



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA
CONTRA CEPAS DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ISOLADAS DE
PACIENTES DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO NO CEARÁ.**

VICENTE MACIEL DANTAS JÚNIOR

FORTALEZA

2024

VICENTE MACIEL DANTAS JÚNIOR

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA
CONTRA CEPAS DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ISOLADAS DE
PACIENTES DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO NO CEARÁ.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará como requisito parcial para a
obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Castelo
Branco Collares de Souza Maia

FORTALEZA
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecido pelo(a) autor(a)

D216a Dantas Júnior, Vicente.

Atividade antimicrobiana e antibiofilme da fluoxetina contra cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* isoladas de pacientes de um hospital pediátrico no Ceará. / Vicente Dantas Júnior. – 2024. 58 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de PósGraduação em Farmacologia, Fortaleza, 2024.

Orientação: Profa. Dra. Débora Castelo Branco Collares de Souza Maia.

1. Reposicionamento de fármacos. 2. Fluoxetina. 3. *Stenotrophomonas maltophilia*. 4. Covid-19. 5. Pediatria. I. Título.

CDD 615.1

VICENTE MACIEL DANTAS JÚNIOR

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA
CONTRA CEPAS DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ISOLADAS DE
PACIENTES DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO NO CEARÁ.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará como requisito parcial para a
obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Castelo
Branco Collares de Souza Maia

BANCA EXAMINADORA

Dra. Débora Castelo Branco Collares de Souza Maia – UFC

Dra. Camila Gomes Virgínio Coelho – UFC

Dr. Érika Helena Salles de Brito – UNILAB

RESUMO

Atividade antimicrobiana e antibiofilme da fluoxetina contra cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* isoladas de pacientes de um hospital pediátrico no Ceará.

O uso irracional de antimicrobianos e a escassez global de novos medicamentos intensificam a ameaça representada pelas superbactérias além de ser um processo oneroso, burocrático e prolongado não traz retorno financeiro esperado pelas grandes indústrias farmacêuticas. Nesse contexto o reposicionamento de fármacos se apresenta como uma alternativa viável para tratamento de infecções de impacto clínico importante, como as causadas pelas *Stenotrophomonas maltophilia*, principalmente na pediatria. Com isso, o trabalho objetivou observar incidência dessas infecções e seus desfechos nos últimos 5 anos em um hospital pediátrico do Ceará e reposicionou fluoxetina para descrever suas propriedades antimicrobianas e antibiofilme frente a esse microrganismo. Os dados das infecções, desfechos clínicos, topografia das infecções, idade e gênero dos pacientes foram acompanhados através de relatórios emitidos por sistemas de tecnologia da informação do hospital e segregados ano a ano para posterior análise. 10 cepas isoladas em pacientes do hospital foram selecionadas e nelas se testou atividade antimicrobiana de fluoxetina de forma planctônica e em biofilme. Associou-se fluoxetina a antimicrobianos utilizados para tratar infecções por *S. maltophilia* para avaliar melhora ou interferência nos parâmetros. O mesmo foi feito com medicamentos de resistência conhecida para avaliar alteração do padrão e possível inibição desses mecanismos. No período estudado, 303 casos de infecção pelo patógeno foram confirmadas em 213 pacientes e 93 (43,66%) foram a óbito em vigência de tratamento alternativo já que a primeira linha estava fora do mercado. Fluoxetina apresentou atividade antimicrobiana isoladamente, porém interagiu negativamente na resposta dos outros medicamentos (sulfametoxazol/trimetoprima, levofloxacino, meropenem e gentamicina) quando em associação. Altas taxas de mortalidade observadas coincidiram com os achados em outras publicações e reiteraram internações prolongadas e imunocomprometimento devido a covid-19 como um fator de risco substancial. Sugere-se pesquisas mais robustas quanto a possibilidade de utilizar fluoxetina no tratamento antibacteriano e observação de sua interação em nível molecular com outras drogas e consequentemente comprometer resposta típica.

Palavras-chave: Reposicionamento de fármacos; fluoxetina; *Stenotrophomonas maltophilia*; Covid-19; pediatria.

ABSTRACT

Antimicrobial and antibiofilm activity of fluoxetine against strains of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from patients from a pediatric hospital in Ceará.

The irrational use of antimicrobials and the global shortage of new drugs intensify the threat posed by superbugs, in addition to being an onerous, bureaucratic and prolonged process, which does not bring the financial return expected by large pharmaceutical companies. In this context, drug repositioning is a viable alternative for the treatment of infections of important clinical impact, such as those caused by *Stenotrophomonas maltophilia*, especially in pediatrics. Thus, the study aimed to observe the incidence of these infections and their outcomes in the last 5 years in a pediatric hospital in Ceará and repositioned fluoxetine to describe its antimicrobial and antibiofilm properties against this microorganism. The data on infections, clinical outcomes, topography of infections, age and gender of patients were followed through reports issued by the hospital's information technology systems and segregated year by year for later analysis. 10 strains isolated from hospital patients were selected and the antimicrobial activity of fluoxetine was tested in planktonic and biofilm. Fluoxetine was associated with antimicrobials used to treat *S. maltophilia* infections to assess improvement or interference in parameters. The same was done with drugs of known resistance to evaluate changes in the pattern and possible inhibition of these mechanisms. During the study period, 303 cases of infection by the pathogen were confirmed in 213 patients and 93 (43.66%) died due to alternative treatment, since the first line was out of the market. Fluoxetine showed antimicrobial activity alone but interacted negatively with the response of other drugs (trimethoprim/sulfamethoxazole, levofloxacin, meropenem, and gentamicin) when combined. High mortality rates observed coincided with findings in other publications and reiterated prolonged hospitalizations and immunocompromise due to COVID-19 as a substantial risk factor. More robust research is suggested regarding the possibility of using fluoxetine in antibacterial treatment and observation of its interaction at the molecular level with other drugs and consequently compromising typical response.

Keywords: Drug repositioning; fluoxetine; *Stenotrophomonas maltophilia*; Covid-19; paediatrics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo molecular da multirresistência na <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	15
Figura 2 - Estrutura molecular da síntese de serotonina.....	19
Figura 3 - Fármacos inibidores da recaptção de serotonina	20
Figura 4 - Estrutura molecular da fluoxetina.....	25
Figura 5 - Perfil epidemiológico de infecções causadas por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	35
Figura 6 - Efeito da fluoxetina e dos antimicrobianos sobre a biomassa do biofilme de <i>S. maltophilia</i>	42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 - Concentração inibitória mínima (CIM) de fluoxetina, levofloxacino (LEVO), sulfametoxazol + trimetoprima (SULFA + TRIM), gentamicina (GENTA) e meropenem (MERO) isolado e em associação contra *Stenotrophomonas maltophilia* . 38

Tabela 2 – Concentrações eliminatórias mínimas do biofilme (CEMBs) para fluoxetina, levofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, gentamicina e meropenem isolados e associados contra *Stenotrophomonas maltophilia*. 41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP – *Antimicrobial Stewardship Program*
ATCC – *American Type Culture Collection*
BHI – *Brain Heart Infusion*
CDC – *Center for Disease Control*
CEMB – Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme
CIM – Concentração Inibitória Mínima
CLSI – *Clinical & Laboratory Standards Institute*
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DO – Densidade Óptica
E. coli – *Escherichia coli*
EPIs – Equipamentos de Proteção Individual
FLU – Fluoxetina
GrAMM – Grupo Aplicado em Microbiologia Médica
HIAS – Hospital Infantil Albert Sabin
HIV – *Human Immunodeficiency Virus*
IDSA – Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IL – Interleucina
IRAS – Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde
ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
IUPAC – União Internacional de Química Pura
MDR – *Multidrug resistant*
MFS – *Major Facilitator*
MRSA – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
OMS – Organização Mundial de Saúde
P&D – Pesquisa e Desenvolvimento
PGA – Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos
RM – Resistência Microbiana
S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*

SCIH – Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SIM-P – Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

TNF- α – *Tumor necrosis factor-alpha*

TSB – Trypticase Soy Broth

EU – União Europeia

UFC – Universidade Federal do Ceará

UTI – Unidades de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA – PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA MUNDIAL.....	13
2.2 <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i>	14
2.3 <i>STEWARDSHIP</i> DE ANTIMICROBIANOS	16
2.4 REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS	18
2.5 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) .	19
3 HIPÓTESES	27
4 OBJETIVOS.....	28
4.1 OBJETIVO GERAL.....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5 METODOLOGIA.....	29
5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS CEPAS DO ESTUDO	29
5.2 COLETA DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	29
5.3 ANTIMICROBIANOS E ANTIDEPRESSIVO UTILIZADOS NO ESTUDO .	30
5.4 SENSIBILIDADE PLANCTÔNICA DE <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i> À FLUOXETINA E ANTIMICROBIANOS, INDIVIDUAIS E EM ASSOCIAÇÃO.....	30
5.5 SENSIBILIDADE DA FLUOXETINA EM BIOFILMES DE <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i>	31
5.6 EFEITO DA FLUOXETINA NA SENSIBILIDADE DOS BIOFILMES MADUROS DE <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i>	33
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	33
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34

6 RESULTADOS	35
6.1 INCIDÊNCIA DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i> NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN	35
6.2 SENSIBILIDADE PLANCTÔNICA DE <i>S. MALTOPHILIA</i> A FLUOXETINA E ANTIMICROBIANOS, INDIVIDUAIS E EM ASSOCIAÇÃO.....	37
6.3 EFEITO DA FLUOXETINA EM BIOFILMES MADUROS DE <i>S. MALTOPHILIA</i>	40
6.4 EFEITO DA FLUOXETINA NA SENSIBILIDADE DOS BIOFILMES MADUROS DE <i>S. MALTOPHILIA</i> A ANTIMICROBIANOS.....	45
7 DISCUSSÃO	46
8 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXOS.....	59

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em até 30 anos, a humanidade passará por um marco fatídico onde mais de 10 milhões de vidas poderão ser perdidas anualmente devido a infecções causadas por bactérias multirresistentes, equivalendo a uma morte a cada três segundos. O uso irracional de antimicrobianos e a escassez global de novos medicamentos intensificam a ameaça representada pelas superbactérias.

A resistência bacteriana faz parte do processo evolutivo natural desses microrganismos, sendo elas as mais eficientes e ágeis produtoras de antimicrobianos ao se mutarem, se tornarem imunes aos mesmos e propagarem direta ou horizontalmente esses genes, disseminando a característica para bactérias da mesma espécie ou até mesmo para espécies diferentes.

O desenvolvimento de novos antimicrobianos além de ser um processo oneroso, burocrático e prolongado, não traz retorno financeiro esperado pelas grandes indústrias farmacêuticas como outras classes que estão em evidência. Como agravante dessa problemática, em 2020 a ciência e o mundo todo se voltaram para conter a pandemia da covid-19.

Nesse cenário desconhecido, o uso indiscriminado de antimicrobianos criou condições que favorecem a disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos por se observar um aumento no número e no tempo de hospitalização dos pacientes com covid-19, pacientes graves com uso prolongado de dispositivos invasivos e assistência intensiva, redução do recurso humano assistencial e aumento da carga de trabalho e a utilização excessiva e empírica de antimicrobianos de amplo espectro, em larga escala, para tratamento de infecções secundárias de etiologia muitas vezes desconhecida.

Alguns microrganismos tidos como emergentes oportunistas encontram nesses contextos condições ideais para sua proliferação e podem causar infecções com altas taxas de mortalidade. Um exemplo é a *Stenotrophomonas maltophilia*, bacilo gram-negativo não fermentador, considerado de baixa virulência, conhecido por ser intrinsecamente resistente a múltiplos antimicrobianos e formar biofilme, tem se destacado como um patógeno nosocomial significativo, sendo, em muitos centros, o

terceiro de maior relevância em infecções hospitalares, ficando atrás apenas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

O *Centers for Disease Control* (CDC) destacou como uma das estratégias-chave para abordar o problema da resistência microbiana, a necessidade de melhoria nos mecanismos de controle do uso de antimicrobianos por meio de programas de gerenciamento do uso desses medicamentos, como o *Antimicrobial Stewardship Program* (ASP), definido no Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) como um conjunto de intervenções coordenadas, destinadas a melhorar e medir o uso adequado de agentes antimicrobianos por meio da promoção da seleção otimizada do regime antimicrobiano ideal.

Outra alternativa que vem sendo explorada e documentada na literatura é o redirecionamento de fármacos de outras classes para a terapia antimicrobiana, ou seja, reposicionar moléculas já sabidamente utilizadas para tratamentos diversos para o combate a infecções. Uma das classes que despertaram interesse entre os estudiosos e vem apresentando resultados promissores de atividade antimicrobiana, incluindo antiviral e antifúngica são os antidepressivos de terceira geração, conhecidos como Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), tais como fluoxetina e paroxetina.

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou observar a incidência de isolados positivos para *Stenotrophomonas maltophilia* em um hospital terciário pediátrico em Fortaleza-CE de 2019 a 2023, anos que perpassam a pandemia da covid-19. Adicionalmente, testou-se atividade antimicrobiana e antibiofilme de fluoxetina em 10 cepas clínicas desse microrganismo isoladas em pacientes dessa instituição, se justificando na premissa de apontar possíveis novas opções terapêuticas para infecções por essa bactéria.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA – PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA MUNDIAL

A Resistência Microbiana (RM) é uma capacidade natural dos microrganismos de interagir com o meio em que estão expostos e se adaptar, mutar e propagar à medida que consigam sobreviver mesmo na presença de substâncias ofensoras, no caso, antimicrobianos. Os principais mecanismos resultantes desses fenômenos são agrupados didaticamente como os que inativam os compostos (carbapenemases), reduzem as concentrações intracelulares dos antimicrobianos (bombas de efluxo) ou modificam o alvo de interação (Almeida *et al.* 2023).

Adicionalmente, o aumento na formação de biofilmes confere aos microrganismos uma notável diminuição na sensibilidade aos antimicrobianos (Hemmati *et al.*, 2021). Os biofilmes são definidos como agregados organizados de uma ou mais espécies bacterianas envolvidos por uma matriz polimérica extracelular, contribuindo para a resistência desses microrganismos aos antimicrobianos (Ciofu *et al.*, 2022). Esse efeito na sensibilidade aos antimicrobianos pode ser intrínseco ao modo de crescimento dos biofilmes ou adquirido por meio da transferência de plasmídeos de resistência (Nourbakhsh *et al.*, 2022).

Um aspecto crucial da RM é sua natureza multifacetada e multifatorial, que envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Esses fatores incluem o uso indiscriminado de antimicrobianos na medicina humana e veterinária, a falta de acesso a tratamentos de saúde adequados, a disseminação global de microrganismos resistentes e a escassez de novos fármacos. Além disso, estudos recentes têm destacado a importância da RM em diversos contextos, desde a saúde pública até questões socioeconômicas e políticas (Dias *et al.* 2020).

Estima-se que cerca de quatro milhões de pessoas adquiram anualmente Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) na União Europeia (UE), resultando em aproximadamente 37.000 óbitos devido a infecções resistentes adquiridas em ambientes hospitalares. Em países em desenvolvimento, a situação tende a ser agravada pela ausência ou inadequação de regulações, falta de supervisão

governamental sobre o consumo de antimicrobianos, e a escassez de inovações de alternativas terapêuticas devido ao baixo investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) Silva *et al.* (2020). No Brasil, o cenário segue preocupante visto que, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a taxa de IRAS é quase três vezes maior ao preconizado como aceitável pela OMS, fechando 2023 em 14%. (Brasil, 2023).

No cenário internacional, em 2015, os países membros da OMS adotaram o plano de ação global sobre RM (Resolução WHA68.7) durante a Assembleia Mundial da Saúde. Esse plano foi fundamentado no conceito de Saúde Única (One Health), que reconhece a interconexão entre saúde humana, animal e ambiental, propondo uma abordagem integrada para resolver problemas de saúde (Silva *et al.*, 2020).

Apesar da gravidade da RM, a criação de novos agentes antimicrobianos tem sido rara nos últimos anos, especialmente com os olhos da ciência voltados para conter a pandemia causada pela covid-19 recentemente. Assim sendo, a busca por alternativas paralelas que possam mitigar o impacto da RM, como implantação de Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) e reposicionamento de fármacos se apresenta como eminente entre a comunidade científica e urgente para a população (Abrantes; Nogueira, 2022).

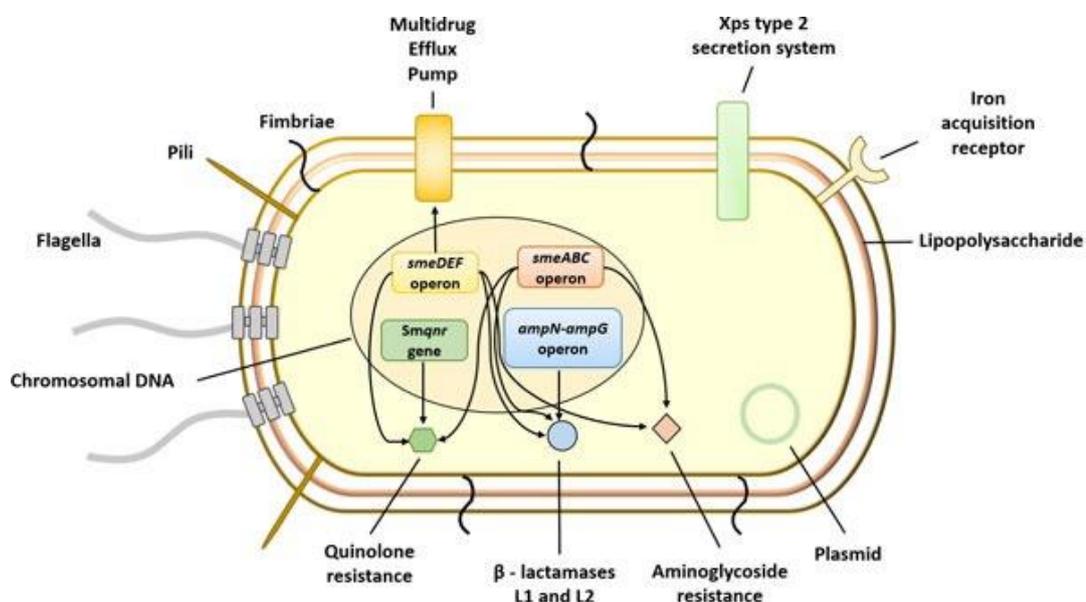
2.2 *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Stenotrophomonas maltophilia é uma bactéria gram-negativa, aeróbica, não fermentadora de glicose, sendo um patógeno emergente que tem levantado preocupação clínica devido sua resistência intrínseca a múltiplos antimicrobianos e sua capacidade de formar biofilmes. Esta bactéria pode causar uma variedade de infecções, sendo mais comumente associada a infecções respiratórias em pacientes imunocomprometidos ou hospitalizados (Chauviat; Meyer; Favre-Bonté, 2023).

A capacidade da *S. maltophilia* de aderir a superfícies e formar biofilmes dificulta seu tratamento, visto que estas estruturas as protegem da ação dos fármacos e do sistema imunológico. Além disso, essa bactéria possui vários mecanismos de resistência a antibióticos, incluindo enzimas que degradam beta-lactâmicos e bombas de efluxo que expulsam diversos tipos de antibióticos (Banar *et al.*, 2023)

Dentre os mecanismos de resistência encontrados na *S. maltophilia* de maior importância cita-se os que contribuem para o fenótipo *Multidrug Resistant* (MDR), por ex. β -lactamases L1 e L2, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, SmQnr, uma enzima protetora de DNA girase e topoisomerase e baixa permeabilidade de membrana. No entanto, os sistemas de efluxo são as principais causas da resistência aos antibióticos neste microrganismo. O genoma de *S. maltophilia* exibe duas bombas de cassete de ligação de ATP (ABC) (SmrA e MacABCsm), duas bombas da família *Major Facilitator* (MFS) (MfsA e EmrCAB) e oito bombas da Divisão de Nodulação de Resistência (RND) (pertencentes ao Sme família) que atuam impedindo que os ativos interajam de forma efetiva contra o patógeno (BANAR *et al.*, 2023).

Figura 1 - Mecanismo molecular da multiterresistência na *Stenotrophomonas maltophilia*



Molecular mechanism of multi-drug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*

Fonte: Mojica *et al.*, 2022

As infecções por *S. maltophilia* representam um desafio significativo, especialmente em indivíduos imunocomprometidos e debilitados, devido à sua associação com alta morbidade e mortalidade. Os fatores de risco incluem condições e procedimentos que comprometem o sistema imunológico ou a integridade física do paciente, como a infecção por HIV, malignidades, fibrose cística, neutropenia, uso de ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea, presença de cateteres venosos centrais, cirurgias recentes, traumas, hospitalizações prolongadas, internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e o uso de antibióticos de amplo espectro.

Essas condições facilitam a colonização e infecção por *S. maltophilia*, exacerbando o potencial para desfechos clínicos adversos (Mojica *et al.*, 2022).

A patogênese da *S. maltophilia* é associada à sua capacidade de formar biofilmes, uma característica que aumenta significativamente sua resistência a antibióticos e a capacidade de se evadir do sistema imunológico humano. Os biofilmes de *S. maltophilia* são estruturas complexas que aderem a superfícies inanimadas e tecidos vivos, protegendo as células bacterianas de agentes antimicrobianos e da fagocitose. Isto contribui para a persistência da bactéria em ambientes hospitalares, por colonizar superfícies úmidas, como tubos usados na ventilação mecânica e cateteres urinários de demora, assim como dispositivos médicos, como cateteres de sucção e endoscópios, complicando tratamentos e aumentando o risco de infecções nosocomiais (CHANG *et al.*, 2015).

A infecção por *S. maltophilia* induz uma resposta inflamatória significativa através da secreção de vesículas de membrana externa (OMV's). Estas vesículas são citotóxicas para células epiteliais pulmonares humanas e promovem a expressão de genes pró-inflamatórios, como interleucinas – IL-1 β , IL-6, IL-8; fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1). Isto indica que as OMV's possuem papel crucial na patogenicidade da *S. maltophilia*, contribuindo para a severidade da resposta inflamatória e o dano tecidual observado nas infecções (JEON *et al.*, 2016).

A onipresença desta bactéria no meio ambiente e sua capacidade de sobreviver em diversas condições tornam a erradicação e a prevenção um desafio significativo. Isto exige o desenvolvimento de novas estratégias antimicrobianas e a implementação de medidas de controle de infecções para minimizar o risco de transmissão e gerenciar de forma eficaz as infecções (Korotetskiy *et al.*, 2022).

2.3 STEWARDSHIP DE ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos ocupam a posição de segunda classe mais amplamente utilizada em ambientes hospitalares. Costumam integrar a lista de insumos terapêuticos hospitalares de custo elevado, respondendo por 20 a 50% das despesas

farmacoterapêuticas institucionais. Além de serem frequentemente prescritos em grande escala em contextos ambulatoriais, o que gera impactos significativos na microbiota de indivíduos, populações e ambientes de saúde. Esses medicamentos também se destacam como os mais receitados para crianças tanto em ambiente hospitalar quanto na comunidade, apresentando uma proporção considerável de uso potencialmente desnecessário ou inadequado (Locatelli *et al.*, 2020).

Dentro das estratégias imperativas de contingência do uso indiscriminado dos antimicrobianos, e conseqüentemente RM, a implantação de PGAs nos serviços de saúde foi norteada pelos grandes estudiosos da área e encorajada pelas autoridades (Brasil, 2019).

O PGA se ancora em um conjunto de ações sistêmicas e coordenadas, voltadas para a otimização e melhoria da terapia antimicrobiana, mensurando seus impactos através de intervenções realizadas por membros da equipe multiprofissional em saúde que os integra com base em protocolos clínicos e evidência científica, com apoio da alta gestão das instituições e órgãos regulatórios. O objetivo deve ser centrado na segurança dos pacientes, reduzindo reações adversas e desenvolvimento/disseminação de RM, mas também traz como bônus a redução expressiva dos custos em saúde (Araújo *et al.*, 2022).

No Brasil, a ANVISA publicou em junho de 2023 a revisão da Diretriz nacional para elaboração de PGAs em todos os serviços de saúde do país, firmando e estimulando o compromisso de todos os profissionais e usuários na execução dessas ações pertinentes para segurança do paciente, elucidando importância da farmácia clínica e dedicação na garantia do uso racional dos medicamentos, sobretudo dos antimicrobianos (Brasil, 2023).

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), é um órgão da administração pública do estado do Ceará subordinado à Secretaria da Saúde. Foi inaugurado na década de 50 como Hospital Infantil de Fortaleza (HIF), com um feito pioneiro e a competência de assistir nas 03 enfermarias, crianças doentes provenientes principalmente do interior do estado. Se consolidou e foi credenciado pelo Ministério da Saúde para realizar procedimentos de alta complexidade nas mais diversas especialidades voltadas para a população pediátrica e neonatal. Atualmente é uma instituição terciária de ensino, além de referência em UTI neonatal e pediátrica, abrange trinta especialidades médicas e quatorze serviços técnicos de diagnóstico e terapia, constituindo-se um verdadeiro

complexo hospitalar, com 287 leitos credenciados ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 237 hospitalares e 50 domiciliares.

O PGA foi implantado no HIAS em 2019 e atualmente, em constante consolidação, participa da linha de cuidado de todos os pacientes de unidades fechadas do hospital, chegando a uma média mensal de 46 pacientes com desfechos estabelecidos ao mês e trazendo como bônus de uma farmacoeconomia de custo financeiro evitado de mais de R\$ 100.000,00 em 2023. As principais intervenções são relacionadas ao gerenciamento de tempo de tratamento e descalonamento guiados por cultura e melhora clínica dos pacientes, pensando sempre na segurança dos pacientes e redução de pressão seletiva que favorece desenvolvimento de resistência microbiana.

2.4 REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

De acordo com a União Internacional de Química Pura (IUPAC) o reposicionamento de fármacos consiste em investigar atividade complementar, diferente das indicações conhecidas ou suas reações adversas, de moléculas previamente comercializadas, em desuso ou em desenvolvimento visando aumentar o arsenal de alternativas terapêuticas seguras e eficazes contra outras condições clínicas, como por exemplo os quadros infecciosos (Sun *et al.*, 2022).

Como nesses casos os estudos farmacocinéticos e toxicológicos dos compostos já são conhecidos, a estratégia se apresenta de maneira promissora, segura e mais ágil que o desenvolvimento de novos fármacos, podendo trazer também uma economia de até 40% dos custos quando comparado a descoberta de novos compostos (Souza *et al.*, 2022).

A literatura já cita ações de alguns fármacos como o verapamil, antiarrítmico bloqueador dos canais de cálcio utilizado em doenças cardiovasculares, demonstrou atividade em cepas de bactérias multirresistentes (Pereira, 2019).

Outra classe que tem chamado a atenção dos pesquisadores são os antidepressivos em especial os de terceira geração, conhecidos como Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), representados pela fluoxetina e paroxetina (Foletto *et al.*, 2021).

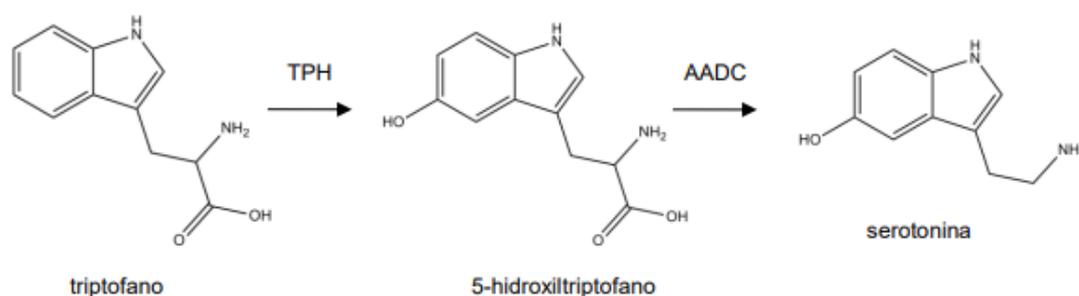
De acordo com os achados de Batista de Andrade Neto *et al.* (2019), em uma pesquisa que investigou atividade antimicrobiana de fluoxetina, o fármaco demonstrou eficácia contra cepas de *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Os autores chegaram a sugerir que a inibição do crescimento bacteriano ocorreu devido à penetração da fluoxetina na célula bacteriana, agindo como agente bactericida contra cepas de *S. aureus* (Andrade Neto *et al.*, 2019).

Corroborando com esses achados, Josina *et al.* (2020), concluíram que a fluoxetina encapsulada em micropartículas apresentou atividade antimicrobiana em todas as cepas de MRSA testadas em seu estudo realizado no Ceará (Josino, 2020).

2.5 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

A 5-hidroxitriptamina, também conhecida como serotonina (5-HT), é uma indolamina originada pela hidroxilação e carboxilação do aminoácido l-triptofano (figura 1) que possui efeito inibidor sobre o comportamento, juntamente com um efeito modulador geral na atividade psíquica. Dessa forma, ela influencia praticamente todas as funções cerebrais, exercendo efeitos de inibição ou estimulação no sistema gaba. a serotonina desempenha um papel crucial na regulação do humor, sono, atividade sexual, apetite, ritmo circadiano, funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas (Demarchi *et al.*, 2020).

Figura 2 - Estrutura molecular da síntese de serotonina



Fonte: Demarchi *et al.*, 2020.

Os medicamentos denominados Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) fazem parte de uma classe de fármacos utilizados para tratar diversas condições relacionadas à fisiologia do neurotransmissor serotonina. Esses medicamentos encontram aplicação abrangente em transtornos psiquiátricos que podem não estar diretamente associados psicobiologicamente a distúrbios de humor. Suas principais indicações incluem esquizofrenia, ansiedade, enxaqueca e transtornos de ansiedade (Demarchi *et al.*, 2020).

O estudo dos ISRS tem contribuído significativamente para a farmacologia do tratamento de condições consideradas psíquicas, e ao longo do último século, esses medicamentos têm transformado a abordagem do tratamento da depressão. Eles têm demonstrado alta eficácia e, em comparação com os antidepressivos tricíclicos, apresentam relativamente poucos efeitos adversos, embora seus mecanismos de ação ainda não estejam completamente esclarecidos (Garakani *et al.*, 2020).

A figura 2 traz os representantes dessa classe de medicamentos e suas principais apresentações e doses terapêuticas indicadas para os transtornos e condições clínicas que têm indicação em bula. É importante ressaltar que a literatura também atrela esses fármacos a respostas dependentes de fatores genéticos e biopsicossociais, onde o tratamento otimizado vai além da alopatia (Kronenberg *et al.*, 2008).

Figura 3 - Fármacos inibidores da recaptação de serotonina

Fármaco	Nome Comercial	Apresentação	Dose Diária Usual (mg/dia)
Citalopram	Cipramil®, Citta®, Denyl®, Maxapran®, Procimax®	0,5mg 1mg e 2mg (30 capsulas)	20-60
Escitalopram	Esc®, Espran®, Exodus®, Lexapro®, Reconter®, Sedopan®	10mg (10, 30 capsulas)	10-30
Fluoxetina	Daforin®, Fluxene®, Prozac®, Prozen®, Verotina®	20 mg (30 capsulas)	20-80
Paroxetina	Aropax®, Celebrin®, Paxan®, Paxtrat®, Paxil®, Pondera®	20 mg (30 capsulas)	20-60
Sertralina	Assert®, Dieloft®, Serenata®, Tolrest®, Zoloft®	50 mg (30 capsulas)	50-200

Fonte: Kronenberg *et al.*, 2008.

Vasconcelos *et al* (2022) realizaram uma revisão sistemática a respeito da atividade antimicrobiana dos ISRS e encontraram publicações bem documentadas quanto aos efeitos desses compostos contra bactérias e fungos, sendo a sertralina, paroxetina e fluoxetina os mais citados, conforme exposto na tabela 1, reforçando a ideia de serem alternativas elegíveis nos estudos com reposicionamento nesse contexto (Vasconcelos, 2022).

Tabela 1 - Artigos publicados com atividade antimicrobiana/antifúngica dos ISRS.

AUTOR, ANO	TÍTULO	RESULTADOS ENCONTRADOS
Gowri, M. <i>et al</i> 2020	Sertralina como agente antifúngico promissor: inibição do crescimento e biofilme de <i>Candida auris</i> como foco especial no mecanismo de ação in vitro.	A sertralina inibiu o crescimento de <i>C. auris</i> e inibiu a formação de biofilme em 71% após o tratamento. Danos celulares causados pela sertralina também foram observados. O acoplamento molecular revelou que a sertralina pode se ligar à esterol 14-alfa-desmetilase que está envolvida na biossíntese do ergosterol.
Nobile, C. J. <i>et al.</i> 2020	Um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, um inibidor da bomba de prótons e dois bloqueadores dos canais de cálcio inibem os biofilmes de <i>Candida albicans</i> .	Entre todas as drogas testadas, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina também mostraram efeito antifúngico contra a formação de biofilmes de <i>C. albicans</i> .
De Andrade Neto, J.B. <i>et al.</i> 2019	Uma abordagem mecanística para os efeitos moduladores de resistência in vitro da fluoxetina contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina.	Após 24 horas, o MRSA mostrou CIMs de fluoxetina iguais a 64 µg/mL e 128 µg/mL, respectivamente. A análise citométrica mostrou que o tratamento com fluoxetina causou alterações na integridade das membranas plasmáticas e danos ao DNA, o que levou à morte celular, provavelmente devido à apoptose.
De Sousa, A.K. <i>et al.</i> 2018	Novos papéis da fluoxetina na farmacologia: efeito antibacteriano e modulação da atividade antibiótica.	As CIMs de fluoxetina foram 256 e 102 µg/mL contra cepas padrão e resistentes de <i>S. aureus</i> , respectivamente. A CIM de fluoxetina contra cepas padrão e resistentes de <i>P. aeruginosa</i> foi de 161 µg/mL, e contra <i>E. coli</i> a CIM de fluoxetina foi de 102 µg/mL para cepas

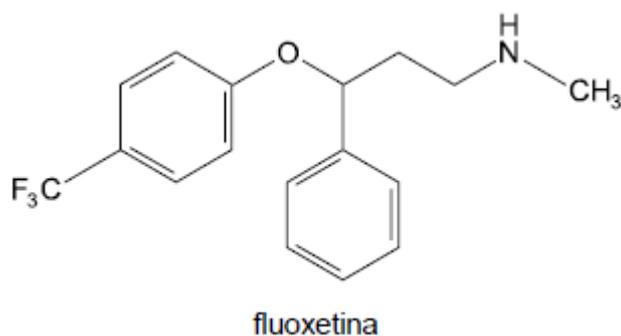
		padrão e resistentes, demonstrando que este fármaco tem atividade antibacteriana significativa. A associação de fluoxetina com gentamicina e eritromicina em <i>P. aeruginosa</i> e <i>E. coli</i> mostrou efeitos sinérgicos, demonstrando que essa droga pode modular seletivamente a atividade de antibióticos para uso clínico.
Oliveira, A. S. et al. 2018	Atividade anti- <i>Candida</i> dos antidepressivos sertralina e fluoxetina: efeito sobre biofilmes pré-formados.	Para ambos os fármacos, houve redução dose-dependente no metabolismo do biofilme e na biomassa. Em altas concentrações, a fluoxetina foi capaz de reduzir o metabolismo do biofilme em 96% (<i>C. krusei</i>) e a biomassa do biofilme em 82% (<i>C. glabrata</i>), quando comparada ao controle. Sob condições semelhantes, a sertralina obteve uma redução de 88% na biomassa do biofilme (<i>C. glabrata</i>) e de 90% no metabolismo do biofilme (<i>C. parapsilosis</i>).
Costa, S. R. A. et al. 2017	Atividade anti- <i>Candida</i> in vitro de inibidores seletivos da recaptção da serotonina contra cepas resistentes ao fluconazol e sua atividade contra isolados formadores de biofilme.	Os ISRSs têm atividade antifúngica contra cepas de <i>Candida spp</i> , com CIM variando entre 20 - 60 para fluoxetina, 10 - 20 para sertralina e 10 - 100,8 para paroxetina. Os ISRSs estudados causam danos à membrana levando a um processo apoptótico, além da fluoxetina reduzir a formação de biofilmes.
Li, L. et al. 2017	Entendimento sobre mecanismos sinérgicos de tetraciclina e do inibidor seletivo de recaptção de serotonina, sertralina, em uma cepa resistente à tetraciclina de <i>Escherichia coli</i> .	O índice de concentração inibitória fracionada para tetraciclina e sertralina em <i>E. coli</i> APEC_O2 foi de 0,5. Na presença de CIM/2 de sertralina, a sensibilidade APEC_O2 de <i>E. coli</i> à tetraciclina pode ser restaurada de acordo com os padrões clínicos (de 64 a 4 mg/L). Os dados de RNA sugerem mudanças na respiração, que provavelmente diminuem o pH intracelular e, portanto, a força motriz do próton, que fornece a energia para a

		bomba de efluxo de tetraciclina. Sertralina e tetraciclina podem induzir uma mudança da oxidação para fermentação de <i>E.coli</i> , o que diminui ainda mais o pH, resultando em morte celular.
Gu, W. et al. 2016	O efeito sinérgico de azólicos e fluoxetina contra cepas resistentes de <i>Candida albicans</i> é atribuído à atenuação da virulência fúngica.	As combinações resultaram em atividade sinérgica contra cepas de <i>C. albicans</i> , mas o mesmo efeito não foi encontrado para cepas de <i>Candida não-albicans</i> . Para os biofilmes formados ao longo de 4, 8 e 12 horas, observou-se sinergismo para a combinação de fluconazol e fluoxetina. Além disso, as curvas de time-kill confirmaram dinamicamente o sinergismo. Os resultados dos estudos de <i>G. mellonella</i> concordaram com a análise in vitro.
Cong, L. et al. 2016	Atividade antifúngica in vitro da sertralina e efeitos sinérgicos em combinação com drogas antifúngicas contra formas planctônicas e biofilmes de isolados clínicos de <i>Trichosporon asahii</i> .	A sertralina isoladamente exibiu efeitos antifúngicos contra células planctônicas de <i>T. asahii</i> (CIMs, $4 \pm 8 \mu\text{g/ml}$) e biofilmes de <i>T. asahii</i> (SMICs, $16 \pm 32 \mu\text{g/ml}$). Além disso, a sertralina exibiu efeitos sinérgicos contra <i>T. asahii</i> com anfotericina B, caspofungina e fluconazol (FICI 0,5).
Treviño-Rangel, R. J. et al. 2016	Atividade da sertralina contra <i>Cryptococcus neoformans</i> : ensaios in vitro e in vivo.	Observou-se que a sertralina tem um efeito inibitório sobre o crescimento de cepas de <i>Cryptococcus spp.</i> , com uma faixa de CIM variando de 1-8 $\mu\text{g/mL}$.
Rossato, L. et al. 2015	Efeitos sinérgicos in vitro da clorpromazina e sertralina em combinação com anfotericina B contra <i>Cryptococcus neoformans</i> var. A sertralina aumenta a atividade de agentes antimicrobianos contra patógenos de relevância clínica.	A interação entre anfotericina B e clorpromazina mostrou sinergismo em 50 a 67% das cepas antes ou depois da indução capsular. E a associação de anfotericina B com sertralina 60% de sinergismo em ambos os grupos.
Ayaz M et al. 2015	Sertralina aumenta a atividade	Para <i>S. aureus</i> ATCC 6538, <i>E. coli</i>

	de agentes antimicrobianos contra patógenos de relevância clínica.	ATCC 8739 e <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027, as CIMs de sertralina foram 20, 40 e 60 µg/mL, respectivamente, enquanto 55,5% dos isolados clínicos de cepas de <i>S. aureus</i> e 50% de <i>E. coli</i> foram inibidos a 20 e 60 µg/ml de sertralina, respectivamente. Dentre os fungos testados, 60% de <i>A. niger</i> e <i>A. fumigatus</i> foram inibidos a 40 e 80µg/ml, respectivamente. As CFMs foram 60 e 80 µg/mL para <i>A. flavus</i> e <i>F. solani</i> , respectivamente. A atividade antibacteriana de todos os antibióticos aumentou significativamente. As CFMs foram 60 e 80 µg/mL para <i>A. flavus</i> e <i>F. solani</i> , respectivamente. A atividade antibacteriana de todos os antibióticos aumentou significativamente.
Bohnert, J. A. et al. 2011	Inibição do efluxo por inibidores seletivos da recaptção da serotonina em <i>Escherichia coli</i> .	A sertralina mostrou sinergia limitada com tetraciclina, oxacilina, linezolida e claritromicina, dependendo da bomba superexpressa individual e do uso do meio. A sertralina, como ISRS mais potente em relação à inibição do crescimento bacteriano, levou a uma rápida inibição dose-dependente do efluxo, além de aumentar a expressão dos genes de resistência: <i>marA</i> e <i>acrB</i> .

Fonte: adaptado de Vanconcelos *et al.*, 2022.

A fluoxetina (FLU) foi o pioneiro antidepressivo do grupo de Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS) desenvolvido em 1986 pela empresa farmacêutica Eli Lilly. É composta por uma mistura racêmica de dois enantiômeros, (S)-fluoxetina e (R)-fluoxetina, ambos apresentando atividade biológica semelhante (Paulino, 2018).

Figura 4 - Estrutura molecular da fluoxetina

Fonte: Paulino, 2018.

A fluoxetina é um fármaco absorvido normalmente pelo trato gastrointestinal, não sofrendo interferência pela presença de alimentos. Tem uma biodisponibilidade oral de 72% e chega ao pico de concentração plasmática entre 6 a 8 horas após a ingestão, sendo que 95% da fluoxetina liga-se às proteínas plasmáticas, com sua meia vida que varia de 1 a 4 dias, porém seu metabólito ativo, a norfluoxetina (NFLU), tem variação de 7 a 15 dias (Paulino, 2018).

No organismo, a FLU pode ser metabolizada em NFLU por isoenzimas do citocromo P450 (CYP). A NFLU também é um inibidor serotoninérgico, com atividade semelhante à da FLU, diferenciando apenas no tempo de excreção de organismo (Paulino, 2018).

Como a cinética da fluoxetina não é linear, pode ocorrer um aumento desproporcional em sua concentração na corrente sanguínea quando administrada em doses elevadas, o que pode levar ao aparecimento dos efeitos colaterais comuns dos ISRS. Apesar disso, possuir um tempo de meia-vida longo também pode ser vantajoso, pois a FLU é geralmente administrada apenas uma vez ao dia e, caso o paciente, por algum motivo, fique alguns dias sem tomar a dose diária, a eficiência da fluoxetina não será afetada, já que parte dela ainda não foi eliminada do organismo. Outra vantagem, é que, caso o uso da FLU, em doses elevadas, seja interrompido abruptamente, a chance do paciente desenvolver síndrome de abstinência é reduzida.

As indicações típicas são para tratar depressão, bulimia nervosa, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno disfórico pré-menstrual e síndrome do pânico em doses diárias de 20-80mg/dia, dependendo da gravidade e diagnóstico. Nesses esquemas posológicos se obtém concentrações plasmáticas estáveis após doses contínuas ou com

doses prolongadas, sendo semelhantes às concentrações obtidas em 4 a 5 semanas (Demarchi *et al.*, 2020).

A fluoxetina foi marcada com C14, para realização de um estudo, onde verificou-se que 80% da dose administrada foi excretada na urina e 10% nas fezes, após um período de 30 dias (Paulino, 2018).

Náusea é o efeito adverso mais comumente relatado pelos pacientes, geralmente leve e, ocasionalmente, associado a vômitos, mas tende a diminuir com a continuidade do tratamento. Casos de nervosismo, insônia e ansiedade são relatados com menor frequência e intensidade. Quanto à toxicidade renal, hepática e de medula óssea, não há confirmação ou evidência definitiva. No entanto, não é recomendada para pacientes em tratamento com Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), como a selegilina e selegilina, ou dentro de um período de 14 dias após a interrupção do uso de IMAO, devido ao risco de síndrome serotoninérgica (Garakani *et al.*, 2020).

Em crianças e adolescentes, a depressão maior e a ansiedade são reconhecidas como transtornos mentais frequentes, associados a desafios sociais e escolares, podendo levar a um aumento na ideação suicida nesses pacientes, demandando intervenções tanto psicológicas quanto farmacológicas, sendo a fluoxetina o medicamento mais difundido e utilizado nesses contextos, ou seja, considerada segura para esse grupo de pacientes (Matos; Soares; Santos, 2022).

3 HIPÓTESES

A incidência de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* em um hospital pediátrico de alta complexidade é alta e pode aumentar e ter piores desfechos em um período concomitante a uma pandemia por aumento dos fatores de riscos.

A fluoxetina pode apresentar atividade antimicrobiana contra cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* na forma planctônica e em seus biofilmes maduros. Além de, em associação com outros antimicrobianos alterar o perfil de resposta dos mesmos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a incidência de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* em um hospital pediátrico do Ceará nos últimos 5 anos e testar resposta antimicrobiana/antibiofilme de fluoxetina em 10 cepas clínicas isoladas em pacientes dessa mesma instituição.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever incidência epidemiológica de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e os desfechos nos últimos 5 anos;
- Inferir Concentração Inibitória Mínima (CIM) da fluoxetina em 10 cepas clínicas de *Stenotrophomonas maltophilia* isoladas no HIAS;
- Observar padrão de resposta da *Stenotrophomonas maltophilia* e em seu biofilme quando associado fluoxetina e antimicrobianos utilizados no tratamento de suas infecções (sulfametoxazol/trimetoprima e levofloxacino);
- Associar fluoxetina com antimicrobianos de resistência conhecida (meropenem e gentamicina) e avaliar melhora do padrão de sensibilidade das cepas de *Stenotrophomonas maltophilia*.

5 METODOLOGIA

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS CEPAS DO ESTUDO

Foram utilizadas 10 isolados clínicos de *Stenotrophomonas maltophilia* provenientes de pacientes hospitalizados no Hospital Infantil Albert Sabin, sendo 3 de doentes alocados na UTI geral, 2 na UTI oncológica, 2 na UTI pós-operatória e 3 da enfermagem pediátrica geral, além da cepa de referência *Escherichia coli* ATCC 25922 proveniente da coleção do laboratório de bacteriologia do Grupo Aplicado em Microbiologia Médica (GrAMM) da Universidade Federal do Ceará (UFC), estocada em meio Trypticase Soy Broth (TSB) adicionado 2% de glicerol. Para utilização dessa cepa foi feito repique em caldo BHI para reestabelecimento do seu metabolismo.

5.2 COLETA DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

As cepas utilizadas no estudo foram provenientes de pacientes que estavam internados no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), um hospital terciário, referência no atendimento infantil de alta complexidade, órgão da administração pública estadual, subordinado à Secretaria da Saúde do Ceará localizado em Fortaleza que atende crianças gravemente enfermas e que precisam de intervenções especializadas, como pacientes oncológicos, nefropatas, cardiopatas, transplantados, entre outros.

Os isolados positivos para *Stenotrophomonas maltophilia* foram obtidos pelo relatório de microbiologia anual disponibilizado pelo sistema utilizado pelo HIAS (Relatórios), desenvolvido pelo setor de Tecnologia e informação da própria instituição. O relatório informa número de prontuário, gênero do paciente, idade, unidade de internação e amostra utilizada (sangue, aspirado traqueal, urina, dentre outros), não podendo dizer se trata-se de uma infecções e foi consultado de 2019-2023.

Pacientes que apresentaram remissão dos achados infecciosos com o tratamento e após 14 dias reinfecaram isolando o mesmo patógeno entraram como uma nova

infecção, de acordo com os critérios de janela estabelecidos pelo CDC, mas não contabilizaram quanto ao número de pacientes.

Quanto ao desfecho, dividiu-se em três grandes grupos: cura clínica infecciosa, óbito e transferência hospitalar (perda de seguimento). Para obter essa informação, com o número do prontuário disponibilizado pelo relatório citado acima, consultou-se o HOSPUB, sistema integrado de informatização do ambiente hospitalar desenvolvido pelo Datasus e utilizado no HIAS para registro dos pacientes, locação quando internados, diagnóstico principal e desfecho da internação. A consulta foi realizada apenas após aprovação do projeto pelo comitê de ética do hospital (anexo 1) e não houve divulgação da identidade de nenhum dos pacientes nessa pesquisa.

5.3 ANTIMICROBIANOS E ANTIDEPRESSIVO UTILIZADOS NO ESTUDO

Os antimicrobianos levofloxacino (HalexIstar, Brasil), sulfametoxazol + trimetoprima (Sigma, Brasil), gentamicina (Sigma, Brasil) e meropenem (Sigma, Brasil) foram preparados na concentração estoque de 5 mg/mL, conforme recomendado pelo documento M100-M7 (CLSI, 2021). O antidepressivo fluoxetina (EMS, Brasil) foi utilizada na concentração de 20 mg/mL.

5.4 SENSIBILIDADE PLANCTÔNICA DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* À FLUOXETINA E ANTIMICROBIANOS, INDIVIDUAIS E EM ASSOCIAÇÃO

Os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para fluoxetina e os antibacterianos levofloxacino, meropenem, gentaminica e sulfametoxazol + trimetoprima foram determinados de acordo com o protocolo estabelecido pelo Clinical

Laboratory Standards Institute (CLSI, 2021). As concentrações testadas para os antimicrobianos variaram de 0,125 a 64 µg/mL, enquanto para a fluoxetina foram de 9,76 a 5.000 µg/mL.

No procedimento experimental, as cepas, inicialmente cultivadas em caldo BHI, foram semeadas em ágar BHI e incubadas a 37 °C por 24 horas para promover o crescimento das colônias. Posteriormente, um inóculo bacteriano foi preparado a partir de colônias na escala de McFarland 0,5, diluído até atingir uma concentração final de 5×10^5 UFC/mL. Este inóculo foi adicionado às placas de microdiluição de 96 poços de fundo U após a adição do meio de cultura e diluições sucessivas dos antimicrobianos. As placas foram então incubadas em estufa bacteriana a 37 °C por 24 horas e avaliadas visualmente para determinar a CIM, definida como a menor concentração que inibe 100% do crescimento bacteriano (CLSI, 2021). A cepa *Escherichia coli* ATCC 25922 foi incluída para validar as drogas utilizadas no estudo. Poços sem droga foram utilizados como controles de crescimento, e poços contendo apenas meio foram empregados como controles de esterilidade.

Para investigar o efeito da fluoxetina na sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos clássicos, a fluoxetina foi adicionado ao meio de cultura em concentrações subinibitórias (CIM/2 e CIM/4). As drogas meropenem, lefloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima e gentamicina foram então adicionadas em concentrações variando de 0,125 a 64 µg/ml. Os inóculos bacterianos foram preparados a uma concentração de 5×10^5 CFU/ml e adicionados às placas de 96 poços de fundo U, onde os antimicrobianos foram dispostos em concentrações de 0,125 a 64 µg/ml (CLSI, 2021; SIDRIM et al., 2019).

5.5 SENSIBILIDADE DA FLUOXETINA EM BIOFILMES DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Inicialmente, procedeu-se à caracterização da formação de biofilme das cepas. Para isso, as cepas foram cultivadas em caldo BHI a 37 °C por 24 horas. Em seguida, as cepas (n=10) foram incubadas em ágar BHI a 37 °C por 24 horas. Após o crescimento, as células foram suspensas em solução salina estéril para obter uma turbidez de 6 na

escala de McFarland, correspondente a $1,8 \times 10^9$ células/ml. A formação dos biofilmes foi então induzida em placas de 96 poços de fundo chato, conforme a metodologia de Sidrim e colaboradores (2020), com adaptações, contendo caldo BHI suplementado com 1% de glicose (BHI-1% glicose) e utilizando uma relação inóculo: meio de cultura de 1:7 (v/v). Após 48 horas de crescimento, o sobrenadante foi descartado e os poços foram lavados uma vez com PBS. As bactérias aderidas remanescentes foram fixadas com 200 µl de metanol 99% por poço e, após 15 minutos, as placas foram esvaziadas e deixadas para secar. Posteriormente, as placas foram coradas por 10 minutos com 200 µl de cristal violeta a 0,3%. O excesso de corante foi removido e os poços foram lavados com 200 µl de água destilada estéril. Após a secagem, o corante associado às células aderentes foi resolubilizado com 200 µl de ácido acético glacial a 33% (v/v) por poço. A Densidade Óptica (DO) de cada poço foi então medida em espectrofotômetro a 490nm.

Em seguida, os valores de DO obtidos dos poços contendo apenas meio de cultura, sem inoculação de bactérias, foram empregados como controle negativo para o crescimento de biofilme. Com base nesses valores de DO do controle negativo, o limite de corte (DOc) para o teste, destinado a classificar as cepas como produtoras de biofilme, foi estabelecido como três desvios-padrão acima da média de DO observada para o controle negativo. Por fim, as cepas foram categorizadas como não produtoras de biofilme ($DO \leq DOc$), fracas produtoras de biofilme ($DOc < DO \leq 2 \times DOc$), moderadas produtoras de biofilme ($2 \times DOc < DO \leq 4 \times DOc$) ou fortes produtoras de biofilme ($4 \times DOc < DO$) (STEPANOVIĆ et al., 2007). Todos os experimentos foram conduzidos em duplicata.

Num segundo estágio, foi investigado o impacto da fluoxetina sobre os biofilmes maduros nas cepas de *S. maltophilia*. Após 48 horas da formação do biofilme, foram acrescentados 200 mL de BHI-1% glicose contendo diluições seriadas de fluoxetina (9,76–5.000 µg/mL). As placas foram então incubadas a 37 °C por mais 24 horas. Posteriormente, o efeito da fluoxetina sobre a atividade metabólica foi avaliado utilizando resazurina (0,025%), com o objetivo de determinar a Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme (CEMB), definida como a menor concentração na qual não foi detectada atividade metabólica (SIDRIM et al., 2020). A biomassa foi quantificada através da técnica de coloração com cristal violeta (SIDRIM et al., 2020).

Os testes foram conduzidos em duplicata em dois momentos distintos. Poços sem drogas foram incluídos como controle de crescimento, enquanto poços contendo apenas meio de cultura foram utilizados como controle de esterilidade.

5.6 EFEITO DA FLUOXETINA NA SENSIBILIDADE DOS BIOFILMES MADUROS DE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Para investigar o impacto da fluoxetina na sensibilidade do biofilme maduro aos antibacterianos clássicos, o biofilme foi cultivado conforme descrito anteriormente e incubado por 24 horas. Após esse período, os biofilmes maduros foram meticulosamente lavados e expostos a concentrações dos antibacterianos isolados (0,5-256 µg/mL) e em combinação (8-256 µg/mL) com fluoxetina em concentrações subinibitórias (CEMB/2 e CEMB/4), que foram adicionadas ao meio juntamente com o inóculo. As placas foram então incubadas a 37 °C por 48 horas (SIDRIM et al., 2020). Após o término deste período, 20 µL de resazurina (0,025%) foram adicionados a todos os poços, e as placas foram incubadas por 1 hora a 37 °C para detectar a atividade metabólica do biofilme (SIDRIM et al., 2020). Os testes foram conduzidos em duplicata em momentos distintos. Poços sem drogas foram utilizados como controle de crescimento, enquanto poços contendo apenas meio de cultura foram empregados como controle de esterilidade.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin – CE e aprovado sob o número 5.679.260 (anexo 1).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para investigar o impacto da fluoxetina na sensibilidade antimicrobiana das cepas de *Stenotrophomonas maltophilia*, em formas planctônicas e de biofilme, foram comparadas as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs), Concentrações Mínimas de Erradicação do Biofilme (CEMBs), os valores de absorvância obtidos por leitura para as drogas isoladas e em combinação. Essas comparações foram realizadas utilizando o Teste t de Mann-Whitney para os dados com distribuição assimétrica e o Teste t não pareado para dados simétricos. Todos os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas foram executadas utilizando o software GraphPad Prism 8.0.1.

6 RESULTADOS

6.1 INCIDÊNCIA DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN

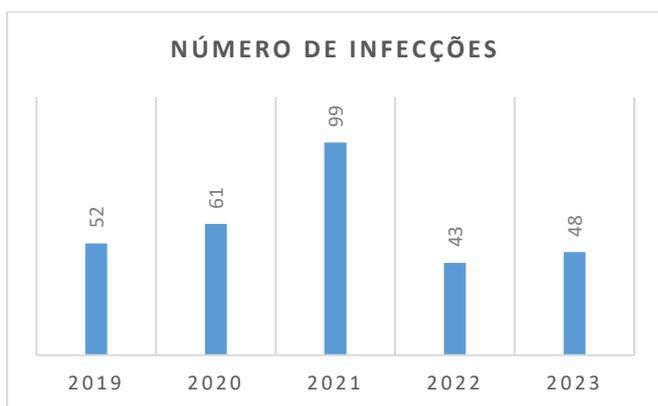
O perfil epidemiológico das infecções causadas por *S. maltophilia* foi traçado a partir de dados obtidos dos últimos cinco anos (2019 – 2023), os resultados mostraram que nesse período houveram 303 infecções (Figura 5A), dessas 231 foram provenientes de Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) e 72 de unidades de internamento abertas (Figura 5B).

Quanto ao material de onde foram isolados esses microrganismos 77,22% são de aspirados traqueais como demonstrado na Figura 5C.

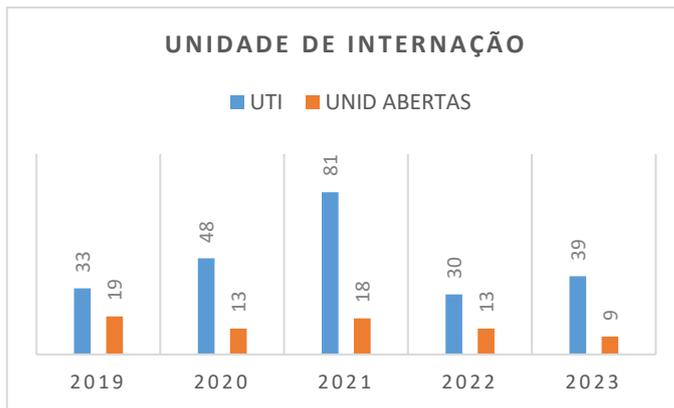
Quanto aos desfechos dos casos de infecção o maior número de óbitos por infecção ocorreu em 2021 onde observou-se 56,36% de mortalidade (Figura 5D)

Figura 5 - Perfil epidemiológico de infecções causadas por *Stenotrophomonas maltophilia*

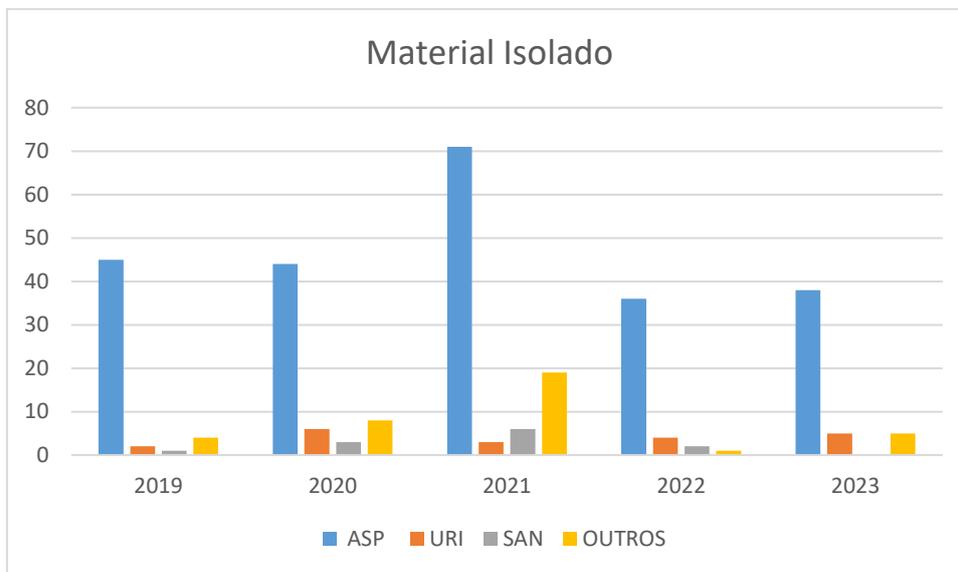
A



B

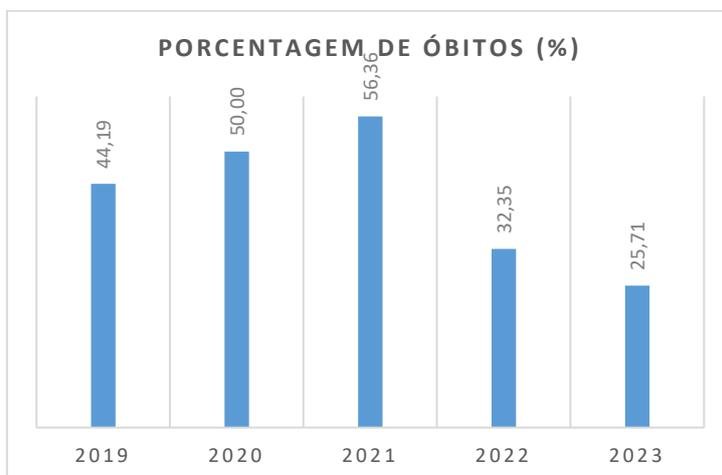


C



ASP: aspirado traqueal; ORO: orofaringe; SCA: sangue de cateter; URI: urina; ESC: escarro; FER: ; SAN: sangue total; OCU: secreção ocular; OUT: outros; LCR: líquido; PONT: ponta de cateter; LQP: líquido pleural; SEC: secreção; SER: swab retal; MUC: secreção nasal; LBR: lavado bronquialveolar.

D



Perfil epidemiológico das infecções causadas por *Stenotrophomonas maltophilia*. **A:** número de infecções por ano. **B:** unidades de internação. **C:** material do qual foi isolado o microrganismo. **D:** porcentagem de óbito por ano.

Fonte: Autor, 2024.

6.2 SENSIBILIDADE PLANCTÔNICA DE *S. MALTOPHILIA* A FLUOXETINA E ANTIMICROBIANOS, INDIVIDUAIS E EM ASSOCIAÇÃO

Fluoxetina apresentou CIMs variando de 9,76 a 78,12 $\mu\text{g/mL}$, sendo a média geométrica contra *S. maltophilia* 51,54. Em relação aos antimicrobianos, as CIMs do levofloxacino variaram de 0,25 a 2 $\mu\text{g/mL}$ (média geométrica = 0,71), para sulfametoxazol + trimetoprima foram observadas CIMs de 9,5/0,5 a 19/1 $\mu\text{g/mL}$ (média geométrica = 17,74/0,95), quanto a gentamicina as CIMs foram de <0,125 a >64 $\mu\text{g/mL}$ (média geométrica = 7,43), por fim, as CIMs do meropenem variaram de 0,5 a >64 $\mu\text{g/mL}$ (média = 6,35) (*Tabela 2*).

Na associação da fluoxetina com os antimicrobianos na forma de crescimento planctônico não observou-se redução da CIM para todas as associações testadas (*Tabela 2*).

Tabela 2 - Concentração inibitória mínima (CIM) de fluoxetina, levofloxacino (LEVO), sulfametoxazol + trimetoprima (SULFA + TRIM), gentamicina (GENTA) e meropenem (MERO) isolado e em associação contra *Stenotrophomonas maltophilia*

CEPAS	Origem	Fluoxetina (µg/mL)		LEVO (µg/mL)		SULFA + TRIM (µg/mL)			GENTA (µg/mL)			MERO (µg/mL)		
		Isolada	Isolado	+Fluoxetina (MIC/2)	+Fluoxetina (MIC/4)	Isolado	+Fluoxetina (MIC/2)	+Fluoxetina (MIC/4)	Isolado	+Fluoxetina (MIC/2)	+Fluoxetina (MIC/4)	Isolado	+Fluoxetina (MIC/2)	+Fluoxetina (MIC/4)
<i>S. maltophilia</i> 1	ASP	39,06	1	2	2	19/1	19/1	19/1	4	4	4	4	4	4
<i>S. maltophilia</i> 2	URI	39,06	0,25	1	1	19/1	19/1	19/1	16	64	>64	>64	>64	>64
<i>S. maltophilia</i> 3	SAN	39,06	0,25	< 0,125	1	19/1	<2,375/0,125	4,75/0,25	8	16	64	>64	>64	>64
<i>S. maltophilia</i> 4	ASP	78,12	1	1	2	19/1	152/8	152/8	>64	4	8	2	1	1
<i>S. maltophilia</i> 5	ASP	78,12	0,25	1	2	19/1	19/1	19/1	4	32	64	>64	>64	>64
<i>S. maltophilia</i> 6	ASP	78,12	0,25	1	1	19/1	9,5/0,5	9,5/0,5	4	4	32	64	1	0,5
<i>S. maltophilia</i> 7	SAN	78,12	2	0,25	0,5	19/1	4,75/0,25	19/1	16	16	32	64	64	64
<i>S. maltophilia</i> 8	SAN	78,12	2	0,5	2	19/1	4,75/0,25	4,75/0,25	4	4	4	4	1	2
<i>S. maltophilia</i> 9	URI	78,12	2	2	2	19/1	4,75/0,25	76/4	16	8	32	>64	>64	>64
<i>S. maltophilia</i> 10	ASP	9,76	1	0,5	0,5	9,5/0,5	19/1	19/1	<0,125	<0,125	<0,125	0,5	0,5	0,5
Média geométrica		51,54	0,71	0,86	1,23	17,73/0,93	11,70/0,62	19/1	7,34	10,08	19,03	6,35	2,24	2,24

ASP – aspirado traqueal; URI – urina; SAN – sangue.

Fonte: Autor, 2024.

Tabela 3 – Teste de sensibilidade aos antimicrobianos Levofloxacino e Sulfametoxazol + Trimetoprima contra cepas de *S. maltophilia*

CEPAS	LEVO (µg/mL)	SULFA + TRIM (µg/mL)
	Isolado	Isolado
<i>S. maltophilia</i> 1	≤1 (S)	19/1 (I)
<i>S. maltophilia</i> 2	≤1 (S)	19/1 (I)
<i>S. maltophilia</i> 3	≤1 (S)	9,5/0,5 (I)
<i>S. maltophilia</i> 4	2 (S)	9,5/0,5 (I)
<i>S. maltophilia</i> 5	≤1 (S)	9,5/0,5 (I)
<i>S. maltophilia</i> 6	≤1 (S)	19/1 (I)
<i>S. maltophilia</i> 7	0,25 (S)	>32 (R)
<i>S. maltophilia</i> 8	2 (S)	9,5/0,5 (I)
		9,5/0,32
<i>S. maltophilia</i> 9	0,19 (S)	(S)
<i>S. maltophilia</i> 10	0,19 (S)	9,5/0,5 (I)
Média geométrica	0,71	17,73/0,93

S – Cepa classificada como sensível de acordo com os critérios do BrCast; I – Cepa classificada como sensível de acordo com os critérios do BrCast.

Fonte: Adaptado dos laudos microbiológicos do HIAS, 2024.

6.3 EFEITO DA FLUOXETINA EM BIOFILMES MADUROS DE *S. MALTOPHILIA*

Das dez cepas testadas neste estudo, nove foram capazes de formar biofilme, sendo 7 cepas fortes formadoras de biofilme e 2 moderada formadora de biofilme. Quando o biofilme das cepas foi exposto a fluoxetina, o resultado de CEMB variou de 78,12 a 312,5 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 4).

Tabela 4 – Concentrações eliminatórias mínimas do biofilme (CEMBs) para fluoxetina, levofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, gentamicina e meropenem isolados e associados contra *Stenotrophomonas maltophilia*.

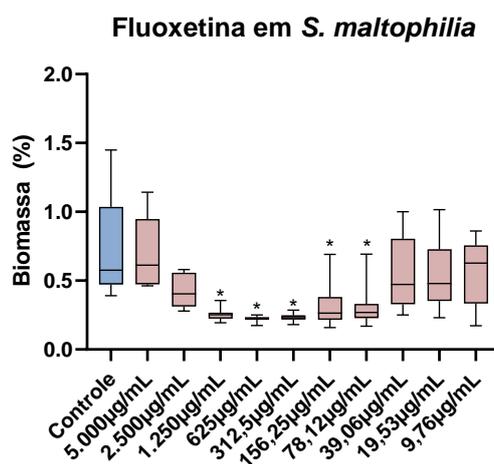
CEPAS	Biofilme	Fluoxetina (µg/mL)		LEVO (µg/mL)		SULFA + TRIM (µg/mL)			GENTA (µg/mL)			MERO (µg/mL)		
		Isolada	Isolado	+Fluoxetina (CEMB/2)	+Fluoxetina (CEMB /4)	Isolado	+Fluoxetina (CEMB /2)	+Fluoxetina (CEMB /4)	Isolado	+Fluoxetina (CEMB /2)	+Fluoxetina (CEMB /4)	Isolado	+Fluoxetina (CEMB /2)	+Fluoxetina (CEMB /4)
<i>S. maltophilia</i> 1	Moderada	312,5	1	2	>128	1	>128	>128	4	>128	>128	4	<0,25	>128
	Não formadora	156,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. maltophilia</i> 3	Moderada	312,5	1	1	32	0,25	32	64	8	<0,25	<0,25	128	<0,25	2
<i>S. maltophilia</i> 4	Forte	312,5	1	>128	>128	1	>128	>128	64	>128	>128	2	128	>128
<i>S. maltophilia</i> 5	Forte	156,25	1	4	>128	0,25	32	32	4	16	64	128	128	>128
<i>S. maltophilia</i> 6	Forte	312,5	1	4	>128	0,25	32	>128	4	>128	>128	4	128	>128
<i>S. maltophilia</i> 7	Forte	312,5	1	4	4	2	<0,025	<0,025	16	<0,25	4	64	<0,25	>128
<i>S. maltophilia</i> 8	Forte	78,12	1	2	>128	2	>128	>128	4	>128	>128	4	>128	>128
<i>S. maltophilia</i> 9	Forte	312,5	1	>128	>128	2	64	>128	16	4	8	128	>128	256
<i>S. maltophilia</i> 10	Forte	78,12	0,5	>128	>128	1	>128	>128	0,0625	>128	>128	0,5	>128	256
Média geométrica			0,93	3,28	11,31	0,71	36,76	50,80	5,66	10,08	12,70	16	128	50,80

Fonte: Autor, 2024.

A fluoxetina foi capaz de reduzir a biomassa da *S. maltophilia* nas concentrações de 78,12 – 1250 $\mu\text{g/mL}$ quando comparado ao controle de crescimento dos biofilmes não expostos (Figura 6A). Para essas concentrações (78,12, 165,25, 312,5, 625 e 1250 $\mu\text{g/mL}$) a redução média da biomassa do biofilme foi de 63%, 71%, 68%, 53% e 53%, respectivamente. Já os antimicrobianos, gentamicina e meropenem só foram capazes de reduzir a biomassa na maior concentração de 128 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 6 B e C). O antimicrobiano levofloxacino reduziu a biomassa do biofilme nas concentrações de 1 – 128 $\mu\text{g/mL}$. O sulfametoxazol + trimetoprima não foi capaz de reduzir a biomassa do biofilme nas cepas testadas.

Figura 6 - Efeito da fluoxetina e dos antimicrobianos sobre a biomassa do biofilme de *S. maltophilia*

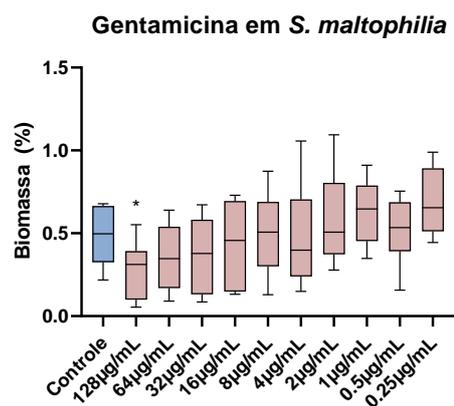
A



Os biofilmes maduros foram cultivados em caldo BHI-1% glucose, durante 48h, e depois expostos a diferentes concentrações (9,76 – 5.000 $\mu\text{g/mL}$) de fluoxetina durante 24 h. Controle de crescimento: biofilmes que não foram expostos a fluoxetina. Dados expressos como média e desvio padrão da biomassa do biofilme, medida pela técnica de coloração com cristal violeta. * indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), quando comparadas com o controle de crescimento de biofilme sem fármacos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

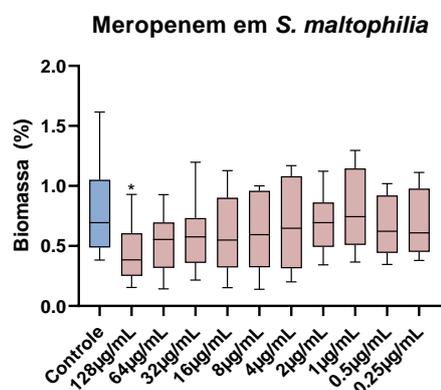
B



Os biofilmes maduros foram cultivados em caldo BHI-1% glucose, durante 48h, e depois expostos a diferentes concentrações (0,25 - 128 µg/mL) de gentamicina durante 24 h. Controle de crescimento: biofilmes que não foram expostos a gentamicina. Dados expressos como média e desvio padrão da biomassa do biofilme, medida pela técnica de coloração com cristal violeta. * indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), quando comparadas com o controle de crescimento de biofilme sem fármacos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

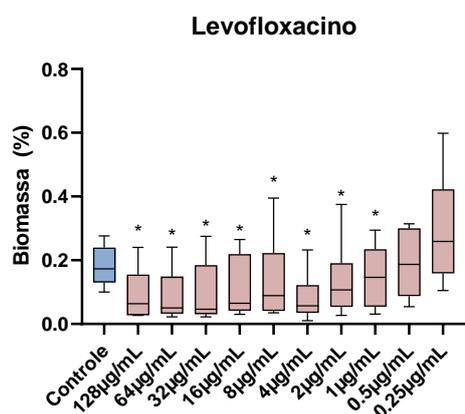
C



Os biofilmes maduros foram cultivados em caldo BHI-1% glucose, durante 48h, e depois expostos a diferentes concentrações (0,25 - 128 µg/mL) de meropenem durante 24 h. Controle de crescimento: biofilmes que não foram expostos ao meropenem. Dados expressos como média e desvio padrão da biomassa do biofilme, medida pela técnica de coloração com cristal violeta. * indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), quando comparadas com o controle de crescimento de biofilme sem fármacos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

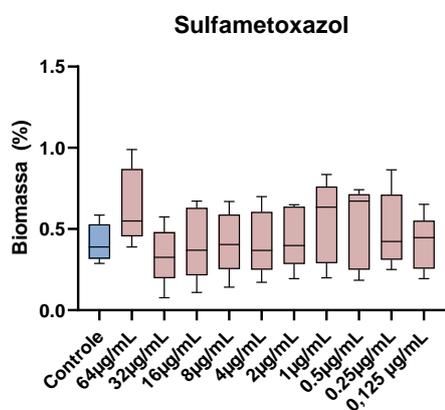
D



Os biofilmes maduros foram cultivados em caldo BHI-1% glucose, durante 48h, e depois expostos a diferentes concentrações (0,25 - 128 µg/mL) de levofloxacino durante 24 h. Controle de crescimento: biofilmes que não foram expostos ao levofloxacino. Dados expressos como média e desvio padrão da biomassa do biofilme, medida pela técnica de coloração com cristal violeta. * indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), quando comparadas com o controle de crescimento de biofilme sem fármacos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

E



Os biofilmes maduros foram cultivados em caldo BHI-1% glucose, durante 48h, e depois expostos a diferentes concentrações (0,125 - 64 µg/mL) de sulfametoxazol durante 24 h. Controle de crescimento: biofilmes que não foram expostos ao sulfametoxazol. Dados expressos como média e desvio padrão da

biomassa do biofilme, medida pela técnica de coloração com cristal violeta. * indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), quando comparadas com o controle de crescimento de biofilme sem fármacos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6.4 EFEITO DA FLUOXETINA NA SENSIBILIDADE DOS BIOFILMES MADUROS DE *S. MALTOPHILIA* A ANTIMICROBIANOS

Em relação aos fármacos antibacterianos isoladas, para levofloxacino o CEMB variou de 0,5 a 1 $\mu\text{g/mL}$, sulfametoxazol + trimetoprima variou de 0,25 a 2 $\mu\text{g/mL}$, para gentamicina os valores de CEMB variaram de $<0,125$ a 64 $\mu\text{g/mL}$ e para meropenem apenas 6 cepas apresentaram valores de CEMB e estes variaram de 0,5 a 64 $\mu\text{g/mL}$ (**Tabela 4**).

Na avaliação do efeito da fluoxetina na sensibilidade do biofilme aos antibacterianos não observou-se redução nas CEMBs contra *S. maltophilia*.

7 DISCUSSÃO

Cronologicamente, de acordo com a literatura, a segunda onda da pandemia do vírus SARS-CoV2 iniciou-se em novembro de 2020 e se estendeu por 2021, levando ao adoecimento, internações prolongadas e óbitos de outros grupos de pacientes além dos idosos, como as crianças, trazendo inclusive uma alta incidência da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) associada à covid-19 (Moura *et al.*, 2022). Os achados mostraram que tanto o aumento do número de casos (n=99) quanto ao maior número de óbitos ocorreu justamente em 2021 onde observou-se 56,36% de mortalidade.

Estudos destacaram a possibilidade de coinfeções virais e bacterianas em pacientes pediátricos hospitalizados com covid-19, com rotinas de controle de infecção comprometidas como a periodicidade das trocas de condensadores, o que pode resultar em complicações adicionais e desafios no diagnóstico e tratamento (Dikranian *et al.*, 2022; Westbrook *et al.*, 2023; Yildiz *et al.*, 2021).

Uma revisão sistemática que investigou a prevalência de coinfeções em indivíduos com covid-19 apontou-se que a sobrecarga dos sistemas de saúde durante a pandemia influenciou nesses eventos, tornando essencial a vigilância ativa e a implementação de estratégias de prevenção para reduzir o impacto dessas infecções secundárias (Musuza *et al.*, 2021).

Tanto o fato de o maior número de infecções observados terem sido em UTIs quanto as amostras de onde foram isolados esses microrganismos foram mais prevalentes em aspirados traqueais (77,22%), corroboram com os achados de capacidade da *S. maltophilia* de causar pneumonia grave em pacientes críticos, onde se impera alternativas de prevenção e tratamento bem estabelecidas (Mojica *et al.*, 2023). Estudos recentes destacaram a crescente incidência de infecções por *S. maltophilia* em UTIs, com um impacto notável nos resultados dos pacientes (Li *et al.*, 2024; Guerci *et al.*, 2019).

Todas as infecções obedeceram aos critérios para serem classificadas como hospitalares, visto que, sinais e sintomas se manifestaram apenas 72h após a internação. Todo esse cenário trouxe desafios para gestão de infecções nosocomiais nos serviços de

saúde onde a falta de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) favoreceu ainda mais a incidência de IRAs (Silva; Carvalho, 2023).

No HIAS a estratégia multimodal da higiene das mãos regida pela OMS é amplamente disseminada, orientada e observada pelo SCIH da instituição. No entanto, por ser um hospital escola, a rotatividade de profissionais, internos, residentes e colaboradores ainda se apresenta como um grande desafio para a garantia da execução e consequentemente segurança dos pacientes, de modo que a colaboração interdisciplinar se faz essencial para enfrentar de forma eficaz a complexidade das coinfeções em pacientes.

Ainda nesse quesito, no período estudado, dos 213 pacientes com isolados positivos para *S. maltophilia* 43,66% (n=93) foram a óbito. No entanto, não se pode afirmar que tiveram esse desfecho pela infecção/colonização já que existiam condições clínicas associadas e a presença de infecções por bactérias multiresistentes e emergentes também é um marcador de finitude.

É importante ressaltar que neste período tivemos descontinuação do Sulfametoxazol/trimetoprima injetável no Brasil, única alternativa terapêutica utilizada no HIAS contra esse patógeno, já que o Levofloxacino estava associado a condralgias e erosão articular em indivíduos em crescimento e passou a ser utilizado nessas condições avaliando o risco/benefício nesse contexto (Mehlhorn; Brown, 2007). Ma *et al.* (2023) apontaram prognóstico de pacientes com infecções por *S. maltophilia* em vários sítios e concluíram que a mortalidade alta nesses pacientes pode ser mitigada com um tratamento precoce e oportuno.

Reposicionar fluoxetina, que já demonstrou atividade antimicrobiana contra outros patógenos clinicamente importantes e tem perfil de toxicidade conhecida, pode ser uma boa alternativa secundária no tratamento dessas infecções, sobretudo na população pediátrica crítica.

As CIMs da fluoxetina encontradas para as cepas testadas variaram de 9,76 a 78,12 µg/mL, com margem inferior ao observado por Foletto *et al.*, (2021) em amostras contendo *Acinetobacter baumannii*, que foi de 32 µg/mL. Já Sousa *et al.*, (2018) testaram a atividade antibiótica da fluoxetina em cepas de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e obtiveram valores de CIM de 102 - 256 µg/mL e 161 µg/mL respectivamente, também superior ao observado nesse estudo, sugerindo que em concentrações menores a fluoxetina pode ter atividade antimicrobiana contra *S. maltophilia* e se apresentar como uma alternativa segura. Em organismos fúngicos, um

estudo na literatura testou o efeito desse fármaco em cepas de *Candida albicans* e não *albicans*, com CIMs que variaram de 32 a 128 µg/mL (Gu *et al.*, 2016), seguindo o padrão descrito nas outras obras.

Embora a inibição das bombas de efluxo seja o mecanismo sugerido para a atividade antibacteriana da fluoxetina, os processos que levam a essa inibição ainda não são detalhadamente compreendidos. Sugere-se também que os ISRS como a fluoxetina, possam induzir apoptose celular por danos à membrana plasmática e mitocondrial. Dessa forma, há uma hipótese de que a fluoxetina atue causando danos à membrana plasmática bacteriana (Tekintas *et al.*, 2020).

Em relação aos resultados obtidos na associação da fluoxetina com os antimicrobianos na forma planctônica, a fluoxetina pareceu ter apresentado efeito antagônico, visto que a média geométrica da associação em CIM/2 e CIM/4 aumentou em todos os fármacos testados. Efeito semelhante foi observado por Sousa *et al.*, (2018) que também observou o mesmo na combinação de fluoxetina e gentamicina contra cepas de *S. aureus* e tetraciclina contra cepas de *E. coli*.

Esse efeito antagônico pode estar associado a vários fatores, como a interferência da fluoxetina na ação dos antimicrobianos através da alteração dos padrões farmacocinéticos dos compostos, na modulação das bombas efluxo, pois como já citado anteriormente a fluoxetina pode influenciar na expressão ou atividade delas potencialmente reduzindo a concentração intracelular de antimicrobianos (Nielsen; Friberg, 2013). Outro fator que podem explicar esse efeito é a alteração da permeabilidade da membrana bacteriana, afetando assim a capacidade dos antimicrobianos de penetrar nas células bacterianas (Munita; Arias, 2016).

No entanto, é importante salientar que esses efeitos antagônicos podem variar dependendo do agente antimicrobiano, do organismo alvo e da dosagem, pois, em contrapartida, alguns estudos (Foletto *et al.*, 2021; Gu *et al.*, 2016) demonstraram efeitos sinérgicos da fluoxetina em combinação com antimicrobianos contra diversas cepas tanto padrão quanto de isolados clínicos, havendo então a necessidade de mais estudos para entender completamente esses mecanismos.

Para Huang *et al.*, (2022), além de proporcionar resistência antimicrobiana, as bombas de efluxo também desempenham funções em diversos aspectos da fisiologia bacteriana, incluindo a comunicação intercelular conhecida como *quorum sensing* e a subsequente formação de biofilme, liberação de compostos proteicos como as adesinas e

de toxinas. Assim, a inibição desses sistemas de efluxo possibilita a avaliação de sua contribuição para a virulência e patogenicidade bacteriana (Huang *et al.*, 2022).

Os valores de CEMB da fluoxetina nas cepas de *S. maltophilia* variou entre 78,12 a 312,5 µg/mL. Houve uma diminuição acentuada da biomassa do biofilme tratado com o fármaco havendo uma diminuição máxima de 71%, achado interessante, visto que 7 das 10 cepas testadas eram fortes formadoras de biofilme e 2 eram moderadas.

A redução do CEMB observada neste estudo corrobora com achados na literatura que demonstraram atividade antibiofilme da fluoxetina em cepas de *Eterococcus faecalis* e *E. coli*, que observaram redução da matriz em 70 e 74% respectivamente (Palandurkar; Kumar, 2023). Quando testada isoladamente, fluoxetina foi capaz de reduzir a biomassa do *Cryotococcus neoformans* em 28%. O mecanismo de ação sob os biofilmes maduros segue o proposto pelos autores nas formas planctônicas, atrelado aos distúrbios metabólicos na membrana plasmática (Pereira *et al.*, 2021).

Em crianças e adolescentes, a depressão maior e a ansiedade são reconhecidas como transtornos mentais frequentes, associados a desafios sociais e escolares, podendo levar a um aumento na ideação suicida nesses pacientes, demandando intervenções tanto psicológicas quanto farmacológicas, sendo a fluoxetina o medicamento mais difundido e utilizado nesses contextos (Matos; Soares; Santos, 2022).

8 CONCLUSÃO

A pesquisa demonstrou que a incidência e mortalidade de infecções causadas por *S. maltophilia* em crianças hospitalizadas em um hospital terciário do Ceará é alta, principalmente nos casos de pneumonia em UTIs, podendo estar ou não associadas a ventilação mecânica, mas sempre tidas como IRAs. O cenário pandêmico contribuiu ainda mais para esses desfechos negativos, mostrando os fatores de risco de internações prolongadas, controle de infecção comprometido por altas demandas e escassez de insumos como uma ameaça nesse contexto.

A fluoxetina demonstrou atividade antimicrobiana contra as 10 cepas de *S. maltophilia* estudadas. No entanto, pareceu se comportar erraticamente, como antagonista quando associada a opções terapêuticas de primeira linha no tratamento de infecções causadas por essa bactéria (Sulfametoxazol/trimetoprima e levofloxacino). A interação medicamentosa entre esses compostos acontece sistemicamente e pode trazer sinais clínicos, como o prolongamento do intervalo QT, e deve acontecer também em nível molecular, devendo ser estudada mais a fundo com recursos da bioinformática e *docking molecular*.

Trazer novas opções terapêuticas para tratar infecções contra bactérias com diversos mecanismos de resistência conhecidos e conseqüentemente limitação de fármacos utilizados no manejo deve ser uma preocupação de toda a comunidade científica, mediante a realidade já vivenciada na atualidade e nas projeções de avanço da problemática em caráter mundial.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. R. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 219-223, 2022. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/resistencia-bacteriana-aos-antimicrobianos-uma-revisao-das-principais-especies-envolvidas-em-processos-infecciosos/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ALMEIDA, M. L. *et al.* Resistência bacteriana: uma ameaça global. **Brazilian Journal Of Health Review**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 19741-19748, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-028>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62740>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ANDRADE NETO, J. B. *et al.* A mechanistic approach to the in-vitro resistance modulating effects of fluoxetine against meticillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 127, p. 335-340, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529514/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ARAÚJO, B. C. *et al.* Prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde: evidências para políticas. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 299-314, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022271.22202020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/LsgtvGPKDjpmfj5fKnXDWVg/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 30 jul. 2024.

BANAR, M. *et al.* Global prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers In Medicine**, [s. l.], v. 10, p. 1-30, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215718/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde**. Brasília: Anvisa, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03/2023: Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023**. Brasília, DF: ANVISA, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

CARLINI, E. A. *et al.* Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 2, p. 97-100, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852009000200005>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/VjhdYLNljrSLQ8nQqDwFDfK/#>. Acesso em: 30 jul. 2024.

CHANG, Y. *et al.* Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. **Frontiers In Microbiology**, [s. l.], v. 6, p. 1-20, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388847/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

CHAUVIAT, A.; MEYER, T.; FAVRE-BONTÉ, S. Versatility of *Stenotrophomonas maltophilia*: ecological roles of rnd efflux pumps. **Heliyon**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1-25, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10113797/pdf/main.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

CIOFU, O. *et al.* Tolerance and resistance of microbial biofilms. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 621-635, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115704/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100**. 31st ed. Wayne, PA: CLSI, 2021.

CUNHA, I. S. *et al.* Os efeitos do uso de antibióticos na microbiota intestinal. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 1-13, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/44044/35362/462802>. Acesso em: 30 jul. 2024.

DEMARCHI, M. E. *et al.* Inibidores seletivos de recaptção de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência?. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1-20, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.8035>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/8035/7083/113828>. Acesso em: 30 jul. 2024.

DIAS, N. P.; SERRÃO, C. K. R. Uma análise do uso da fluoxetina durante a pandemia de COVID-19. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 13, p. 1-6, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.34916>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/34916/29769/393432>. Acesso em: 30 jul. 2024.

DIAS, V. C. *et al.* Prevalência e resistência a antibióticos de *Stenotrophomonas maltophilia* em amostras clínicas: estudo epidemiológico de 10 anos. **Hu Revista**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 402-407, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1146210>. Acesso em: 30 jul. 2024.

FERNANDES, A. T. Anvisa lança diretrizes para programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos. **CCIH**. [S. l.], 03 jan. 2018. Disponível em: <https://www.ccih.med.br/anvisa-lanca-diretrizes-para-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos/>. Acesso em: 15 fev. 2023.

FOLETTTO, V. S. *et al.* **Atividade antibacteriana dos antidepressivos fluoxetinae paroxetina e sinergismo com ciprofloxacino frente a cepas gram negativas e gram positivas.** 2021. 13 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2021.

GARAKANI, A. *et al.* Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: current and emerging treatment options. **Frontiers In Psychiatry**, [s. l.], v. 11, p. 1-21, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786299/pdf/fpsyt-11-595584.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

GU, W. *et al.* The Synergistic Effect of Azoles and Fluoxetine against Resistant *Candida albicans* Strains Is Attributed to Attenuating Fungal Virulence. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 60, n. 10, p. 6179-6188, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503639/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

GUERCI, P. *et al.* Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. **Critical Care**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 1-13, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873544/pdf/13054_2019_Article_2649.pdf. Acesso em: 30 jul. 2024.

HEMMATI, F. *et al.* Novel strategies to combat bacterial biofilms. *Molecular biotechnology*, [s. l.], v. 63, n. 7, p. 569-586, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914260/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

HUANG, L. *et al.* Bacterial Multidrug Efflux Pumps at the Frontline of Antimicrobial Resistance: an overview. **Antibiotics**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 1-18, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032748/pdf/antibiotics-11-00520.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

JEON, Y. D. *et al.* Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. **Medicine**, [s. l.], v. 95, n. 31, p. 4375-4375, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495046/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

JOSINO, M. A. A. **Desenvolvimento de micropartículas de fluoxetina com galactomanana e a avaliação da sua atividade in vitro frente as cepas de staphylococcus aureus resistente a meticilina.** 2020. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

KHOR, W. P. *et al.* The Need for Ongoing Antimicrobial Stewardship during the COVID-19 Pandemic and Actionable Recommendations. **Antibiotics**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764884/pdf/antibiotics-09-00904.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

KOROTETSKIY, I. *et al.* Whole genome sequence data of *Stenotrophomonas maltophilia* SCAID WND1-2022 (370). **Data In Brief**, [s. l.], v. 45, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9679662/pdf/main.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

KRONENBERG, S. *et al.* Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression and anxiety. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 1725-1736, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018726/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

LI, K. *et al.* *Stenotrophomonas maltophilia* complex: insights into evolutionary relationships, global distribution and pathogenicity. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 1-11, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10806987/pdf/fcimb-13-1325379.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

LOCATELLI, D. L.; BLATT, C. R.; WERLANG, M. C. Conversion of intravenous to oral antibiotic therapy in an adult intensive care unit. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2020.113.0444>. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/444/467>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MA, R. *et al.* The Prognosis of Patients Tested Positive for *Stenotrophomonas maltophilia* from Different Sources. *Infection and Drug Resistance*, [s. l.], v. 16, p. 4779-4787, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10377593/pdf/idr-16-4779.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MATOS, W. A.; SOARES, R. N.; SANTOS, M. V. F. Uso de antidepressivos na infância e adolescência. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 16, p. 1-11, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38131>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/38131/31698/418535>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MEHLHORN, A. J.; BROWN, D. A. Safety Concerns with Fluoroquinolones. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 41, n. 11, p. 1859-1866, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911203/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MOJICA, M. F. *et al.* Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. **Jac-Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 1-19, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9071536/pdf/dlac040.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MOJICA, M. F. *et al.* Treatment approaches for severe *Stenotrophomonas maltophilia* infections. **Current Opinion In Infectious Diseases**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 572-584, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37846568/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MOURA, E. C. *et al.* Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020-2022. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 56, p. 1-11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004907>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/798jKxCNGhB85QBJXdK6h9z/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 1053-1090, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/pdf/nihms715987.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MUSUUZA, J. S. *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 1-23, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101968/pdf/pone.0251170.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

NIELSEN, E. I.; FRIBERG, L. E. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Antibacterial Drugs. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 65, n. 3, p. 1053-1090, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803529/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

NOURBAKSH, F. *et al.* Bacterial biofilms and their resistance mechanisms: A brief look at treatment with natural agents. **Folia Microbiologica**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 535-554, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286577/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

OLIVEIRA, M. E. F.; ARAÚJO, D. G.; OLIVEIRA, S. R. Resistance of nonfermenting Gram-negative bacilli isolated from blood cultures from an emergency hospital. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 87-91, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpl/a/n3PrDJJQCBdcfjwf8cZHVSS/abstract/?lang=en>. Acesso em: 30 jul. 2024.

PALANDURKAR, G. S; KUMAR, S. Biofilm's Impact on Inflammatory Bowel Diseases. **Cureus**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 1-12, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10585119/pdf/cureus-0015-00000045510.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

PAULINO, P. H. S. **Estudo teórico da fluoxetina**. 2018. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de São João Del-Rei, São João Del-Rei, 2018.

PEREIRA, T. C. **Efeito do cloridrato de verapamil, cloridrato de fluoxetina e paroxetina isolados e combinados com anfotericina B contra Cryptococcus neoformans: estudo in vitro e in vivo**. 2019. 35 f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, São José dos Campos, 2019.

PEREIRA, T. C. *et al.* In vitro synergistic effects of fluoxetine and paroxetine in combination with amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. **Pathogens and Disease**, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33417701/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

PUSHPAKOM, S. *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 41-58, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310233/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SIDRIM, J. J. *et al.* Chlorpromazine-impregnated catheters as a potential strategy to control biofilm-associated urinary tract infections. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 14, n. 12, p. 1023-1034, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469013/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SIDRIM, J. J. *et al.* Rhamnolipid enhances *Burkholderia pseudomallei* biofilm susceptibility, disassembly and production of virulence factors. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 1109-1121, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954847/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SILVA, F. S.; CARVALHO, L. R. B. Ações de controle das infecções nosocomiais em unidades de terapias intensiva: revisão bibliográfica. **Revista Contemporânea**, [s. l.], v. 3, n. 07, p. 7910-7927, 2023. DOI: <https://doi.org/10.56083/RCV3N7-031>. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/1152/733>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SILVA, R. A. *et al.* Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 126, p. 607-623, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/8sybmgm7ZxDmzF8stXfY9KS/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SOUZA, M. V. N. *et al.* Reposicionamento do fármaco baricitinibe para o tratamento da COVID-19. **Conjecturas**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 306-321, 2022. DOI: <https://doi.org/10.53660/CONJ-920-P61>. Disponível em: <https://conjecturas.org/index.php/edicoes/article/view/920>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SUN, G. *et al.* Drug repositioning: a bibliometric analysis. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 13, p. 1-23, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9549161/pdf/fphar-13-974849.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

TEKİNTAS, Y. *et al.* Antifungal and Antibiofilm Activities of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Alone and in Combination with Fluconazole. **Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 667-672, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786064/pdf/TJPS-17-667.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2024.

VASCONCELOS, L. L. Antimicrobial activity of selective serotonin reuptake inhibitors in bacteria and fungi: a systematic review. **Journal of Health & Biological Sciences**, Fortaleza, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2022. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/4241/1619>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ANEXOS

ANEXO I – PARACER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL INFANTIL ALBERT
SABIN - CE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA EM CEPAS GRAM NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES ISOLADAS EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO COM STEWARDSHIP IMPLANTADO. **Pesquisador:** VICENTE MACIEL DANTAS JUNIOR **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 62908622.9.0000.5042

Instituição Proponente: Hospital Infantil Albert Sabin - CE **Patrocinador**

Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.679.260

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 1988441 de 31/08/2022).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544

Bairro: Vila União

CEP: 60.410-790

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-4212

Fax: (85)3101-4212

E-mail: cep@hias.ce.gov.br

ANEXO II – INFORME DE FALTA DE SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA DA ANVISA

Notificações de Descontinuação e Reativação de Fabricação e Importação de Medicamentos.

Data da Petição

De:

Para:

Princípio Ativo

Classe terapêutica

Tipo de Descontinuação

Motivo

Reativado

Empresa

Produto

DESCONTINUAÇÃO DE MEDICAMENTOS
QUANTIDADE DE PETIÇÕES POR TIPO DE DESCONTINUAÇÃO

DESCONTINUAÇÃO 📄 📄 📄

SIMILAR - Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação	TEMPORÁRIA	30/10/2019		PRINCÍPIO ATIVO	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	FURP-SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	SULFAMETOXAZOL,TRIMETOPRIMA	J01E0- ASSOCIAÇÕES DE TRIMETOPRIMA E SIMILARES	1103900660016	40 MG/ML + 8 MG/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB X 100 ML
									1103900660100	400 MG + 80 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 500
		9/9/2019	21/6/2022	PRINCÍPIO ATIVO	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A	BAC-SULFITRIN	SULFAMETOXAZOL,TRIMETOPRIMA	J01E0- ASSOCIAÇÕES DE TRIMETOPRIMA E SIMILARES	1558403460017	80 MG/ML + 16 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
								N03AD - ANTIEPILÉPTICOS	1558403460025	80 MG/ML + 16 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP VD AMB X 5 ML

Fonte: ANVISA, 2024.