

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS ANTIDEPRESSIVOS FLUOXETINA E PAROXETINA E SINERGISMO COM CIPROFLOXACINO FRENTE A CEPAS GRAM NEGATIVAS E GRAM POSITIVAS¹

Vitória Segabinazzi Foletto², Sara de Lima Marion³, Augusto Dias da Mota⁴, Laísa Nunes Franco⁵, Bruno Rafael de Paula⁶, Rosmari Horner⁷

¹ Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

² Aluno do Curso de Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFSM), vitoria_sfoletto@yahoo.com.br - Santa Maria/RS/Brasil

³ Aluno do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas (UFSM), saradelimamarion@hotmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

⁴ Aluno do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas (UFSM), auguxtomota@hotmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

⁵ Aluno do Curso de Graduação em Farmácia da UFSM, laisa.franco@hotmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

⁶ Aluno do Curso de Graduação em Farmácia da UFSM, brunodepaulasps@gmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

⁷ Professor Orientador, Doutor em Química, Curso de Farmácia (UFSM), rosmari.ufsm@gmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

Resumo

Introdução: O uso indiscriminado de medicamentos antibacterianos vem proporcionando resistência bacteriana a nível mundial. Reposicionamento de medicamentos, que se refere ao uso de fármacos já utilizados na terapêutica, constitui alternativa vantajosa em doenças infecciosas. **Objetivo:** Investigar a atividade antibacteriana dos antidepressivos fluoxetina e paroxetina isoladamente e combinados com ciprofloxacino frente 5 cepas padrão *American Type Culture Collection* (ATCC) e 5 isolados clínicos multidroga resistentes (MDR) gram negativos e gram positivos. **Resultado:** Fluoxetina e paroxetina apresentaram melhor atividade antibacteriana que ciprofloxacino, além de serem, isoladamente, bactericidas frente a todas as cepas ensaiadas. Quando associados com ciprofloxacino, os antidepressivos exibiram significativo sinergismo frente aos isolados clínicos MDR. **Conclusão:** Os resultados obtidos em nosso estudo evidenciam a promissora atividade antibacteriana de fluoxetina e paroxetina, bem como a potencialização dessa atividade quando associadas com ciprofloxacino. Posteriormente serão investigadas suas atividades antibacterianas *in vivo*, bem como o mecanismo de ação desses medicamentos frente bactérias MDR.

Introdução

A utilização de antibióticos na terapêutica fez com que, ao longo dos anos, diversas doenças infecciosas fossem controladas (AKILANDESWARI; ROCKMANI; MATHAN, 2013). Porém, seu uso indiscriminado em humanos (MOREHEAD; SCARBROUGH, 2018)

levou ao surgimento da resistência bacteriana, trazendo o problema global da falta de efetividade dos antibacterianos comercialmente disponíveis (AKILANDESWARI; ROCKMANI; MATHAN, 2013; HADERA et al., 2018; MUTHUKUMAR; JANAKIRAMAN, 2014). Assim, a resistência a esses medicamentos é considerada um dos mais graves problemas de saúde pública (BUSH et al., 2011; LOUREIRO et al., 2016).

Nesse sentido, o reposicionamento ou redirecionamento de fármacos, ou seja, o reuso de medicamentos já utilizados na terapêutica, constitui uma alternativa vantajosa no combate às infecções bacterianas, sendo mais segura sua administração aos pacientes, uma vez que sua toxicidade já é conhecida e relatada há anos (HADERA et al., 2018; WIGGINGS et al., 2015; SERAFIN; HÖRNER, 2018). Outro fato é a descoberta acelerada de novas propriedades, fazendo com que o processo seja relativamente mais barato quando comparado com a descoberta de novas drogas com efeito antibacteriano (MEHNDIRATTA et al., 2016).

É bem documentado na literatura que fármacos antidepressivos apresentam efeitos antibacterianos, além de serem efetivos contra diversos vírus, parasitas e fungos, sendo que a maior atividade foi encontrada em antidepressivos de terceira geração, conhecidos como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), tais como fluoxetina e paroxetina (MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCIA RODRIGUES, 2000; LIEB, 2004).

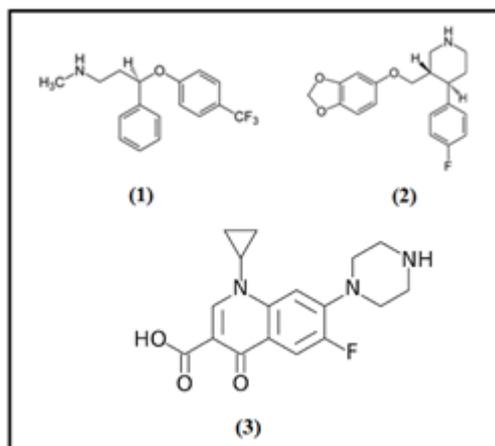
O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antibacteriana da fluoxetina e paroxetina e o efeito de suas associações com o antibacteriano ciprofloxacino frente 5 cepas padrão *American Type Culture Collection* (ATCC) e 5 isolados clínicos multidroga resistentes (MDR), tanto gram negativos (GN) como gram positivos (GP). A atividade antibacteriana foi determinada através da concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e índice de concentração inibitória fracionada (FICI). Também foi estimado o nível de tolerância dos medicamentos testados, bem como a interação entre os fármacos utilizando-se o método *Checkerboard*.

Metodologia

Medicamentos utilizados

Fluoxetina (Laboratório Teuto Brasileiro S/A, Anápolis, GO, Brasil), paroxetina (Eurofarma Laboratórios S.A., Itapevi, SP, Brasil) e ciprofloxacino (Cimed Indústria de medicamentos Ltda, Pouso Alegre, MG, Brasil) foram testados frente às cepas descritas abaixo, sendo que para a obtenção da solução estoque, os antidepressivos foram dissolvidos em etanol, enquanto o antibacteriano foi dispenso em metanol. A concentração máxima testada para

fluoxetina e paroxetina foi de $512 \mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto para ciprofloxacino foi de $4096 \mu\text{g mL}^{-1}$. Para a comprovação da inexistência de atividade inibitória dos solventes utilizou-se metanol e etanol à 10% em teste realizado isoladamente. Na Figura 1 é possível observar as estruturas moleculares dos medicamentos fluoxetina (1), paroxetina (2) e ciprofloxacino (3).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Avaliação da atividade antibacteriana

Cepas bacterianas

Foram utilizadas 10 cepas bacterianas GN e GP, incluindo 5 cepas padrão de referência ATCC (*Bacillus cereus* ATCC 14579, *Enterococcus faecalis* ATCC 51288, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Micrococcus luteus* ATCC 7468 e *Staphylococcus aureus* ATCC 29213) e 5 isolados clínicos MDR, provenientes de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), sendo elas *A. baumannii*, *E. coli*, *E. faecium*, *K. pneumoniae* e *S. aureus*.

Na Tabela 1, é possível observar o perfil de resistência aos antibacterianos 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 (MULANI et al., 2019), caracterizando-os como cepas MDR.

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

Tabela 1 Perfil de resistência bacteriana dos isolados clínicos MDR utilizados no estudo.

Isolados clínicos MDR	Perfil de resistência
<i>A. baumannii</i>	Caz, Cip, Cro, Fep, Fox,
<i>E. coli</i>	Amp, Caz, Cip, Cro, Cxm, Etp, Fep, Imp, Mem, Sam, Tzp
<i>E. faecium</i>	Amp, Ery, Lvx, Tec, Van
<i>K. pneumoniae</i>	Amp, Caz, Cip, Cro, Cst, Cxm, Etp, Fep, Gen, Imp, Mem, Sam, Tgc, Tzp
<i>S. aureus</i>	Bem, Ery, Lvx, Oxa

MDR, multidroga resistente

* Amp, ampicilina; Bem, benzilpenicilina; Caz, ceftazidima; Cip, ciprofloxacino; Cro, ceftriaxona; Cxm, cefuroxima; Ery, eritromicina; Etp, ertapenem; Fep, cefepima; Fox, ceftoxitina; Gen, gentamicina; Imp, imipenem; Lvx, levofloxacino; Mem, meropenem; Oxa, oxacilina; Sam, ampicilina + sulbactam; Tgc, tigeciclina; Tzp, piperacilina + tazobactam; (-) Não determinado

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

A MIC foi determinada pelo método padrão da microdiluição em caldo, conforme o documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012). 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 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) (NCCLS, 1999). Após 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 de fluoxetina e paroxetina frente às 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 (DAS *et al.*, 2017).

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

Determinação da interação pelo método Checkerboard

Para a determinação da interação de fluoxetina/paroxetina em combinação com o antimicrobiano ciprofloxacino, foi utilizado o método *Checkerboard* (LORIAN, 2005).

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/paroxetina e 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 $> 4,0$) (ODDS, 2003; KONATÉ *et al.*, 2012).

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

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

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

Conceitos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 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 fluoxetina, paroxetina e ciprofloxacino quando testados isoladamente frente a cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR. Os dois medicamentos antidepressivos apresentaram significativa 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 (CIM = 64 $\mu\text{g mL}^{-1}$) do que o antibiótico (CIM = 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Diante dos resultados de CIM obtidos para as cepas padrão, optou-se por não avaliar a associação dos antidepressivos com ciprofloxacino, já que a atividade desse antibiótico isoladamente foi melhor.

Já frente aos isolados clínicos MDR testados, fluoxetina e paroxetina obtiveram atividades antibacterianas significativas, visto que os valores de CIM variaram entre 64 e 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto os resultados para ciprofloxacino ficaram entre 1024 e 4096 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Os resultados obtidos no nível de tolerância de fluoxetina e paroxetina permitem inferir que

os medicamentos ensaiados foram bactericidas frente a todas as cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR, uma vez que os valores foram inferiores a ≤ 4

Tabela 2 Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM), nível de tolerância (CBM/CIM) e sua interpretação de fluoxetina, paroxetina e ciprofloxacino frente as cepas padrão ATCC e aos isolados clínicos MDR.

Cepas bacterianas	CIP		FX		Nível de tolerância FX e Interpretação	PX		Nível de tolerância PX e Interpretação
	CIM	CBM	CIM	CBM		CIM	CBM	
Cepa padrão ATCC								
<i>B. cereus</i> 14579	2	128	128	128	1 Bactericida	64	128	2 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
Isolados clínicos MDR								
<i>A. baumannii</i>	2048	4096	256	512	2	256	256	1

					Bactericida			Bactericida
<i>E. coli</i>	1024	1024	64	64	1	64	64	1
					Bactericida			Bactericida
<i>E. faecium</i>	4096	4096	64	128	2	128	128	1
					Bactericida			Bactericida
<i>K. pneumoniae</i>	2048	4096	256	256	1	128	256	2
					Bactericida			Bactericida
<i>S. aureus</i>	2048	2048	128	256	2	128	256	2
					Bactericida			Bactericida

ATCC, *American Type Culture Collection*; MDR, multidroga resistente; CIP, ciprofloxacino; FX, fluoxetina; PX, paroxetina

* Interpretação do nível de tolerância: razão CBM/ CIM considerada bacteriostático se ≥ 16 , e bactericida se ≤ 4 . Valores de CIM e CBM expressos em $\mu\text{g/mL}$

Quando fluoxetina/paroxetina e ciprofloxacino foram associados, utilizando o método *Checkerboard*, notou-se uma redução significativa das concentrações de CIM dos medicamentos, como pode ser observado na Tabela 3. Frente a maior parte dos isolados clínicos, a combinação dos medicamentos diminuiu para $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ de ciprofloxacino combinados 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 o antidepressivo, já que todos isolados (100%) apresentaram $\text{FICI} < 0,5$.

Tabela 3 Concentração inibitória mínima (CIM) de fluoxetina, paroxetina e ciprofloxacino, combinação entre fluoxetina/paroxetina e ciprofloxacino, resultado de FICI e sua interação

frente aos isolados clínicos MDR.

Isolados clínicos MDR	CIM CIP	CIM FX	Combinação CIP + FX	FICI e Interação	CIM PX	Combinação CIP + PX	FICI e Interação
<i>A. baumannii</i>	2048	256	8/1	0,008 Sinérgico	256	8/1	0,008 Sinérgico
<i>E. coli</i>	1024	64	8/1	0,02 Sinérgico	64	8/1	0,02 Sinérgico
<i>E. faecium</i>	4096	64	8/1	0,02 Sinérgico	128	4/1	0,008 Sinérgico
<i>K. pneumoniae</i>	2048	256	8/1	0,008 Sinérgico	128	8/1	0,01 Sinérgico
<i>S. aureus</i>	2048	128	16/1	0,01 Sinérgico	128	16/1	0,01 Sinérgico

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

* Valores de CIM expressos em $\mu\text{g/mL}$

Discussão

Diante dos resultados observados em nosso estudo e considerando que os medicamentos antidepressivos obtiveram CIM entre 32 a 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e ciprofloxacino entre 1 e 4096 $\mu\text{g mL}^{-1}$, percebe-se que os resultados para fluoxetina e paroxetina foram semelhantes aos resultados de Munoz-Bellido e colaboradores (2000), que relataram CIM frente a cepas de *Corynebacterium* spp. entre 4 e 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (MUNOZ-BELLIDO; MUNOS-CRIADO; GARCÍA-RODRÍGUEZ, 2000).

No estudo *in vitro* realizado por Sousa e colaboradores (2018), os pesquisadores observaram atividade antibacteriana da fluoxetina 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 $\mu\text{g mL}^{-1}$) (DE SOUSA et al., 2018).

Já 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 (HADERA et al., 2018).

A atividade antibacteriana demonstrada nos estudos relatados acima 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 (DE SOUSA et al., 2018; MUNOZ-BELLIDO; MUNOZ-CRIADO; GARCIA-RODRIGUES, 2000; AMARAL et al., 2010).

Além disso, de acordo com a análise citométrica realizada por Neto et al. (2019), fluoxetina seria capaz de causar alterações na integridade das membranas plasmáticas e danos ao DNA das bactérias, o que levaria à morte celular provavelmente causada por apoptose (NETO et al., 2019).

Outro possível mecanismo de ação pelo qual esses medicamentos podem atuar é através do dano à membrana citoplasmática, o qual 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 (DAS et al., 2017).

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

Em nosso estudo, quando os medicamentos foram testados em associação frente a cepa de *A. baumannii*, 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 a concentração dos antidepressivos diminuiu para $1 \mu\text{g mL}^{-1}$, o que demonstra que a atividade antibacteriana desses medicamentos foi potencializada, o que é comprovado através dos valores de FICI iguais a 0,008.

Algumas vantagens do sinergismo entre fármacos é a menor possibilidade de um patógeno desenvolver resistência na combinação de dois ou mais compostos 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 (VAZQUEZ-GRANDE; KUMAR, 2015).

Conclusões

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que os antidepressivos fluoxetina e paroxetina apresentaram atividade antibacteriana frente a todas as cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR testados, tanto GN como GP, bem como demonstraram exibir atividade bactericida. Além disso, quando associados com o antibiótico ciprofloxacino, fluoxetina e paroxetina apresentaram efeito sinérgico frente a todas cepas bacterianas testadas. Esses resultados permitem sugerir o redirecionamento desses dois antidepressivos como alternativa promissora para o tratamento nas infecções bacterianas.

Palavras-chave

Antibiótico; Resistência bacteriana a antibióticos; Agentes antidepressivos; Sinergismo farmacológico.

Referências

AKILANDESWARI, K.; ROCKMANI, K.; MATHAN R.V. Efficacy of Antibacterial Activity of Antibiotics Ciprofloxacin and Gentamycin Improved with Anti Depressant Drug, Escitalopram. **Int J Pharm Science**, 2013, v. 21, p. 71-74.

AMARAL, L. et al. Phenothiazines, bacterial efflux pumps and targeting the macrophage for enhanced killing of intracellular XDRTB. **In Vivo**, 2010, v. 24, p. 40-424.

ASHBURN, TT; THOR, KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. **Nat Rev Drug Discov**, 2004, v. 3, p. 673-83.

BUSH, K. et al. Tackling antibiotic resistance. **Nat Rev Microbiol**, 2011, v. 9, p. 894 -896.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI), ninth ed., Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically vol. 32, CLSI, Wayne, Pa, USA, 2012 of Approved standard M07-A9.

DAS et al. Green synthesized silver nanoparticles destroy multidrug resistant bacteria via reactive oxygen species mediated membrane damage. **Arab J Chem**, 2017, v. 10, p. 862-876.

DE SOUZA, A.K. et al. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. **Microb Pathog**, 2018, v. 123, p. 368–371.

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

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

LIEB, J. The immunostimulating and antimicrobial properties of lithium and antidepressants. **J Infect**, 2004, v. 1, p. 88-93.

LORIAN, V. Antibiotics in Laboratory Medicine, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA., 2005, p. 365-441.

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

MEHNDIRATTA, M.M. et al. Drug repositioning, **Int J Epilepsy**, 2016, v. 3, p. 91-94.

MOREHEAD, M.S.; SCARBROUGH C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, 2018, v. 45, p. 467 - 484.

MULANI et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. **Front Microbiol**, 2019, v. 10, p. 539.

MUNOZ-BELLIDO, J.L.; MUNOZ-CRIADO S.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, J.A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs Selective serotonin reuptake inhibitors. **Int J Antimicrob Agents**, 2000, v. 14, p. 177-180.

MUTHUKUMAR, V.; JANAKIRAMAN, K. Evaluation of Antibacterial Activity of Amitriptyline Hydrochloride. **Int J ChemTech Res**, 2014, v. 6, p. 4878-4883.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS), Methods for Determining Bactericidal Activity of antimicrobial agents; Approved Guideline, NCCLS document M26-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.

NETO, J.B.A. et al. A mechanistic approach to the in-vitro resistance modulating effects of fluoxetine against meticillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Microb Pathog**, 2019, v. 127, p. 335–340.

ODDS, F.C. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. **J Antimicrob Chemoth**, 2003, v. 52.

SERAFIN, M.B.; HÖRNER, R. Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases. **Braz J Inf Dis**, 2018, v. 22, p. 252-256.

VAZQUEZ-GRANDE, G.; KUMAR, A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. **Semin Respir Crit Care Med**, 2015, v. 36, p.

WIGGINGS, H.L. et al. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. **Biochem Pharmacol**, 2015, v. 93, p. 332-342