



REPOSICIONAMENTO DE DEXAMETASONA E EFEITO SINÉRGICO COM ÁCIDO NALIDÍXICO E CIPROFLOXACINO FRENTE À *Enterococcus faecium* RESISTENTE A VANCOMICINA

Sara de Lima Marion^{1*}; Marissa Bolson Serafin¹; Augusto da Mota¹; Bruno de Paula²; Laísa Franco²; Rosmari Hörner^{1,3}

¹Laboratório de Bacteriologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

²Laboratório de Bacteriologia, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

³Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria

*saradelimamarion@hotmail.com

O uso indiscriminado de antimicrobianos comprometeu a eficácia desses medicamentos, ocasionando uma disseminação de bactérias resistentes a múltiplas drogas. Esses patógenos ameaçam a saúde pública global, pois acarretam falhas na farmacoterapia e aumentam o tempo e custos de hospitalização. Entre esses patógenos, os *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) se destacam pelas altas taxas de mortalidade nas unidades críticas hospitalares. Atualmente devido a diminuição significativa de novos antibióticos aprovados para a utilização na clínica, os VRE foram classificados na classe de prioridade alta para o desenvolvimento de novos antibióticos segundo o relatório publicado pela organização mundial da saúde (OMS). Uma alternativa a essa problemática é o redirecionamento ou reposicionamento de fármacos, definido como a utilização de medicamentos já aprovados e bem estabelecidos na clínica para o tratamento de doenças diferentes da sua indicação de origem. Nesse contexto, muitos pesquisadores vêm explorando com esse método, a atividade antimicrobiana de diversos medicamentos não-antibióticos, como fármacos citostáticos, psicotrópicos, anestésicos locais, cardiovasculares, tranquilizantes, anti-histamínicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINES). A dexametasona (DX) é um fármaco muito utilizado pela sua atividade anti-inflamatória, principalmente no tratamento de doenças infecciosas. Atualmente, ela está sendo alvo de estudos de redirecionamento para doenças emergentes como a infecção por SARS-CoV-2. Também já foi descrita na literatura por possuir propriedades microbicidas frente a *Streptococcus milleri*, *Aspergillus flavus* e *fumigatus*. Uma segunda estratégia no tratamento frente a infecções bacterianas graves é o emprego de dois ou mais fármacos em busca da sinergia, uma vez que esse efeito reduz consideravelmente a dose dos medicamentos. O objetivo desse trabalho foi avaliar a atividade antibacteriana da dexametasona frente a uma cepa bacteriana padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) *E. faecalis* 51299, resistente a vancomicina, e 14 isolados clínicos de VRE provenientes do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), assim como seu efeito sinérgico com os antibióticos ácido nalidíxico e ciprofloxacino. Para isso foi realizada a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelo método de microdiluição em caldo, baseado no documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), da DX frente às cepas descritas. Os medicamentos foram utilizados através de diluições para obter concentrações de 4096 a 2 µg/ml e um inóculo bacteriano 1×10^{-5} UFC/poço. A CIM foi determinada por meio de leitura visual. A interações da DX com ácido

nalidíxico e ciprofloxacino foram testadas pelo método *checkerboard* descrito por Lorian, 2005. A DX foi testada nas concentrações de 32 à 0,5 µg/ml enquanto que o ácido nalidíxico 512 à 8 µg/ml e ciprofloxacino 128 à 2 µg/ml. 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): foi considerado sinérgico o valor de FICI $\leq 0,5$ conforme Konaté, 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob CAAE 050859 e no SisGen sob número R4B27A6. A DX sozinha apresentou CIM de 1024 a 512 µg/ml para todas as cepas. A DX associada ao ácido nalidíxico teve redução de até 2048 vezes da concentração da CIM, ficando os valores, da DX, de 0,5 a 4 µg/ml. O ácido nalidíxico sozinho, a CIM foi de 512 a 1024 µg/ml. Sua combinação com a DX apresentou redução de até 64 vezes, ficando o CIM desse antibiótico 16 a 256 µg/ml. A combinação DX x ácido nalidíxico foi sinérgica frente a 13 cepas das 15 analisadas. A combinação DX com ciprofloxacino reduziu a concentração da DX 2048 vezes (CIM=0,5 a 4 µg/ml). O ciprofloxacino sozinho apresentou CIM de 32 a 512 µg/ml, reduzindo o valor de CIM 256 vezes (CIM=2-32 µg/ml). Com o cálculo do FICI, a combinação foi sinérgica frente a todas as cepas analisadas. O redirecionamento de fármacos apresenta vantagens quando comparado ao método tradicional de desenvolvimento, como administração mais segura, pois já possui sua toxicidade conhecida, além da redução do tempo e custos. Os resultados apresentados nesse trabalho nos permitem sugerir o redirecionamento utilizando a sinergia da DX com ácido nalidíxico e/ou ciprofloxacino no tratamento de infecções ocasionadas por VRE. A associação de medicamentos, já está bem estabelecida, pode aumentar o espectro dos antibióticos e reduzir o desenvolvimento de resistência. Mais estudos serão realizados utilizando outros medicamentos com atividade anti-inflamatória, como o AINE diclofenaco sódico.

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

Palavras-chave: Atividade bacteriana; Dexametasona; Redirecionamento de fármacos; Reposicionamento de fármacos; Sinergismo;