



REPOSICIONAMENTO DO ANTI-INFLAMATÓRIO DICLOFENACO DE SÓDIO E SUA POTENCIAL AÇÃO SINÉRGICA COM ANTIBIÓTICOS COMO RESPOSTA NO COMBATE A INFECCÕES BACTERIANAS

Bruno Rafael de Paula^{2*}; Sara de Lima Marion¹; Augusto da Mota¹; Vitoria Segabinazzi Foletto¹; Laísa Nunes Franco²; Rosmari Hörner^{1,2,3}

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

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

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

brunodepaulasps@gmail.com

A resistência microbiana no contexto atual compõe uma ameaça eminente para a população mundial, sendo considerada uma situação de calamidade pública. Este cenário, se deve principalmente a negligências medicamentosas como o uso irracional e deliberado de medicamentos, que por sua vez propiciaram o surgimento de microrganismos multi droga resistentes (MDRs). Tais agentes infecciosos se mostram com adversidade implacável principalmente no ambiente hospitalar. O *Enterococcus* spp. constitui um exemplo de microrganismo no aumento da taxa de mortalidade e morbidade nessas unidades críticas. Logo, instalou-se uma urgência em descobrir métodos alternativos e eficazes para contornar esta situação, uma vez que as antibioticoterapias atualmente em uso têm se tornado limitadas e a longo prazo ineficazes em razão da capacidade desses patógenos adquirirem mecanismos de resistência. Assim sendo, o reposicionamento de fármacos surge como uma intervenção clínica promissora frente as infecções bacterianas, uma vez que este método consiste no aproveitamento de medicamentos já utilizados clinicamente para o tratamento de outras doenças. Dentre as classes farmacológicas, os anti-inflamatórios têm sido alvo de inúmeros estudos que buscam explorar seus efeitos antibacterianos, principalmente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Somado a isso, pesquisadores investigam a promissora atividade sinérgica destes fármacos em combinação com os antibióticos já disponíveis, com a finalidade de aumentar sua efetividade quando administrados de forma conjunta. Esta técnica se mostra muito atraente por apresentar inúmeros benefícios como a obtenção de doses menores de agentes antibacterianos e diversificar os mecanismos de ação do fármaco. Nesta perspectiva, o diclofenaco sódico se apresenta como um candidato adequado a proposta da terapia almejada. Originalmente ela possui efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmico. O objetivo desse trabalho foi avaliar a atividade antibacteriana do diclofenaco frente a uma cepa bacteriana padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) o *Enterococcus faecalis* 51299 e 14 isolados clínicos de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (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), do diclofenaco frente às cepas descritas. Os medicamentos foram utilizados através de diluições para obter concentrações de 4096 a 2

$\mu\text{g/ml}$ e inóculo bacteriano de 1×10^{-5} UFC/poço. A CIM foi determinada por meio de leitura visual. A interação do diclofenaco com ácido nalidíxico e ciprofloxacino foram testadas pelo método do *checkerboard* descrito por Lorian, 2005. O diclofenaco foi testado nas concentrações de 64 à $1 \mu\text{g/ml}$ e o ácido nalidíxico de 512 à $8 \mu\text{g/ml}$ e ciprofloxacino 128 à $2 \mu\text{g/ml}$. 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. O diclofenaco sozinho apresentou CIM de 4096 a $512 \mu\text{g/ml}$ para todas as cepas. O diclofenaco associado ao ácido nalidíxico teve redução de até 4096 vezes da concentração da CIM, ficando os valores, do diclofenaco, de 1 a $8 \mu\text{g/ml}$. O ácido nalidíxico sozinho, a CIM foi de 32 a $2048 \mu\text{g/ml}$. Sua combinação com o diclofenaco apresentou redução de até 128 vezes, ficando o CIM desse antibiótico 16 a $128 \mu\text{g/ml}$. A combinação diclofenaco x ácido nalidíxico foi sinérgica frente a 12 cepas das 15 analisadas. A combinação diclofenaco com ciprofloxacino reduziu a concentração do diclofenaco 4096 vezes (CIM=1-8 $\mu\text{g/ml}$). O ciprofloxacino sozinho apresentou CIM de 32 a $512 \mu\text{g/ml}$, reduzindo o valor de CIM até 256 vezes (CIM=2-32 $\mu\text{g/ml}$). Com o cálculo do FICI, 13 das 15 cepas analisadas foram sinérgicas. O diclofenaco sódico apresentou atividade antibacteriana, embora os valores de CIM obtidos foram mais elevados quando comparados com os antimicrobianos atuais. No entanto, quando o medicamento foi submetido ao método de *checkerboard* as concentrações apresentadas foram drasticamente reduzidas. Esses resultados nos permitem sugerir o reposicionamento do diclofenaco e sua combinação com ácido nalidíxico e/ou ciprofloxacino promissor no combate aos *Enterococcus* spp., resistentes a vancomicina (VRE).

Agradecimentos: O estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)-Brasil- Código Financeiro 001 e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Palavras-chave: Reposicionamento de farmacos; Resistência bacteriana; Sinergismo de fármacos ; Diclofenaco de sódio; Atividade antibacteriana.