

REPOSICIONAMENTO DO ANTIDEPRESSIVO FLUOXETINA E EFEITO SINÉRGICO COM CIPROFLOXACINO FRENTE A ISOLADOS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS MULTIDROGA RESISTENTES¹

Vitória Segabinazzi Foletto², Marissa Bolson Serafin³, Taciéli Fagundes da Rosa⁴, Angelita Bottega⁵, Rosmari Horner⁶

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 Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFSM), mbs_1304@hotmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

⁴ Aluno do Curso de Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFSM), tacielifagundesdarosa@gmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

⁵ Aluno do Curso de Doutorado em Ciências Farmacêuticas (UFSM), angelitabottega@yahoo.com.br - Santa Maria/RS/Brasil

⁶ Professor Orientador, Doutor em Química, Curso de Farmácia (UFSM), rosmari.ufsm@gmail.com - Santa Maria/RS/Brasil

Resumo

Introdução: Reposicionamento de medicamentos refere-se à identificação de novos usos terapêuticos para medicamentos já existentes, os quais possuem como característica a capacidade de atuar em múltiplos alvos. Dessa forma, é constante a busca por novas alternativas eficazes no tratamento de infecções bacterianas. **Objetivo:** Investigar a atividade antibacteriana do antidepressivo fluoxetina isoladamente e combinado com ciprofloxacino frente a uma cepa padrão e 15 isolados clínicos multidroga resistentes (MDR) de *Staphylococcus aureus*. **Resultado:** Fluoxetina apresentou melhor atividade antibacteriana que ciprofloxacino, além de ser, isoladamente, bactericida frente a todos os isolados testados. Quando associada com ciprofloxacino, fluoxetina exibiu significativo sinergismo frente aos isolados clínicos resistentes a ciprofloxacino. **Conclusão:** Os resultados obtidos em nosso estudo evidenciam a promissora atividade antibacteriana de fluoxetina, bem como a potencialização dessa atividade quando associada com ciprofloxacino. A próxima etapa será a investigação da sua atividade *in vivo*, bem como os mecanismos de ação desse medicamento frente bactérias MDR.

Introdução

O reposicionamento, também conhecido como redirecionamento, reaproveitamento, redescoberta ou resgate de medicamentos, refere-se à identificação de novos usos terapêuticos para medicamentos já existentes (ASHBURN; THOR, 2004; GELOSA et al., 2020; RASTELLI et al., 2020), os quais possuem como característica a capacidade de atuar em múltiplos alvos (VOGT;

MESTRES, 2010).

Visto como uma estratégia promissora, o reposicionamento ganhou interesse nos últimos anos. Entre os fatores que enfraqueceram a pesquisa por novos medicamentos antibacterianos, pode-se citar a demora em seu desenvolvimento e os padrões rígidos para sua aprovação. Isso levou os cientistas a buscarem novas terapias eficazes como abordagens alternativas (SPELLBERG; SRINIVASAN; CHAMBERS, 2016; MOREHEAD; SCARBROUGH, 2018).

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 (PUSHPAKOM et al., 2019; XUE et al., 2018; IHARA; SAITO, 2020).

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 pouco eficazes e a pesquisa por novos antimicrobianos vêm reduzindo drasticamente nas últimas décadas (ECDC, 2017; WHO, 2015; ZHENG; SUN; SIMEONOV, 2018).

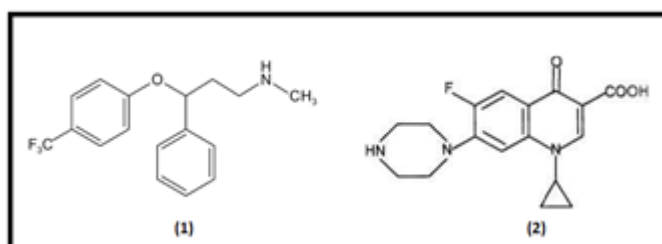
O objetivo do presente estudo foi investigar a atividade antibacteriana do antidepressivo fluoxetina isoladamente e em combinação com o antibacteriano ciprofloxacino, como medicamento candidato ao reposicionamento. Os medicamentos foram avaliados frente a uma cepa padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) e 15 isolados clínicos multidroga resistentes (MDR) de *Staphylococcus aureus*. Para a avaliação da atividade antibacteriana, determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e o nível de tolerância dos medicamentos analisados. A investigação do potencial sinérgico do antidepressivo com ciprofloxacino foi realizada através do método *Checkerboard* e pela determinação dos índices de concentração inibitória fracionada (FICI) dos medicamentos.

Metodologia

Medicamentos utilizados

Para obtenção da solução estoque, fluoxetina (Laboratório Teuto Brasileiro S/A, Anápolis, GO, Brasil) foi dissolvida 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 $4096 \mu\text{g mL}^{-1}$. Para a comprovação da inexistência de atividade inibitória dos solventes foram utilizados etanol e metanol à 10% em testes realizados isoladamente. Na Figura 1 é possível observar as estruturas moleculares dos medicamentos fluoxetina (1) e ciprofloxacino (2).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Avaliação da atividade antibacteriana

Cepas bacterianas

A avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* foi realizada frente a uma cepa padrão de referência da coleção ATCC e 15 isolados clínicos MDR obtidos de pacientes admitidos de um hospital universitário. Tanto a cepa ATCC como os isolados clínicos eram de *S. aureus*. Na Tabela 1, consta o perfil de resistência aos antibacterianos das cepas utilizadas 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.

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

Tabela 1 Perfil de resistência bacteriana da cepa padrão ATCC e dos isolados clínicos MDR usados no estudo.

Cepas bacterianas	Perfil de resistência
Cepa padrão ATCC	

<i>S. aureus</i> 29213	-
Isolados clínicos MDR	
<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

ATCC, *American Type Culture Collection*; MDR, multidroga resistente

* Bem, benzilpenicilina; Cli, clindamicina; Ery, eritromicina; Lvx,

levofloxacino; Oxa, oxacilina; (-) Não determinado

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

A CIM foi realizada utilizando-se o método de microdiluição em caldo, baseado no documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2012). Para controle e comparação, foi determinada a CIM do ciprofloxacino, 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 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 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 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 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 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 frente à cepa 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 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 poço 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 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 e ciprofloxacino foi analisada calculando-se o FICI, como pode ser observado abaixo, cuja interpretação foi classificada como "sinérgico" (FICI ≤ 0,5), "sem interação" (FICI > 0,5 e ≤ 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 e ciprofloxacino, quando testados isoladamente frente à cepa padrão ATCC e aos isolados clínicos MDR.

Frente a cepa padrão *S. aureus* 29213, ciprofloxacino obteve atividade antibacteriana (CIM = 4 $\mu\text{g mL}^{-1}$) superior ao medicamento antidepressivo (CIM = 64 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Diante dos resultados obtidos para a cepa padrão, optou-se por não avaliar a associação do antidepressivo com ciprofloxacino, visto que a atividade antibacteriana desse antibiótico isoladamente foi superior, conseguindo sozinho inibir a cepa com eficácia.

Já frente aos isolados clínicos MDR de *S. aureus*, fluoxetina apresentou atividade antibacteriana superior ao medicamento antibacteriano padrão, demonstrando seu potencial em ser utilizado em casos de doenças infecciosas graves. A atividade antibacteriana promissora de fluoxetina também pode ser observada quando comparamos os valores obtidos com ciprofloxacino, ou seja, enquanto os resultados de CIM de fluoxetina variaram entre 32 e 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, o antibiótico obteve valores de CIM variando entre 512 e 4096 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Analisando-se os valores de CBM obtidos, percebe-se que esses foram superiores aos valores obtidos para CIM, resultado esperado, visto que os medicamentos apresentam maior dificuldade em matar as bactérias (interpretado como CBM) do que inibi-las (interpretado como CIM).

Considerando-se o índice de tolerância, fluoxetina foi bactericida frente a todas as cepas avaliadas, visto que os valores de CBM/CIM foram menores do que ≤ 4 .

Tabela 2 Concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM), nível de tolerância (CBM/CIM) e sua interpretação de fluoxetina e ciprofloxacino frente cepa padrão e isolados clínicos MDR. Resultados de CIM e CBM expressos em $\mu\text{g mL}^{-1}$

Cepas bacterianas	CIP		FX		Nível de tolerância	Interpretação
	CIM	CBM	CIM	CBM		
Cepa padrão ATCC						

<i>S. aureus</i> 29213	4	512	64	128	2	Bactericida
Isolados clínicos MDR						
<i>S. aureus</i> (1)	512	512	256	512	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (2)	512	4096	32	32	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (3)	1024	4096	512	512	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (4)	4096	4096	32	32	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (5)	512	1024	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (6)	512	4096	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (7)	4096	4096	32	64	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (8)	2048	4096	32	32	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (9)	2048	4096	64	64	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (10)	4096	4096	32	64	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (11)	4096	4096	64	128	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (12)	2048	4096	256	512	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (13)	4096	4096	128	128	1	Bactericida
<i>S. aureus</i> (14)	2048	2048	128	256	2	Bactericida
<i>S. aureus</i> (15)	1024	4096	32	32	1	Bactericida

ATCC, American Type Culture Collection; MDR, multidroga resistente; CIM,

concentração inibitória mínima; CBM, concentração bactericida mínima; CIP, ciprofloxacino; FX, fluoxetina

Quando fluoxetina 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 $16 \mu\text{g mL}^{-1}$ de ciprofloxacino associados com $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ de fluoxetina.

Com isso, os valores de FICI obtidos demonstram que frente a todos os isolados clínicos MDR testados, 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 e ciprofloxacino, combinação entre ciprofloxacino/fluoxetina, resultado de FICI e sua interação frente isolados clínicos MDR. Resultados de CIM expressos em $\mu\text{g mL}^{-1}$

Isolados clínicos MDR	CIM CIP	CIM FX	Combinação CIP + FX	FICI	Interação
<i>S. aureus</i> (1)	512	256	16/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (2)	512	32	8/1	0,05	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (3)	1024	512	16/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (4)	4096	32	16/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (5)	512	64	8/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (6)	512	64	16/1	0,05	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (7)	4096	32	8/2	0,07	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (8)	2048	32	16/1	0,04	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (9)	2048	64	16/1	0,02	Sinérgico

<i>S. aureus</i> (10)	4096	32	16/1	0,03	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (11)	4096	64	8/1	0,02	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (12)	2048	256	16/1	0,01	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (13)	4096	128	16/1	0,01	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (14)	2048	128	16/1	0,01	Sinérgico
<i>S. aureus</i> (15)	1024	32	16/1	0,05	Sinérgico

MDR, multidroga resistente; CIM, concentração inibitória mínima; CIP, ciprofloxacino; FX, fluoxetina

Discussão

Em nossos resultados, frente aos isolados clínicos MDR provenientes de um hospital universitário, os valores de CIM de fluoxetina 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 8 e 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Em outro 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 esse antidepressivo foi testado 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, o que levaria à morte celular provavelmente causada por apoptose (NETO et al., 2019).

Uma das melhores atividades observadas em nosso estudo, quando os medicamentos foram testados em associação, ocorreu frente a cepa de *S. aureus* (13), por exemplo. Ciprofloxacino isoladamente apresentou CIM = 4096 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto fluoxetina obteve CIM = 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Quando esses medicamentos foram associados, a concentração de ciprofloxacino diminuiu para 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto a concentração do antidepressivo diminuiu para 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$, o que demonstra a promissora atividade do antidepressivo fluoxetina quando combinado com um medicamento antibacteriano já utilizados na clínica.

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

Os resultados obtidos em nosso estudo evidenciam a promissora atividade antibacteriana de fluoxetina frente a uma cepa padrão ATCC e 15 isolados clínicos MDR de *S. aureus*, bem como a potencialização dessa atividade quando o antidepressivo é associado com o antibacteriano ciprofloxacino. A próxima etapa é a investigação dos mecanismos de ação do antidepressivo fluoxetina na ação antibacteriana, assim como a realização de ensaios clínicos e testes *in vivo* a fim de redirecionar esse medicamento para o tratamento de infecções bacterianas graves. Essa estratégia seria uma alternativa a fim de diminuir a morbidade e mortalidade causadas devido a multiresistência bacteriana a nível mundial.

Palavras-chave

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

Referências

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.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. M07-A9 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 9th edn., 2012 Wayne, PA, USA: CLSI document. ISBN: 1-56238-785-5.

DAS, B. 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 SOUSA, 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.

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance NetWork (EARS-Net). European Center for Disease Prevention and Control, 2017.

GELOSA, P. et al (2020) Drug repurposing in cardiovascular diseases: opportunity or hopeless dream? **Biochem Pharmacol**, 2020.

HADERA, M. et al. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics. K. J Pharm Biosc, 2018, v. 6, p. 01-07.

IHARA, M.; SAITO, S. Drug Repositioning for Alzheimer's Disease: Finding Hidden Clues in Old Drugs. **J Alzheimers Dis**, 2020, v. 74, p. 1013-1028.

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**, 2012, v. 11.

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

MOREHEAD, M. S.; SCARBROUGH, C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. **Prim Care**

Clin Office Pract, 2018, v. 45, p. 467–484.

MULANI, M.S. 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-RODRIGUES, J.A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs Selective serotonin reuptake inhibitors. **Int J Antimicrob Agents**, 2000, v. 14, p. 177-180.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents: approved guideline M26-A. National Committee for Clinical and Laboratory Standards, Wayne 19, 8, 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. 2.

PUSHPAKOM, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nat Rev Drug Discov**, 2019, v. 18, p. 41-58.

RASTELLI, G. et al. Repositioning Natural Products in Drug Discovery. **Molecules**, 2020, v. 25, p. 1154.

RODRIGUES, T.S. et al. Resistência Bacteriana á Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. **Rev Pre Infec e Saúde**, 2018, v. 4, p. 7350.

SPELLBERG, B.; SRINIVASAN, A.; CHAMBERS, H.F. New Societal Approaches to Empowering Antibiotic Stewardship. **JAMA**, 2016, v. 315, p. 1229-30.

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. 154-66.

VOGT, I.; MESTRES, J. Drug-Target Networks. **Mol Inf**, 2010, v. 29, p. 10-14.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015.

XUE, H. et al. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. **Int J Biol Sci**, 2018, v.

14, p. 1232-1244.

ZHENG, W.; SUN, W.; SIMEONOV, A. Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious diseases. **Br J Pharmacol**, 2018.