há anos (HADERA et al., 2018; SERAFIN; HÖRNER, 2018; WIGGINGS et al., 2015).

O redirecionamento também proporciona a descoberta acelerada de novas propriedades, fazendo com que o processo seja relativamente mais barato comparado com a descoberta de novas drogas com efeito antibiótico (MEHNDIRATTA et al., 2016), além de receber aprovação pelas agências reguladoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA) (JIN; WONG, 2014; WHO, 2014).

Outro fato é o sinergismo proporcionado pela combinação de medicamentos. A associação com fármacos antibacterianos merece investigação como estratégia alternativa para infecções por microrganismos multidroga resistentes (MDR), visto que aumenta o espectro de cobertura e diminui a possibilidade de ocorrer resistência (VAZQUEZ-GRANDE; KUMAR, 2015; ZHENG; SUN; SIMEONOV, 2018).

A atividade antimicrobiana de diversos fármacos não-antibióticos já foi observada, tais como nos medicamentos pertencentes ao grupo das estatinas, anti-inflamatórios não esteroides, citostáticos, psicotrópicos, anestésicos locais, cardiovasculares, tranquilizantes e anti-histamínicos (CHAN et al., 2017; MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCIA-RODRIGUES, 2000; PALIT; MANDAL; MANDAL, 2013; RAMPELOTTO et al., 2018).

A maior atividade antibacteriana em medicamentos antidepressivos foi encontrada em fármacos pertencentes à terceira geração, conhecidos como inibidores seletivos da recaptação

de serotonina (ISRS), tais como fluoxetina, paroxetina e sertralina (LIEB, 2004; MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCIA-RODRIGUES, 2000; NETO et al., 2019; SOUSA et al., 2018). Também já é consenso que medicamentos que possuem dois ou mais anéis benzênicos em sua estrutura contribuem para o aumento da atividade antimicrobiana, tornando a classe dos antidepressivos promissora na ação antibacteriana (MANDAL et al., 2010; MOURA et al., 2017).

1.1 JUSTIFICATIVA

A resistência aos medicamentos antibacterianos vem ameaçando a saúde pública a nível mundial, tornando-se assunto de interesse da comunidade científica. Esse fato, juntamente com a presença de relatos sobre a atividade antibacteriana de fármacos antidepressivos, torna o redirecionamento um campo de promissora pesquisa, visto que o reposicionamento desses medicamentos representa uma abordagem alternativa para o tratamento de infecções bacterianas. Além disso, a investigação da atividade antibacteriana sinérgica dos antidepressivos em combinação com antibacterianos utilizados na terapêutica constitui uma abordagem de intensa pesquisa, visto sua vantagem de diminuir a dose dos medicamentos devido ao efeito sinérgico.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi apresentar um resumo dos estudos dos medicamentos antidepressivos fluoxetina e paroxetina como potenciais opções terapêuticas no reposicionamento de diversas enfermidades e avaliar a atividade antibacteriana individual dos medicamentos, bem como suas associações com o antibacteriano ciprofloxacino, frente cepas padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) e isolados clínicos MDR.

1.2.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar os estudos abrangendo o reposicionamento dos medicamentos antidepressivos fluoxetina e paroxetina em diferentes indicações, abordando as principais vantagens desse processo;

b) Avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* dos medicamentos antidepressivos fluoxetina e paroxetina frente cepas bacterianas padrão ATCC e isolados MDR provenientes do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), determinando a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM);

c) Calcular o nível de tolerância dos medicamentos antidepressivos frente cepas padrão ATCC e os isolados clínicos MDR;

d) Avaliar a atividade antibacteriana de fluoxetina e paroxetina em associação com o antibacteriano ciprofloxacino utilizando o método de *Checkerboard* e determinar os valores de Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA

A partir de 1940, quando a penicilina foi introduzida na terapêutica (BARBOSA; LEVY, 2000) e os primeiros antibióticos começaram a ser disponíveis, percebeu-se a eficiência desses medicamentos em sanar as infecções bacterianas. Entretanto, o uso indiscriminado dos fármacos disponíveis resultou no processo de pressão seletiva, criando-se cepas mais resistentes e ameaçando a cobertura antibiótica adequada dos pacientes infectados (KARAM et al., 2016).

As infecções bacterianas correspondem a uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial, sendo responsáveis por um quinto do total de mortes em todo mundo a cada ano, fato que decorre principalmente do surgimento e dispersão dos isolados MDR (HADERA et al., 2018; MUTHUKUMAR; JANAKIRAMAN, 2014; NICOLETTI et al., 2015; ZHENG; SUN; SIMEONOV, 2018). Também, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os patógenos resistentes estão envolvidos em cerca de 700.000 mortes por ano em todo o mundo, número cuja previsão é de 10 milhões até 2050 se nenhuma medida for tomada (WHO, 2014).

As consequências clínicas e econômicas da resistência bacteriana são alarmantes, o que torna esse um dos mais graves problemas de saúde pública mundial. Exemplos disso são hospitalização prolongada, aumento da morbimortalidade devido aos atrasos na administração

de tratamentos eficazes, uso de diferentes antibióticos de primeira linha, elevação dos custos nos cuidados com saúde e principalmente redução da eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento clínico (BUSH et al., 2011; LOUREIRO et al., 2016; MATSUNAGA; HAYAKAWA, 2018; WHO, 2015).

Uma vez que as opções de fármacos antimicrobianos efetivos para tratamento de infecções estão em queda e o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos não vem conseguindo acompanhar a rápida mutação das bactérias aos antibióticos já desenvolvidos (KARAM et al., 2016), percebe-se o perigo de não haver nenhum ou apenas alguns agentes que ainda são efetivos para certas infecções que ameaçam a vida. Por isso, outra problemática é a falta de novos compostos que são disponibilizados na terapêutica e a constante procura por substâncias que possam vir a apresentar atividade antimicrobiana satisfatória (KALAIVANI et al., 2012).

Entre os mecanismos que as bactérias utilizam para se tornarem resistentes está a capacidade de formarem bombas de efluxo, fazendo com que os antibióticos sejam eliminados do organismo e a promoção da sua atividade antibacteriana não seja possível (AMARAL et al., 2010). Assim, medicamentos que atuam nas bombas de efluxo, como os antidepressivos, tornam-se alvos de pesquisas para tratamento alternativo à resistência bacteriana (MACEDO et al., 2016).

2.2 REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

As expressões reposicionamento ou redirecionamento de medicamentos foram primeiramente descritas por Ashburn e Thor (2004) em seu artigo “Reposicionamento de drogas: identificando e desenvolvendo novos medicamentos para drogas existentes”. Segundo os autores, esse processo é definido como o uso de fármacos já aprovados clinicamente para novas indicações terapêuticas, processo considerado atraente devido suas diversas vantagens quando comparado com a descoberta de novos medicamentos antibacterianos (ASHBURN; THOR, 2004; MEHNDIRATTA et al., 2016).

Recentemente aprovado pelas agências reguladoras como o FDA, o reposicionamento consegue identificar novas atividades farmacológicas em menos tempo, fazendo com que haja economia de custos e aumento da segurança para o paciente, visto que seus dados farmacológicos e de toxicidade já são relatados na literatura (HADERA et al., 2018; SERAFIN, HÖRNER, 2018; WIGGINS et al., 2015).

O reposicionamento apresenta taxa de sucesso 30% mais elevada quando comparado com a descoberta de novos fármacos (JIN; WONG, 2014). Assim, tem sido apontado como um recurso alternativo na identificação de novos agentes terapêuticos para tratar infecções ocasionadas por bactérias resistentes aos medicamentos (ZHENG; SUN; SIMEONOV, 2018).

Atualmente, diversas classes farmacêuticas são amplamente estudadas para reaproveitamento nos últimos anos, como estatinas, anti-inflamatórios não esteroides, citostáticos, psicotrópicos, anestésicos locais, cardiovasculares, tranquilizantes e anti-histamínicos (CHAN et al., 2017; MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCIA-RODRIGUES, 2000; PALIT; MANDAL; MANDAL, 2013; RAMPELOTTO et al., 2018).

2.3 COMBINAÇÃO DE MEDICAMENTOS SINÉRGICOS

O emprego de fármacos em associação consiste no efeito superior desses medicamentos quando comparados a ação individual de cada um (YANG et al., 2014). Essas interações aditivas são uma recomendação útil no tratamento terapêutico frente a infecções bacterianas graves, visto que o sinergismo aumenta a potência terapêutica entre os medicamentos (ZHENG; SUN; SIMEONOV, 2018).

O objetivo das associações entre fármacos é principalmente proporcionar a redução da dose necessária para o tratamento, bem como a redução da toxicidade e o aumento da eficácia (CHOU, 2007). Também, a combinação de não-antibióticos com antibacterianos pode proporcionar a diminuição da possibilidade de um patógeno desenvolver resistência, além de promover o aumento do espectro de cobertura no tratamento de infecções graves ocasionadas por microrganismos MDR (CHAN et al., 2017; KAUR, 2016).

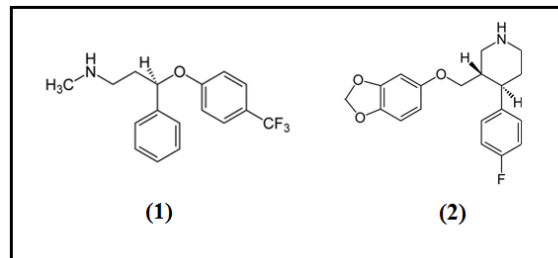
Dessa forma, as combinações de não-antibióticos com antibacterianos têm demonstrado serem alternativas úteis no aumento da biodisponibilidade antimicrobiana comparada com a ação individual dos medicamentos, mostrando ser uma área de amplo interesse científico nos últimos anos, principalmente como alternativa à resistência bacteriana (CHAN et al., 2017).

2.4 FLUOXETINA E PAROXETINA

Fármacos antidepressivos pertencentes ao grupo dos ISRS incluem fluoxetina e paroxetina, bem como, citalopram, escitalopram, sertralina, entre outros (RANG et al., 2011). Esses medicamentos são comumente utilizados no tratamento de depressão, distúrbios

psicológicos, ansiedade, transtorno de pânico, estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo (GRECSÓ et al., 2016). Na Figura 1 pode-se verificar a estrutura molecular da fluoxetina e da paroxetina.

Figura 1 – Estrutura molecular dos medicamentos antidepressivos fluoxetina (1) e paroxetina (2).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2020.

O surgimento dos ISRS significou um grande avanço terapêutico como alternativa para o tratamento de diversos distúrbios psiquiátricos (VASWANI; LINDA; RAMESH, 2003), visto que possuem as vantagens de causar menos efeitos adversos colinérgicos (boca seca, visão turva, constipação, confusão mental, entre outros) que os fármacos antidepressivos tricíclicos (ADTs) e apresentar menor risco de superdosagem. Em virtude disso, este é o grupo de fármacos antidepressivos mais comumente prescrito (RANG et al., 2011).

Cloridrato de fluoxetina (Prozac[®]) é descrito na literatura possuindo significativas atividades antibacterianas *in vitro*, como frente a cepas padrão de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (SOUSA et al., 2018). Também, segundo Neto e colaboradores (2019) fluoxetina demonstrou atividade bactericida frente a isolados de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA).

Fluoxetina também apresentou atividade frente a *Corynebacterium* (MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCÌA-RODRÌGUES, 2000; MUNOZ-CRIADO; GARCÌA-RODRÌGUES, 1996), atividade antifúngica *in vitro* quando testada frente a cepas de *Candida* spp. resistentes ao fluconazol (SILVA et al., 2017) e efeito antiparasitário frente ao *Plasmodium falciparum* (COUTAUX; MOONEY; WIRTH, 1994).

Paroxetina, medicamento utilizado como primeira linha no tratamento da depressão (ABDEL-SALAM; BAIUOMY; ARBID, 2004), também apresentou efeito antibacteriano quando testada *in vitro* frente a cepas de *Corynebacterium* (MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-

CRIADO; GARCÌA-RODRÌGUEZ, 1996), assim como demonstrou atividade antifúngica frente a cepas de *Candida* (SILVA et al., 2017).

Apesar de ainda não serem esclarecidos os mecanismos pelos quais os ISRS atuam na inibição da atividade bacteriana, alguns autores propõem que os compostos que possuem dois ou mais anéis de benzeno em sua estrutura, como fluoxetina e paroxetina, podem apresentar promissora atividade antimicrobiana (MANDAL et al., 2010).

Certos autores também sugerem que os fármacos ISRS atuem sobre processos metabólicos básicos, que podem ou não estar relacionados com a absorção de substâncias. Por isso, essa classe poderia prejudicar uma série de processos que envolvem a biossíntese de produtos nos microrganismos (MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCÌA-RODRIGUES, 2000).

Estudos recentes sugerem que a atividade antibacteriana dessa classe de fármacos pode se dar através do mecanismo de inibição da formação da parede celular ou inibição da divisão celular (HADERA et al., 2018). Também, outros autores sugerem que o mecanismo de ação antibacteriana de fluoxetina e paroxetina possa estar relacionado com a inibição de bombas de efluxo, visto que os ISRS estão associados a esse mecanismo (MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCÌA-RODRÌGUEZ, 2000; SOUSA et al., 2018).

3. PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

3.1 ARTIGO 1

O artigo foi publicado no “*American Journal of Therapeutics*”, classificado de acordo com o Qualis Capes como periódico B2. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001001.

American Journal of Therapeutics 0, 1-5 (2019)

Fluoxetine and Paroxetine: Repositioning as a Therapeutic Alternative in the Treatment of Various Diseases

To the Editor:

Several pharmacological agents present multifunctional nature, that is, they have different uses from those that have naturally been designated, serving as an alternative in the treatment of many diseases. At present, there is increasing research on the various actions that drugs available in the market can present, process known as redirection or repositioning of medicines.¹

The repositioning may have several advantages already reported, such as safer administration to the patient, since its toxicity is known and well documented in different worldwide studies.²⁻⁴ It also presents accelerated discovery of new properties, making the process relatively cheaper compared with the exploration of innovative drugs.⁵

Medicines already established in the therapy were tested for evaluation of other activities distinct from the reports, such as antimicrobial drugs, cytostatics,

nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and also psychotropic drugs.^{5,7}

In this sense, considering the advantages of drug repositioning, we present a brief summary of the studies reported with the antidepressants fluoxetine and paroxetine, as described in Tables 1 and 2, respectively.

Both antidepressant drugs belong to the group of selective inhibitors of 5-hydroxytryptamine (also called selective serotonin-reuptake inhibitors),⁸ with fluoxetine being one of the most widely used antidepressants worldwide.⁹

In view of the studies presented, we conclude that the antidepressants fluoxetine and paroxetine are promising drugs in repositioning for the treatment of several diseases. However, further studies are needed to elucidate their mechanisms of action, with a view to patient safety.

Table 1. Summary of studies already reported with the antidepressant drug fluoxetine, as potential therapeutic options in the repositioning of various diseases.

New indication	Strains tested	Type(s) of study(ies)	Reference(s)
Antibacterial	<i>Corynebacterium</i> group D2 ¹²	In vitro ^{7,10-12}	Munoz-Bellido et al ⁷
	<i>Escherichia coli</i> ¹¹	Strains standard ^{7,11}	Neto et al ¹⁰
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹¹	Clinical isolates ^{10,12}	Sousa et al ¹¹
	<i>Staphylococcus aureus</i> ¹¹		Munoz-Bellido et al ⁷
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina ¹⁰		
Antifungal	<i>Aspergillus flavus</i> ¹⁴	In vitro ¹³⁻¹⁶	Hades et al ²
	<i>Aspergillus fumigatus</i> ¹⁴	Strains standard ^{13,15,16}	Oliveira et al ¹³
	<i>Aspergillus terreus</i> ¹⁴	Clinical isolates ¹⁴	Lass-Rori et al ¹⁴
	<i>Candida albicans</i> ^{13,16}		Oliveira et al ¹⁵
	<i>Candida glabrata</i> ^{13,16}		Silva et al ¹⁶
	<i>Candida krusei</i> ¹⁶		
	<i>Candida parapsilosis</i> ^{14,16}		
<i>Candida tropicalis</i> ^{13,16}			

(Continued on next page)

Fluoxetina e paroxetina: reposicionamento como alternativa terapêutica no tratamento de diversas doenças

Prezado editor,

Diversos agentes farmacológicos apresentam natureza multifuncional, isto é, possuem usos distintos daqueles que naturalmente foram designados, servindo como alternativa no tratamento de muitas doenças. Na atualidade, é crescente a investigação das diversas ações que fármacos disponíveis no mercado podem apresentar, processo denominado redirecionamento ou reposicionamento de medicamentos¹.

O reposicionamento pode possuir diversas vantagens já relatadas, como administração mais segura no paciente, visto que sua toxicidade é conhecida e bem documentada em diferentes estudos mundiais^{2, 3, 4}. Também apresenta descoberta acelerada de novas propriedades, fazendo com que o processo seja relativamente mais barato comparado com a exploração de drogas inovadoras⁵.

Medicamentos já consagrados na terapêutica foram testados para avaliação de outras atividades distintas das relatadas, como fármacos antimicrobianos, citostáticos, anti-inflamatórios não esteroides e também drogas psicotrópicas^{6, 7}.

Nesse sentido, considerando as vantagens do reposicionamento de medicamentos, apresentamos um breve resumo acerca dos estudos relatados com os antidepressivos fluoxetina e paroxetina, como descrito nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Ambos medicamentos antidepressivos pertencem ao grupo de inibidores seletivos da receptação de 5-hidroxitriptamina (também denominados inibidores seletivos da receptação de serotonina, ISRS ou SSRI)⁸, sendo fluoxetina um dos antidepressivos mais utilizados mundialmente⁹.

Diante dos estudos apresentados, concluímos que os antidepressivos fluoxetina e paroxetina são fármacos promissores no reposicionamento para o tratamento de diversas doenças. Porém, são necessários estudos adicionais na elucidação dos seus mecanismos de ação, tendo em vista a segurança do paciente.

Tabela 1. Resumo de estudos já relatados com o medicamento antidepressivo fluoxetina, como potenciais opções terapêuticas no reposicionamento de diversas enfermidades.

(continua)

Nova indicação	Cepas testadas	Tipo (s) de estudo (s)	Referências
Antibacteriana	<i>Corynebacterium</i> group D2 ^{7, 12} <i>Escherichia coli</i> ¹¹ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹¹ <i>Staphylococcus aureus</i> ¹¹ <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina ¹⁰	<i>In vitro</i> ^{7, 10, 11, 12} Cepas padrão ^{7, 11} Isolados clínicos ^{10, 12}	Munoz-Bellido, Munoz-Criado e Garcia-Rodríguez, 2000 ⁷ Neto et al., 2019 ¹⁰ de Sousa et al., 2018 ¹¹ Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S e Garcia-Rodríguez, 1996 ¹²
Antifúngica	<i>Aspergillus flavus</i> ¹⁴ <i>Aspergillus fumigatus</i> ¹⁴ <i>Aspergillus terreus</i> ¹⁴ <i>Candida albicans</i> ^{2, 13, 16} <i>Candida glabrata</i> ¹³⁻¹⁶ <i>Candida krusei</i> ¹⁵ <i>Candida parapsilosis</i> ^{14, 15} <i>Candida tropicalis</i> ^{13, 16}	<i>In vitro</i> ^{2, 13-16} Cepas padrão ^{2, 13, 15, 16} Isolados clínicos ¹⁴	Hadera et al., 2018 ² Oliveira et al., 2014 ¹³ Lass-Florl et al., 2001 ¹⁴ Oliveira et al., 2018 ¹⁵ Silva et al., 2017 ¹⁶
Antiparasitária	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>In vitro</i> Cepas padrão	Coutaux, Mooney e Wirth, 1994 ¹⁷
Antiapoptótica	-	<i>In vivo</i> ^{18, 19} Camundongos ^{18, 19}	Lee et al., 2001 ¹⁸ Kolla et al, 2005 ¹⁹
Anti-inflamatória	-	<i>In vivo</i> ^{20, 21} Ensaio clínico ²¹ Camundongos ²⁰	Abdel-Salam, Baiuomy e Arbid, 2004 ²⁰ Maes et al., 1999 ²¹
Antioxidante	-	<i>In vivo</i> Camundongos	Zafir e Banu, 2007 ²²
Antinociceptiva	-	<i>In vivo</i> Camundongos	Sikka et al., 2011 ²³
Redução de transtornos de ansiedade	-	<i>In vivo</i> ²⁴⁻²⁶ Zebrafish ²⁴ Ensaio clínico ²⁵ Camundongos ²⁶	Wong, Oxendine e Godwin, 2013 ²⁴ Birmaher et al., 1994 ²⁵ Rebai, Jasmin e Boudah, 2017 ²⁶
Redução de ataque de pânico	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Gorman et al., 1987 ²⁷
Redução de disforia pré-menstrual	-	<i>In vivo</i> ^{28, 29} Ensaio clínico ^{28, 29}	Steiner et al., 1995 ²⁸ Su et al., 1997 ²⁹
Redução de depressão em pacientes diabéticos	-	<i>In vivo</i> ^{26, 30, 31} Ensaio clínico ^{30, 31} Camundongos diabéticos ²⁶	Rebai, Jasmin e Boudah, 2017 ²⁶ Gulseren et al., 2005 ³⁰ Lustman et al., 2000 ³¹
Redução de agressão em pacientes com transtorno de personalidade	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Fava et al., 1995 ³²
Redução de pensamentos suicidas	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Beasley et al., 1991 ³³
Redução de número de convulsões	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Favale et al., 1995 ³⁴
Redução de disfagia pós-acidente vascular cerebral (AVC)	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Huang et al., 2018 ³⁵

Tabela 1. Resumo de estudos já relatados com o medicamento antidepressivo fluoxetina, como potenciais opções terapêuticas no reposicionamento de diversas enfermidades.

(conclusão)

Nova indicação	Cepas testadas	Tipo (s) de estudo (s)	Referências
Redução de autoadministração intravenosa de cocaína	-	<i>In vivo</i> Camundongos	Carroll et al., 1990 ³⁶
Melhora da eficácia e tolerabilidade no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Farnam, Goreishizadeh e Farhang, 2008 ³⁷
Tratamento de anorexia e bulimia	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Sebaaly et al., 2013 ³⁸
Atividade antiestrogênica	-	<i>In vitro</i> Linhagem celular de cancro da mama	Pop et al., 2015 ³⁹

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Tabela 2. Resumo de estudos já relatados com o medicamento antidepressivo paroxetina, como potenciais opções terapêuticas no reposicionamento de diversas enfermidades.

(continua)

Nova indicação	Novas cepas utilizadas	Tipo (s) de estudo (s)	Referências
Antibacteriana	<i>Corynebacterium</i> group D2	<i>In vitro</i> Cepas padrão	Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S e Garcia-Rodriguez, 1996 ¹²
Antifúngica	<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida parapsilosis</i>	<i>In vitro</i> Cepas padrão	Silva et al., 2017 ¹⁶
Redução de ansiedade	-	<i>In vivo</i> ⁴⁰⁻⁴² Ensaio clínico ⁴⁰⁻⁴²	Paile-Hyvärinen, Wahlbeck e Eriksson, 2003 ⁴⁰ Rocca et al., 1997 ⁴¹ Pollack et al., 2001 ⁴²
Redução de fobia social	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Wagstaff et al., 2002 ⁴³
Tratamento de depressão maior em pacientes com doença cardíaca isquêmica	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Nelson et al., 1999 ⁴⁴
Tratamento de depressão em pacientes com diabetes mellitus	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Gulseren et al., 2005 ³⁰
Melhora da sensibilidade à insulina	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Paile-Hyvärinen, Wahlbeck e Eriksson, 2003 ⁴⁰

Tabela 2. Resumo de estudos já relatados com o medicamento antidepressivo paroxetina, como potenciais opções terapêuticas no reposicionamento de diversas enfermidades.

(conclusão)

Nova indicação	Novas cepas utilizadas	Tipo (s) de estudo (s)	Referências
Diminuição do número de despertares noturnos	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Capriglione et al., 2016 ⁴⁵
Aumento da atividade transcricional mediada por estradiol	-	<i>In vitro</i> Linhagem celular de cancro da mama	Pop et al., 2015 ³⁹
Tratamento de anorexia e bulimia	-	<i>In vivo</i> Ensaio clínico	Heiden et al., 1998 ⁴⁶

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

REFERÊNCIAS

1. Mandal A, Sinha C, Jena AK, et al. An investigations on *in vitro* and *in vivo* antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochloride. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2010; 41:635-642.
2. Hadera M, Mehari S, Basha NS, et al. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*. 2018; 6(1):01-07.
3. Serafin MB, Hörner R. Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2018; 22:252-256.
4. Wiggings HL, Wymant JM, Solfa F, et al. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. 2015; 93(3):332-342.
5. Mehndiratta MM, Wadhai SA, Tyagi BK, et al. Drug repositioning. *International Journal of Epilepsy*. 2016; 3:91–94.
6. Chan EWL, Yee ZY, Raja Y, et al. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017; 10:70-74.

7. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, García-Rodríguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs Selective serotonin reuptake inhibitors. International Journal of Antimicrobial Agents. 2000; 14:177–180.

8. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, et al. RANG & DALE Farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016.

9. Barakat A, Hamdy MM, Elbadr MM. Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: a literature overview. European Journal of Pharmacology. 2018. (15)829:12-25.

10. Neto JBA, Josino MAA, da Silva CR, et al. A mechanistic approach to the *in vitro* resistance modulating effects of fluoxetine against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. Microbial Pathogenesis. 2019; 127:335–340.

11. de Sousa AK, Rocha JE, de Souza TG, et al. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. Microbial Pathogenesis. 2018; 123:368–371.

12. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, García-Rodríguez JA. *In vitro* activity of psychiatric drugs against *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1996; 37:1005-1009.

13. Oliveira AS, Gaspar CA, Palmeira-de-Oliveira R, et al. Anti-*Candida* Activity of Fluoxetine Alone and Combined with Fluconazole: a Synergistic Action against Fluconazole-Resistant Strains. Antimicrobial Agents Chemother. 2014; 58(7):4224.

14. Lass-Flörl C, Dierich MP, Fuchs D, et al. Antifungal properties of selective serotonin reuptake inhibitors against *Aspergillus* species *in vitro*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001; 48:775-779.

15. Oliveira AS, Martinez-de-Oliveira J, Donders GGG, et al. Anti-*Candida* activity of antidepressants sertraline and fluoxetine: effect upon pre-formed biofilms. *Medical Microbiology and Immunology*. 2018; 207:195–200.
16. Silva RAC, da Silva CR, Neto JBA, et al. In vitro anti-*Candida* activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates. *Microbial Pathogenesis*; 2017; 107:341–348.
17. Coutaux AF, Mooney JJ, Wirth DF. Neuronal Monoamine Reuptake Inhibitors Enhance *In Vitro* Susceptibility to Chloroquine in Resistant *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994; 1419-1421.
18. Lee HJ, Kim JW, Kim MJ, et al. Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. *Molecular Psychiatry*. 2001; 6:725–728.
19. Kolla N, Wei Z, Richardson S, et al. Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide. *The Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2005; 30(3):196-201.
20. Abdel-Salam OME, Baiuomy AR, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. *Pharmacological Research*. 2004; 49:119–131.
21. Maes M, Song C, Lin A, et al. Negative Immunoregulatory Effects of Antidepressants: Inhibition of Interferon-gamma and Stimulation of Interleukin-10 Secretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20(4).
22. Zafir A, Banu N. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to *Curcuma longa* in restraint-stressed rats. *European Journal of Pharmacology*. 2007; 572:23–31.
23. Sikka P, Kaushik S, Kumar G, et al. Study of antinociceptive activity of SSRI

- (fluoxetine and escitalopram) and atypical antidepressants (venlafaxine and mirtazepine) and their interaction with morphine and naloxone in mice. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2011; 3(3).
24. Wong RY, Oxendine SE, Godwin J. Behavioral and neurogenomic transcriptome changes in wild-derived zebrafish with fluoxetine treatment. *BMC Genomics*. 2013; 14:348.
25. Birmaher B, Waterman S, Ryan N. Fluoxetine for Childhood Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1994; 33:7.
26. Rebai R, Jasmin L, Boudah A. The antidepressant effect of melatonin and fluoxetine in diabetic rats is associated with a reduction of the oxidative stress in the pre-frontal and hippocampal cortices. *The Brain Research Bulletin*. 2017; 134:142-150.
27. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1987; 7(5).
28. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332(23):1529-34.
29. Su T, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Fluoxetine in the Treatment of Premenstrual Dysphoria. *Neuropsychopharmacology*. 1997; 16(5).
30. Gulseren L, Gulseren S, Hekimsoy Z, et al. Comparison of Fluoxetine and Paroxetine in Type II Diabetes Mellitus Patients. *Archives of Medical Research*. 2005; 36:159–165.
31. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, et al. Fluoxetine for Depression in Diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2000; 23(5):618-23.
32. Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA. Anger Attacks in Unipolar Depression, Part 1: Clinical Correlates and Response to Fluoxetine Treatment. *American Journal of Psychiatry*. 1995; 150:8.

33. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *British Medical Journal*. 1991; 303(6804):685-92.
34. Favale E, Rubino V, Mainardi P, et al. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*. 1995; 45:1926-1927.
35. Huang J, Liu X, Luo X, et al. Effects of Fluoxetine on Poststroke Dysphagia: A Clinical Retrospective Study. *The Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27(11):3320-3327.
36. Carroll ME, Lac ST, Asencio M, et al. Fluoxetine Reduces Intravenous Cocaine Self-Administration in Rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1990; 35:237-244.
37. Farnam A, Goreishizadeh M, Farhang S. Effectiveness of Fluoxetine on Various Subtypes of Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of Iranian Medicine*. 2008; 11 (5):522-525.
38. Sebaaly JC, Cox S, Hughes CM, et al. Use of Fluoxetine in Anorexia Nervosa Before and After Weight Restoration. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013; 47(9):1201-5.
39. Pop A, Lupu DI, Cherfan J, et al. Estrogenic/antiestrogenic activity of selected selective serotonin reuptake inhibitors. *Clujul Medical*. 2015; 88(3):381–385.
40. Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine: a single-blind randomised placebo controlled trial. *BMC FamPract*. 2003; 4:7.
41. RoccaP, FonzoV, Scotta M, et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997; 95(5):444-50.
42. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001; 62(5):350-7.

43. Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, et al. Paroxetine: An Update of Its Use in Psychiatric Disorders in Adults. *Drugs*. 2002; 62 (4):655-703.
44. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, et al. Treatment of Major Depression With Nortriptyline and Paroxetine in Patients With Ischemic Heart Disease. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156:7.
45. Capriglione S, Plotti F, Montera R, et al. Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial. *Gynecologic Oncology*. 2016; 143(3):584-588.
46. Heiden A, de Awaan M, Presslich O, et al. Paroxetine in a patient with obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa and schizotypal personality disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 1998; 23(3):179-180.

3.2 MANUSCRITO 1

O manuscrito será submetido ao “*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*”, classificado de acordo com o Qualis Capes como periódico B1.



Reposicionamento de fármacos antidepressivos e efeito sinérgico com ciprofloxacino frente a bactérias multidroga resistentes

Resumo

O reposicionamento de fármacos tem se mostrado uma alternativa vantajosa no tratamento de doenças causadas por bactérias, fungos e vírus. A redução da morbimortalidade com o sinergismo de medicamentos no tratamento de infecções hospitalares causadas por microrganismos multidroga resistentes (MDR) constitui estratégia bem estabelecida. O objetivo deste estudo foi investigar a atividade antibacteriana *in vitro* dos antidepressivos fluoxetina e paroxetina isoladamente e em combinação com o antibacteriano ciprofloxacino. Determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM), nível de tolerância, índice de concentração inibitória fracionária (FICI) e interação dos antidepressivos com o antibiótico ciprofloxacino usando o método *Checkerboard* frente seis cepas padrão da *American Type Culture Collection* (ATCC) e setenta isolados clínicos MDR. Ambos os antidepressivos apresentaram melhor atividade antibacteriana que ciprofloxacino, além de serem, separadamente, bactericidas frente a todas as cepas Gram-negativas e Gram-positivas testadas. Quando associados com ciprofloxacino, os antidepressivos mostraram significativo sinergismo frente aos setenta isolados clínicos resistentes à ciprofloxacino, apresentando atividade relativamente melhor frente a *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium* e *Klebsiella pneumoniae*. Os isolados MDR testados neste estudo ratificam as propriedades antibacterianas dos não-antibióticos fluoxetina e paroxetina. Além disso, seu sinergismo quando da associação com ciprofloxacino constitui uma alternativa no tratamento de infecções graves em pacientes hospitalizados. No entanto, estudos adicionais *in vivo* devem ser realizados a fim de elucidar os mecanismos de ação desses medicamentos.

Palavras-chave: Atividade antibacteriana. Antidepressivo. Fluoxetina. Paroxetina. Sinergismo.

Introdução

O reposicionamento, também conhecido como redirecionamento, reaproveitamento, redescoberta ou resgate de medicamentos, refere-se a identificação de novos usos terapêuticos para medicamentos já existentes [1-3], os quais possuem como característica a capacidade de atuar em múltiplos alvos [4].

Visto como uma estratégia promissora, o reposicionamento ganhou interesse nos últimos anos. Entre os fatores que enfraqueceram a pesquisa por novos medicamentos pode-se citar a demora em seu desenvolvimento e os padrões rígidos para sua aprovação. Isto levou os cientistas a buscarem novos tipos de terapias eficazes como abordagens alternativas [5, 6].

Como o reposicionamento elimina a fase inicial de desenvolvimento clínico, reduz-se significativamente o tempo de elaboração do fármaco, bem como minimizam-se os efeitos colaterais e os riscos de falha dos ensaios clínicos. Outra vantagem diz respeito aos perfis farmacológicos e de segurança já conhecidos [7-9].

Fator interessante também é o orçamento: geralmente são necessários US \$ 12 bilhões e um período de 12 a 14 anos antes da liberação clínica de um novo medicamento [10], para chegar a uma taxa final de sucesso de apenas 2,01% [11]. Esta estatística causa desinteresse das grandes indústrias farmacêuticas. O custo médio do redirecionamento é estimado em US \$ 1,6 bilhão [8, 12], por isso constitui estratégia eficaz.

Como alternativa ao desenvolvimento de novos medicamentos, o reposicionamento pode ser empregado frente diversas patologias, como no tratamento de doenças infecciosas, visto que as atuais terapias medicamentosas têm se tornado cada vez mais ineficazes e a pesquisa por novos antimicrobianos vêm reduzindo drasticamente nas últimas décadas [13-16].

A resistência dos microrganismos às terapias convencionais contribui para a morte de 700.000 pessoas anualmente, sendo estimada chegar a 10 bilhões em 2050, fato que fez o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerarem a resistência bacteriana uma emergência mundial e preocupação de saúde pública [5, 17-20]. As infecções causadas por microrganismos multidroga resistentes (MDR) têm origem no uso generalizado e excessivo de antibióticos, acúmulo no meio ambiente e transferência horizontal de genes de resistência [18, 21]. Segundo o CDC estima-se que 30% dos antibióticos usados nos hospitais são desnecessários ou prescritos incorretamente [19].

Com o pequeno número de antibióticos novos em desenvolvimento pelas indústrias [6], uma variedade de medicamentos “não-antibióticos” começou a ser utilizada no tratamento das infecções bacterianas [22]. Além disso, fármacos em combinação com antimicrobianos são utilizados como terapias alternativas atualmente, pois diminuem a probabilidade do desenvolvimento de resistência [23, 24].

Os antidepressivos tornam-se amplamente visados por atuarem em bombas de efluxo, podendo contribuir no tratamento de infecções causadas por bactérias MDR [25]. Tradicionalmente, fluoxetina e paroxetina, fármacos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), são recomendados para o tratamento de depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) [26]. Porém, diversos relatos demonstram as ações secundárias que esses medicamentos podem apresentar, como atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, anti-apoptótica, antioxidante, entre outras [27, 28].

O objetivo do presente estudo foi investigar a atividade antibacteriana dos antidepressivos fluoxetina e paroxetina isoladamente e em combinação com o antibacteriano ciprofloxacino, como candidatos ao reposicionamento. Os medicamentos foram avaliados frente cepas padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) e 70 isolados clínicos MDR. Para a avaliação da atividade antibacteriana, determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e o nível de tolerância dos medicamentos. A investigação do potencial sinérgico dos antidepressivos com ciprofloxacino foi realizada através do método *Checkerboard* e pela determinação dos índices de concentração inibitória fracionada (FICI) dos medicamentos.

Materiais e métodos

Medicamentos utilizados

Para obtenção da solução estoque, fluoxetina (Laboratório Teuto Brasileiro S/A, Anápolis, GO, Brasil) e paroxetina (Eurofarma Laboratórios S.A., Itapevi, SP, Brasil) foram dissolvidas em etanol até a concentração de $512 \mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto ciprofloxacino (Cimed Indústria de medicamentos Ltda, Pouso Alegre, MG, Brasil) foi disperso em metanol até a concentração de $4096 \mu\text{g mL}^{-1}$. Para a comprovação da inexistência de atividade inibitória dos solventes foram utilizados etanol e metanol à 10% em testes realizados isoladamente.

Avaliação da atividade antibacteriana

Cepas bacterianas

A avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* foi realizada frente a cepas padrão de referência da coleção ATCC e isolados clínicos MDR de pacientes de um hospital universitário, tanto Gram-negativos (GN) como Gram-positivos (GP).

As seis cepas padrão ATCC testadas foram *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51288, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Micrococcus luteus* ATCC 7468 e *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

Avaliamos 70 isolados clínicos MDR, os quais foram identificados utilizando sistema automatizado Vitek® 2 (BioMérieux, Marcy l'Etoile, França), incluindo cepas de *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Na Tabela 1 conseguimos visualizar o perfil de resistência aos antibacterianos das cepas padrão ATCC e dos isolados clínicos MDR utilizados no estudo.

O critério de inclusão para os isolados clínicos foi a resistência a um ou mais antimicrobianos pertencentes a três ou mais categorias testadas [29], caracterizando-os como cepas MDR. Além disso, salienta-se que foram selecionados somente isolados resistentes a ciprofloxacino, visto que o sinergismo de fluoxetina e paroxetina seria testado com esse antibacteriano.

Todas as cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR foram armazenadas em caldo *Tryptic Soy Broth* (TSB) contendo 15% de glicerol a - 70 °C.

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

A CIM foi realizada utilizando-se método de microdiluição em caldo, baseado no documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [30]. Para controle e comparação, foi determinada a CIM do ciprofloxacino, um antibacteriano já utilizado na clínica. O inóculo bacteriano foi preparado em solução salina estéril, apresentando concentração da suspensão bacteriana conforme a escala 0,5 de McFarland, ou seja, $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colônia/mL (UFC/mL). Em microplacas de 96 poços contendo caldo Mueller Hinton, os medicamentos ($0,5$ a $4096 \mu\text{g mL}^{-1}$) e os inóculos bacterianos foram incubados em triplicata a 35 ± 2 °C por 24 horas. Após incubação, a CIM foi determinada por meio de leitura visual, como a menor concentração em que não houve crescimento bacteriano visível.

Determinação da concentração bactericida mínima (CBM)

A CBM foi realizada conforme o método descrito no documento M26-A do *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) [31]. Após realização da leitura visual da CIM, foram retirados aproximadamente 10 µL do conteúdo dos poços onde não houve crescimento bacteriano visível e também do último poço onde houve crescimento bacteriano visível (controle positivo). Esse volume foi semeado em placas de Petri contendo ágar Mueller Hinton, sendo incubadas a 35 ± 2 °C durante 48 horas. Após a incubação, a CBM foi determinada como a menor concentração em que não houve crescimento do microrganismo.

Nível de tolerância

Os níveis de tolerância dos antidepressivos frente as cepas padrão e aos isolados clínicos foram determinados de acordo com método padrão descrito por Das *et al.* (2016), o qual se baseia na utilização da fórmula descrita abaixo. A proporção CBM/CIM pode ser interpretada como bacteriostático, caso seja ≥ 16 , e bactericida se ≤ 4 [32].

$$\text{Nível de tolerância} = \frac{\text{CBM}}{\text{CIM}}$$

Determinação da interação pelo método Checkerboard

Para a determinação da interação dos medicamentos fluoxetina e paroxetina em combinação com o antimicrobiano padrão ciprofloxacino, foi utilizado o método *Checkerboard* [33].

A partir dos valores obtidos na determinação da CIM, foram preparadas soluções dos medicamentos teste de forma a obter concentrações sub-inibitórias. Dessa maneira, primeiramente foram adicionados 100 µL do meio Mueller Hinton em cada orifício da microplaca estéril com fundo em forma de “U” e 50 µL do mesmo meio nos poços da primeira coluna da placa. Após, 50 µL de fluoxetina/paroxetina foram diluídos da esquerda para a direita de forma decrescente, com concentrações que variaram de 64 a 1,0 µg mL⁻¹. Posteriormente, 50 µL de ciprofloxacino (32 a 0,5 µg mL⁻¹) foram adicionados em poços específicos da placa. Por último, a cada orifício foram adicionados 50 µL do inóculo bacteriano. As placas foram incubadas a 35 ± 2 °C por 24 horas e posteriormente foi realizada a leitura visual. A CIM da combinação foi determinada como a menor concentração dos dois

medicamentos em combinação capaz de inibir o crescimento do microrganismo, sendo essa concentração utilizada para calcular o índice de concentração inibitória fracionada (FICI).

Determinação do índice de concentração inibitória fracionada (FICI)

A interação entre os medicamentos fluoxetina/ciprofloxacino e paroxetina/ciprofloxacino foi analisada calculando-se o FICI, como pode ser observado abaixo, cuja interpretação foi classificada como "sinérgico" ($FICI \leq 0,5$), "sem interação" ($FICI > 0,5$ e $\leq 4,0$) e "antagônico" ($FICI > 4,0$) [34, 35].

$$\text{FICI do fármaco A} = \frac{\text{CIM do fármaco A em combinação}}{\text{CIM do fármaco A sozinho}}$$

$$\text{FICI do fármaco B} = \frac{\text{CIM do fármaco B em combinação}}{\text{CIM do fármaco B sozinho}}$$

$$\Sigma \text{ FICI} = \text{FICI do fármaco A} + \text{FICI do fármaco B}$$

Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados por ANOVA de uma via seguido pelo teste de Tukey usando o software *GraphPad Prism* (*GraphPad*, San Diego, CA). Diferenças com $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$ e $p < 0,001^{***}$ foram consideradas significativas.

Conceitos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), estando registrado sob o número 38850614.4.0000.5346, parecer número 928.497.

O cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) foi registrado sob o número AE78E18 – UFSM.

Resultados

Na Tabela 2 estão reportados os resultados de CIM e CBM obtidos para ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina quando testados isoladamente frente a cepas padrão ATCC. Os dois medicamentos antidepressivos apresentaram atividade antibacteriana frente a todas as cepas

padrão testadas. A melhor atividade foi obtida com fluoxetina frente a *E. coli* 35218 (CIM = 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Verificamos que frente às cepas padrão, os medicamentos antidepressivos não apresentaram atividade antibacteriana tão significativa quanto ciprofloxacino. A exceção foi *E. faecalis* 51299 (resistente à vancomicina), na qual os dois não-antibióticos apresentaram melhor atividade (64 $\mu\text{g mL}^{-1}$) do que o antibiótico (512 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Diante dos resultados de CIM obtidos para as cepas padrão, optamos por não avaliar a associação dos antidepressivos com ciprofloxacino, já que a atividade desse antibiótico isoladamente foi melhor.

Os valores dos resultados obtidos no nível de tolerância (≤ 4) de fluoxetina e paroxetina nos permitem inferir que os medicamentos ensaiados foram bactericidas frente a todas as cepas padrão ATCC.

Os resultados da avaliação da atividade antibacteriana apresentada por ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente aos 70 isolados clínicos MDR testados estão representados na Tabela 3.

Fluoxetina e paroxetina foram mais ativas do que ciprofloxacino, o que podemos constatar nos valores de CIM menores nestes dois não-antibióticos comparados ao antibiótico, visto que os valores de CIM para os antidepressivos variaram entre 32 e 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e do antibiótico entre 64 e 4096 $\mu\text{g mL}^{-1}$, tanto frente GN e GP. Calculando-se o índice de tolerância, fluoxetina e paroxetina foram bactericidas frente a todos os isolados clínicos MDR testados.

Quando fluoxetina/paroxetina e ciprofloxacino foram associados, utilizando o método *Checkerboard*, pudemos notar uma redução significativa das concentrações de CIM dos medicamentos, como pode ser observado na Tabela 4. Frente a grande parte dos isolados clínicos, a combinação dos medicamentos diminuiu para 8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de ciprofloxacino associados com 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de fluoxetina/paroxetina.

Com isso, os valores de FICI obtidos demonstram que frente a todos os isolados clínicos MDR, houve sinergismo quando o antibiótico foi associado com os antidepressivos, já que todos isolados (100%) apresentaram FICI < 0,5. Para fluoxetina, destaca-se principalmente a promissora associação dos medicamentos frente aos isolados *A. baumannii* (13) (FICI = 0,008), *K. pneumoniae* (4) (FICI = 0,008) e *K. pneumoniae* (12) (FICI = 0,009), como podemos observar na Figura 1. Assim, infere-se que, quando associada com ciprofloxacino, fluoxetina apresentou em nosso estudo melhor atividade frente as cepas GN.

Paroxetina, quando associada com ciprofloxacino, apresentou considerável atividade antibacteriana frente a: *A. baumannii* (13) (FICI = 0,008), *E. faecium* (4) (FICI = 0,008), *K. pneumoniae* (6) (FICI = 0,009) e *K. pneumoniae* (12) (FICI = 0,009) (Figura 2).

Discussão

Em nossos resultados, frente aos isolados clínicos MDR provenientes de um hospital universitário, os valores de CIM ficaram nas faixas de 32 a 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, o que se assemelha com os resultados de Munoz-Bellido e colaboradores (2000), que relataram CIM frente a cepas de *Corynebacterium* spp. entre 4 e 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$ [26].

Em um estudo utilizando método *in vitro*, Sousa e colaboradores (2018) obtiveram com fluoxetina atividade antibacteriana frente a cepas de *S. aureus* (CIM de 256 e 102 $\mu\text{g mL}^{-1}$), *E. coli* (CIM=102 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e *P. aeruginosa* (CIM=161 $\mu\text{g mL}^{-1}$), dados semelhantes aos encontrados em nosso estudo (CIM entre 32 e 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$) [25].

Hadera e colaboradores (2018), em seus ensaios com fluoxetina, obtiveram resultados significativos quando testada frente cepas padrão ATCC de *E. coli* e *S. aureus* (zonas de inibição de 34 e 20 mm, respectivamente). Os autores sugerem que o uso de fluoxetina como potencial antibacteriano seja promissor no tratamento de doenças infecciosas causadas por microrganismos resistentes [36].

Alguns autores relatam que a atividade antibacteriana apresentada por essa classe de medicamentos pode se dar através da inibição da bomba de efluxo nas bactérias, já que esse é um dos fatores de resistência mais relevantes nas últimas décadas [25, 26, 37].

Também, de acordo com Neto *et al.* (2019), segundo análise citométrica realizada em seus estudos, fluoxetina seria capaz de causar alterações na integridade das membranas plasmáticas (camadas exopolissacarídeos) e danos ao DNA, o que levaria à morte celular provavelmente causada por apoptose [38].

Além disso, o dano à membrana citoplasmática pode fazer com que a essa perca sua capacidade de ser uma barreira de permeabilidade, e conseqüentemente causar perda de integridade estrutural e vazamento de material intracelular, resultando no significativo aumento da permeabilidade bacteriana, que pode afetar o transporte de íons e moléculas [32].

Além de avaliar o mecanismo de ação pelo qual esses medicamentos atuam na atividade antibacteriana, é necessário compreender a interação entre os fármacos e o organismo. A utilização da relação PK/PD (farmacocinética e farmacodinâmica) permite descrever a intensidade do efeito em resposta à administração de diferentes doses de medicamentos conforme a posologia clínica do paciente, além de ser a melhor forma de

prever desfechos clínicos e microbiológicos. Os índices PK/PD e suas expressões são amplamente utilizados, visto que podem ser aplicados na fase pré-clínica, verificando atividade e toxicidade da droga e, na fase clínica, analisando, por exemplo, a relação dose-resposta [39, 40].

Além da atividade antibacteriana obtida com as bactérias selecionadas em nosso estudo, fluoxetina e paroxetina também apresentaram potencial bactericida frente a todas as cepas padrão e isolados clínicos testados, fato que condiz com os achados de Neto *et al.* (2019), em que fluoxetina foi bactericida frente aos isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) avaliados, apresentando CIM de 64 a 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ [38].

Em nosso estudo, quando os medicamentos foram testados em associação frente a cepa de *A. baumannii* (13), por exemplo, ciprofloxacino isolado apresentou CIM = 2048 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto fluoxetina e paroxetina obtiveram CIM = 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Quando os medicamentos foram associados, a concentração de ciprofloxacino diminuiu para 8 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto ambas as concentrações dos antidepressivos diminuíram para 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$, o que demonstra que os antidepressivos foram capazes de aumentar a atividade antibacteriana de ciprofloxacino em 8 vezes.

Salienta-se que a combinação dos antidepressivos com ciprofloxacino foi efetiva para todos os isolados clínicos MDR testados no estudo, porém frente algumas cepas essa atividade foi extremamente eficaz, como em alguns isolados de *A. baumannii*, *E. faecium* e *K. pneumoniae*. Assim, o sinergismo dos medicamentos deste estudo poderá ser efetivamente utilizado para tratar infecções causadas por bactérias MDR de pacientes críticos, de preferência as causadas por microrganismos GN.

Otto *et al.* (2019) demonstraram que dos não-antibióticos testados em combinação com polimixina B, a maioria dos efeitos sinérgicos foram encontrados com os fármacos antidepressivos. No estudo, os ISRS citalopram e sertralina aumentaram a atividade da polimixina B no teste de difusão em ágar quando testados frente as cepas de *A. baumannii*, *E. coli* e *K. pneumoniae* (CIM dos não-antibióticos foi de 32 a >128 mg/L, enquanto a CIM da associação foi de 0,5 a 2 mg/L). Os autores sugerem que as interações sinérgicas relatadas merecem exploração adicional como estratégias alternativas para infecções de difícil tratamento [41].

A possibilidade de um patógeno desenvolver resistência na combinação de dois ou mais compostos é muito menor do que a encontrada em uma única droga. Da mesma forma, a

atividade antibacteriana de medicamentos combinados é maior do que o uso individual do antibiótico, além de ocorrer aumento do espectro de cobertura [42].

Os resultados obtidos em nosso estudo evidenciam a promissora atividade antibacteriana de fluoxetina e paroxetina frente cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR, bem como a potencialização dessa atividade quando os antidepressivos são associados com o antibacteriano ciprofloxacino. A próxima etapa é a investigação dos mecanismos de ação desses medicamentos na ação antibacteriana, assim como a pesquisa da atividade de nuclease química, ação citotóxica em linhagens celulares e realização de ensaios clínicos e testes *in vivo* a fim de redirecionar esses antidepressivos para o tratamento de infecções bacterianas graves, como estratégia para diminuir a morbidade e mortalidade.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código financeiro 001.

Referências

1. Ashburn TT, Thor KB (2004) Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 3:673-83. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>
2. Gelosa P, Castiglioni L, Camera M, Sironi L (2020) Drug repurposing in cardiovascular diseases: opportunity or hopeless dream? *Biochem Pharmacol*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113894> [Ahead of print]
3. Rastelli G, Pellati F, Pinzi L, Gamberini MC (2020) Repositioning Natural Products in Drug Discovery. *Molecules* 25:1154. <https://doi.org/10.3390/molecules25051154>
4. Vogt I, Mestres J (2010) Drug-Target Networks. *Mol Inf* 29:10-14. <https://doi.org/10.1002/minf.200900069>

5. Spellberg B, Srinivasan A, Chambers HF (2016) New Societal Approaches to Empowering Antibiotic Stewardship. *JAMA* 315:1229-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1346>
6. Morehead MS, Scarbrough C (2018) Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Prim. Care Clin Office Pract* 45:467–484. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.006>
7. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Wells A, Doig A, Guilliams T, Latimer J, McNamee C, Norris A, Sanseau P, Cavalla D, Pirmohamed M (2019) Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 18:41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
8. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y (2018) Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. *Int J Biol Sci* 14:1232-1244. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24612>
9. Ihara M, Saito S (2020) Drug Repositioning for Alzheimer’s Disease: Finding Hidden Clues in Old Drugs. *J Alzheimers Dis* 74(4):1013-1028. <https://doi.org/10.3233/JAD-200049>
10. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9:203-214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
11. Yeu Y, Yoon Y, Park S (2015) Protein Localization Vector Propagation: a method for improving accuracy of drug repositioning. *Mol Biosyst* 11:2096-102. <https://doi.org/10.1039/c5mb00306g>
12. Ahmed K, Shaw HV, Koval A, Katavaev VL (2016) A Second WNT for Old Drugs: Drug Repositioning against WNT-Dependent Cancers. *Cancers* 8:66. <https://doi.org/10.3390/cancers8070066>

13. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control
14. World Health Organization (2015) Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization
15. Zheng W, Sun W, Simeonov A (2018) Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious diseases. *Br J Pharmacol* 175:181-191. <https://doi.org/10.1111/bph.13895>
16. Rodrigues TS, dos Santos AMR, Lima PC, Moura MEB, Goiano PDOL, Fontinele DRS (2018) Resistência Bacteriana á Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. *Rev Pre Infec e Saúde* 4:7350. <https://doi.org/10.26694/repis.v4i0.7350>
17. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M (2014) The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2:145. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
18. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heure OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, ManGowan A, Martins M, Rodríguez-Baño J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Taconelli E, Wellington E, Vila J (2015) The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect* 6:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
19. Centers for Disease Control and Prevention (2017) Antibiotic use in the United States: progress and opportunities. Atlanta, GA: US
20. World Health Organization (2017) Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization

21. Wellington EMH, Boxall ABA, Cross P (2013) The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 13:155-65. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70317-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70317-1)
22. Brown D (2015) Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nat Rev Drug Discov* 14:821-32. <https://doi.org/10.1038/nrd4675>
23. Yang Y, Zhang Z, Li S, Ye X, Li K, He K (2014) Synergy effects of herb extracts: Pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. *Fitoterapia* 92:133–147. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1072566>
24. Kaur I (2016) Novel Strategies to Combat Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis Ther* 4:4. <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000292>
25. De Sousa AK, Rocha JE, de Souza TG, de Freitas TS, Ribeiro-Filho J, Coutinho HDM (2018) New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. *Microb Pathog* 123:368–371. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.040>
26. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodríguez JA (2000) Antimicrobial activity of psychotropic drugs Selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 14:177-180. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00154-5](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00154-5)
27. Serafin MB, Hörner R (2018) Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases. *Braz J Inf Dis* 22:252-256. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.05.007>
28. Foletto VS, Serafin MB, da Rosa TF, Bottega A, Coelho SS, Machado CS, Hörner R (2019) Fluoxetine and Paroxetine: Repositioning as a Therapeutic Alternative in the Treatment of Various Diseases. *Am J Ther.* <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001011> [Ahead Of Print]
29. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR (2019) Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol* 10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>

30. Clinical and Laboratory Standards Institute (2012) M07-A9 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 9th edn. Wayne, PA, USA: CLSI document. ISBN: 1-56238-785-5
31. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1999) Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents: approved guideline M26-A. National Committee for Clinical and Laboratory Standards, Wayne 19, 8
32. Das B, Dash SK, Mandal D, Ghosh T, Chattopadhyay S, Tripathy S, Das S, Dey SK, Das D, Roy S (2017) Green synthesized silver nanoparticles destroy multidrug resistant bacteria via reactive oxygen species mediated membrane damage. Arab J Chem 10:862-876. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.08.008>
33. Lorian V (1989) Antibiotics in Laboratory Medicine. J Basic Microbiol 26. <https://doi.org/10.1002/jobm.3620260803>
34. Odds FC (2003) Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. J Antimicrob Chemoth 52:1. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg301>
35. Konaté K, Movoungou JF, Lepengué AN, Aworet-Samseny RR, Hilou A, Souza A, Dicko MH, M'batchi B (2012) Antibacterial activity against β -lactamase producing Methicillin and Ampicillin-resistants *Staphylococcus aureus*: fractional Inhibitory Concentration Index (FICI) determination. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 11:18. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-18>
36. Hadera M, Mehari S, Basha NS, Amha ND, Berhane Y (2018) Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics. K. J Pharm Biosc 6:01-07. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/6/i1/173522>
37. Amaral L, Martins A, Molnar J, Kristiansen JE, Martins M, Viveiros M, Rodrigues L, Spengler G, Couto I, Ramos J, Dastidar S, Fanning S, McCusker M, Pages J (2010) Phenothiazines, bacterial efflux pumps and targeting the macrophage for enhanced killing of intracellular XDRTB. In Vivo 24:40-424. <https://doi.org/0258-851X/2010>

38. Neto JBA, Josino MAA, da Silva CR, Campos RS, do Nascimento FBSA, Sampaio LS, Sá LGAV, Carneiro IS, Barroso FDD, da Silva LJ, de Mesquita JRL, Cavalcanti BC, de Moraes MO, Júnior HVN (2019) A mechanistic approach to the in-vitro resistance modulating effects of fluoxetine against meticillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Pathog* 127:335–340. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.056>
39. Meibohm B, Derendorf H (2002) Pharmacokinetic/pharmacodynamic Studies in Drug Product Development. *J Pharm Sci* 91:18-31. <https://doi.org/10.1002/jps.1167>
40. Mouton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, MacGowan AP, Rodloff A, Soussy CJ, Steinbakk M, Kahlmeter G (2011) The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect* 18:E37-45. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x>
41. Otto RG, van Gorp E, Kloezen W, Meletiadis J, van den Berg S, Mouton JW (2019) An alternative strategy for combination therapy: Interactions between polymyxin B and non-antibiotics. *Int J Antimicrob Agents*. 53:34-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.003>
42. Vazquez-Grande G, Kumar A (2015) Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 36:154-66. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398742>

Tabela 1 Perfil de resistência aos antibacterianos das cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR utilizados no estudo

(continua)

Cepas bacterianas	Perfil de resistência
Cepas padrão ATCC	
<i>B. cereus</i> 14579	-
<i>E. faecalis</i> 29212	-
<i>E. faecalis</i> 51299	Van
<i>E. coli</i> 35218	-
<i>M. luteus</i> 7463	-
<i>S. aureus</i> 29213	-
Isolados clínicos MDR	
<i>A. baumannii</i> (1)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (2)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (3)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (4)	Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Fox, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (5)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (6)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Fox, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (7)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (8)	Amp, Amk, Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (9)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (10)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (11)	Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Fox, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (12)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (13)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (14)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (15)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Men, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (16)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (17)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (18)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp
<i>A. baumannii</i> (19)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Men, Sam, Tzp
<i>A. baumannii</i> (20)	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tzp

Tabela 1 Perfil de resistência aos antibacterianos das cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR utilizados no estudo

(continuação)

Cepas bacterianas	Perfil de resistência
Isolados clínicos MDR	
<i>E. cloacae</i> (1)	Caz, Cip, Fep, Fox, Gen, Imp, Mem, Tgc
<i>E. cloacae</i> (2)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>E. coli</i> (1)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>E. faecalis</i> (1)	Cli, Ery, Gen, Lvx, Str, Sxt, Tec, Van
<i>E. faecalis</i> (2)	Ery, Gen, Lvx, Str, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (1)	Amp, Cli, Ery, Lvx, Tec, Tzp, Van
<i>E. faecium</i> (2)	Amp, Cli, Ery, Lvx, Tec, Tzp, Van
<i>E. faecium</i> (3)	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (4)	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (5)	Amp, Ery, Gen, Lvx, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (6)	Amp, Ery, Lvx, Str, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (7)	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (8)	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (9)	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>E. faecium</i> (10)	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>K. pneumoniae</i> (1)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (2)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (3)	Amp, Amk, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp, BLSE +
<i>K. pneumoniae</i> (4)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (5)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (6)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (7)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (8)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (9)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (10)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Imp, Mem, Sam, Tzp, BLSE +
<i>K. pneumoniae</i> (11)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Gen, Sam, Tzp, BLSE +
<i>K. pneumoniae</i> (12)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp

Tabela 1 Perfil de resistência aos antibacterianos das cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR utilizados no estudo

(conclusão)

Cepas bacterianas	Perfil de resistência
Isolados clínicos MDR	
<i>K. pneumoniae</i> (13)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (14)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp
<i>K. pneumoniae</i> (15)	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Fep, Sam
<i>S. aureus</i> (1)	Bem, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (2)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (3)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (4)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (5)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (6)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (7)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (8)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (9)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (10)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (11)	Bem, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (12)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (13)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (14)	Bem, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (15)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (16)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (17)	Bem, Ery, Lvx, Oxa, Bem, Oxa, Lvx, Ery
<i>S. aureus</i> (18)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (19)	Bem, Ery, Lvx, Oxa
<i>S. aureus</i> (20)	Bem, Cli, Ery, Lvx, Oxa

ATCC American Type Culture Collection, MDR Multidroga resistente

* Amk amicacina, Amp ampicilina, Bem benzilpenicilina, BLSE Beta-Lactamase de Espectro Estendido, Caz ceftazidima, Cip ciprofloxacino, Cli clindamicina, Cro ceftriaxona, Cst colistina, Cxm cefuroxima, Ery eritromicina, Etp ertapenem, Fep cefepima, Fox cefoxitina, Gen gentamicina, Imp imipenem, Lvx levofloxacino, Mem meropenem, Oxa oxacilina, Sam ampicilina + sulbactam, Str estreptomicina, Sxt trimetoprima + sulfametoxazol, Tec teicoplanina, Tgc tigeciclina, Tzp piperacilina + tazobactam, Van vancomicina, (-) não determinado

Tabela 2 Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e nível de tolerância (CBM/CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente cepas padrão ATCC

Cepas padrão ATCC	CIP		FX		Nível de tolerância FX	Interpretação	PX		Nível de tolerância PX	Interpretação
	CIM	CBM	CIM	CBM			CIM	CBM		
<i>B. cereus</i> 14579	2	128	128	128	1	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>E. faecalis</i> 29212	1	512	64	128	2	Bactericida	64	256	4	Bactericida
<i>E. faecalis</i> 51299	512	512	64	128	2	Bactericida	64	256	4	Bactericida
<i>E. coli</i> 35218	1	512	32	128	4	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>M. luteus</i> 7463	64	512	64	64	1	Bactericida	256	512	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> 29213	4	512	64	128	2	Bactericida	64	128	2	Bactericida

ATCC American Type Culture Collection, CIP ciprofloxacino, FX fluoxetina, PX paroxetina

* Interpretação do nível de tolerância: proporção CBM/CIM considerada como bacteriostática, caso seja ≥ 16 , e bactericida se ≤ 4 . Os valores de CIM e CBM estão expressos em $\mu\text{g/mL}$

Tabela 3 Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e nível de tolerância (CBM/CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente isolados clínicos MDR

(continua)

Isolados clínicos MDR	CIP		FX		Nível de tolerância FX	Interpretação	PX		Nível de tolerância PX	Interpretação
	CIM	CBM	CIM	CBM			CIM	CBM		
<i>A. baumannii</i> (1)	128	512	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (2)	1024	2048	32	64	2	Bactericida	32	256	4	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (3)	1024	2048	64	512	4	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (4)	512	512	32	128	4	Bactericida	32	64	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (5)	128	512	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (6)	512	1024	32	128	4	Bactericida	32	256	4	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (7)	256	256	32	32	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (8)	256	512	32	32	1	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (9)	512	1024	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (10)	512	2048	32	128	4	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (11)	512	512	32	64	2	Bactericida	32	128	4	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (12)	2048	2048	128	512	4	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (13)	2048	4096	256	512	2	Bactericida	256	256	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (14)	1024	2048	64	512	4	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (15)	1024	2048	32	32	1	Bactericida	32	32	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (16)	1024	2048	256	256	1	Bactericida	256	256	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (17)	1024	2048	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (18)	2048	2048	128	256	2	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (19)	2048	4096	128	512	4	Bactericida	128	512	4	Bactericida
<i>A. baumannii</i> (20)	512	1024	32	64	2	Bactericida	32	128	4	Bactericida
<i>E. cloacae</i> (1)	512	1024	256	512	2	Bactericida	256	512	2	Bactericida
<i>E. cloacae</i> (2)	512	512	256	512	2	Bactericida	256	512	2	Bactericida
<i>E. coli</i> (1)	1024	1024	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>E. faecalis</i> (1)	1024	4096	64	128	2	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>E. faecalis</i> (2)	64	512	32	64	2	Bactericida	64	128	2	Bactericida

Tabela 3 Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e nível de tolerância (CBM/CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente isolados clínicos MDR

(continuação)

Isolados clínicos MDR	CIP		FX		Nível de tolerância FX	Interpretação	PX		Nível de tolerância PX	Interpretação
	CIM	CBM	CIM	CBM			CIM	CBM		
<i>E. faecium</i> (1)	1024	2048	32	64	2	Bactericida	64	256	4	Bactericida
<i>E. faecium</i> (2)	2048	2048	64	128	2	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>E. faecium</i> (3)	2048	4096	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>E. faecium</i> (4)	4096	4096	64	128	2	Bactericida	128	128	1	Bactericida
<i>E. faecium</i> (5)	4096	4096	64	256	4	Bactericida	64	256	4	Bactericida
<i>E. faecium</i> (6)	4096	2048	32	32	1	Bactericida	32	64	2	Bactericida
<i>E. faecium</i> (7)	512	1024	256	256	1	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>E. faecium</i> (8)	1024	4096	64	64	1	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>E. faecium</i> (9)	2048	4096	32	32	1	Bactericida	32	32	1	Bactericida
<i>E. faecium</i> (10)	2048	4096	32	64	2	Bactericida	32	32	1	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (1)	128	512	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (2)	256	512	128	128	1	Bactericida	64	256	4	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (3)	1024	4096	256	512	2	Bactericida	256	256	1	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (4)	2048	4096	256	256	1	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (5)	2048	2048	256	256	1	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (6)	4096	4096	128	128	1	Bactericida	128	128	1	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (7)	4096	4096	128	256	2	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (8)	2048	2048	128	128	1	Bactericida	256	512	2	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (9)	2048	4096	64	64	1	Bactericida	128	128	1	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (10)	2048	4096	64	128	2	Bactericida	128	128	1	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (11)	4096	4096	64	128	2	Bactericida	128	512	4	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (12)	4096	4096	128	128	1	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (13)	2048	4096	64	64	1	Bactericida	128	512	4	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (14)	2048	2048	128	128	1	Bactericida	128	512	4	Bactericida
<i>K. pneumoniae</i> (15)	4096	4096	64	64	1	Bactericida	64	128	2	Bactericida

Tabela 3 Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e nível de tolerância (CBM/CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina frente isolados clínicos MDR

(conclusão)

Isolados clínicos MDR	CIP		FX		Nível de tolerância FX	Interpretação	PX		Nível de tolerância PX	Interpretação
	CIM	CBM	CIM	CBM			CIM	CBM		
<i>S. aureus</i> (1)	512	512	256	512	2	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (2)	512	4096	32	32	1	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (3)	1024	4096	512	512	1	Bactericida	512	512	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (4)	4096	4096	32	32	1	Bactericida	32	32	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (5)	512	1024	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (6)	512	4096	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (7)	4096	4096	32	64	2	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (8)	2048	4096	32	32	1	Bactericida	32	64	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (9)	2048	4096	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (10)	4096	4096	32	64	2	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (11)	4096	4096	64	128	2	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (12)	2048	4096	256	512	2	Bactericida	256	512	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (13)	4096	4096	128	128	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (14)	2048	2048	128	256	2	Bactericida	128	256	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (15)	1024	4096	32	32	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (16)	512	4096	64	64	1	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (17)	256	256	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (18)	512	4096	64	128	2	Bactericida	64	128	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (19)	512	1024	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (20)	512	2048	64	64	1	Bactericida	64	64	1	Bactericida

MDR multidroga resistente, CIP ciprofloxacino, FX fluoxetina, PX paroxetina

* Interpretação do nível de tolerância: proporção CBM/CIM considerada como bacteriostática, caso seja ≥ 16 , e bactericida se ≤ 4 . Os valores de CIM e CBM estão expressos em $\mu\text{g/mL}$

Tabela 4 Concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina, e resultados da interação entre ciprofloxacino/fluoxetina e ciprofloxacino/paroxetina frente isolados clínicos MDR

(continua)

Isolados clínicos MDR	CIM CIP	CIM FX	Combinação CIP + FX	FICI	Interação	CIM PX	Combinação CIP + PX	FICI	Interação
<i>A. baumannii</i> (1)	128	64	8/2	0,09	Sinérgico	64	8/1	0,08	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (2)	1024	32	8/2	0,07	Sinérgico	32	8/1	0,04	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (3)	1024	64	8/1	0,02	Sinérgico	128	4/1	0,03	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (4)	512	32	8/1	0,05	Sinérgico	32	8/1	0,05	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (5)	128	64	8/1	0,08	Sinérgico	64	8/1	0,08	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (6)	512	32	8/1	0,05	Sinérgico	32	8/1	0,05	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (7)	256	32	8/1	0,06	Sinérgico	64	8/1	0,05	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (8)	256	32	8/1	0,06	Sinérgico	64	8/1	0,05	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (9)	512	64	8/1	0,03	Sinérgico	64	8/1	0,03	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (10)	512	32	8/1	0,05	Sinérgico	64	8/1	0,03	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (11)	512	32	8/1	0,05	Sinérgico	32	8/1	0,05	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (12)	2048	128	8/1	0,01	Sinérgico	128	16/1	0,01	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (13)	2048	256	8/1	0,008	Sinérgico	256	8/1	0,008	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (14)	1024	64	8/1	0,02	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (15)	1024	32	8/1	0,04	Sinérgico	32	8/1	0,04	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (16)	1024	256	8/1	0,01	Sinérgico	256	8/1	0,01	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (17)	1024	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (18)	2048	128	8/1	0,01	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (19)	2048	128	8/1	0,01	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>A. baumannii</i> (20)	512	32	8/1	0,04	Sinérgico	32	8/1	0,04	Sinérgico
<i>E. cloacae</i> (1)	512	256	8/1	0,02	Sinérgico	256	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. cloacae</i> (2)	512	256	8/1	0,02	Sinérgico	256	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. coli</i> (1)	1024	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecalis</i> (1)	1024	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecalis</i> (2)	64	32	8/1	0,1	Sinérgico	64	8/1	0,14	Sinérgico

Tabela 4 Concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina, e resultados da interação entre ciprofloxacino/fluoxetina e ciprofloxacino/paroxetina frente isolados clínicos MDR

(continuação)

Isolados clínicos MDR	CIM CIP	CIM FX	Combinação CIP + FX	FICI	Interação	CIM PX	Combinação CIP + PX	FICI	Interação
<i>E. faecium</i> (1)	1024	32	4/2	0,07	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (2)	2048	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	4/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (3)	2048	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (4)	4096	64	8/1	0,02	Sinérgico	128	4/1	0,008	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (5)	4096	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (6)	4096	32	8/1	0,03	Sinérgico	32	8/1	0,03	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (7)	512	256	8/1	0,02	Sinérgico	128	8/1	0,02	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (8)	1024	64	8/1	0,02	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (9)	2048	32	4/1	0,03	Sinérgico	32	8/1	0,03	Sinérgico
<i>E. faecium</i> (10)	2048	32	8/1	0,03	Sinérgico	32	16/1	0,04	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (1)	128	64	16/1	0,14	Sinérgico	64	8/1	0,08	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (2)	256	128	8/1	0,04	Sinérgico	64	8/4	0,09	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (3)	1024	256	8/2	0,01	Sinérgico	256	8/1	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (4)	2048	256	8/1	0,008	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (5)	2048	256	16/1	0,01	Sinérgico	128	16/1	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (6)	4096	128	8/2	0,01	Sinérgico	128	8/1	0,009	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (7)	4096	128	8/4	0,03	Sinérgico	128	8/2	0,02	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (8)	2048	128	8/4	0,03	Sinérgico	256	8/2	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (9)	2048	64	8/1	0,02	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (10)	2048	64	8/4	0,07	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (11)	4096	64	8/2	0,03	Sinérgico	128	8/2	0,02	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (12)	4096	128	8/1	0,009	Sinérgico	128	8/1	0,009	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (13)	2048	64	8/1	0,02	Sinérgico	128	8/1	0,01	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (14)	2048	128	8/1	0,01	Sinérgico	128	8/2	0,02	Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i> (15)	4096	64	8/2	0,03	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico

Tabela 4 Concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina, e resultados da interação entre ciprofloxacino/fluoxetina e ciprofloxacino/paroxetina frente isolados clínicos MDR

(conclusão)

Isolados clínicos MDR	CIM CIP	CIM FX	Combinação CIP + FX	FICI	Interação	CIM PX	Combinação CIP + PX	FICI	Interação
<i>S. aureus</i> (1)	512	256	16/1	0,03	Sinérgico	128	16/1	0,04	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (2)	512	32	8/1	0,05	Sinérgico	64	8/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (3)	1024	512	16/1	0,02	Sinérgico	512	16/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (4)	4096	32	16/1	0,03	Sinérgico	32	16/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (5)	512	64	8/1	0,03	Sinérgico	64	8/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (6)	512	64	16/1	0,05	Sinérgico	64	16/1	0,05	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (7)	4096	32	8/2	0,07	Sinérgico	64	16/2	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (8)	2048	32	16/1	0,04	Sinérgico	32	16/1	0,04	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (9)	2048	64	16/1	0,02	Sinérgico	64	16/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (10)	4096	32	16/1	0,03	Sinérgico	64	16/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (11)	4096	64	8/1	0,02	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (12)	2048	256	16/1	0,01	Sinérgico	256	16/1	0,01	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (13)	4096	128	16/1	0,01	Sinérgico	64	16/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (14)	2048	128	16/1	0,01	Sinérgico	128	16/1	0,01	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (15)	1024	32	16/1	0,05	Sinérgico	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (16)	512	64	16/1	0,05	Sinérgico	64	16/1	0,05	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (17)	256	64	4/1	0,03	Sinérgico	64	4/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (18)	512	64	16/1	0,05	Sinérgico	64	16/1	0,05	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (19)	512	64	16/1	0,04	Sinérgico	64	16/1	0,04	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (20)	512	64	16/1	0,04	Sinérgico	64	16/1	0,04	Sinérgico

MDR multidroga resistente, CIP ciprofloxacino, FX fluoxetina; FICI índice de concentração inibitória fracionada, PX paroxetina

* A interação pode ser interpretada como sinérgico (FICI \leq 0,5), sem interação (FICI $>$ 0,5 e \leq 4,0) e antagônico (FICI $>$ 4,0). Os valores de CIM e CBM estão expressos em $\mu\text{g/mL}$

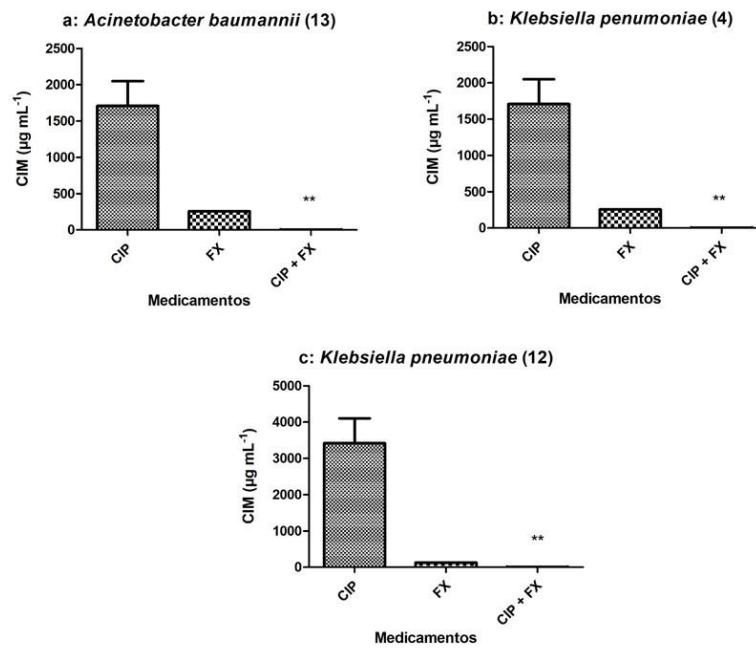


Fig. 1 Representação da atividade antibacteriana de ciprofloxacino e fluoxetina de forma isolada e em associação frente aos isolados clínicos MDR a: *Acinetobacter baumannii* (13), b: *Klebsiella pneumoniae* (4) e c: *Klebsiella pneumoniae* (12). CIM, concentração Inibitória Mínima; CIP, ciprofloxacino; FX, fluoxetina; CIP + FX, combinação de ciprofloxacino e fluoxetina

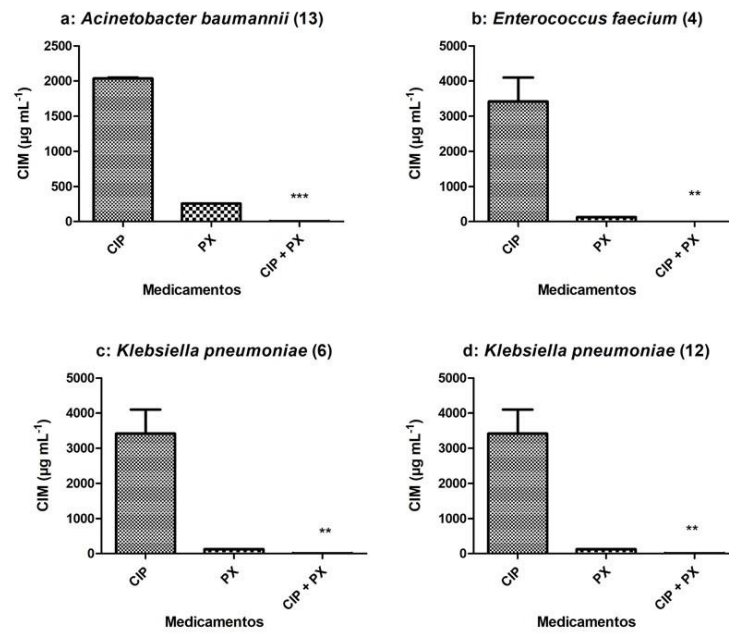


Fig. 2 Representação da atividade antibacteriana de ciprofloxacino e paroxetina de forma isolada e em associação frente aos isolados clínicos MDR a: *Acinetobacter baumannii* (13), b: *Enterococcus faecium* (4), c: *Klebsiella pneumoniae* (6) e d: *Klebsiella pneumoniae* (12). CIM, concentração Inibitória Mínima; CIP, ciprofloxacino; PX, paroxetina; CIP + PX, combinação de ciprofloxacino e paroxetina

4 DISCUSSÃO

No artigo “*Fluoxetine and Paroxetine: Repositioning as a Therapeutic Alternative in the Treatment of Various Diseases*” apresentamos diversos relatos sobre as possíveis atividades apresentadas pelos medicamentos antidepressivos fluoxetina e paroxetina, entre elas ação antifúngica, antiparasitária, antiapoptótica, anti-inflamatória, antioxidante, entre outras.

A ampla atividade biológica desses fármacos, evidenciada nessa revisão de literatura, nos instigou a investigar sua atividade antibacteriana frente a microrganismos MDR de isolamento hospitalar.

No manuscrito intitulado “Reposicionamento de fármacos antidepressivos e efeito sinérgico com ciprofloxacino frente bactérias multidroga resistentes”, relatamos que fluoxetina e paroxetina apresentaram significativa atividade antibacteriana frente as cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR testados, corroborando com os dados descritos na literatura. Ambos antidepressivos também demonstraram ser bactericidas frente a todas as cepas avaliadas.

Quando os antidepressivos foram testados em combinação com ciprofloxacino, houve redução significativa da concentração inibitória mínima e o resultado foi o sinergismo frente aos isolados GN e GP. Esse fato ratifica o que foi demonstrado em outros estudos (HADERA et al., 2018; MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCÌA-RODRÌGUES, 2000; NETO et al., 2019; SOUSA et al., 2018), os quais afirmam que a associação de não-antibióticos com antibacterianos pode aumentar a atividade antibacteriana, além de possivelmente ser a solução para o tratamento de infecções bacterianas graves (BROWN, 2015).

Os resultados de nossos estudos demonstram que o redirecionamento de fármacos é uma alternativa promissora no tratamento de infecções bacterianas provocadas por microrganismos MDR, principalmente quando há a associação de não-antibióticos com antibacterianos.

5 CONCLUSÕES

Nesse trabalho evidenciamos que o redirecionamento de medicamentos é uma alternativa promissora no tratamento de doenças infecciosas. Sendo que no presente estudo:

- a) Apresentamos 39 estudos abrangendo novas alternativas para o reposicionamento dos medicamentos antidepressivos fluoxetina e paroxetina; fluoxetina abrangeu 19 atividades além de sua conhecida ação antidepressiva, enquanto que para paroxetina foram apresentadas 10 novas indicações. Além disso, foram descritas em quais cepas os medicamentos foram testados, bem como o tipo de estudo realizado (*in vitro* ou *in vivo*).
- b) Fluoxetina e paroxetina apresentaram, isoladamente, promissora atividade antibacteriana frente as 6 cepas padrão ATCC testadas, além de demonstrar melhor atividade do que ciprofloxacino frente aos 70 isolados clínicos MDR.
- c) Ambos antidepressivos apresentaram atividade bactericida frente a todas as cepas GN e GP testadas.
- d) Quando associados com o antibacteriano ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina apresentaram sinergismo frente a todos isolados clínicos MDR testados, salientando-se que esses eram resistentes a ciprofloxacino. A combinação dos antidepressivos com ciprofloxacino apresentou atividade relativamente melhor em cepas GN, sendo elas *Acinetobacter baumannii* e 2 cepas de *Klebsiella pneumoniae* e o GP *Enterococcus faecium*.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM, O. M. E.; BAIUOMY, A R.; ARBID, M. S. Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. **Pharmacological Research**, v. 49, n. 2, p. 119–131, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643692>>. Acesso em: 26 mar. 2020.
- AKILANDESWARI, K.; ROCKMANI, K.; RANJITH MATHAN, V. Efficacy of Antibacterial Activity of Antibiotics Ciprofloxacin and Gentamycin Improved with Anti Depressant Drug, Escitalopram. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 2, p. 71–74, 2013. Disponível em: <<http://globalresearchonline.net/journalcontents/v21-2/14.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2020.
- AMARAL, L. et al. Phenothiazines, bacterial efflux pumps and targeting the macrophage for enhanced killing of intracellular XDRTB. **In Vivo**, v. 24, n. 4, p. 409–424, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20668307>>. Acesso em: 24 mar. 2020.
- ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 8, p. 673–683, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286734>>. Acesso em: 21 mar. 2020.
- ASTOLFI, A. et al. Pharmacophore-Based Repositioning of Approved Drugs as Novel *Staphylococcus aureus* NorA Efflux Pump Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 1598–1604, 2017. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.6b01439>>. Acesso em: 25 mar. 2020.
- BARBOSA, T. M.; LEVY, S. B. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. **Drug Resistance Updates**, v. 3, n. 5, p. 303–311, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498398>>. Acesso em: 21 mar. 2020.
- BROWN, D. Antibiotic Resistance Breakers: Can Repurposed Drugs Fill the Antibiotic Discovery Void? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 12, p. 821–232, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493767/>>. Acesso em: 27 mar. 2020.
- BUSH, K. et al. Tackling antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 12, p. 894–896, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048738>>. Acesso em: 22 mar. 2020.
- CHAN, E. W. L. et al. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 10, n. 2010, p. 70–74, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28673701>>. Acesso em: 25 mar. 2020.
- CHOU, C. T.; HE, S.; JAN, C. R. Paroxetine-induced apoptosis in human osteosarcoma cells: activation of p38 MAP kinase and caspase-3 pathways without involvement of [Ca²⁺]_i elevation. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 218, n. 3, p. 265–73, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174998>>. Acesso em: 24 mar. 2020.

COUTAUX, A. F.; MOONEY, J. J.; WIRTH, D. F. Neuronal monoamine reuptake inhibitors enhance *in vitro* susceptibility to chloroquine in resistant *Plasmodium falciparum*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 38, n. 6, p. 1419-1421, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC188223/>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

GRECSÓ, N. et al. Mechanistic considerations of enantio-recognition on novel Cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases from the aspect of the separation of trans-paroxetine enantiomers as model compounds. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 124, p. 164–173, 2016. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/26955754>>. Acesso em: 26 mar. 2020. 19 mar. 2020.

HADERA, M. et al. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics. **UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2018. Disponível em: <http://ukjpb.com/article_details.php?id=355>. Acesso em: 26 mar. 2020.

JIN, G.; WONG, S. T. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 5, p. 637-644. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239728>>. Acesso em: 23 mar. 2020.

KALAIVANI, P. et al. DNA, protein binding, cytotoxicity, cellular uptake and antibacterial activities of new palladium(II) complexes of thiosemicarbazone ligands: effects of substitution on biological activity. **Metallomics**, v. 4, n. 1, p.101-113, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051854>>. Acesso em: 30 mar. 2020.

KARAM, G et al. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 136, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329228>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

KAUR, I. Novel Strategies to Combat Antimicrobial Resistance. **Journal of Infectious Diseases and Therapy**, v. 4, n. 4, 2016. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/novel-strategies-to-combat-antimicrobial-resistance-2332-0877-1000292.php?aid=78502>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

LIEB, J. The immunostimulating and antimicrobial properties of lithium and antidepressants. **Journal of Infection**, v. 49, n. 2, p. 88-93, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236914>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087090251500067X>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

MACEDO, D. et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. **Journal of Affective Disorders**, v. 208, p. 22-32, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27744123>>. Acesso em: 23 mar. 2020.

MANDAL, A. et al. An investigation on *in vitro* and *in vivo* antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochlorid. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 635-642, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822010000300014>. Acesso em: 27 mar. 2020.

MATSUNAGA, N.; HAYAKAWA, K. Estimating the impact of antimicrobial resistance. **The Lancet**, v. 6, 2018. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30325-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30325-5/fulltext)>. Acesso em: 20 mar. 2020.

MEHNDIRATTA, M. M. et al. Drug repositioning. **International Journal of Epilepsy**, v. 3, n. 2, p. 91-94, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213632016300525>>. Acesso em: 21 mar. 2020.

MOURA, W. C. S. et al. Perfil antibacteriano de novos derivados n-acilidrazônicos substituídos. **Biofarm**, v. 13, n. 4, p. 59-66, 2017. Disponível em: <<http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/3279/2373>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

MUNOZ-BELLIDO, J. L.; MUNOZ-CRIADO, S.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. A. *In vitro* activity of psychiatric drugs against *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 37, n. 5, p. 1005-9, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737151>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

MUNOZ-BELLIDO, J. L.; MUNOZ-CRIADO, S.; GARCÍA-RODRÍGUES, J. A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 14, n. 3, p. 177-180, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10773485>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

MUTHUKUMAR, V.; JANAKIRAMAN, K. Evaluation of Antibacterial Activity of Amitriptyline Hydrochloride. **International Journal of ChemTech Research**, v. 6, n. 11, p. 4878-4883, 2014. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/bdbe/f09ca0c19c7441237139030068e21ece7422.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

NETO, B. A. J. et al. A mechanistic approach to the in-vitro resistance modulating effects of fluoxetine against meticillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Microbial Pathogenesis**, v. 127, p. 335-340, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30529514>>. Acesso em: 24 mar. 2020.

NICOLETTI, A. G. et al. Characterization of BKC-1 Class A Carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 9, p. 5159-5164, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055384>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

PALIT, P.; MANDAL, S. C.; MANDAL, N.B. Reuse of old, Existing, Marketed Non-antibiotic Drugs as Antimicrobial Agents: a New Emerging Therapeutic Approach. Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. **Formatex**, 2013. Disponível em: <

https://pdfs.semanticscholar.org/a984/6e9eb457b0b97bf55b48bc49d448fc05bba5.pdf?_ga=2.265627212.2126689344.1571741261-1234810260.1533904829>. Acesso em: 22 mar. 2020.

RAMPELOTTO, R. F. et al. Synergistic antibacterial effect of statins with the complex {[1-(4-bromophenyl)-3-phenyltriazene N3-oxide-κ2 N1, O4] (dimethylbenzylamine-κ2 C1, N4)palladium(II)}. **Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 2, p. e17369, 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjps/v54n2/2175-9790-bjps-54-02-e17369.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2020.

RANG, H. P. et al. Farmacologia. **Elsevier Editora Ltda.** 7. ed. Rio de Janeiro, 2011. Seção 4, p. 564–583.

RODRIGUES, T. S. et al. Resistência Bacteriana à Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. **Revista Prevenção em Infecção e Saúde**, v. 4, p. 7360, 2018. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/7350>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

SERAFIN, M. B.; HÖRNER, R. Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 252-256, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29963991>>. Acesso em: 21 mar. 2020.

SILVA, R. A. C., et al. *In vitro* anti *Candida* activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates. **Microbial Pathogenesis**, v. 107, p. 341–348, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411060>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

SOUSA, A. K. et al. New roles of fluoxetine in pharmacology: antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. **Microbial Pathogenesis**, v. 123, p. 368–371, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30056107>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

VASWANI, W.; LINDA, F. K.; RAMESH, S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 85–102, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12551730>>. Acesso em: 24 mar. 2020.

VAZQUEZ-GRANDE, G.; KUMAR, A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 154-66, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643278> >. Acesso em: 27 mar. 2020.

WIGGINGS, H. L. et al. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 93, n. 3, p. 332-342, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557293>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva, 2014. Disponível em:

<<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>>. Acesso em: 24 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

YANG, Y. et al. Synergy effects of herb extracts: Pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. **Fitoterapia**, v. 92, p. 133-147, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177191>>. Acesso em: 24 mar. 2020.

ZHENG, W.; SUN, W.; SIMEONOV, A. Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious diseases. **British Journal of Pharmacology**, v. 175, p. 181-191, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685814>>. Acesso em: 21 mar. 2020.

ANEXO A – NORMAS PARA AUTORES DO PERIÓDICO “*EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY & INFECTIOUS DISEASES*”

Sobre o Jornal

“*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*” é um periódico interdisciplinar dedicado à publicação de comunicações sobre doenças infecciosas de origem bacteriana, viral e parasitária. A revista aborda os seguintes tópicos: epidemiologia geral e diagnóstico de agentes infecciosos, pesquisa de doenças infecciosas clínicas, genética e fenótipos da suscetibilidade do hospedeiro a doenças infecciosas ou colonização e uso de modelos animais para estudar infecções bacterianas e imagens de tais infecções. Examina patogênese, diagnóstico, epidemiologia, terapia e prevenção de doenças infecciosas.

Instruções para os autores

Trabalhos de pesquisa originais

Os artigos originais devem conter as seguintes seções na ordem mostrada: resumo, palavras-chave, introdução, materiais e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências, tabelas e / ou figuras.

Guia de layout do artigo

Resumo: deve conter entre 150 a 250 palavras e deve ser abordar as seguintes seções: objetivo, métodos, resultados e conclusão.

Palavras-chave: forneça de 4 a 6 palavras-chave que podem ser usadas para fins de indexação.

Texto: o manuscrito deve ser enviado no Word. Use uma fonte normal (por exemplo, Times Roman) para o texto.

Use itálico para enfatizar.

Use a função de numeração automática de páginas para numerar as páginas.

Salve seu arquivo no formato docx (Word 2007 ou superior) ou no formato doc (versões anteriores do Word).

Tabelas: todas as tabelas devem ser numeradas usando algarismos arábicos. Todas as tabelas devem ser citadas no texto em ordem numérica consecutiva. Para cada tabela, forneça uma legenda (título) explicando os componentes da tabela. As notas de rodapé das tabelas devem ser indicadas por letras minúsculas sobrescritas (ou asteriscos para valores de significância e outros dados estatísticos) e incluídas abaixo do corpo da tabela.

Figuras: todas as figuras devem ser numeradas usando algarismos arábicos. As figuras devem sempre ser citadas no texto em ordem numérica consecutiva. As legendas das figuras começam com o termo Fig. Em negrito, seguido pelo número da figura, também em negrito.

Nenhuma pontuação deve ser incluída após o número, e nenhuma pontuação deve ser colocada no final da legenda. As partes da figura devem ser indicadas por letras minúsculas (a, b, c, etc.).

Referências: as citações de referência no texto devem ser identificadas por números entre colchetes. As entradas na lista devem ser numeradas consecutivamente.

Exemplo de como redigir as referências:

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. Eur J Appl Physiol 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>