

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIBACTERIANA IN VITRO DE PAROXETINA E SEU EFEITO SINÉRGICO COM CIPROFLOXACINO

Vitória Segabinazzi Foletto¹

Marissa Bolson Serafin²

Angelita Bottega³

Amanda Mainardi⁴

Rosmari Hörner⁵

Resumo:

Desde a descoberta do primeiro antibiótico na clínica, percebe-se a grande importância dessa classe de fármacos na redução do número de mortes causadas pelas doenças infecciosas. Porém, com seu uso irracional houve o surgimento da resistência bacteriana, fazendo com que a maioria dos antibióticos não tenha eficácia significativa. Visto isso, os medicamentos utilizados na clínica no tratamento de outras doenças não infecciosas, podem representar uma alternativa no combate às infecções bacterianas. O objetivo desse trabalho foi avaliar a eficácia antibacteriana in vitro do antidepressivo paroxetina, pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e determinar a interação desse medicamento quando associado com o antibacteriano ciprofloxacino. Determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM) através do método padrão da microdiluição em caldo, conforme estabelecido no CLSI. Também foi definido o índice de concentração inibitória fracionada (FICI) quando os medicamentos foram associados, considerando efeito sinérgico quando FICI foi menor que 0,5. Paroxetina (Eurofarma Laboratórios S.A., Itapevi, SP, Brasil) e ciprofloxacino (Cimed Indústria de medicamentos Ltda, Pouso Alegre, MG, Brasil) foram dissolvidos em etanol e a concentração testada foi de 0,5-512 µg/mL. Foram utilizadas onze cepas bacterianas padrão de referência American Type Culture Collection (ATCC) e seis isolados clínicos multirresistentes (MDR). O medicamento antidepressivo apresentou atividade antibacteriana frente a todas as cepas padrão testadas, sendo que para *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 a CIM foi de 128 µg/mL, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 de 512 µg/mL, *Micrococcus luteus* ATCC 14579 de 256 µg/mL e para as cepas *Escherichia coli* ATCC 35218, *E. coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* ATCC 51299, *S. epidermidis* ATCC 12228 e *Bacillus cereus* ATCC 14579 de 64 µg/mL. Já os resultados para os isolados clínicos foram de 256 µg/mL frente a um dos isolados de *S. aureus* MDR, 128 µg/mL para *P. aeruginosa* MDR, 32 µg/mL para *Acinetobacter baumannii* MDR e 64 µg/mL para os outros três isolados de *S. aureus* MDR. Efeito sinérgico foi

detectado frente às cepas de *S. aureus* ATCC 25923 (FICI=0,078) e *S. epidermidis* ATCC 12228 (FICI=0,281). Considerando os resultados obtidos em nossos experimentos e o fato de alguns estudos relatarem atividade antibacteriana nos ISRS, essa classe de fármacos é vista como uma alternativa terapêutica promissora no combate às infecções bacterianas, principalmente quando há ocorrência de efeito sinérgico entre os medicamentos, havendo potencializando da atividade antibacteriana.

Palavras-chave: Antibiótico. Antidepressivo. Paroxetina. Resistência bacteriana.

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIBACTERIANA IN VITRO DE PAROXETINA E SEU EFEITO SINÉRGICO COM CIPROFLOXACINO

¹ Aluno de graduação. vitoria_sfoletto@yahoo.com.br. Autor principal

² Pós-graduanda. marissabolson@gmail.com. Co-autor

³ Pós-graduanda. angelitabotega@yahoo.com.br. Co-autor

⁴ Aluno de graduação. maainardiamanda@gmail.com. Co-autor

⁵ Docente. rosmari.ufsm@gmail.com. Orientador

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIBACTERIANA *IN VITRO* DE PAROXETINA E SEU EFEITO SINÉRGICO COM CIPROFLOXACINO

1 INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do primeiro antibiótico até os dias de hoje, percebe-se a grande importância dessa classe de fármacos na redução do número de mortes causadas pelas doenças infecciosas. Porém, com o uso irracional de antimicrobianos houve o surgimento da resistência bacteriana, fazendo com que atualmente a maioria dos antibióticos não tenha eficácia significativa. Visto isso, os medicamentos já utilizados na clínica para o tratamento de outras doenças não infecciosas, podem representar uma alternativa no combate às infecções bacterianas. Sendo assim, o efeito antibacteriano pode ser potencializado quando esses medicamentos são associados, devido à possibilidade da ocorrência de efeito sinérgico. Por isso, o objetivo desse trabalho foi avaliar a eficácia antibacteriana *in vitro* do antidepressivo paroxetina, pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e determinar a interação desse medicamento quando associado com o antibacteriano ciprofloxacino.

2 METODOLOGIA

Determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM) através do método padrão da microdiluição em caldo, conforme estabelecido no *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012) sendo os testes realizados em triplicata. Também foi definido o índice de concentração inibitória fracionada (FICI) quando os medicamentos foram associados, considerando efeito sinérgico quando FICI obtido foi menor que 0,5. Paroxetina (Eurofarma Laboratórios S.A., Itapevi, SP, Brasil) e ciprofloxacino (Cimed Indústria de medicamentos Ltda, Pouso Alegre, MG, Brasil) foram dissolvidos em etanol absoluto e a concentração testada foi de 0,5-512 µg/mL. Foram utilizadas onze cepas bacterianas padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) e seis isolados clínicos multirresistentes (MDR). Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), registrado sob o número CAAE 38850614.4.0000.5346.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os resultados obtidos podem ser verificados na Tabela 1, constatando-se que o medicamento antidepressivo apresentou atividade antibacteriana frente a todas as cepas padrão testadas e isolados clínicos. Com isso, verificamos que houve potencialização dos medicamentos quando foram associados. A atividade sinérgica apresentada pelos ISRS também já foi observada e relatada oportunamente por outros autores (HADERA; 2018, MUNOZ-BELLIDO; 2000).

Tabela 1 - Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de paroxetina isoladamente e em combinação com ciprofloxacino frente a cepas padrão e isolados clínicos.

(continua)

Cepas bacterianas	CIM (µg mL ⁻¹)		
	PX	CIP+PX	FICI
Cepas padrão ATCC			
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	64	32	32.5

Tabela 1 - Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de paroxetina isoladamente e em combinação com ciprofloxacino frente a cepas padrão e isolados clínicos.

(conclusão)

Cepas bacterianas	CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	PX	CIP+PX	FICI
Cepas padrão ATCC			
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	64	32	128.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	128	32	64.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	512	32	32.06
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	64	4	0.078
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	64	64	17
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	64	16	16.25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299	64	64	1.125
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	64	16	0.281
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 7468	256	128	2.5
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 14579	64	64	33
Isolados clínicos			
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (A)	256	128	2.5
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (B)	64	128	4
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (C)	64	64	1.5
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (D)	64	32	0.625
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	128	1	1.007
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	32	64	4

PX, paroxetina; CIP, ciprofloxacino; CIP+PX, combinação de ciprofloxacino e paroxetina; FICI, Índice de Concentração Inibitória Fracionada; MDR, isolados clínicos multirresistentes.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados obtidos em nossos experimentos e o fato de que alguns estudos já relataram que os ISRS apresentaram maior atividade antibacteriana dentre os antidepressivos estudados, a utilização dessa classe de fármacos é vista como uma alternativa terapêutica promissora no combate às infecções bacterianas.

REFERÊNCIAS

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 Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 21, n. 2, p. 71-74, jul. 2013.

Bush, K. et al. Tackling antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 12, p. 894–896, dez. 2011.

CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M07–A9. **Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute**, 2012.

Hadera, M. et al. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics. **UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences**, India, v. 6, n. 1, p. 1-7, jan. 2018.

Anais do 10º SALÃO INTERNACIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO - SIEPE
Universidade Federal do Pampa | Santana do Livramento, 6 a 8 de novembro de 2018

Konaté, K. et al. Antibacterial activity against β -lactamase producing Methicillin and Ampicillin-resistant Staphylococcus aureus: fractional Inhibitory Concentration Index (FICI) determination. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 11, n. 1, p. 18, 2012.

Loureiro, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saude Publica**, v. 34, n. 1, p. 77–84, 2016.

Munoz-Bellido, J. L.; Munoz-Criado, S.; Garcia-Rodriguez, J.A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs Selective serotonin reuptake inhibitors. **International Journal Antimicrobial Agents**, v. 14, n. 3, p. 177-180, 2000.

Muthukumar, V.; Janakiraman, K. Evaluation of Antibacterial Activity of Amitriptyline Hydrochloride. **International Journal of ChemTech Research**, v. 6, n. 11, p. 4878-4883, out./nov. 2014.

Odds, F. C. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 1, p. 1-1, 2003.

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.