



Tipo de trabalho: RESUMO SIMPLES (MÁXIMO 2 PÁGINAS)

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO DO NÃO-ANTIBIÓTICO ANLODIPINO E EFEITO SINÉRGICO COM CIPROFLOXACINO¹

Silvana Silveira Coelho², Augusto Dias Da Mota³, Amanda Mainardi⁴, Laísa Nunes Franco⁵, Sara De Lima Marion⁶, Rosmari Hörner⁷

¹ Pesquisa de mestrado.

² Aluna de mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

³ Aluno do curso de Farmácia da UFSM.

⁴ Aluna do curso de Farmácia da UFSM.

⁵ Aluna do curso de Farmácia da UFSM.

⁶ Aluna do curso de Farmácia da UFSM.

⁷ Laboratório de Bacteriologia, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT), UFSM.

Introdução

Doenças infecciosas causadas por bactérias multirresistentes (MDR) tornaram-se problema de saúde mundial reduzindo significativamente o arsenal terapêutico disponível para estas infecções. Dessa forma, eleva-se a necessidade da pesquisa por novos compostos antibacterianos que sejam eficazes e que possam contornar estes problemas. O reposicionamento de fármacos não-antibióticos constitui alternativa eficaz para pesquisa de compostos com ação antibacteriana devido ao baixo custo, rapidez, eficácia e segurança ao paciente, uma vez que já se tem dados relacionados a toxicidade e farmacocinética dos compostos em teste. Medicamentos cardiovasculares, como o anlodipino, vêm sendo relatados como potenciais não-antibióticos com atividade frente a diferentes cepas bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito antibacteriano sinérgico *in vitro* do anlodipino isoladamente e em associação com o antibacteriano ciprofloxacino frente a isolados clínicos MDR.

Metodologia

A atividade antibacteriana foi avaliada utilizando o método quantitativo da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) do anlodipino isoladamente e em associação ao ciprofloxacino para verificar a possível ocorrência de sinergismo. Os medicamentos foram diluídos em etanol, sendo testados nas concentrações de 1-1024µg/mL. Para a comprovação da inexistência da atividade inibitória do solvente utilizou-se etanol a 10% em teste realizado isoladamente. A avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* foi realizada frente a onze isolados clínicos MDR provenientes de pacientes atendidos em um hospital universitário. Desses, cinco foram Gram-positivos de *Staphylococcus aureus* MDR e seis foram Gram-negativos incluindo cinco isolados de *Acinetobacter baumannii* MDR e um de *Klebsiella pneumoniae* MDR. A CIM foi realizada utilizando o



Tipo de trabalho: RESUMO SIMPLES (MÁXIMO 2 PÁGINAS)

método de microdiluição em caldo, de acordo com o documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2012). A interpretação do efeito sinérgico dos dois medicamentos foi realizada calculando o Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI); interpretado como "sinérgico" (FICI); "Sem interação" ($FICI > 0,5$ e $\leq 4,0$) e "Antagonismo" ($FICI > 4,0$) (ODDS, 2003). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o registro 38850614.4.0000.5346.

Resultados

O anlodipino apresentou atividade de 32-64 $\mu\text{g/mL}$ frente a quatro isolados testados e nos outros valores mais altos de CIM (128-512 $\mu\text{g/mL}$) enquanto que a CIM do ciprofloxacino variou entre 2-256 $\mu\text{g/mL}$. Isoladamente ele apresentou atividade antibacteriana maior frente às bactérias Gram-positivas. Entretanto, quando avaliado em associação ao ciprofloxacino observou-se sinergia frente a seis isolados clínicos, sendo três cepas de *S. aureus* MDR (FICI=0,2812; FICI=0,1875; FICI=0,25), dois de *A. baumannii* (FICI=0,3125; FICI=0,25) e *K. pneumoniae* MDR (FICI=0,25).

Conclusões

O anlodipino, isoladamente apresentou valores de CIM altos frente à maioria dos isolados MDR testados. Porém, quando associado a um antibacteriano utilizado na clínica houve potencialização da atividade antibacteriana, sendo que demonstrou sinergismo frente a três isolados clínicos de *S. aureus* MDR. Dessa forma, evidenciamos que o redirecionamento deste fármaco constitui alternativa eficaz para o tratamento de infecções causadas por estes microrganismos MDR. Entretanto, estudos adicionais, como a técnica de *checkerboard*, para avaliar o sinergismo, estarão sendo efetuadas.

Palavras-chave: antibacterianos; bactérias; sinergia de medicamentos.

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