

Avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* do medicamento ácido acetilsalicílico

Evaluation of *in vitro* antibacterial activity of the acetylesicylic acid medicinal product

Amanda Mainardi, Vitória Segabinazzi Foletto, Sara de Lima Marion, Marissa Bolson Serafin, Rosmari Hörner

Como citar este artigo:

MAINARDI, AMANDA; FOLETTO, VITÓRIA S.; MARION, SARA L.; SERAFIN, MARISSA B.; HÖRNER, ROSMARI. Avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* do medicamento ácido acetilsalicílico. Revista Saúde (Sta. Maria). 2019; 45 (3).

Autor correspondente:

Nome: Amanda Mainardi
E-mail: maainardi@ufsm.br
Telefone: (55) 996323672
Formação Profissional: Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
Endereço para correspondência: Avenida Roraima n.º: 1000
Bairro: Camobi
Cidade: Santa Maria
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 97105-900

Data de Submissão:

13/12/2019

Data de aceite:

18/12/2019

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



RESUMO

Objetivo: Avaliar a atividade antibacteriana do anti-inflamatório ácido acetilsalicílico (AAS) frente seis cepas bacterianas padrão de referência *American Type Culture Collection* (ATCC) e 41 isolados clínicos multidroga resistentes (MDR). **Métodos:** A atividade antibacteriana do medicamento foi determinada através da concentração inibitória mínima (CIM) obtida frente às cepas bacterianas. **Resultados:** AAS demonstrou atividade antibacteriana tanto frente a cepas Gram negativas (GN) como Gram positivas (GP), apresentando, frente a maioria das cepas testadas, CIM de 1024 µg/mL e 2048 µg/mL. Frente a um isolado clínico de *Acinetobacter baumannii* MDR, apresentou CIM de 512 µg/mL. AAS demonstrou atividade antibacteriana frente a microrganismos altamente resistentes. **Conclusão:** Nossos resultados permitem inferir que o medicamento AAS apresenta potencial atividade antibacteriana frente às cepas MDR testadas, porém estudos complementares devem ser realizados a fim de identificar seu mecanismo de ação na inibição bacteriana. Testes de sinergismos também são aconselhados com o objetivo de avaliar a associação do AAS com antibacterianos já utilizados na clínica, visto que sua atividade pode ser potencializada.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido acetilsalicílico; Reposicionamento de medicamento; Resistência a medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the antibacterial activity of anti-inflammatory acetylsalicylic acid (ASA) against six reference standard bacterial strains American Type Culture Collection (ATCC) and 41 multidrug resistant clinical isolates (MDR). **Methods:** The antibacterial activity of the anti-inflammatory acetylsalicylic acid (ASA) was evaluated by determining the minimum inhibitory concentration (MIC) against six reference standard bacterial strains American Type Culture Collection (ATCC) and 41 multidrug resistant clinical isolates (MDR). **Results:** AAS showed antibacterial activity against both Gram negative (NG) and Gram positive (GP) strains, presenting, against most strains tested, MIC of 1024 µg / mL and 2048 µg / mL. In front of a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* MDR, it presented MIC of 512 µg / mL. AAS demonstrated antibacterial activity against highly resistant microorganisms. **Conclusion:** Our results allow us to infer that the drug ASA has potential antibacterial activity against the tested MDR strains, but complementary studies should be performed to identify its mechanism of action in bacterial inhibition. Synergism tests are also advised to evaluate the association of ASA with antibacterial agents already used in the clinic, as its activity may be potentiated.

KEYWORDS: Acetylsalicylic acid; Repositioning of medication; Drug resistance.

INTRODUÇÃO

Apesar do controle do número de mortes causadas pelas doenças bacterianas ao longo dos anos¹, a utilização indiscriminada de antibióticos na terapêutica fez com que houvesse o surgimento da resistência bacteriana, tornando-se um problema global de saúde pública devido a diminuição da efetividade dos antibióticos comercialmente disponíveis para uso clínico². A crescente prevalência de estirpes bacterianas resistentes e multirresistentes têm desafiado constantemente os sistemas de saúde em todo o mundo³, tornando-se essencial a busca por novas opções para o combate às infecções bacterianas.

O redirecionamento ou reposicionamento de fármacos torna-se uma alternativa para o uso de medicamentos já consagrados no mercado serem empregados na terapia clínica com outras finalidades⁴. A atividade antibacteriana já foi verificada em diversos medicamentos não-antibióticos, como fármacos pertencentes a classe dos anti-inflamatórios, psicotrópicos, anestésicos, tranquilizantes, cardiovasculares, anti-histamínicos e antidepressivos⁵⁻⁹.

A atividade antibacteriana de diversos fármacos pertencentes à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) já foi relatada^{10,11}, além de sua conhecida ação frente a parasitas e fungos^{10,12-15}, o que torna essa classe de medicamentos uma alternativa promissora para o tratamento de infecções ocasionadas por esses microrganismos.

Ácido acetilsalicílico (AAS), conhecido popularmente como aspirina e amplamente utilizado por seus efeitos antiplaquetários, demonstrou-se eficaz na diminuição de biofilmes formados por cepas bacterianas Gram negativas (GN) de *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*^{13,16}. Além dessa ação, já foi relatada o efeito antibacteriano desse medicamento frente a cepas de *Serratia spp.* e *Escherichia coli*. Também já foi evidenciada atividade do AAS frente cepas Gram positivas (GP) de *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*¹⁴.

Já com relação a sua atividade antifúngica, AAS foi efetivo frente a *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*^{10,12}, além de inibir o crescimento do fungo *Chaetomium globosum*^{17,18,19}.

Com base em relatos anteriores que demonstraram a atividade antibacteriana dos AINES, o medicamento AAS apresenta-se promissor na reutilização para o tratamento frente bactérias multidroga resistentes (MDR)^{20,21}, permitindo inferir que futuramente poderia ser utilizado como fármaco de amplo espectro, visto que, no estudo anterior, apresentou atividade antibacteriana frente a cepas GN e GP²³.

MÉTODO

OBTENÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

O medicamento AAS foi obtido da empresa (Novamed fabricação de produtos farmacêuticos Ltda - EMS, Hortolândia, São Paulo, Brasil). Este foi avaliado frente às cepas GN e GP descritas na tabela 1 abaixo. Para a obtenção da

solução estoque, o medicamento foi dissolvido em etanol, e testado nas concentrações de 2048 a 2 µg mL⁻¹. Etanol à 10% foi testado isoladamente para comprovação da inexistência da atividade inibitória do solvente.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

Cepas bacterianas

A atividade antibacteriana do AAS foi testada frente a seis cepas bacterianas padrão de referência da coleção e sendo estas ATCC: *Bacillus cereus* ATCC 14574, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Micrococcus luteus* ATCC 7463, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Além disso, foi avaliada a atividade antibacteriana do medicamento frente a 41 isolados clínicos MDR. Entre os isolados GN foram testados *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, já entre os GP foram *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Staphylococcus aureus*. Na Tabela 1 verificam-se os isolados utilizados no estudo, suas origens clínicas, perfil de resistência aos antibióticos e seus fenótipos clínicos.

Tabela 1. Características dos isolados clínicos multidroga resistentes (MDR) utilizados no estudo.

Cepas	Origem	Perfil de resistência	Fenótipo
<i>Acinetobacter baumannii</i> (308)	Lavado broncoalveolar	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem , Cip.	Carbapemenase
<i>Acinetobacter baumannii</i> (152)	Urina	Amp, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Ipm, Mem, Amk, Gen , Cip	Resistente aos carbapenêmicos (impermeabilidade)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (182)	Ferida operatória de mediastino	Tzp, Cef, Cax, Caz, Cro, Fep, Ipm, Mem , Cip	Resistente aos carbapenêmicos (impermeabilidade)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (199)	Sangue	Amp, Tzp, Cef, Cax, Caz, Cro, Fep, Ipm, Mem , Cip	Resistente aos carbapenêmicos (impermeabilidade)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (209)	Tecido de perna	Tzp, Cef, Cax, Fox, Caz, Cro, Fep, Ipm, Mem , Cip	Resistente aos carbapenêmicos (impermeabilidade)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (238)	Sangue	Sam, Tzp, Fox, Cro, Fep, Ipm, Mem , Cip	Carbapemenase
<i>Acinetobacter baumannii</i> (29)	Diversos	Amp, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip	-
<i>Acinetobacter baumannii</i> (293)	Secreção traqueal	Tzp, Caz, Fox, Cro, Fep, Ipm, Gen, Mem, Cip	Carbapemenase

<i>Acinetobacter baumannii</i> (297)	Diversos	Sam, Tzp, Cef, Caz, Cro, Fep, Cip, Gen, Ipm, Mem	Carbapemenase
<i>Acinetobacter baumannii</i> (304)	Sangue	Sam, Tzp, Mem , Fox Caz, Cro, Cip, Fep	Carbapemenase
<i>Enterococcus faecalis</i> (282)	Tecido de 2º pododóctilo	Gen , Str, Lvx, Ery, Tei, Van	Resistente (tipo van A)
<i>Enterococcus faecium</i> (155)	Swab retal	Amp, Er y, Cli, Tei, Van, Sxt	Resistente (tipo van A)
<i>Enterococcus faecium</i> (200)	Urina	Amp, Lvx, Ery, Cli, Tei, Van , Sxt	Resistente (tipo van A)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (157)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem , Amk, Gen, Cip	Resistentes aos aminoglicosídeos
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (159)	Sangue	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (188)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip, Tgc, Cst	Resistentes aos aminoglicosídeos
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (107)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip, Cst	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (148)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cax, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip, Tgc, Cst	Resistentes aos aminoglicosídeos
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (149)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Amk, Tgc, Cip	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (156)	Sangue	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen, Cip	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (158)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (179)	Secreção de seroma	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Gen , Cip	Beta-lactamase de espectro estendido
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (183)	Urina	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip, Tgc, Cst	Resistentes aos aminoglicosídeos
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (218)	Swab retal	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip, Cst	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (219)	Swab retal	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem, Gen , Cip, Tgc, Cst	Resistentes aos aminoglicosídeos

<i>Klebsiella pneumoniae</i> (24)	Lavado broncoalveolar	Amp, Sam, Tzp, Cef, Cxm, Caz, Cro, Fep, Etp, Ipm, Mem , Cip	Resistente aos carbapenêmicos (impermeabilidade)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (146)	Secreção traqueal	Cef, Cxm, Fox	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (154)	Escarro	-	Resistente às Estreptogaminas
<i>Staphylococcus aureus</i> (170)	Sangue periférico	Bem, Ery	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (173)	Biopsia de linfonodo	Cli, Sxt	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (177)	Fragmento ósseo	Ben, Oxa, Gen , Lvx, Ery, Cli	Modificação da PBP (mec A) MLSB constitutivo
<i>Staphylococcus aureus</i> (197)	Sangue	Ben, Oxa, Lvx, Ery	
Modificação da PBP (mec A)			
<i>Staphylococcus aureus</i> (207)	Pele	Bem	Resistente à Estreptogaminas
<i>Staphylococcus aureus</i> (208)	Sangue	Ben, Ery, Cli	Resistente à Estreptogaminas
<i>Staphylococcus aureus</i> (210)	Diversos	Ben, Oxa, Lvx, Ery, Cli	Modificação da PBP (mec A) MLSB constitutivo
<i>Staphylococcus aureus</i> (216)	Diversos	Ben, Ery, Cli	MLSB indutível
<i>Staphylococcus aureus</i> (237)	Secreção traqueal	Ben, Oxa, Gen, Lvx, Ery, Cli	Modificação da PBP (mec A) MLSB constitutivo
<i>Staphylococcus aureus</i> (257)	Sangue	Bem, Oxa, Lvx, Ery	Modificação da PBP (mec A)
<i>Staphylococcus aureus</i> (283)	Sangue	Bem, Ery, Cli	MLSB indutível
<i>Staphylococcus aureus</i> (66)	Sangue	Ben, Ery, Cli	MLSB constitutivo, modificação da PBP

Legenda: Amp = ampicilina. Sam = ampicilina+sulfabactam. Amk = amicacina. Amx = amoxicilina. Azm = azitromicina. Bem = benzilpenicilina. Ca = cafadroxil. Can = canamicina. Fep = cefepima. Fox = ceftoxitina. Cef = cefuroxima. Cxm = cefuroximaaxetil. Cec = cefaclor. Clr = caritromicina. Cro = ceftriaxona. Caz = ceftazidina. Cip = ciprofloxacino. Cli = clindamicina. Cst = colistina. Ery = eritromicina. Etp = ertapenem. Str = estreptomicina. Gen = gentamicina. Ipm = imipenem. Lvx = levofloxacino. Mem = meropenem. Oxa = oxacilina. Pen = penicilina. Tzp = piperacilina + tazobactam. Tei = teicoplanina. Tgc = tigeciclina. Sxt = trimetoprima+sulfametoxazol. Van = vancomicina. (-) = não identificado. MLSB = Macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B. PBP = proteínas ligantes às penicilinas (mec A). O número entre parênteses é referente ao código do isolado clínico proveniente do hospital.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Os isolados foram provenientes de pacientes atendidos no hospital universitário de Santa Maria, RS, Brasil. Assim, este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), registrado sob o número CAAE 38850614.4.0000.5346.

O cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) está registrado sob o número AE78E18 – UFSM.

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

A CIM foi determinada através do método da microdiluição em caldo, conforme estabelecido pelo documento M100-S26 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* ²². Com as cepas previamente semeadas em Ágar Triptona de Soja (TSA), os inóculos foram preparados em solução salina estéril e sua turbidez ajustada conforme a escala 0,5 de McFarland, ou seja, $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colônia/mL (UFC/mL). Resumidamente em microplacas de 96 poços contendo caldo Mueller Hinton, AAS e os inóculos bacterianos foram incubados a 35 ± 2 °C por 24 horas. Após o período de incubação, a CIM foi determinada por meio de leitura visual, como a menor concentração em que não houve crescimento visível do microrganismo. Todos os testes foram realizados em triplicatas.

RESULTADOS

Na Tabela 2 estão demonstrados os valores de CIM obtidos pelo AAS frente, respectivamente, cepas padrão ATCC e isolados clínicos GN e GP analisados no estudo.

Tabela 2. Concentrações inibitórias mínimas (CIM) do ácido acetilsalicílico (AAS) frente a cepas padrão ATCC e isolados clínicos Gram Negativos (GN) e Gram Positivos (GP).

Cepas padrão ATCC	CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	= 2048
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 14574	= 2048
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	=1024
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299	= 1024
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	= 2048
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 7463	=1024
Isolados clínicos GN	CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (293)	=1024
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (297)	=1024
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (304)	=1024
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (308)	=1024
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (310)	512
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (182)	= 1024
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (199)	= 1024
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (209)	= 2048
<i>Acineto bacterbaumannii</i> MDR (238)	=1024

<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR (29)	= 2048
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR (152)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (188)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (157)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (158)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (159)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (179)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (183)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (218)	=1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (219)	=1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (24)	= 2048
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (107)	= 2048
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (148)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (149)	= 1024
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR (156)	= 1024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR (146)	= 1024
Isolados clínicos GP	CIM (µg mL⁻¹)
<i>Enterococcus faecalis</i> MDR (282)	= 2048
<i>Enterococcus faecium</i> MDR (155)	= 2048
<i>Enterococcus faecium</i> MDR (200)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (66)	= 2048
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (154)	=1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (170)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (173)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (177)	= 2048
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (197)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (207)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (208)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (210)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (216)	= 1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (237)	=1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (257)	=1024
<i>Staphylococcus aureus</i> MDR (283)	=1024

O número entre parênteses é referente ao código do isolado clínico proveniente do hospital.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

DISCUSSÃO

Ácido acetilsalicilo apresentou atividade antibacteriana tanto frente às estirpes GN como GP, sendo que a CIM obtida frente a maioria das cepas foi de 1024 µg/mL e 2048 µg/mL, destacando sua maior atividade frente a cepa MDR

de *A. baumannii*, em que AAS apresentou CIM de 512 µg/mL .

CHAN e colaboradores (2017)¹⁰, ao avaliar o efeito dos AINES ibuprofeno, aspirina e diclofenaco, frente a cepas padrão GP *B. cereus* ATCC 14579, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 33591, obtiveram valores semelhantes aos encontrados em nosso estudo, sendo que frente a maioria das cepas esses medicamentos obtiveram CIM de 2500 µg/mL. Para as cepas GN *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 10031, *P. aeruginosa* ATCC 10145, AAS apresentou CIM de 5000 µg/mL frente a maioria das cepas, resultado superior ao encontrado em nossos experimentos, em que a CIM média obtida foi de 1024 µg/mL.

AL-BAKRI AG et al. (2009)¹², avaliando a atividade antibacteriana da aspirina frente a cepas de *P. aeruginosa* e *E. coli*, obtiveram CIM de 2.030 µg/mL, 1200 µg/mL e 2650 µg/mL, respectivamente, valores semelhantes aos nossos quando AAS foi testado frente às bactérias. Quando avaliaram a associação de aspirina e EDTA frente às mesmas cepas, observou-se sinergismo entre os medicamentos, ou seja, a atividade antibacteriana do AAS foi potencializada, causando uma significativa diminuição da formação do biofilme, de 100% nas bactérias.

LEE e colaboradores (2014)²⁴, investigando a atividade antibacteriana do AAS frente a *K. pneumoniae*, sugerem que esse medicamento, quando usado em altas concentrações, reduz a produção de polissacarídeo, além de interferir em elementos essenciais da bactéria, diminuindo assim o seu crescimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados obtidos em nosso estudo, o anti-inflamatório AAS apresentou atividade antibacteriana frente a cepas padrão ATCC e isolados clínicos MDR, da mesma forma para estirpes GN e GP. Porém, segundo relatos na literatura, sua atividade pode ser potencializada quando este fármaco é associado a antibacterianos já utilizados na clínica, sendo necessários estudos adicionais para avaliar o sinergismo entre medicamentos. Também é aconselhada a realização de testes com o princípio ativo puro ao invés do medicamento comercialmente disponível, assim como a investigação do mecanismo de ação do AAS na atividade antibacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Gottlieb T, Nimmo GR. Antibiotic resistance is an emerging threat to public health: an urgent call to action at the Antimicrobial Resistance Summit. *Med J Aust.* 2011;194:281-283.

2. Akilandeswari K, Ruckmani K, Ranjithmathan V. Efficacy of Antibacterial Activity of Antibiotics Ciprofloxacin and Gentamycin Improved with Anti Depressant Drug. *Research Article*. 2013;2:71-74.

3. Högberg LD, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol*. 2010;31:509-515.

4. Wiggings HL, Wymant JM, Solfa F, Hiscox SE, Taylor KM, Westwell AD et al. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. 2015;93:332-342.

5. Foletto VS, Serafin MB, Bottega A, Coelho SS, Machado CS, Horner R. Fluoxetine and paroxetine: repositioning as a therapeutic alternative in the treatment of various diseases. *American Journal of Therapeutics*. 2019. (Ahead of Print).

6. Mandal A, Sinha C, Jena AK, Ghosh S, Samanta A. An investigation on *in vitro* and *in vivo* antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochloride. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2010;41:635-642.

7. Da rosa TF, Machado CS, Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, Coelho SS et al. ROSA T.F. et al. Repositioning or redirection of antidepressant drugs in the treatment of bacterial and fungal infections. *American Journal of Therapeutics*. 2019. (Ahead of Print).

8. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, Da Rosa TF, Rampelotto RF, Carvalho AF. Synergistic effect of sertraline and disulfiram against multidrug resistant bacteria as a new alternative to drug repositioning. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018. (in press)

9. Bottega A, Serafin MB, Da Rosa TF, Foletto VS, Machado CS, Coelho SS, Mainardi A, Hörner R. Antimicrobial and antineoplastic properties of sertraline. *American journal of therapeutics*. 2019. (Ahead of Print).

10. Chan EWL, Yee ZY, Yap JKY. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017;10:70-74.

11. Hadera M, Mehari S, Basha NS, Amha ND, Berhane Y. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics. UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences. 2018;6:1-7.

12. Al-bakri AG, Othman G, Bustanji. The assessment of the antibacterial and antifungal activities of aspirin, EDTA and aspirin-EDTA combination and their effectiveness as antibiofilm agents. Journal of Applied Microbiology. 2009;107:280-286.

13. Kunin CM, Hua TH, Bakaletz LO. Effect of salicylate on expression of flagellin by *Escherichia coli* and *Proteus*, *Providencia*, and *Pseudomonas* spp. Infect Immun. 1995;63:1796-1799.

14. Lawal A, Obaleye JA. Synthesis, characterization and antibacterial activity of aspirin and paracetamol-metal complexes. Biokemistri. 2007;9:9-15.

15. Zhou Y, Gamgang W, Yutang L, Yang L, Yu S, Wenshuai Z, et al. In Vitro Interactions between Aspirin and Amphotericin B against Planktonic Cells and Biofilm Cells of *Candida albicans* and *C. parapsilosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:3250.

16. Repaske DR, Adler J. Change in intracellular pH of *Escherichia coli* Mediates the chemotactic response to certain attractants and repellents. J. Bacteriol. 1981;145:1196-1208.

17. Alem MA, Douglas LJ. Effects of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on biofilms and planktonic cells of *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:41-47.

18. Stepanovic S, Vukovic D, Jesic M, Ranin L. Influence of acetylsalicylic acid (aspirin) on biofilm production by *Candida species*. J. Chemother. 2004;16:134-138.

19. Batlouni M. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Inhibit the Growth and Reproduction of *Chaetomium globosum* and Other Fungi Associated with Water-Damaged Buildings. Arq Bras Cardiol. 2010;94.

20. Obad J, Jagoda S, Kos B. Antimicrobial activity of ibuprofen. New perspectives on an 'old' non-antibiotic drug. Eur J Pharm. 2015;8:71-93.

21. Yin Z, Wang Y, Jergic S, Liu M, Harry E, Dixon NE, et al. DNA replication is the target for the antibacterial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chem Biol.* 2014;21:481–7.

22. 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.

23. Chahade HW, Giorgi NDR, Szajubok MCJ. Os anti-inflamatórios não hormonais. *Prática hospitalar.* 2008;6:S166-S174.

24. Lee CH, Su LH, Liu JW, Chang CC, Chen RF, Yang KD. Aspirin enhances opsonophagocytosis and is associated to a lower risk for *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome. *BMC Infect Dis.* 2014;30:14-47