



Tipo de trabalho: RESUMO SIMPLES (MÁXIMO 2 PÁGINAS)

REDIRECIONAMENTO DE DISSULFIRAM E SINERGISMO COM VANCOMICINA FRENTE À ISOLADOS CLÍNICOS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS¹

**Marissa Bolson Serafin², Vitória Segabinazzi Foletto³, Laísa Nunes
Franco⁴, Augusto Dias Da Mota⁵, Sara De Lima Marion⁶, Rosmari Hörner⁷**

¹ Pesquisa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas desenvolvida no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Santa Maria

² Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

³ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

⁴ Bolsista PIBIC. Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

⁵ Graduando do curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

⁶ Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

⁷ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

Introdução: A utilização indiscriminada de antimicrobianos favoreceu a emergência de bactérias multirresistentes, o que tem sido considerado um sério problema de saúde pública mundial, uma vez que as opções terapêuticas tornaram-se restritas. Assim, o redirecionamento de medicamentos já aprovados é de crescente interesse. Ele já provou ser uma alternativa com redução de tempo e custos, constituindo um método alternativo para rápida identificação de novos agentes terapêuticos. Ainda, a combinação de drogas tem sido utilizada com sucesso no tratamento infecções bacterianas uma vez que é alcançado o efeito sinérgico pela soma de seus diferentes mecanismos de ação. Assim, uma identificação rápida de terapias para o tratamento de infecções graves, também surge através da combinação de fármacos sinérgicos redirecionados, superando o problema da fraca atividade das drogas quando utilizadas de forma individual.

Objetivo: Avaliar a atividade antimicrobiana sinérgica entre dissulfiram e sertralina frente à isolados clínicos de *Staphylococcus aureus*.

Metodologia: Foram utilizados 9 isolados clínicos de *S. aureus* multidroga resistentes (MDR), provenientes de um hospital terciário. Foi realizada a técnica de microdiluição em caldo para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos fármacos frente as cepas descritas anteriormente, conforme o documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012). Posteriormente, para avaliar o efeito sinérgico, realizou-se a técnica de *checkerboard* conforme Pillai e Moellering (2005), utilizando-se concentrações dos fármacos em combinação de 512 à 0,03125 $\mu\text{g mL}^{-1}$ do dissulfiram e de 8 à 0,0019 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para vancomicina. Para padronização da interpretação do efeito sinérgico dos dois medicamentos foi realizado o cálculo do somatório dos índices de concentração inibitória fracionada (FICI) cuja interpretação foi classificada como "sinérgico" ($\text{FIC} \leq 0,5$), "sem interação" ($\text{FIC} > 0,5 \text{ e } \leq 4,0$) e "antagônico" ($\text{FIC} > 4,0$) (Konaté et al, 2012; Odds, 2003). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em



Tipo de trabalho: RESUMO SIMPLES (MÁXIMO 2 PÁGINAS)

Pesquisa sob número 38850614.4.0000.5346.

Resultados: O valor de CIM frente a todas as cepas foi de $0,5\mu\text{g mL}^{-1}$ para vancomicina e de $32\mu\text{g mL}^{-1}$ para dissulfiram. Após a combinação dos medicamentos, vancomicina e dissulfiram apresentaram CIM de $0,0078\mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,0625\mu\text{g mL}^{-1}$ respectivamente frente a 3 cepas. Em outras duas $0,0039\mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,0625\mu\text{g mL}^{-1}$. Em duas cepas, CIM de vancomicina de $0,0156\mu\text{g mL}^{-1}$ e de $0,03125\mu\text{g mL}^{-1}$ para dissulfiram. Enquanto que em outras duas, a CIM de vancomicina foi de $0,03125\mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,0156\mu\text{g mL}^{-1}$ e de dissulfiram $0,03125\mu\text{g mL}^{-1}$ em ambas. Dessa maneira, a combinação foi sinérgica frente à todas as cepas testadas, uma vez que o FICI obtido para todas cepas foi menor que 0,5.

Conclusões: Esses resultados demonstram que o efeito sinérgico decorrente do uso combinado de dissulfiram e vancomicina frente aos isolados de *S. aureus* MDR testados, podem constituir uma alternativa terapêutica para o tratamento dessas infecções. A ação provavelmente ocorra pela soma de seus diferentes alvos. Dessa forma o sinergismo de um não-antibiótico com um antibiótico tem potencial para consolidar uma aplicação clínica futura.

Palavras-chave: Efeito sinérgico; Antimicrobianos; Reposicionamento.

Agradecimentos: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código Financeiro 001.