



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**THIAGO LOURENÇO DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA E DA  
SERTRALINA EM MODELO *EX VIVO* DE FERIDA**

**FORTALEZA**

**2025**

THIAGO LOURENÇO DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA E DA  
SERTRALINA EM MODELO *EX VIVO* DE FERIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia de Doenças Infeciosas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.

FORTALEZA

2025

# FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- O52a Oliveira, Thiago Lourenço de.  
Avaliação da atividade antibiofilme da fluoxetina e da sertralina em modelo ex vivo de ferida / Thiago Lourenço de Oliveira. – 2025.  
64 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2025.  
Orientação: Prof. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.
1. Ferimentos e Lesões. 2. Biofilmes. 3. Fluoxetina. 4. Sertralina. I. Título.

CDD 615.1

---

THIAGO LOURENÇO DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA E DA  
SERTRALINA EM MODELO *EX VIVO* DE FERIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia de Doenças Infeciosas.

Aprovada em: 25/02/2025.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof. Dr. Luis Rafael Leite Sampaio

Universidade Regional do Cariri – URCA

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Manuela de Mendonça Figuerêdo Coelho

Universidade Federal do Ceará – UFC

A Deus.

À minha mãe (*in memoriam*), ao meu pai  
e ao meu irmão, pois sem vocês eu nada  
seria.

A todos meus familiares e amigos, que  
me permitem ser quem eu sou.

## AGRADECIMENTOS

A Deus.

À Universidade Federal do Ceará (UFC), por ter sido o meu lar e por sempre ter me acolhido tão bem durante sete anos desde a graduação ao mestrado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), pelo apoio financeiro e manutenção da bolsa de auxílio.

Aos professores participantes da banca de qualificação e defesa, Dra. Giovanna Riello Barbosa Correia, Dra. Erika Helena Salles de Brito, Dra. Gilmara Holanda da Cunha, Dra. Manuela de Mendonça Figuerêdo Coelho e Dr. Luis Rafael Leite Sampaio.

A cantora norte americana Taylor Swift em um de seus discursos disse “(...) um dia, quando você chegar aonde está indo, olhará ao redor e saberá que foi você e as pessoas que o amam que o colocaram lá. E isso vai ser o melhor sentimento do mundo” e tenho certeza de que não há discurso melhor que esse para definir tanto a trajetória do meu mestrado quanto a da minha vida pessoal.

Sendo assim, inicialmente, gostaria de agradecer as professoras Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia e Glaucia Morgana de Melo Guedes pelas oportunidades e pelo acolhimento no Laboratório de Bacteriologia, desde o meu período como acadêmico de enfermagem e bolsista de iniciação científica ao período atual como enfermeiro e mestrando em farmacologia. Sei que é com muita dificuldade e esforço que galgamos nossas conquistas, mas esse processo se torna mais fácil quando recebemos oportunidades. Oportunidades essas que abrem não somente portas, mas também janelas para o mundo pessoal, acadêmico e profissional.

Agradeço aos meus amigos Alyne, Paulo e Vinícius que me ajudaram durante minha pesquisa. A vida seria triste e a ciência mais complicada sem a companhia e o apoio diário de vocês.

Agradeço aos meus amigos Camila, Jefferson, Cynde, Allan e Mabel por todos os momentos vividos e compartilhados.

Agradeço aos meus amigos Adine, Bárbara, Débora, Jardel, Nycolle e Thalia. Desde a graduação sempre foi uma honra poder contar com toda a ajuda e apoio de vocês.

Agradeço aos bolsistas de iniciação científica Gabriel e Kézia por toda a ajuda prestada durante os meus experimentos.

Aos meus colegas e amigos Gabriela, Felipe, Marcos, Jorge, Lucia, Eric, Expedito, Leones e Jaiane que tive a honra de conhecer e trabalhar no Laboratório de Bacteriologia. O convívio com vocês permitiu que os dias fossem mais leves.

Agradeço aos funcionários do prédio da biomedicina, pela manutenção e cuidado com nosso ambiente de trabalho, em especial, ao Seu João e ao Seu Valdeni.

À minha mãe (*in memoriam*), dona Francisca, que me ensinou a ter fé e ver esperança na vida mesmo em meio as dificuldades.

Ao meu pai, seu Antônio, que nunca permitiu que me faltasse o essencial e, para além do financeiro, o senhor nunca deixou que eu sentisse que não fosse amado e querido como filho. O senhor é a prova viva de que o trabalho honesto edifica e engrandece o homem.

Ao meu irmão, Júlio César, que acreditou no meu potencial e investiu nos meus estudos, quando nem eu mesmo imaginava e acreditava o que eu poderia alcançar e viver por intermédio dos estudos e da ciência.

À minha família, em especial à minha prima Daliane, que se tornou minha melhor amiga e companheira da vida. Seu amor, carinho e dedicação diários em simples gestos me fazem acreditar que ainda há bondade no coração do ser humano.

E, por fim, mas não menos importante, agradeço a minha pessoa, que não desisti de mim mesmo.

E peço, no fundo do pensamento:

Tomara que hoje faça um dia de sol.

E, se houver neblina, que eu seja um sol inteiro.

– Liniker, TAKE YOUR TIME AND RELAX (2024).

## RESUMO

### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBIOFILME DA FLUOXETINA E DA SERTRALINA EM MODELO *EX VIVO* DE FERIDA

A presença de biofilme no leito da ferida é um dos principais responsáveis pela cronificação e conseqüente estagnação do processo de cicatrização das feridas, sendo *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* os principais microrganismos responsáveis por esse processo de infecção e produção de biofilme. Ademais, os biofilmes proporcionam uma maior resistência dos microrganismos aos antibióticos e antissépticos. Nesse contexto, a possibilidade de reposicionamento de fármacos não antimicrobianos se torna uma alternativa viável. Fármacos como a fluoxetina e a sertralina tem apresentado ação antimicrobiana e antibiofilme. Baseado neste pressuposto, o presente estudo se propôs a investigar a atividade antibiofilme da fluoxetina e da sertralina em modelo *ex vivo* de feridas em pele porcina. Foram utilizadas dezesseis cepas, sendo oito *S. aureus* e oito *P. aeruginosa*. Os valores de CIMs para fluoxetina e sertralina, ciprofloxacina e PHMB contra *S. aureus* variaram de 19,5 a 39  $\mu\text{L/mL}$ , 0,06 a 8  $\mu\text{L/mL}$  e 97 a  $\geq 25.000$   $\mu\text{L/mL}$ , respectivamente. Contra *P. aeruginosa* variaram de 78,1 a 312,5  $\mu\text{L/mL}$ , 0,0312 a 32  $\mu\text{L/mL}$  e 12.500  $\mu\text{L/mL}$ , respectivamente. Houve redução significativa do CIM do PHMB mediante associação a fluoxetina (CIM/2 e CIM/4 com  $p=0,0002$ ) e a sertralina (CIM/2  $p=0,0002$  e CIM/4  $p=0,0003$ ) contra *S. aureus* e a fluoxetina (CIM/2 e CIM/4 com  $p=0,0014$ ) e a sertralina (CIM/4 com  $p=0,03$ ) contra *P. aeruginosa*. Na análise da biomassa sobre os biofilmes maduros contra *S. aureus*, a fluoxetina apresentou uma maior redução significativa na concentração de 156,2  $\mu\text{L/mL}$  ( $p=0,0043$ ) e da sertralina na concentração de 39  $\mu\text{L/mL}$  ( $p=0,0011$ ). Contra *P. aeruginosa* a fluoxetina apresentou uma maior redução significativa na concentração de 625  $\mu\text{L/mL}$  ( $p=0,0067$ ) e da sertralina na concentração de 1250  $\mu\text{L/mL}$  ( $p=0,0033$ ). Da atividade antibiofilme no modelo *ex vivo* contra *S. aureus*, tanto a fluoxetina ( $p=0,01$ ) quanto a sertralina ( $p=0,04$ ) apresentaram redução significativa comparado ao PHMB. Já contra *P. aeruginosa*, somente houve redução significativa com o uso da sertralina ( $p=0,003$ ). Tanto a fluoxetina quanto a sertralina exibiram atividade antimicrobiana e antibiofilme *in vitro* e *ex vivo*. Os resultados não apenas destacam a possibilidade do redirecionamento de fármacos para o tratamento de infecções, mas também o de novas pesquisas serem realizadas para a investigação mais detalhada dos mecanismos de ações moleculares de cada droga frente aos microrganismos.

**Palavras-chave:** Ferimentos e Lesões. Biofilmes. *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa*. Fluoxetina. Sertralina.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE ANTIBIOFILM ACTIVITY OF FLUOXETINE AND SERTRALINE IN AN *EX VIVO* WOUND MODEL

The presence of biofilm in the wound bed is one of the main factors responsible for chronicity and the consequent stagnation of the wound healing process, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* are the primary microorganisms involved in this infection process and biofilm formation. Moreover, biofilms enhance microbial resistance to antibiotics and antiseptics. In this context, the potential repurposing of non-antimicrobial drugs emerges as a viable alternative. Drugs such as fluoxetine and sertraline have demonstrated antimicrobial and antibiofilm activity. Based on this premise, the present study aimed to investigate the antibiofilm activity of fluoxetine and sertraline in an *ex vivo* porcine skin wound model. Sixteen strains were used, including eight *S. aureus* and eight *P. aeruginosa*. The MIC values for fluoxetine and sertraline, ciprofloxacin, and PHMB range from 19.5 to 39  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , 0.06 to 8  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , and 97 to  $\geq 25,000$   $\mu\text{L}/\text{mL}$ , respectively. Against *P. aeruginosa*, the MIC values ranged from 78.1 to 312.5  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , 0.0312 to 32  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , and 12,500  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , respectively. A significant reduction in the MIC of PHMB was observed when combined with fluoxetine (MIC/2 and MIC/4,  $p = 0.0002$ ) and sertraline (MIC/2,  $p = 0.0002$ ; MIC/4,  $p = 0.0003$ ) against *S. aureus*, and with fluoxetine (MIC/2 and MIC/4,  $p = 0.0014$ ) and sertraline (MIC/4,  $p = 0.03$ ) against *P. aeruginosa*. Regarding biomass analysis in mature biofilms against *S. aureus*, fluoxetine showed a significant reduction at 156.2  $\mu\text{L}/\text{mL}$  ( $p = 0.0043$ ), while sertraline exhibited a significant reduction at 39  $\mu\text{L}/\text{mL}$  ( $p = 0.0011$ ). Against *P. aeruginosa*, fluoxetine showed a significant reduction at 625  $\mu\text{L}/\text{mL}$  ( $p = 0.0067$ ), and sertraline at 1250  $\mu\text{L}/\text{mL}$  ( $p = 0.0033$ ). In the antibiofilm analysis in the *ex vivo* model against *S. aureus*, both fluoxetine ( $p = 0.01$ ) and sertraline ( $p = 0.04$ ) demonstrated significant reduction compared to PHMB. However, against *P. aeruginosa*, a significant reduction was observed only with sertraline ( $p = 0.003$ ). Both fluoxetine and sertraline exhibited antimicrobial and antibiofilm activity *in vitro* and *ex vivo*. The results not only highlight the potential for drug repurpose in infection treatment but also underscore the need for further research to investigate the molecular mechanisms of action of each drug against these microorganisms.

**Keywords:** Wounds and Injuries. Biofilms. *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa*. Fluoxetine. Sertraline.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da pele .....	19
Figura 2 - Formação e maturação do biofilme na ferida .....	22
Figura 3 – Estrutura de bactéria Gram positiva .....	23
Figura 4 – Estrutura de bactéria Gram negativa .....	25
Figura 5 – Estrutura química da Fluoxetina .....	28
Figura 6 – Estrutura química da sertralina .....	29
Figura 7 – Esquema de realização de teste de sensibilidade por microdiluição em placa de fundo U de 96 poços.....	34
Figura 8 – Fragmento de pele de porco após a confecção da ferida.....	38
Figura 9 – Fragmento de pele de porco após a formação do biofilme.....	39

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Efeito da fluoxetina, da sertralina, da ciprofloxacina e do PHMB sobre biofilmes maduros de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	435
Gráfico 2 – Contagem de unidades formadoras de colônias de biofilmes de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil de Formação de Biofilme e de Resistência Antimicrobiana das Cepas.....	35
Tabela 2 – Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme (CEMB) do ciprofloxacino, PHMB, fluoxetina e sertralina contra Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabela 3 – Valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da associação entre compostos e antimicrobianos contra Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – Serotonina

APS – Atenção Primária à Saúde

BHI – *Brain Heart Infusion*

CEMB – Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme

CIM – Concentração Inibitória Mínima

DA – Dopamina

DACC – Cloreto de Diaquil Carbamoil

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EPS – Exopolissacarídeo

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

GrAMM – Grupo Aplicado em Microbiologia Médica

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ISRSs – Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

LP – Lesão por Pressão

MDR – Multidroga Resistente

MH – *Mueller Hinton*

NE – Norepinefrina

PHMB – Polihexametileno biguanida

QS – *Quorum sensing*

SERT – Transportador de Serotonina

SF – Soro Fisiológico

TDM – Transtorno Depressivo Maior

ufc – Unidades Formadoras de Colônia

UFC – Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Feridas.....	19
2.2 Biofilme.....	21
2.3 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	23
2.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	24
2.5 Tratamento de Feridas Infectadas e com Biofilme.....	26
2.6 Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs).....	27
2.6.1 Fluoxetina.....	28
2.6.2 Sertralina.....	28
3 JUSTIFICATIVA.....	29
4 OBJETIVOS.....	31
4.1 Objetivo geral.....	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	32
5.1 Microrganismos do estudo.....	33
5.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da ciprofloxacina, do PHMB, da fluoxetina e da sertralina contra os isolados de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	33
5.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da ciprofloxacina e do PHMB mediante associação com fluoxetina e sertralina.....	34
5.4 Avaliação do efeito <i>in vitro</i> do PHMB, da ciprofloxacina, da fluoxetina e da sertralina sobre os biofilmes maduros de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	35
5.5 Obtenção, processamento, desinfecção da pele porcina e formação da ferida.....	36
5.6 Formação do biofilme na ferida e avaliação da ação da fluoxetina, da sertralina e do PHMB sobre os biofilmes maduros formados em modelo <i>ex vivo</i> .....	37
5.7 Análise estatística.....	38
6 RESULTADOS.....	39

6.1 Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme (CEMB) da ciprofloxacina, PHMB, fluoxetina e sertralina contra os isolados de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	39
6.2 Avaliação do efeito da fluoxetina e da sertralina associadas a ciprofloxacina e ao PHMB .....	40
6.3 Efeito da ciprofloxacina, PHMB, fluoxetina e sertralina isoladas sobre os biofilmes maduros de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .....	43
6.4 Efeito da fluoxetina, da sertralina e do PHMB sobre biofilmes em modelo <i>ex vivo</i> de feridas.....	44
7 Discussão .....	46
8 Conclusão.....	50
REFERÊNCIAS .....	51

## 1 INTRODUÇÃO

As feridas crônicas podem ser definidas como feridas que falharam no curso do processo fisiológico de cicatrização, sendo as úlceras nos membros inferiores (venosa, arterial e mista) e nos pés de pessoas diabéticas as que mais predominam (Bowers; Franco, 2020; Martinengo *et al.*, 2019). A presença dessas feridas está diretamente associada a significativas sobrecargas físicas, emocionais e econômicas para o paciente (Olsson *et al.*, 2018).

É esperado que a incidência de feridas crônicas aumente em decorrência do envelhecimento da população e conseqüente mudança do perfil demográfico, estimando-se também a prevalência de 2,2 a cada 1000 habitantes em todo o mundo (Goh *et al.*, 2020; Martinengo *et al.*, 2019). Ademais, as feridas de difícil cicatrização são mais onerosas para o sistema de saúde, quando comparada as feridas agudas. Dessa forma, faz-se necessário a aplicação de estratégias como a prevenção de lesões, o diagnóstico preciso e a melhoria nas taxas de cicatrização de feridas visando benefícios tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde (Guest *et al.*, 2016).

Qualquer ferida tem o potencial de se tornar uma ferida crônica onde a presença de infecção é um dos principais fatores que contribuem para a estagnação do processo de cicatrização na fase inflamatória, impedindo o encaminhamento da ferida para as fases proliferativa e de remodelamento. Dentre os microrganismos associados a infecções em feridas, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* são comumente isolados a partir de amostras oriundas desse tipo de infecção podendo ser encontradas tanto na forma planctônica ou de biofilmes (Kaiser, Wächter, e Windbergs, 2021; Macleod *et al.*, 2013; Nielsen *et al.*, 2014).

No leito dessas feridas, esses microrganismos são comumente encontrados em uma comunidade complexa, envoltos por uma matriz extracelular e que exibem uma maior resistência ao tratamento antimicrobiano, os biofilmes. Essa comunidade é composta por esses microrganismos aderidos entre si e à superfície da lesão, além de ser envoltos por uma matriz extracelular composta por proteínas, polissacarídeos e DNA extracelular. Essa matriz funciona como uma barreira mecânica que impede a entrada de antibióticos, além de facilitar a comunicação dos microrganismos envoltos por ela (Kaiser, Wächter, e Windbergs, 2021; Negut, Grumezescu e Grumezescu, 2018).

O *International Wound Infection Institute* (IWII) traz diversas formas de abordagem mediante uma ferida infectada, indo desde a importância do desbridamento visando a retirada de tecidos não viáveis e que favorecem a proliferação microbiana e formação do biofilme, até o uso de antimicrobianos tópicos, como agentes antissépticos. Todavia, ainda é comum a prática do uso da terapia antibiótica sem justificativa clínica, sem abordagem da causa etiológica da ferida e, muitas vezes, sem nenhum benefício clínico (IWII, 2022). Já é evidente que esse uso acarreta o desenvolvimento de resistência dos microrganismos presentes na lesão, dificultando ainda mais o manejo da infecção, a redução do biofilme e, conseqüentemente, causando uma cronificação da ferida, ampliando o desafio associado a manejo clínico (Cavallo *et al.*, 2024; Garcia *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a alternativa da utilização do reposicionamento de fármacos, tem se tornado uma opção que tem demonstrado bons resultados contra microrganismos multidroga resistente (MDR) (Gajdács e Spengler, 2019; Guedes *et al.*, 2024). Uma possibilidade é a utilização de fármacos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), que apresentam efeito tanto antibacteriano quanto antifúngico em microrganismos na forma planctônica e de biofilme (Guedes *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2018). Todavia, ainda é escassa a literatura que tragam dados referentes à ação desses fármacos contra microrganismos oriundos de feridas infectadas.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito antibiofilme da fluoxetina e sertralina em modelo *ex vivo* de feridas em pele porcina.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Feridas

Segundo Junqueira e Carneiro (2023), a pele é o maior órgão do corpo humano e pode ser subdividida em três camadas: epiderme, derme e hipoderme, possuindo funções sensoriais, endócrinas e imunológicas (Figura 1). Protege contra o atrito, a presença de vasos sanguíneos, glândulas e tecido adiposo realiza a termorregulação do corpo e a excreção e produção de várias substâncias como é o exemplo da melanina que protege contra os raios violeta. Possui também em sua composição células do sistema imune que protegem o ser humano contra a invasão de microrganismos.

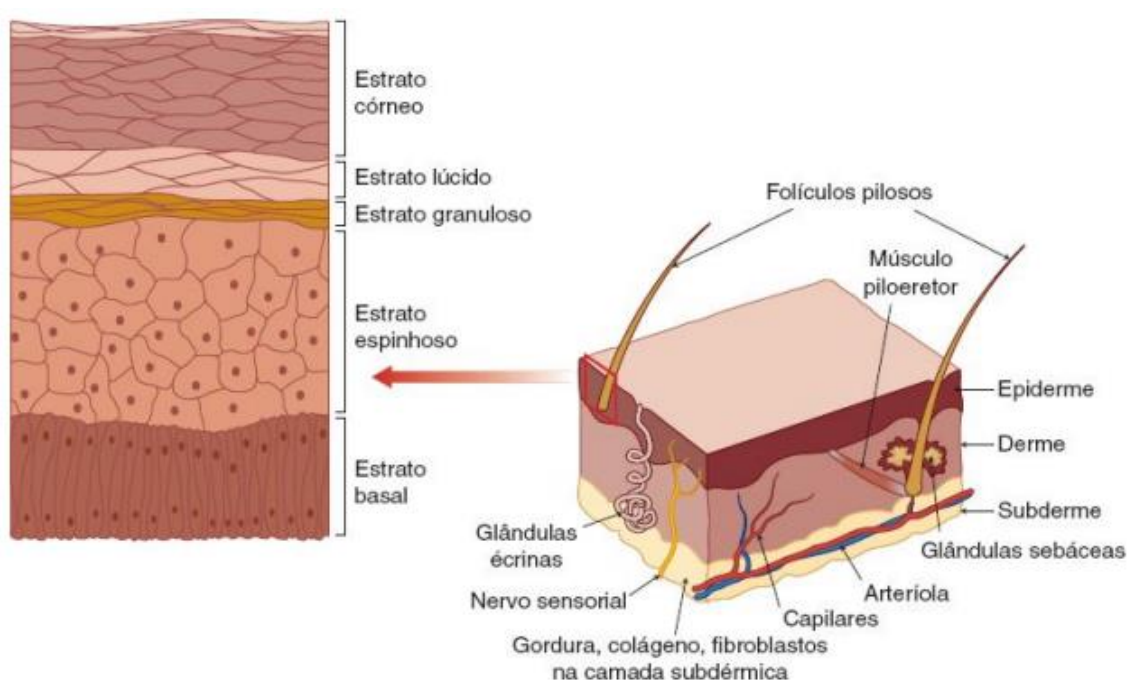


Figura 1 Estrutura da pele

Fonte: RITTER, J. M. et al. *Rang e Dale: Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020, p. 1114.

Quando ocorre a ruptura da integridade da pele há a formação de uma ferida. As feridas podem ser causadas de formas mecânicas, térmicas, químicas e até mesmo secundárias a processos patológicos como diabetes mellitus, insuficiência venosa/arterial crônica e doenças dermatológicas ou imunológicas (Kujath; Michelsen, 2008).

De uma maneira mais ampla, as feridas podem ser classificadas como agudas e crônicas. As agudas seguem o curso do processo de cicatrização fisiológico, atingindo o reparo tecidual no tempo adequado e sem complicações. Geralmente são ocasionadas por cirurgias ou traumas (Monika *et al.*, 2022; Ubbink *et al.*, 2013). Já as feridas crônicas apresentam a característica de um maior tempo para cicatrizar, permanecendo paradas na

fase inflamatória e podendo apresentar características como níveis altos de citocinas pró-inflamatórias, infecções persistentes, formação de biofilmes microbianos e células senescentes que não respondem a estímulos de reparação tecidual (Bowers; Franco, 2020; Raziyeva *et al.*, 2021; Ubbink *et al.*, 2013).

Associadas às Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), as feridas de difícil cicatrização resultarão em significativos aumentos tanto no seu quantitativo quanto nos custos dos seus tratamentos (Sen, 2019). O gasto do mercado global de curativos foi estimado em cerca de US\$14.2 bilhões para o ano de 2023 e estimando-se uma taxa de crescimento composto anual nesse valor de 4,16% de 2024 a 2030. Esses gastos tornam-se ainda mais relevantes quando dados trazem que as feridas crônicas afetam cerca de 1 a 2% da população global e com tendências de aumento na sua incidência, assim, tornando-se o seu manejo um desafio crescente para os serviços de saúde. No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, as estimativas tendem a ser pontuais e regionalizadas, dessa forma, gerando uma lacuna que dificulta entender essa prevalência a nível nacional (Falanga *et al.*, 2022; Grand View Research, 2024).

Ainda é comum no dia a dia clínico utilizar o termo de “ferida crônica” para definir aquelas feridas que estão estagnadas na fase inflamatória e, conseqüentemente, não consegue seguir o curso normal do processo fisiológico da cicatrização. Todavia, consensos internacionais têm buscado mudar esse vocabulário para o termo de “ferida de difícil cicatrização”, pois veem as barreiras que causam a cronificação da ferida como possíveis de serem superadas mediante o manejo adequado, assim, alcançando a cicatrização (Murphy *et al.*, 2020). Ademais, baseado nas etiologias causais, o *Wound Healing Society* (2016) divide as feridas de difícil cicatrização em Lesão por Pressão (LP), úlcera no pé relacionada ao diabetes, úlceras venosas e úlceras de insuficiência arterial.

A Lesão por Pressão (LP) desenvolve-se, comumente, a em de um local do corpo onde não há a possibilidade do alívio da pressão, ocorrendo principalmente em regiões de proeminência óssea, gerando uma isquemia local e porventura uma LP. As localidades de proeminências ósseas mais comuns de serem afetadas são na região sacra, escápulas, calcâneos, trocanteres e região occipital, podendo ter características desde hiperemias não-branqueáveis a pressão até um total comprometimento dos tecidos e exposição de ligamentos e ossos (Mondragon; Zito, 2021). Estima-se uma prevalência de LPs em cerca de 12,7% em pacientes hospitalizados e uma incidência onde cerca de 10% dos pacientes

admitidos em hospitais irão desenvolver alguma LP, principalmente em unidades críticas e de longa internação (Mervis; Phillips, 2019; Tervo-Heikkinen *et al.*, 2021).

Pacientes idosos, com dificuldades de mobilidade, baixo peso e que não são avaliados quanto ao risco de desenvolvimento de lesões de pele, tanto na admissão quanto diariamente, apresentam um risco maior de desenvolver lesões por pressão no ambiente hospitalar. O desenvolvimento dessas lesões ocasiona danos que vão desde a presença da dor até mesmo o prolongamento da hospitalização e morte. Dessa forma, gerando também um aumento no custo de tratamento causando um impacto econômico para o sistema de saúde (Miller *et al.*, 2019; Rondinelli *et al.*, 2018; Tervo-Heikkinen *et al.*, 2021). Além disso, pacientes com úlceras de difícil cicatrização estão mais suscetíveis a infecções, o que pode levar ao desenvolvimento de sepse (Dehkordi *et al.*, 2020).

Em relação as úlceras de perna de origem vascular, elas estão diretamente ligadas à insuficiência venosa ou à hipertensão vascular, condições que ocorrem devido ao refluxo do sangue ou à obstrução dos vasos, dessa forma, resultando em danos aos tecidos e no surgimento das úlceras. Sendo as úlceras classificadas baseadas em qual tipo de vaso afeta: arterial, venoso ou misto, quando ambos estão afetados. Ademais, estima-se, a nível internacional, que os casos possam ir de 0,05% a 2,5%, havendo uma maior prevalência nas unidades de internação para pessoas idosas (Graves; Zheng, 2014; Robles-Tenorio; Lev-Tov; Ocampo-Candiani, 2021).

As úlceras no pé relacionadas ao diabetes são caracterizadas como lesões nos pés de indivíduos com diagnóstico atual ou prévio de diabetes mellitus, frequentemente associadas à presença de neuropatia periférica e/ou doença arterial periférica nos membros inferiores. A presença dessas úlceras, associadas com outras complicações como a neuropatia periférica e a doença arterial periférica, são as principais responsáveis pelo desenvolvimento de incapacidades, hospitalizações e amputação em todo o mundo, estando associadas a uma elevada taxa de mortalidade após a realização da amputação (Van Netten *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2020).

## **2.2 Biofilme**

O biofilme pode ser definido como uma comunidade de microrganismos que estão agregados entre si ou a uma superfície e que estão envoltos por uma camada de Substância Polimérica Extracelular (EPS). O EPS representa cerca de 90% do biofilme e é composto essencialmente por polissacarídeos, proteínas, íons de metal como o magnésio, cálcio e

ferro, lipídios e DNA extracelular (Flemming, 2016; Flemming; Wingender, 2010; Percival; Mayer; Salisbury, 2017). O início da formação do biofilme depende de diversos fatores ambientais, presença de estímulos mecânicos, sinais nutricionais e metabólicos. Além disso, a produção de moléculas advindas do próprio hospedeiro, exposição a concentrações subinibitórias de antimicrobianos e sinais de Quorum Sensing (QS) também propiciam a formação do biofilme (Karatan; Watnick, 2009).

Estima-se que o biofilme comece a ser formado na ferida cerca de cinco horas após a inoculação da bactéria, chegando a sua maturidade em dez horas e iniciando a apresentar tolerância aos antimicrobianos após vinte e quatro horas após o início da sua formação (Figura 2) (Harrison-Balestra *et al.*, 2003; Wolcott *et al.*, 2010). A presença do biofilme em uma ferida aguda leva a um processo de inflamação crônica. Isso ocorre devido a presença de citocinas pró-inflamatórias que geram um aumento na quantidade de neutrófilos, macrófagos e monócitos que causam um aumento na produção de proteases e Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) que destroem proteínas essenciais para o processo de cicatrização da ferida. Dessa forma, a presença do biofilme dificulta a cicatrização em decorrência do aumento do período de cicatrização, aumenta o índice de mortalidade e gera altos custos em saúde. Assim, a prevenção e o manejo adequado tornam-se cruciais no tratamento das feridas (Mast; Schultz, 1996; Wachter *et al.*, 2023).

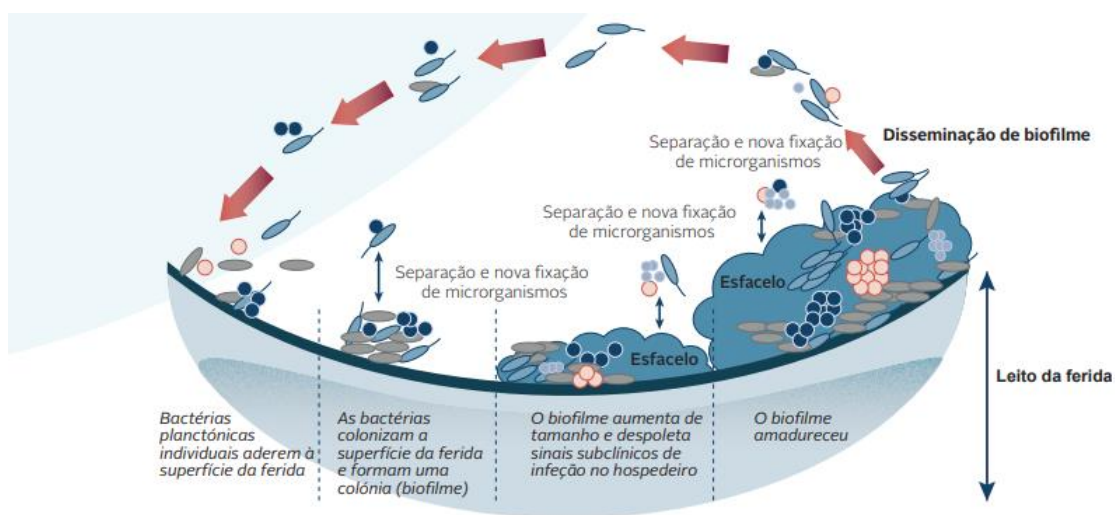


Figura 2: Formação e maturação do biofilme na ferida

Fonte: Murphy et al. International Consensus document. Journal of Wound Care, v. 29, Suppl. 3b, p. 8.

Dentre os microrganismos mais comumente encontrados em feridas infectadas estão *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Puca *et al.*, 2021).

### 2.3 *Staphylococcus aureus*

A espécie *Staphylococcus aureus* pertence ao gênero *Staphylococcus* e faz parte do grupo das bactérias denominados de cocos Gram positivos, ou seja, morfologicamente apresentam forma esférica e podem crescer exibindo um padrão que se assemelha a um cacho de uvas. Também podem crescer como células isoladas, aos pares ou em cadeias curtas. Quando utilizada a técnica de coloração de Gram, apresenta-se com a coloração rosa. É anaeróbia facultativa, assim, crescendo independente da presença ou ausência do oxigênio. Sua estrutura é composta essencialmente parede celular e a membrana plasmática (Figura 2) (Murray, 2021). É distinguido das demais espécies de *Staphylococcus* pela pigmentação dourada de suas colônias e mediante resultados positivos de coagulase, fermentação de manitol e desoxirribonuclease (Wilkinson, 1997).

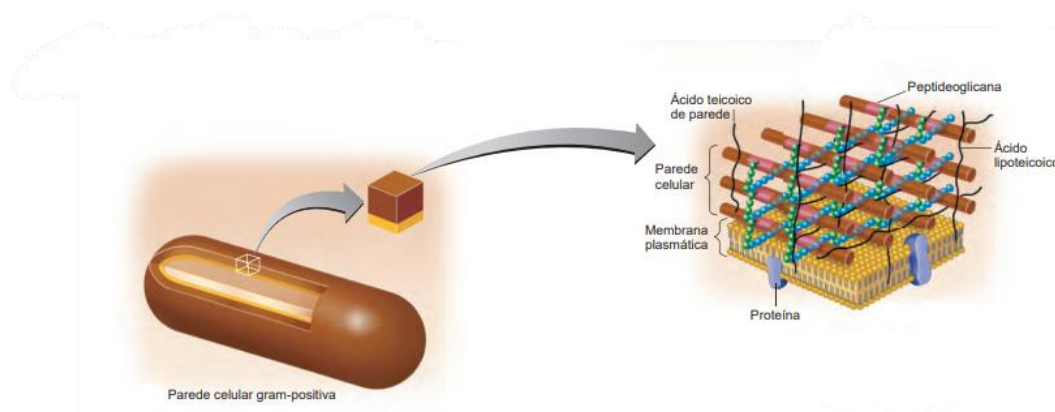


Figura 3: Estrutura de bactéria Gram positiva

Fonte: TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012, p. 86.

*S. aureus* pode ser encontrado tanto no meio ambiente quanto colonizando, de forma comensal, a microbiota humana. Está presente no intestino, na pele, como na axila e na virilha, e em membranas da mucosa nasal. Comumente não causa infecções no ser humano saudável, todavia, havendo a entrada desse microrganismo na corrente sanguínea ou em tecidos internos há a possibilidade do desenvolvimento de infecções leves na pele e nos tecidos moles, cronificação de úlceras e infecções graves e fatais como pneumonia, osteomielite, endocardite e sepse (Becker, Heilmann e Peters, 2014; Jin *et al.*, 2004; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022; Williams, 1963). Ademais, pacientes com fatores de risco como imunossupressão, doenças crônicas como diabetes e doença pulmonar crônica obstrutiva são hospedeiros mais susceptíveis ao *S. aureus* (McKinell *et al.*, 2013; Narewski *et al.*, 2015; Smit *et al.*, 2016).

Dentre as espécies de *Staphylococcus*, o *S. aureus* é considerado o mais virulento e invasivo do gênero (Jensen e Lyon, 2009). As infecções ocasionadas pelos *Staphylococcus* são causadas pela presença de fatores de virulência que proporcionam o microrganismo habilidades como a de evadir da fagocitose mediada pelo sistema imune, expressar proteínas presentes na superfície da célula que geram adesão aos tecidos do hospedeiro, produção de toxinas e enzimas hidrolíticas que geram um dano tecidual, entre outras (Murray, 2021). Além disso, *S. aureus* possui uma alta taxa de adaptação genética, ou seja, possui uma maior habilidade de adaptar-se e desenvolver resistência aos antimicrobianos (Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022).

Uma das principais vias de contaminação por *S. aureus* ocorre principalmente devido à sua capacidade de adesão aos dispositivos médicos nos ambientes hospitalares e, conseqüentemente, formação de biofilme naquela região (Otto, 2018). Todavia, biofilmes formados por *S. aureus* não estão presentes somente em dispositivos médicos, mas também comumente em feridas de difícil cicatrização, onde há a predominância tanto da identificação da espécie quanto a presença de cerca de 20 a 50% das cepas apresentando o perfil de serem *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), assim, o seu manejo e conseqüente processo de cicatrização da ferida (Bhattacharya *et al.*, 2015; Garcia *et al.*, 2021).

#### **2.4 *Pseudomonas aeruginosa***

A espécie *Pseudomonas aeruginosa* pertence ao gênero *Pseudomonas*. São bactérias Gram negativas, ou seja, quando utilizada a técnica de coloração de Gram apresentam-se na coloração rosa avermelhada. Morfologicamente apresentam forma de pequenos bacilos arranjados em pares. São aeróbios obrigatórios, assim, necessitam do oxigênio para o seu crescimento (Murray, 2021). Uma de suas principais características fenotípicas advém da produção da pioverdina que é um sideróforo, ou seja, uma substância orgânica produzida pela bactéria. Mediante a sua produção, a bactéria apresenta uma coloração esverdeada em sua morfologia (Jeong *et al.*, 2024; Schalk e Perraud, 2023).

Dentre os mecanismos de resistência aos antimicrobianos apresentados por *P. aeruginosa* temos exemplos como a presença de porinas, bombas de efluxo, produção de biofilme, a possibilidade de mutações da proteína de ligação à penicilina e até mesmo a produção de enzimas capazes de inativar os antibióticos como as  $\beta$ -lactamases (Giovagnorio *et al.*, 2023). O grupo das bactérias Gram negativas apresenta uma estrutura

morfológica composta essencialmente por uma membrana externa, espaço periplasmático e uma membrana plasmática (Figura 3) (Tortora; Funke; Case, 2012, p. 86). É graças a essas estruturas presentes nas bactérias Gram negativas que permitem que mecanismos de resistência intrínsecos, como as porinas e as bombas de efluxos, diminuam o acúmulo da antibiótico dentro da célula. Assim, levando ao desenvolvimento de resistência à múltiplas drogas e um maior desafio ao manejo eficaz das infecções causadas por esse grupo (Wu; Huang; Xu, 2024).

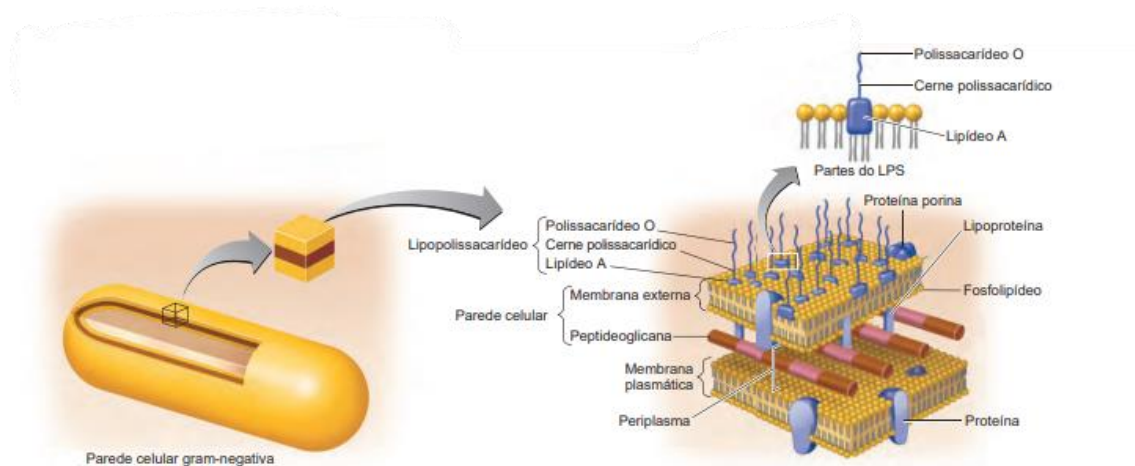


Figura 4: Estrutura de bactéria Gram negativa

Fonte: TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012, p. 86

É um microrganismo ubiqüitário na natureza e na maior parte dos ambientes hospitalares. Também é comumente encontrado no óleo, água e em locais úmidos. Sabe-se que as infecções oportunistas ocasionadas por *P. aeruginosa* ocorrem principalmente após a internação hospitalar, sendo também uma das principais causadoras das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). São isoladas principalmente em amostras oriundas de secreções traqueais em feridas, onde comumente apresentam o perfil de serem MDR (Juan, Penã e Oliver, 2017; Murray, 2021; Silva *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte (Thaden *et al.*, 2017) evidenciou um aumento da mortalidade de pacientes infectados por *P. aeruginosa* quando comparado a infecções ocasionadas por outras bactérias formadoras de biofilmes. Também são elevados os índices de morbidade e mortalidade de feridas infectadas por *P. aeruginosa*, principalmente devido tanto à sua intrínseca resistência antibiótica quanto à sua capacidade de desenvolvimento de resistência. Ademais, outro fator importante que dificulta o tratamento adequado das feridas infectadas por *P. aeruginosa* é a produção de biofilme no leito da ferida. Assim,

dificultando a cicatrização, gerando um estado inflamatório crônico e dificultando seu tratamento (Chouake *et al.*, 2012; Quiñones-Vico *et al.*, 2024).

## **2.5 Tratamento de Feridas Infectadas e com Biofilme**

Há registros na literatura dos cuidados prestados a pessoas com feridas desde a época de períodos mais remotos, como no Egito antigo, assim como os relatos dos mais diversos métodos utilizados, que vão desde o uso de feitiços e especiarias até técnicas manuais, baseadas no conhecimento empírico disponível na época (Brocke; Barr, 2020). Nos tempos atuais, a equipe de enfermagem, mais especificamente os enfermeiros estomaterapeutas, especialistas em feridas, estomias e incontinências urinárias e fecais, tem sido os principais responsáveis pelos cuidados tópicos prestados aos diversos tipos de feridas utilizando as mais diversas tecnologias (COFEN, 2018a; COFEN, 2018b).

Atualmente, uma das principais preocupações globais são as infecções em feridas de difícil cicatrização, principalmente devido a problemas associados como o aumento da resistência antibiótica, diminuição da qualidade de vida do paciente e altos níveis de morbidade e mortalidade (Awuor *et al.*, 2023; Ding *et al.*, 2022; Ozkan *et al.*, 2021). Dessa forma, é necessário a realização de pesquisas para o desenvolvimento e descoberta de técnicas e compostos com propriedades antimicrobianas que possam tratar de forma mais eficaz essas feridas (Homaeigohar; Boccaccini, 2020; Karinja; Spector, 2018).

Quando a ferida apresenta a suspeita clínica de um processo infeccioso, faz-se necessário a escolha criteriosa do tratamento antimicrobiano tópico, visando tanto o manejo adequado, onde deve-se levar em consideração aspectos como a eficácia contra os microrganismos causadores da infecção, não toxicidade ao tecido do paciente, atividade rápida e prolongada entre outras características benéficas (Lachapelle, 2020; Schultz *et al.*, 2017). No cenário da utilização de antibiótico sistêmico, a ciprofloxacina é um dos fármacos mais utilizados em decorrência do seu amplo espectro de ação bactericida por meio da inibição da enzima DNA-girase (LI *et al.*, 2017; Katzung, 2019). Todavia, a utilização de antibióticos sistêmicos para o tratamento de infecções e biofilmes não é incentivada, devido à falta de evidência adequada, da mesma forma que o uso de antibióticos tópicos não são tão eficazes, pois o próprio biofilme funciona como uma barreira física (Razdan *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o consenso do Instituto Internacional de Infecção de Feridas (2022), aborda a importância do processo de higiene envolvendo a limpeza da ferida, o desbridamento tanto do leito quanto das bordas e da prevenção da formação de biofilme. Da mesma forma que traz recomendações e análise do respectivo espectro de eficácia de compostos antissépticos como alginogel, cloreto de dialquil carbamoil (DACC), iodóforos, biguanida de Polihexametileno (PHMB), produtos compostos com prata, entre outros. Todavia, já é evidenciado a presença de bactérias resistentes a alguns desses compostos (Binsuwaidan *et al.*, 2024; Safain *et al.*, 2023; Vasconcelos *et al.*, 2022).

Dessa forma, uma abordagem promissora no combate a microrganismos multirresistentes é o reposicionamento de fármacos. Essa estratégia envolve a utilização de medicamentos já aprovados para indicações clínicas específicas, mas que busca explorar seu potencial para novos usos terapêuticos (Pushpakom *et al.*, 2018). Uma das possíveis alternativas é a utilização de fármacos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs), como a fluoxetina e a sertralina, que tem demonstrado ter atividade antibacteriana e antifúngica, tanto na forma planctônica quanto na de biofilme (Guedes *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2018).

## **2.6 Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs)**

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado como um dos principais causadores de incapacidades em todo o mundo. Pode ser caracterizado por diversos sinais e sintomas como o cansaço físico, perda de apetite, distúrbios no sono, comprometimento cognitivo, ansiedade e anedonia (James *et al.*, 2018; Pastuszak *et al.*, 2024). Foram desenvolvidas diversas hipóteses explicativas para o desenvolvimento do TDM como a da disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a hipótese inflamatória, a da anomalia genética e epigenética, a hipótese da remodelação estrutural e funcional, a sociopsicológica e a hipótese monoaminérgica (Malhi; Mann, 2018; Milaneschi *et al.*, 2020; Stetler; Miller, 2011).

Dentre as hipóteses, a monoaminérgica acredita que a depressão advenha de alterações na composição química do cérebro, particularmente relacionado aos níveis ou a função da compostos como a serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA) corticais e límbicas. Essa hipótese justifica o uso de antidepressivos como os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) no tratamento do TDM (Coppen, 1967; Katzung, 2019).

Os ISRSs representam uma diversa classe de fármacos em que a principal ação consiste em inibir a recaptação do transportador de serotonina (SERT), assim, aumentando a disponibilidade sináptica da serotonina. Dentre os ISRSs temos a fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e a sertralina.

### 2.6.1 Fluoxetina

A Fluoxetina ((RS)-N-metil-3-fenil-3[4-(trifluormetil)fenoxi]propano-1-amina) (Figura 5), pode ser prescrita em casos de desordens depressivas tanto em adultos quanto adolescentes, para transtornos obsessivos-compulsivos, bem como para o tratamento da bulimia nervosa (Gibbons *et al.*, 2012; Himmerich *et al.*, 2023). Na Atenção Primária à Saúde (APS), tem-se a Fluoxetina como um medicamento de primeira linha para o tratamento da depressão com indicação, por via oral, de dose inicial de 20mg e com doses usuais de 20 a 80mg (Brasil, 2025). Possui biodisponibilidade de 70%, atinge a meia vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de 48 a 72 horas e com capacidade de 95% de ligação às proteínas plasmáticas (Katzung, 2019).

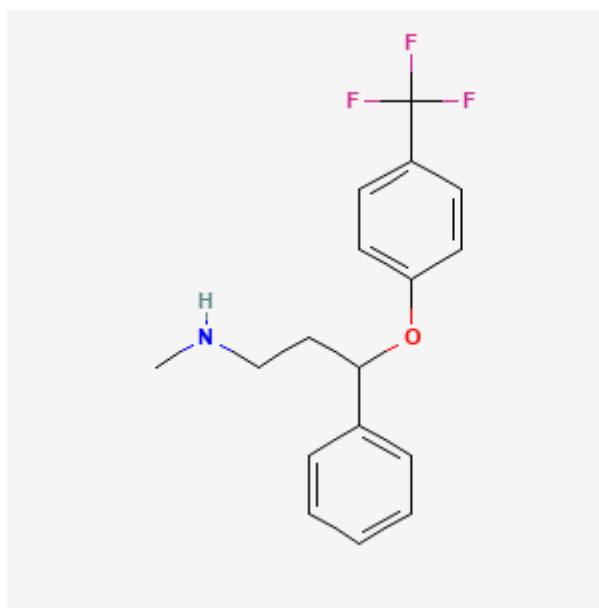


Figura 5: Estrutura química da Fluoxetina

Fonte: PUBCHEM, 2025.

### 2.6.2 Sertralina

A Sertralina ((1S,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina) (Figura 6), assim como a fluoxetina, também é comumente prescrita para o tratamento de desordens depressivas e outras condições clínicas como transtorno de pânico, estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade social e o transtorno disfórico

pré-menstrual (Huddart *et al.*, 2020). É utilizado por via oral, com dose usual de 50 a 150mg e faixa terapêutica de 50 a 200mg. Possui biodisponibilidade de 45%, atinge a meia vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de 22 a 27 horas e com capacidade de 98% de ligação às proteínas plasmáticas (Brasil, 2013; Katzung, 2019).

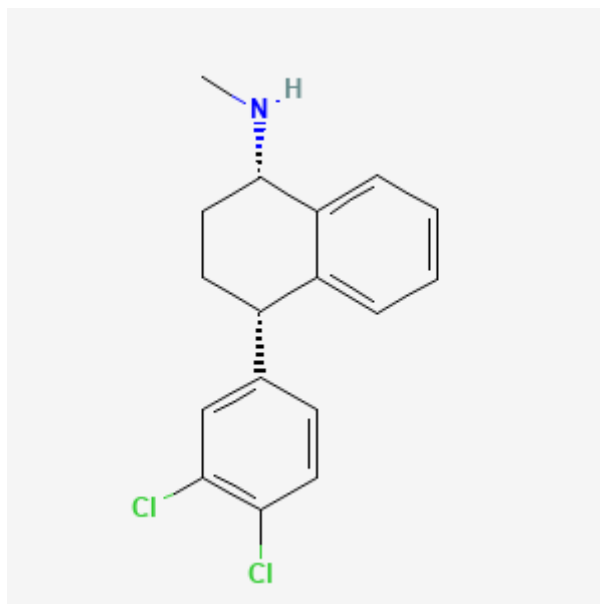


Figura 6: Estrutura química da sertralina

Fonte: PUBCHEM, 2025.

### 3 JUSTIFICATIVA

As infecções em feridas de difícil cicatrização estão entre as mais frequentes associadas à presença de biofilmes, sendo estimado que cerca de 75% dessas feridas contenham biofilmes. Essa condição é um dos principais fatores que comprometem o processo de cicatrização, resultando em uma piora da qualidade de vida do paciente e, em casos graves, podendo afetar a nível sistêmico gerando uma sepse e até mesmo causando a morte. Além disso, a presença de biofilmes contribui para o aumento da resistência antimicrobiana, agravando ainda mais o estado de saúde do paciente devido a um restrito painel alternativas de tratamentos para a infecção.

O aumento da resistência antimicrobiana tem-se tornado um problema de saúde pública, afetando o mundo todo, principalmente países em desenvolvimento como o Brasil, e que vem se agravando cada vez mais principalmente em decorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos pela população em geral, como pelo uso empírico de antibióticos de amplo espectro para tratamento de infecções por parte dos profissionais de saúde. Além desse contexto, o desenvolvimento de antibióticos ocorre de uma forma mais lenta do que o desenvolvimento da resistência por parte dos microrganismos. Dessa forma, a busca por novas abordagens terapêuticas que reduzam a dependência de antibióticos tradicionais e diminuam o impacto da resistência bacteriana tem-se tornado uma prioridade para a comunidade científica.

Nesse contexto, o reposicionamento de fármacos tem-se tornado uma promissora estratégia para uma possível alternativa de redução da problemática da resistência bacteriana. Fármacos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), como a fluoxetina e a sertralina, amplamente utilizados para o tratamento de transtornos do humor, tem demonstrado potencial atividade antimicrobiana e antibiofilme. Dessa forma, despertando o interesse por novas pesquisas utilizando o fármaco dentro do contexto de infecções tanto fúngicas quanto bacterianas, principalmente em espécies de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Assim, a possibilidade do reaproveitamento desses fármacos, já aprovados, com uma outra finalidade, otimiza o processo de desenvolvimento de terapias inovadoras para combater infecções bacterianas.

Ademais, a relevância clínica desse estudo pauta-se também na necessidade do preenchimento de lacunas do conhecimento científico. Apesar da presença de evidências científicas que demonstrem a atividade antimicrobiana da fluoxetina e sertralina, pouco ou quase nada se explora a respeito da atuação desses fármacos contra biofilmes em

feridas infectadas. Lacuna essa de extrema importância, pois o tratamento de feridas de difícil cicatrização em decorrência da presença do biofilme e de microrganismos multidroga resistentes (MDR) torna-se extremamente oneroso para o serviço de saúde quanto debilitante em diversos aspectos para o paciente.

Dessa forma, esta pesquisa tem sua relevância devido à sua associação entre os fatores clínicos e científicos, visando tanto compreender as possibilidades dos mecanismos de ação quanto da possibilidade da eficácia da fluoxetina e a sertralina podendo atuar como inibidores e/ou no tratamento de biofilmes, dessa forma, tornando-se uma alternativa terapêutica inovadora. Além disso, busca-se um potencial alternativo ao uso em excesso de antimicrobianos, com o intuito de diminuir a problemática do aumento da resistência bacteriana e promover uma melhor qualidade de vida para o paciente.

#### **4 OBJETIVOS**

#### 4.1 Objetivo geral

Investigar o efeito antibiofilme da fluoxetina e da sertralina contra cepas de *S. aureus* e *P. aeruginosa* em modelo *ex vivo* de feridas em pele porcina.

#### 4.2 Objetivos específicos

- Determinar a sensibilidade *in vitro* de *S. aureus* e *P. aeruginosa* à fluoxetina, à sertralina, à ciprofloxacina e ao PHMB;
- Investigar a interação *in vitro* entre a fluoxetina ou sertralina com a ciprofloxacina ou PHMB contra as bactérias na forma planctônica;
- Analisar o efeito *in vitro* da fluoxetina, da sertralina, da ciprofloxacina e do PHMB sobre os biofilmes maduros de *S. aureus* e *P. aeruginosa*;
- Avaliar o efeito da fluoxetina e da sertralina sobre os biofilmes formados em modelo *ex vivo* de feridas em pele porcina.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

## 5.1 Microrganismos do estudo

Para a realização do estudo *in vitro* foram utilizadas dezesseis cepas, sendo oito de *Staphylococcus aureus* e oito de *Pseudomonas aeruginosa*. Dentre as cepas de *S. aureus*, cinco eram sensíveis à oxacilina, duas resistentes a essa droga e uma cepa era de referência (*S. aureus* ATCC 29213). Dentre as cepas de *P. aeruginosa*, três eram consideradas multidroga-resistente (MDR) por serem resistentes a cefalosporinas, carbapenêmicos e quinolonas, quatro eram sensíveis a esses fármacos e uma cepa era de referência (*P. aeruginosa* ATCC 27853) (Tabela 1).

PERFIL DE FORMAÇÃO DE BIOFILME <i>S. aureus</i>				PERFIL DE FORMAÇÃO DE BIOFILME <i>P. aeruginosa</i>			
	Média (OD)	Perfil	Resistência		Média (OD)	Perfil	Resistência
1.1	0,2091	produção moderada		2.1	0,131875	produção fraca	MDR
1.2	0,2095	produção moderada		2.2	0,128875	produção fraca	
1.3	0,5185	produção forte		2.3	0,036375	não produtora	
1.4				2.4	0,128875	produção fraca	MDR
ATCC*	0,2453	produção moderada		2.5	0,066875	produção fraca	
1.5*	0,3655	produção forte	MRSA	2.6			
1.6	0,6605	produção forte	MRSA	ATCC*	0,048375	não produtora	
1.7	0,5445	produção forte		2.7*	0,144375	produção moderada	
1.8	0,4101	produção forte		2.8	0,087875	produção fraca	MDR

Tabela 1 – Perfil de formação de biofilme e perfil de resistência antimicrobiana das cepas de *S. aureus* (n= 8) e *P. aeruginosa* (n= 8). \* indica as cepas utilizadas no modelo *ex vivo*.

As cepas clínicas, oriundas de feridas de difícil cicatrização e abscessos, estavam mantidas em meio mínimo na bacterioteca do Laboratório de Bacteriologia do Grupo Aplicado em Microbiologia Médica (GrAMM) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

## 5.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da ciprofloxacina, do PHMB, da fluoxetina e da sertralina contra os isolados de *S. aureus* e *P. aeruginosa*

O teste de sensibilidade em forma planctônica das bactérias foi realizado por meio de microdiluição em caldo, em placa de 96 poços de fundo U, de acordo com o *Clinical Laboratory Standards Institute* (2021). Os microrganismos foram inicialmente crescidos em caldo *Brain Heart Infusion* (BHI) por 24 horas, a 37 °C, em estufa bacteriológica. Após esse período, os inóculos bacterianos foram preparados utilizando as colônias na escala 0,5 de McFarland e posteriormente diluídos até atingirem a concentração de  $5 \times 10^5$  ufc/mL.

Todos os poços da placa foram preenchidos com 100  $\mu\text{L}$  de caldo *Mueller Hinton* (MH). Posteriormente, foi adicionado 100  $\mu\text{L}$  do composto na primeira coluna da placa e feita diluição seriada, homogeneizando e levando 100  $\mu\text{L}$  da coluna 1 para a coluna 2, homogeneizando novamente e levando 100  $\mu\text{L}$  da coluna 2 para a 3 e assim sucessivamente até a coluna 10. Então os 100  $\mu\text{L}$  da coluna 10 foram colocados na coluna 12 que corresponde a coluna do controle de esterilidade. Logo em seguida 100  $\mu\text{L}$  do inóculo bacteriano foi adicionado a cada poço da coluna 1 até a 11, onde a 11 corresponde ao controle de crescimento que contém apenas o meio MH e o inóculo. O intervalo final testado para a ciprofloxacina (Sigma-Aldrich) foi de 0,5 a 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 48 a 25.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para o PHMB (Pielsana, Brasil), de 19,5 a 5.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para fluoxetina (EMS, Brasil) e sertralina (Florien, Brasil). A leitura do resultado era feita de forma visual, sendo avaliado a presença ou não de deposição de microrganismo no fundo de cada poço. A Figura 7 ilustra o processo de microdiluição.

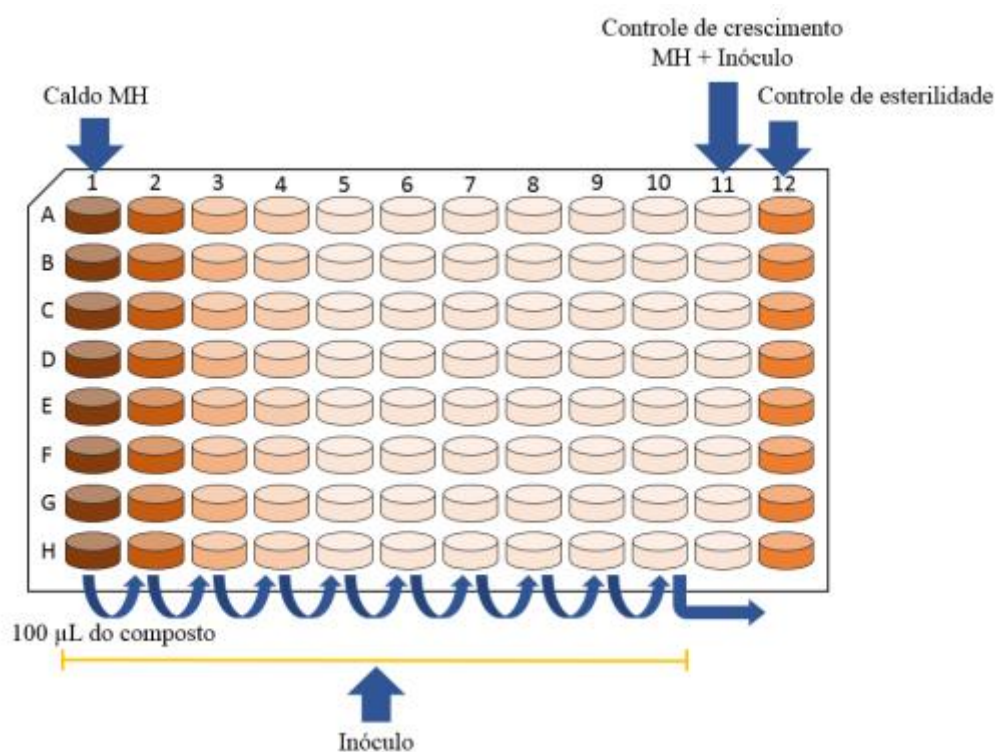


Figura 7: Esquema de realização de teste de sensibilidade por microdiluição em placa de fundo U de 96 poços

Fonte: Amando, Bruno Rocha; 2018.

### 5.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da ciprofloxacina e do PHMB mediante associação com fluoxetina e sertralina

Para a avaliação do efeito da associação entre a fluoxetina e a sertralina com a ciprofloxacina e o PHMB foi utilizado também a metodologia do teste de sensibilidade em forma planctônica por microdiluição em placa de fundo U de 96 poços como descrito anteriormente. Todavia, para testar o efeito da associação utilizaram-se valores fixos subinibitórios (CIM/2 e CIM/4) dos ISRSs. Dessa forma, havia a adição de 100  $\mu$ L em todos os poços da placa de fundo U e conseqüente diluição seriada da ciprofloxacina e do PHMB, mas os 100  $\mu$ L do inóculo bacteriano não eram colocados diretamente no poço. O inóculo era então preparado e diluído na solução preparada com os valores de CIM/2 e CIM/4, só então após essa diluição era posto 100  $\mu$ L em todos os poços, incluído o poço 11 para avaliação se a concentração era realmente subinibitórias mediante precipitação ou não do microrganismo. Assim como para a leitura do resultado era feita de forma visual, sendo avaliado a presença ou não de deposição de microrganismo no fundo de cada poço.

#### **5.4 Avaliação do efeito *in vitro* do PHMB, da ciprofloxacina, da fluoxetina e da sertralina sobre os biofilmes maduros de *S. aureus* e *P. aeruginosa***

Para avaliar o efeito *in vitro* do PHMB, da fluoxetina e da sertralina sobre os biofilmes maduros de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, o crescimento de biofilmes foi inicialmente realizado em placas de 96 poços de fundo chato tendo um volume total de 200  $\mu$ L. Onde foi utilizado caldo BHI acrescido de glicose 1% (175  $\mu$ L) e inóculo bacteriano de cada respectiva cepa (25  $\mu$ L) na escala 6 de McFarland, equivalente a  $1,8 \times 10^9$  ufc/mL, onde as cepas foram previamente crescidas por 24 horas em BHI. As placas foram então encubadas em estufa bacteriológica a 37 °C por 48 horas para formação do biofilme. Após esse período, todos os poços foram lavados com PBS 1x. Posteriormente, foram adicionados 200  $\mu$ L dos compostos em 10 concentrações seriadas: PHMB (Pielsana, Brasil) de 48 a 25.000  $\mu$ g/mL, ciprofloxacina (Sigma-Aldrich) de 0,5 a 256  $\mu$ g/mL, para fluoxetina (SEM, Brasil) e sertralina (Florien, Brasil) foi de 19,5 a 5.000  $\mu$ g/mL. As placas foram novamente incubadas em estufa bacteriológica por um período de 24 horas a 37 °C (Sidrim *et al.*, 2019).

Após as 24 horas foi realizada a leitura da atividade metabólica de forma visual utilizando o indicador metabólico resazurina a 0,025% e a Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme (CEMB) foi considerada a menor concentração na qual não se observou a atividade metabólica celular. Ademais, as placas foram avaliadas também quanto à biomassa dos biofilmes, utilizando a técnica de coloração com cristal violeta e

leitura com espectrofotômetro para medir a densidade óptica a um comprimento de onda de 490 nm (Sidrim *et al.*, 2019). Todos os testes foram realizados em duplicata e em dois momentos distintos. Os poços sem fármacos foram empregados para o controle do crescimento, enquanto os poços contendo apenas meio de cultura BHI com 1% de glicose foram utilizados como controle de esterilidade.

### 5.5 Obtenção, processamento, desinfecção da pele porcina e formação da ferida

A pele porcina era oriunda de um abatedouro regulamentado na cidade de Fortaleza, Ceará, e mantida congelada até a realização do experimento (Guedes *et al.*, 2021). Após o seu descongelamento, foi cortada em fragmentos de 2x2 cm com uso de bisturi. Para a confecção da ferida foi utilizado um Punch número 8 para delimitação das dimensões (Brackman; Coenye, 2016), que era introduzido até a derme e, com o auxílio de um bisturi e pinça, o tecido demarcado era retirado. Posteriormente, era realizado o processo de desinfecção seguindo a metodologia descrita por Yang *et al* (2013), em que os fragmentos, com a ajuda de uma pinça estéril, eram colocados em um frasco estéril contendo 50 mL de álcool etílico 70% por 30 minutos. Em seguida, foram transferidos para um frasco estéril contendo 50 mL de hipoclorito de sódio 0,615% por 30 minutos. E, na última etapa do processo de desinfecção, eram colocados em um frasco estéril contendo 50 mL de água destilada por mais 30 minutos. Posteriormente, eram alocados em uma placa de Petri estéril para secarem por aproximadamente 30 minutos em capela de fluxo laminar, a temperatura ambiente e sendo utilizadas logo em seguida após o período de secagem. A figura 8 apresenta um fragmento de pele após a formação da ferida.

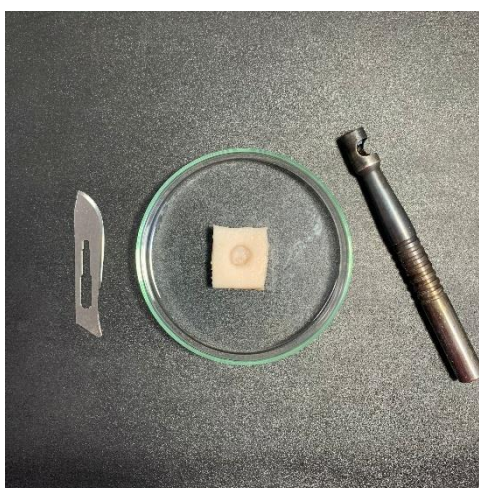


Figura 8 – Fragmento de pele de porco após confecção da ferida

Fonte: elaborado pelo autor

### 5.6 Formação do biofilme na ferida e avaliação da ação da fluoxetina, da sertralina e do PHMB sobre os biofilmes maduros formados em modelo *ex vivo*

Para a formação do biofilme em pele porcina foi seguida a metodologia de Guedes *et al* (2021), com algumas modificações. Inicialmente os microrganismos foram semeados em ágar BHI e incubados a 37 °C um dia antes do experimento visando o crescimento das colônias. Os fragmentos foram colocados individualmente em placas de Petri estéril contendo ágar bacteriológico a 7 g/L. Foram utilizados os inóculos bacterianos de duas cepas de *S. aureus* e duas cepas de *P. aeruginosa*, separadamente, e preparados na escala 6 de McFarland com caldo BHI 1% de glicose e, posteriormente, 100 µL do inóculo bacteriano foram adicionados em cada cavidade da ferida. Posteriormente, as feridas foram colocadas em estufa bacteriológica a uma temperatura de 37 °C, por 72 horas. A Figura 9 traz um fragmento da pele após a formação de biofilme de *P. aeruginosa*.



Figura 9 – Fragmento de pele após formação de biofilme

Fonte: Elaborado pelo autor.

Após a formação do biofilme, para avaliar o efeito da fluoxetina, sertralina e PHMB sobre o biofilme em *ex vivo*, cada ferida foi preenchida com gaze estéril de 1cm<sup>2</sup> embebida com 100 µL de cada composto. A fluoxetina foi testada nas concentrações referentes à CEMB obtida de cada cepa (156,2 µL/mL para *S. aureus* ATCC; 78,1 µL/mL para *S. aureus* MRSA; 1250 µL/mL tanto para *P. aeruginosa* ATCC quanto para *P. aeruginosa* MDR). Para sertralina também foram utilizados os valores de CEMB (78,1 µL/mL para *S. aureus* ATCC; 19,5 µL/mL para *S. aureus* MRSA; 625 µL/mL para *P. aeruginosa* ATCC e 312,5 µL/mL para *P. aeruginosa* MDR). O PHMB foi utilizado em

sua concentração que é comercializada (0,1%). Soro Fisiológico (SF) 0,9% foi utilizado como controle de crescimento. Então, as placas de Petri foram incubadas a 37 °C, por 24 horas. Todos os experimentos foram realizados em duplicata, em dois momentos diferentes.

Após a incubação, a gaze de cada ferida foi retirada utilizando pinça flambada. Um swab foi introduzido na cavidade de cada ferida, sendo rotacionado duas vezes em 360° e então transferido para tubos contendo 1 mL de Tween 20 (5 µL/mL). Os tubos foram agitados em vórtex, por um minuto, e 100 µL de cada suspensão foram submetidos a uma diluição seriada em solução salina estéril de 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10.1000 e 1:100.000. Posteriormente, 10 µL das diluições de 1:10.000 e 1:100.000 foram semeadas, em duplicata, em ágar MH e incubados a 37 °C por 24 h para contagem de unidades formadoras de colônias (ufc).

### **5.7 Análise estatística**

Os dados obtidos inicialmente foram analisados quanto ao padrão de normalidade. Então aqueles que apresentavam distribuição normal, utilizou-se teste t para amostras não pareadas, e aqueles que se apresentavam como dados não paramétricos foram analisados mediante teste de Mann-Whitney. Utilizou-se o programa GraphPad 8.0.1 para a realização das análises e valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Eliminatória Mínima sobre o Biofilme (CEMB) da ciprofloxacina, PHMB, fluoxetina e sertralina contra os isolados de *S. aureus* e *P. aeruginosa*

As CIMs encontradas contra *S. aureus* variaram de 19,5 a 39  $\mu\text{L}/\text{mL}$  tanto para a fluoxetina quanto para sertralina, de 0,06 a 8  $\mu\text{L}/\text{mL}$  e de 97 a  $\geq 25.000$   $\mu\text{L}/\text{mL}$  para ciprofloxacina e PHMB, respectivamente. Já para *P. aeruginosa* as CIMs variaram de 78,1 – 312,5  $\mu\text{L}/\text{mL}$  tanto para fluoxetina quanto para sertralina e de 0,0312 a 32  $\mu\text{L}/\text{mL}$  para ciprofloxacina. Para o PHMB o valor de MIC foi de 12.500  $\mu\text{L}/\text{mL}$  para todas as cepas. (Tabela 2).

Quanto ao efeito sobre os biofilmes maduros, as CEMBs contra *S. aureus* variaram de 78,1 a 156,2  $\mu\text{L}/\text{mL}$  e de 19,5 a 39  $\mu\text{L}/\text{mL}$  para fluoxetina e sertralina, respectivamente. Para o PHMB as CEMBs variaram entre 3125  $\mu\text{L}/\text{mL}$  a  $\geq 25.000$   $\mu\text{L}/\text{mL}$ . As CEMBs de ciprofloxacina também foram superiores a maior concentração testada (256  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ). Já contra *P. aeruginosa* as CEMBs variaram de 312,5 a 1250  $\mu\text{L}/\text{mL}$  tanto para fluoxetina quanto para sertralina. Para a ciprofloxacina as CEMBs foram superiores ao valor máximo testado ( $\geq 256$   $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) (Tabela 2)

CEPAS	Ciprofloxacino ( $\mu\text{g/mL}$ )				Fluoxetina ( $\mu\text{g/mL}$ )		Sertralina ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	CIM		CEMB		CIM	CEMB	CIM	CEMB
	CIM	CEMB	CIM	CEMB				
<i>S. aureus</i> 1	0,25	>256	195	25000	39	78,1	39	39
<i>S. aureus</i> 2	0,25	>256	195	25000	39	156,2	39	39
<i>S. aureus</i> 3	0,25	>256	195	>25000	39	156,2	19,5	39
<i>S. aureus</i> ATCC 29213*	0,5	>256	97	>25000	39	156,2	19,5	78,1
<i>S. aureus</i> 5 (MRSA)*	0,06	>256	390	>25000	19,5	78,1	19,5	19,5
<i>S. aureus</i> 6 (MRSA)	0,5	>256	390	25000	39	156,2	19,5	39
<i>S. aureus</i> 7	0,5	>256	97	3125	39	78,1	19,5	39
<i>S. aureus</i> 8	8	>256	195	25000	39	156,2	19,5	78,1
<i>P. aeruginosa</i> 1 (MDR)	0,5	>256	12500	>25000	312,5	1250	156,2	625
<i>P. aeruginosa</i> 2	0,0625	>256	12500	>25000	312,5	625	312,5	625
<i>P. aeruginosa</i> 3	0,125	>256	12500	>25000	312,5	625	156,2	1250
<i>P. aeruginosa</i> 4 (MDR)	16	>256	12500	>25000	312,5	625	312,5	1250
<i>P. aeruginosa</i> 5	0,0312	>256	12500	>25000	78,1	312,5	78,1	312,5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853*	0,125	>256	12500	>25000	312,5	1250	156,2	625
<i>P. aeruginosa</i> 7*	0,125	>256	12500	>25000	156,2	1250	156,2	312,5
<i>P. aeruginosa</i> 8 (MDR)	32	>256	12500	>25000	312,5	625	156,2	1250

Tabela 2 – Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Eliminatoria Mínima sobre o Biofilme (CEMB) do ciprofloxacino, PHMB, fluoxetina e sertralina contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. \* indica as cepas utilizadas no modelo *ex vivo*.

Fonte: Elaborado pelo autor.

## 6.2 Avaliação do efeito da fluoxetina e da sertralina associadas a ciprofloxacina e ao PHMB

Quanto às associações contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, não foram observadas reduções significativas nos valores quando realizada a associação da fluoxetina ou da sertralina com a ciprofloxacina. Todavia, contra *S. aureus* quando associado o PHMB a fluoxetina observou-se uma redução significativa tanto em CIM/2 ( $p= 0,0002$ ) quanto CIM/4 ( $p= 0,0002$ ), assim como também houve redução significativa quando associado o PHMB a sertralina em CIM/2 ( $p= 0,0002$ ) e CIM/4 ( $p= 0,0003$ ). Contra *P. aeruginosa*, na associação do PHMB a fluoxetina, observou-se redução significativa tanto em CIM/2 ( $p= 0,0014$ ) quanto em CIM/4 ( $p= 0,014$ ). Já na associação do PHMB com a sertralina, observou-se redução significativa somente em CIM/4 ( $p= 0,03$ ).

CEPAS	CIPRO (µg/mL)		CIPRO + FLU (µg/mL)		CIPRO + SER (µg/mL)		PHMB (µg/mL)		PHMB + FLU (µg/mL)		PHMB + SER (µg/mL)	
	CIM	CIM/2	CIM/4	CIM/2	CIM/4	CIM	CIM/2***	CIM/4***	CIM/2***	CIM/4***		
<i>S. aureus</i> 1	0,25	0,5	0,5	0,125	0,5	781	195	195	48	97		
<i>S. aureus</i> 2	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	390	195	195	48	97		
<i>S. aureus</i> 3	0,25	1	0,5	0,06	0,06	781	195	195	195	195		
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,5	8	0,25	0,06	0,06	6250	195	195	195	195		
<i>S. aureus</i> 5 (MRSA)	0,06	0,5	0,5	0,5	0,5	781	48	195	48	48		
<i>S. aureus</i> 6 (MRSA)	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	3125	195	195	195	390		
<i>S. aureus</i> 7	0,5	0,5	0,5	0,0625	0,25	3125	48	97	48	48		
<i>S. aureus</i> 8	8	8	8	8	8	1562	195	195	97	195		
Média Geométrica	0,41830823	1	0,594604	0,20809	0,349964	1432,302829	137,3524	178,7009	88,66048	125,7909		
CEPAS	CIPRO (µg/mL)		CIPRO + FLU (µg/mL)		CIPRO + SER (µg/mL)		PHMB (µg/mL)		PHMB + FLU (µg/mL)		PHMB + SER (µg/mL)	
	CIM	CIM/2	CIM/4	CIM/2	CIM/4	CIM	CIM/2**	CIM/4**	CIM/2	CIM/4*		
<i>P. aeruginosa</i> 1	0,5	0,031	0,0625	0,03	0,01	12500	1562	12500	6250	12500		
<i>P. aeruginosa</i> 2	0,0625	0,06	0,125	0,03	0,0625	12500	390	6250	781	1250		
<i>P. aeruginosa</i> 3	0,125	0,06	0,0625	0,03	0,03	12500	390	6250	1562	6250		
<i>P. aeruginosa</i> 4	16	32	32	2	8	12500	1562	6250	3125	12500		
<i>P. aeruginosa</i> 5	0,0312	0,01	0,007	0,007	0,007	12500	3125	3125	781	3125		
<i>P. aeruginosa</i> ATCC	0,125	0,06	0,125	0,125	0,125	12500	6250	6250	6250	12500		
<i>P. aeruginosa</i> 7	0,125	0,25	0,25	0,06	0,125	12500	12500	6250	6250	12500		
<i>P. aeruginosa</i> 8	32	16	32	16	16	12500	6250	6250	6250	12500		
Média Geométrica	0,420364059	0,23261	0,31979	0,120805	0,15045	12500	2208,648	6250	2865,294	7228,094		

Tabela 3 – Valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) da associação entre a fluoxetina e a sertralina e o antimicrobiano e PHMB contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. \* representam a presença de redução significativa do valor de CIM.

Fonte: Elaborado pelo autor.

### **6.3 Efeito da ciprofloxacina, PHMB, fluoxetina e sertralina isoladas sobre os biofilmes maduros de *S. aureus* e *P. aeruginosa***

Quanto a análise da biomassa dos biofilmes maduros contra *S. aureus*, a fluoxetina apresentou redução significativa nas concentrações de 78,1 µL/mL ( $p=0,0051$ ), 156,2 µL/mL ( $p=0,0043$ ), 312,5 µL/mL ( $p=0,0048$ ) e 625 µL/mL ( $p=0,0163$ ). Para sertralina houve redução significativa nas concentrações de 19,5 µL/mL ( $p=0,0019$ ), 39 µL/mL ( $p=0,0011$ ), 78,1 µL/mL ( $p=0,0021$ ) e 156,2 µL/mL ( $p=0,0082$ ). Para a ciprofloxacina houve redução significativa nas concentrações de 16 µL/mL ( $p=0,02$ ), 32 µL/mL ( $p=0,008$ ), 64 µL/mL ( $p=0,004$ ), 128 µL/mL ( $p=0,003$ ) e 256 µL/mL ( $p=0,003$ ). Já para o PHMB não houve redução significativa da biomassa em nenhuma das concentrações testadas.

Já para a análise da biomassa dos biofilmes maduros contra *P. aeruginosa*, a fluoxetina apresentou redução significativa nas concentrações de 78,1 µL/mL ( $p=0,0409$ ), 156,2 µL/mL ( $p=0,0122$ ), 312,5 µL/mL ( $p=0,0077$ ) e 625 µL/mL ( $p=0,0067$ ). Para sertralina houve redução significativa nas concentrações de 1250 µL/mL ( $p=0,0033$ ) e 2500 µL/mL ( $p=0,0120$ ). Para a ciprofloxacina houve redução significativa nas concentrações de 32 µL/mL ( $p=0,03$ ), 64 µL/mL ( $p=0,02$ ), 128 µL/mL ( $p=0,01$ ) e 256 µL/mL ( $p=0,03$ ). Já para o PHMB não houve redução significativa da biomassa em nenhuma das concentrações testadas.

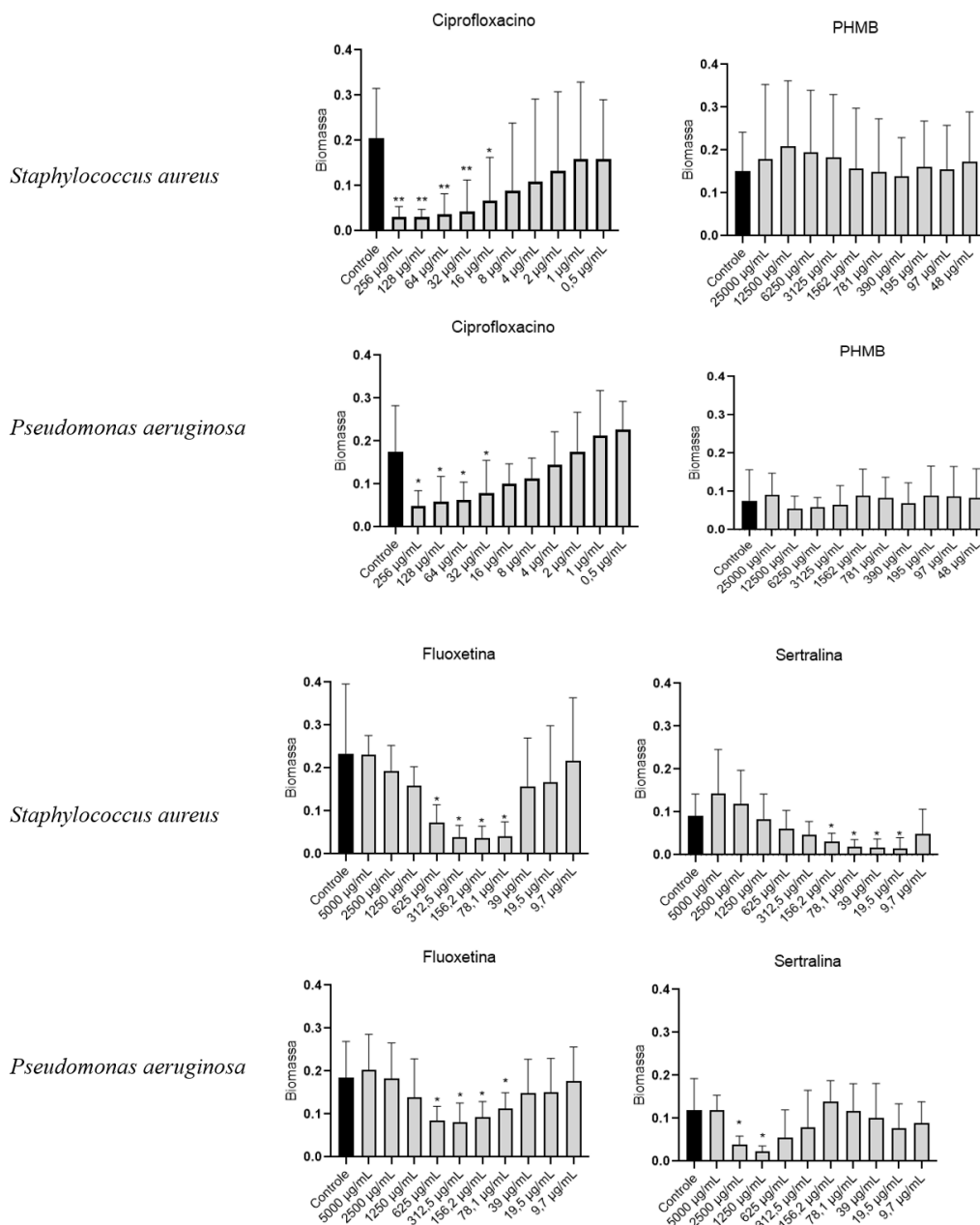


Gráfico 1 – Efeito da fluoxetina, sertralina, ciprofloxacina e do PHMB sobre biofilmes maduros de *S. aureus* (n=8) e *P. aeruginosa* (n=8). Dados expressos em média e desvio padrão da absorvância da biomassa mensurada por meio da técnica de cristal violeta. \* indica diferenças estatisticamente significativas quando comparado ao controle de crescimento.

Fonte: Elaborado pelo autor.

#### 6.4 Efeito da fluoxetina, da sertralina e do PHMB sobre biofilmes em modelo *ex vivo* de feridas

Contra *S. aureus*, tanto a fluoxetina ( $p= 0,01$ ) quando a sertralina ( $p= 0,04$ ) apresentaram redução significativa de ufc quando comparado ao PHMB. Já contra *P. aeruginosa*, somente houve redução significativa com o uso da sertralina ( $p= 0,003$ )

quando comparada ao PHMB (Gráfico 2). A fluoxetina reduziu em 17,4% e a sertralina reduziu em 35% quando comparado ao PHMB contra *S. aureus*. Já para *P. aeruginosa*, a fluoxetina reduziu em 3% e a sertralina reduziu 59,1% quando também comparado ao PHMB.

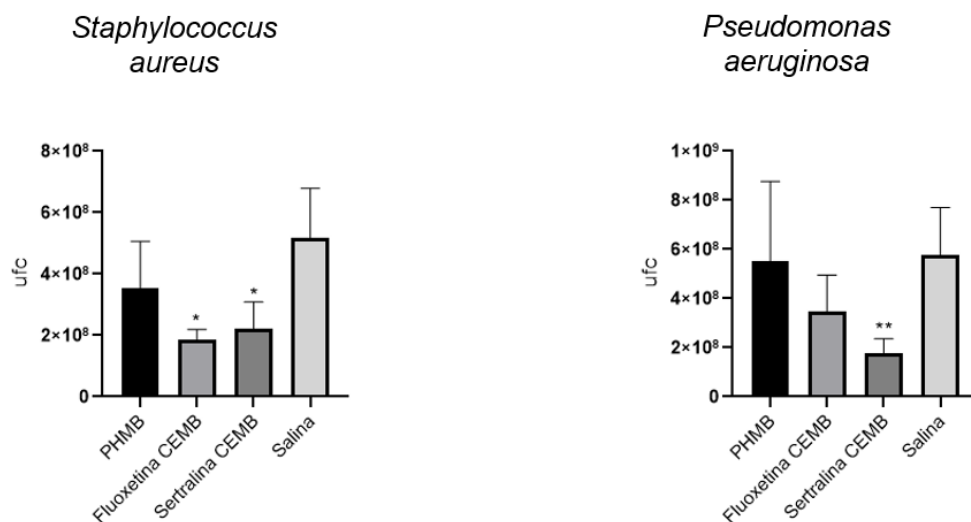


Gráfico 2 – Contagem de unidades formadoras de colônia de biofilmes de *S. aureus* (n = 2) e *P. aeruginosa* (n = 2) cultivados em modelo *ex vivo* de feridas após exposição à fluoxetina e sertralina. \* representa redução significativa quando comparado ao PHMB.

Fonte: Elaborado pelo autor.

## 7 DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, utilizaram-se cepas de *S. aureus* e *P. aeruginosa* por serem consideradas as bactérias mais isoladas em feridas de difícil cicatrização (Dong *et al.*, 2022; Lima *et al.*, 2021). E foram testadas como possíveis alternativas terapêuticas por meio do redirecionamento de fármacos, a fluoxetina e a sertralina que têm sido descritas por sua atividade antibiofilme (Guedes *et al.*, 2024; Serafin *et al.*, 2020).

A fluoxetina e a sertralina, ambos fármacos frequentemente adotados na prática clínica para o manejo da depressão, apresentaram efeito antimicrobiano contra as cepas de *S. aureus* e *P. aeruginosa* tanto na forma planctônica como em biofilme *in vitro*, assim como também reduziram as contagens de UFC em modelo *ex vivo* de feridas quando comparadas ao PHMB e a salina.

Os valores encontrados de CIM da fluoxetina corroboram com achados de Sousa *et al* (2018) que encontraram atividade antimicrobiana para ambas as espécies com CIM da fluoxetina de 256 µg/mL para *S. aureus* e 161 µg/mL para *P. aeruginosa*, sendo nossos achados de CIM da fluoxetina para *S. aureus* menor do que o trago pela literatura. Enquanto o CIM da fluoxetina para *P. aeruginosa* dos nossos achados, em sua maioria, foram superiores, variando de 78,1 a 312,5 µg/mL. Quanto aos achados da sertralina, a literatura traz valor de CIM de 20 µg/mL para *S. aureus* e de 60 µg/mL para *P. aeruginosa*. Sendo nossos valores de CIM, em sua maioria, menores para *S. aureus* e maiores para *P. aeruginosa* do que os achados na literatura (Ayaz *et al.*, 2015; Kalayci; Demirci; Sahin, 2015).

Um mecanismo identificado por De Andrade Neto *et al* (2019) foi a capacidade da fluoxetina de romper a membrana externa de bactérias Gram negativas, causando danos ao DNA bacteriano e desencadeando um processo que resulta em apoptose. Ayaz *et al.* (2015) hipotetizam que a atividade antimicrobiana da sertralina advenha da inibição das bombas de efluxo em decorrência do composto inibir uma bomba de recaptção nos seres humanos, assim, podendo causar o mesmo efeito nas bactérias. Todavia, sendo necessário estudos moleculares ou com metodologia de brometo de etídio para confirmar essa hipótese.

Na literatura, a fluoxetina e a sertralina destacam-se entre os ISRSs testados por apresentarem um potencial antimicrobiano superior em comparação a outros fármacos dessa classe. Devido as suas próprias estruturas químicas, a fluoxetina e a sertralina

tornam-se mais hidrofóbicas que outros fármacos da classe dos ISRSs. Característica essa que pode facilitar a difusão através da membrana fosfolipídica, permitindo que elas alcancem e interajam com alvos intracelulares de maneira mais eficaz (McGovern *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2015).

Quando comparados os valores de CIM e CEMB das drogas contra *S. aureus* e *P. aeruginosa* observa-se que os achados das concentrações tanto da fluoxetina quanto da sertralina contra *P. aeruginosa* foram maiores do que as achadas contra *S. aureus*. Esses valores refletem a particularidade que bactérias Gram negativas possuem em decorrência de sua própria estrutura, onde a membrana externa dificulta a permeabilidade da droga e, juntamente com outros mecanismos de resistência, como as bombas de efluxo, dificultam ainda mais o seu manejo. Dessa forma, sendo necessária uma maior concentração da droga para obter a sua atividade antimicrobiana (Li; Plésiat; Nikaido, 2015).

Dentre as opções para o manejo de infecções em ferida, o uso de compostos antissépticos, como o PHMB, destaca-se como uma das melhores alternativas. Isso se deve principalmente à sua compatibilidade com a pele, ampla atividade antimicrobiana, baixa citotoxicidade e menor risco de indução de resistência microbiana (Tan; Mordiffi; Lang, 2016; Worsley *et al.*, 2019). Nosso estudo investigou a associação do PHMB com a fluoxetina e sertralina, onde observou-se uma maior ação antimicrobiana do PHMB, mediante a redução do valor de CIM do PHMB, contra ambas as espécies. Dessa forma, tornando promissor o uso dessa associação para a possibilidade do seu uso na prática clínica, todavia, ainda fazendo-se necessários mais estudos para investigar molecularmente a interação desses compostos entre si.

A atividade antibiofilme *in vitro* da fluoxetina foi evidenciada pela redução significativa da biomassa de biofilmes maduros tanto para *S. aureus* quanto para *P. aeruginosa*. Guedes *et al.*, (2024) relataram o mesmo efeito de redução significativa da biomassa de *P. aeruginosa* por meio da utilização da fluoxetina e abordando a hipótese da atuação da fluoxetina como um composto que atua inibindo bombas de efluxo, hipótese essa tendo sido gerada por meio da utilização da metodologia de acúmulo intracelular de brometo de etídio.

A sertralina também reduziu significativamente do biofilme maduro *in vitro* para ambas as espécies. Até onde sabemos, nossa pesquisa é a segunda a relatar a atividade antibiofilme da sertralina contra bactérias. Poyil, Khan e Gowri (2023) avaliaram o efeito

da sertralina contra biofilmes de *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli* e obtiveram resultados de redução significativa para ambas as espécies em concentrações de 75 µg/mL e 150 µg/mL. Nosso estudo evidenciou uma maior redução significativa da sertralina contra *S. aureus* na concentração de 39 µg/mL, sendo essa concentração menor que a encontrada por Poyil, Khan e Gowri (2023), enquanto a concentração significativa contra *P. aeruginosa* com melhor significância foi no valor de 1250 µg/mL.

Quanto à contagem de ufc, tanto a sertralina quanto a fluoxetina conseguiram reduzir significativamente a quantidade de ufc quando comparada aos valores obtidos para o PHMB e, conseqüentemente, tendo uma ação sobre o biofilme no modelo *ex vivo*. Guedes *et al* (2023), também em modelo *ex vivo*, avaliaram a atividade da prometazina, deferiprona e do mel de Manuka sob o biofilme maduro de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, onde também encontraram redução significativa na contagem das ufc.

Atualmente, observa-se um uso excessivo de antibióticos por pacientes com feridas de difícil cicatrização. Essa prática ocorre em um contexto no qual o emprego de antibióticos, principalmente de forma tópica, deveria ser reduzido, especialmente porque, na maioria dos casos, é realizado sem justificativa clínica e sem benefícios comprovados para o paciente (Blaser *et al.*, 2021; Wounds UK, 2025). Além disso, o uso de antibióticos tópicos, salvo em situações específicas, não é recomendado devido à sua baixa eficácia. A presença do biofilme na ferida atua como uma barreira física, dificultando a ação dos antimicrobianos. Ademais, o uso indiscriminado desses medicamentos contribui para o desenvolvimento da resistência bacteriana, tornando o manejo da infecção ainda mais desafiador. Diante desse cenário, o emprego de antissépticos ou produtos com atividade antimicrobiana, como a fluoxetina e a sertralina, surgem como uma alternativa viável tanto para a prevenção quanto para o tratamento de feridas infectadas e com a presença do biofilme, presente no leito da ferida (Guedes *et al.*, 2024; IWII, 2022; Razdan *et al.*, 2022)

Tanto na avaliação *in vitro* quanto em *ex vivo* observou-se que a sertralina obteve uma maior eficácia nos valores de redução de CIM, CEMB, biomassa e ufc. Para além dos possíveis mecanismos aqui hipotetizados, há outro que possa explicar a maior eficácia da sertralina quando comparada a fluoxetina que seria o fator de solubilidade (Log P). O fator da solubilidade da sertralina é maior do que o da fluoxetina (Log P = 5,15 e Log P = 4,17, respectivamente). Em um estudo contra fungos foi sendo evidenciado que essa característica do composto é um importante fator na avaliação da eficácia da atividade

antifúngica. Dessa forma, fazendo com que quanto mais lipofílico for o composto mais fácil será que ele consiga penetrar o biofilme, destruindo sua matriz; além disso, causando danos as membranas plasmáticas (DRUGBANK, 2024; Oliveira *et al.*, 2018; Podunavac-Kuzmanovic; Velimirovic, 2010).

Ademais, estudos na literatura apontam que a sertralina também atue reduzindo a formação do biofilme por meio da diminuição da produção de N-acil-homosserina lactona (AHL), um autoindutor produzido pelas bactérias. O AHLs também é um dos responsáveis por sinalizar moléculas que podem mediar a adesão inicial da bactéria as superfícies, dessa forma, diminuindo a probabilidade da formação do biofilme no leito da ferida (Feng *et al.*, 2021; Hussein *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021). Yoon *et al* (2021), evidenciaram que uma ferida, em modelo *ex vivo*, infectada por *S. aureus* e tratada por 5 dias com fluoxetina a 2% de forma tópica demonstrou uma significativa atividade tanto antibiofilme quanto cicatricial. Dessa forma, tornando o uso da fluoxetina e sertralina com características ainda mais promissoras e benéficas para um uso futuro na clínica no tratamento de feridas infectadas e com biofilme.

Assim, foi evidenciado que a fluoxetina e a sertralina apresentaram atividade antimicrobiana e antibiofilme *in vitro*. Da mesma forma que reduziram a quantidade de ufc em modelo *ex vivo*.

## 8 CONCLUSÃO

- A fluoxetina e a sertralina apresentaram atividade antimicrobiana contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*;
- . A associação da fluoxetina ou da sertralina com o PHMB reduziram significativamente o MIC do PHMB;
- A fluoxetina e a sertralina apresentaram atividade antibiofilme *in vitro* contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*;
- A fluoxetina e a sertralina apresentaram atividade antibiofilme contra *S. aureus* e *P. aeruginosa* em modelo *ex vivo* de ferida.

## REFERÊNCIAS

AMANDO, Bruno Rocha. *Impregnação de Cateteres Urinários com Moduladores de Quorum Sensing e Inibidor de Bombas de Efluxo para Inibição de Biofilmes Bacterianos Associados a Infecção do Trato Urinário*. 2018. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/50226>. Acesso em: 19 jan. 2025.

AYBEY, Aynur; USTA, Alev; DEMIRKAN, Elif. EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS AS BACTERIAL EFFLUX PUMP INHIBITORS ON QUORUM SENSING REGULATED BEHAVIORS. **Journal Of Microbiology, Biotechnology And Food Sciences**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 128-131, 1 out. 2014. Slovak University of Agriculture in Nitra. <http://dx.doi.org/10.15414/jmbfs.2014.4.2.128-131>. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20143357353>. Acesso em: 16 jan. 2025.

AYAZ, Muhammad *et al.* Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. **Journal Of Biological Research-Thessaloniki**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-8, 16 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40709-015-0028-1>. Disponível em: <https://jbiolres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40709-015-0028-1>. Acesso em: 25 jan. 2025.

AWUOR, Silas Onyango *et al.* Monitoring the battleground: exploring antimicrobial resistance and virulence factors in wound bacterial isolates. **Access Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 11, p. 1-17, 1 nov. 2023. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/acmi.0.000613.v6>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/acmi/10.1099/acmi.0.000613.v6>. Acesso em: 05 jan. 2025.

BRACKMAN, Gilles; COENYE, Tom. In Vitro and In Vivo Biofilm Wound Models and Their Application. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 15-32, 2015. Springer International Publishing. [http://dx.doi.org/10.1007/5584\\_2015\\_5002](http://dx.doi.org/10.1007/5584_2015_5002). Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584\\_2015\\_5002](https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2015_5002). Acesso em: 28 jan. 2025.

BINSUWAIDAN, Reem *et al.* Variable effects of exposure to ionic silver in wound-associated bacterial pathogens. **Letters In Applied Microbiology**, [S.L.], v. 77, n. 4, p. 1-6, 26 mar. 2024. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/lambio/ovae030>. Disponível em: <https://academic.oup.com/lambio/article/77/4/ovae030/7635668?login=false>. Acesso em: 05 jan. 2025.

BOWERS, S.; FRANCO, E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *American Family Physician*, v. 101, n. 3, p.159-166, 1 fev. 2020. PMID: 32003952.

BHATTACHARYA, Mohini *et al.* Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 13, n. 12, p. 1499-1516, 13 nov. 2015. Informa UK Limited.

<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2015.1100533>. Disponível em:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5142822/>. Acesso em: 25 dez. 2024.

BRASIL. **Caderno de Atenção Básica: Saúde Mental**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

BROCKE, Tiffany; BARR, Justin. The History of Wound Healing. **Surgical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 100, n. 4, p. 787-806, ago. 2020. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2020.04.004>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610920300438?via%3Dihub>. Acesso em: 04 jan. 2025.

BLASER, Martin J. *et al.* Accounting for variation in and overuse of antibiotics among humans. **Bioessays**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 1-18, 6 jan. 2021. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1002/bies.202000163>. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bies.202000163>. Acesso em: 14 fev. 2025.

CHOUAKE, Jason *et al.* Nitrosoglutathione generating nitric oxide nanoparticles as an improved strategy for combating *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 11, n. 12, p. 1471-1477, 2012. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23377518/>. Acesso em: 2 jan. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução nº 567, de 29 de janeiro de 2018**. Regulamento da Atuação da Equipe de Enfermagem no Cuidado aos Pacientes com Feridas. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofenno-567-2018/>. Acesso em: 4 jan. 2025.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. M-100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Standards M02, M07 and M11. 32th ed. CLSI M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução nº 581, de 11 de julho de 2018**. Atualiza, no âmbito do Sistema Cofen/Conselhos Regionais de Enfermagem, os procedimentos para Registro de Títulos de Pós – Graduação Lato e Stricto Sensu concedido a Enfermeiros e aprova a lista das especialidades. Disponível em:  
<https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-581-2018/>. Acesso em: 4 jan. 2025.

DE ANDRADE NETO, João Batista *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, Feb. 2019. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.056. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.056>. Acesso em: 13 jan. 2025.

DING, Xiaotong *et al.* Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns & Trauma*, [S.L.], v. 10, p. 1-16, 1 jan. 2022. Oxford University Press (OUP).

<http://dx.doi.org/10.1093/burnst/tkac014>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1093/burnst/tkac014/6590284?login=false>. Acesso em: 05 jan. 2025.

DRUGBANK. *Fluoxetine*. DrugBank Online, 2024. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>. Acesso em: 29 jan. 2025.

DRUGBANK. *Sertraline*. DrugBank Online, 2024. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB00969>. Acesso em: 29 jan. 2025.

DEHKORDI, Alihasanpour *et al.* The Incidence of pressure ulcers and its associations in different wards of the hospital: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Preventive Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 171, 2020. Medknow.

[http://dx.doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm\\_182\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_182_19). Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7716611/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

DONG, Xiang-Mei *et al.* Bacteriological Investigation and Drug Resistance Analysis of Chronic Refractory Wound Secretions. *Journal Of Craniofacial Surgery*, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 2028-2030, 18 jan. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1097/scs.00000000000008473>. Disponível em:

[https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/abstract/2022/10000/bacteriological\\_investigation\\_and\\_drug\\_resistance.20.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/abstract/2022/10000/bacteriological_investigation_and_drug_resistance.20.aspx). Acesso em: 12 jan. 2025.

EICKHOFF, Michaela J.; BASSLER, Bonnie L.. SnapShot: bacterial quorum sensing. **Cell**, [S.L.], v. 174, n. 5, p. 1328-1328, ago. 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.003>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142348/>. Acesso em: 13 jan. 2025

FALANGA, Vincent *et al.* Chronic wounds. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-46, 21 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41572-022-00377-3>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35864102/>. Acesso em: 06 dez. 2024.

FLEMMING, Hans-Curt. EPS—Then and Now. **Microorganisms**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 41, 18 nov. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms4040041>.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5192524/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

FLEMMING, Hans-Curt; WINGENDER, Jost. The biofilm matrix. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 8, n. 9, p. 623-633, 2 ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2415>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/nrmicro2415>. Acesso em: 06 jan. 2025.

FENG, Qian *et al.* Facilitating biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* via exogenous N-Acy-L-homoserine lactones stimulation: regulation on the bacterial motility, adhesive ability and metabolic activity. **Bioresource Technology**, [S.L.], v. 341, p. 1-8, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125727>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852421010683>. Acesso em: 13 jan. 2025.

GAJDÁCS, Márió; SPENGLER, Gabriella. The Role of Drug Repurposing in the Development of Novel Antimicrobial Drugs: non-antibiotic pharmacological agents as quorum sensing-inhibitors. **Antibiotics**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 270-288, 17 dez. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8040270>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6963710/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

GARCIA, Taysa de Fátima *et al.* Microbiological profile of leg ulcer infections: review study. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 1-10, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0763>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/KbYnN7gzMGCYCtGwLYXQsHb/?lang=en>. Acesso em: 27 dez. 2024.

GRAVES, N.; ZHENG, H. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. *Wound Practice and Research*, v. 22, n. 1, 2014.

GIOVAGNORIO, Federico *et al.* Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a narrative review of antibiogram interpretation and emerging treatments. **Antibiotics**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 1621, 12 nov. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12111621>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/11/1621>. Acesso em: 02 jan. 2025.

GRAND VIEW RESEARCH. *Wound Dressing Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Advanced, Traditional), By Application (Surgical Wounds, Ulcers), By End-use, By Region, And Segment Forecasts , 2022-2030*. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/wound-dressing-market>. Acesso em: 6 dez. 2024.

GUEDES, Gláucia Mm *et al.* Effect of Fluoxetine On Planktonic and Biofilm Growth and the Antimicrobial Susceptibility of *Burkholderia Pseudomallei*. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 785-794, ago. 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2022-0272>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fmb-2022-0272>. Acesso em: 14 nov. 2024.

GUEDES, G.M.M. *et al.* Ex situ model of biofilm-associated wounds: providing a host :like environment for the study of staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa biofilms. **Journal Of Applied Microbiology**, [S.L.], v. 131, n. 3, p. 1487-1497, 26 fev. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/jam.15026>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jambio/article-abstract/131/3/1487/6715923?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 28 jan. 2025.

GUEDES, Gláucia Morgana de Melo *et al.* Repurposing approved drugs as potential efflux pump inhibitors in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 495-508, 12 abr. 2024. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2023-0208>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38629920/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

GUEDES, Gláucia Morgana de Melo *et al.* Antibiofilm activity of promethazine, deferiprone, and Manuka honey in an ex vivo wound model. **Letters In Applied Microbiology**, [S.L.], v. 76, n. 10, p. 1-8, out. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/lambio/ovad119>. Disponível em: <https://academic.oup.com/lambio/article-abstract/76/10/ovad119/7288867?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 29 jan. 2025.

GIBBONS, Robert D. *et al.* Benefits From Antidepressants. **Archives Of General Psychiatry**, [S.L.], v. 69, n. 6, p. 1-14, 1 jun. 2012. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2044>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3371295/>. Acesso em: 04 jan. 2025.

GOH, Orlanda Q *et al.* Incidence of chronic wounds in Singapore, a multiethnic Asian country, between 2000 and 2017: a retrospective cohort study using a nationwide claims database. **Bmj Open**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 1-10, set. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039411>. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/9/e039411>. Acesso em: 01 dez. 2024.

HARRISON-BALESTRA, Catherine *et al.* A Wound-Isolated *Pseudomonas aeruginosa* Grows a Biofilm In Vitro Within 10 Hours and Is Visualized by Light

JIANG, Qian *et al.* Quorum Sensing: a prospective therapeutic target for bacterial diseases. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2019, p. 1-15, 4 abr. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/2015978>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6475571/>. Acesso em: 13 jan. 2025.

Microscopy. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 631-635, jun. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29146.x>. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/abstract/2003/06000/a\\_wound\\_isolatedps\\_eudomonas\\_aeruginosagrows\\_a.16.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/abstract/2003/06000/a_wound_isolatedps_eudomonas_aeruginosagrows_a.16.aspx). Acesso em: 06 jan. 2025.

HIMMERICH, Hubertus *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. **The World Journal Of Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 24, n. 8, p. 643-706, 24 abr. 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2023.2179663>. Disponível em: [https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/15622975.2023.2179663?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/15622975.2023.2179663?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed). Acesso em: 04 jan. 2025.

HOMAEIGOHAR, Shahin; BOCCACCINI, Aldo R.. Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings. **Acta Biomaterialia**, [S.L.], v. 107, p. 25-49, abr. 2020. Elsevier

BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174270612030101X?via%3Dihub>. Acesso em: 05 jan. 2025.

HUSSEIN, Maytham *et al.* Effective Strategy Targeting Polymyxin-Resistant Gram-Negative Pathogens: polymyxin b in combination with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. **Acs Infectious Diseases**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 1436-1450, 19 maio 2020. American Chemical Society (ACS).

<http://dx.doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00108>. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.0c00108>. Acesso em: 13 jan. 2025.

HUDDART, Rachel *et al.* PharmGKB summary: sertraline pathway, pharmacokinetics. **Pharmacogenetics And Genomics**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 26-33, fev. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1097/fpc.0000000000000392>. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7008964/>. Acesso em: 04 jan. 2025.

GAJULA, Bhargav *et al.* How bacterial biofilms affect chronic wound healing: a narrative review. **International Journal Of Surgery: Global Health**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 1-4, mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1097/gh9.0000000000000016>. Disponível em:

[https://journals.lww.com/ijsglh/fulltext/2020/03010/how\\_bacterial\\_biofilms\\_affect\\_chronic\\_wound.5.aspx](https://journals.lww.com/ijsglh/fulltext/2020/03010/how_bacterial_biofilms_affect_chronic_wound.5.aspx). Acesso em: 13 jan. 2025.

INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE. **Wound Infection in Clinical Practice: Principles of Best Practice**. United Kingdom: Wounds International. 2022.

JAMES, Spencer L *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. **The Lancet**, [S.L.], v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, nov. 2018. Elsevier BV.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7). Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6227754/>. Acesso em: 03 jan. 2025.

JEONG, Geum-Jae *et al.* Roles of *Pseudomonas aeruginosa* siderophores in interaction with prokaryotic and eukaryotic organisms. **Research In Microbiology**, [S.L.], v. 175, n. 7, p. 1-12, set. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2024.104211>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923250824000469?via%3Dihub>.

Acesso em: 27 dez. 2024.

JIN, Ming *et al.* Development of a large-scale HPLC-based purification for the urease from *Staphylococcus leei* and determination of subunit structure. **Protein Expression And Purification**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 111-117, mar. 2004. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pep.2003.10.012>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046592803003425?via%3Dihub>.

Acesso em: 24 dez. 2024.

JUAN, Carlos; PEÑA, Carmen; OLIVER, Antonio. Host and Pathogen Biomarkers for Severe *Pseudomonas aeruginosa* Infections. **The Journal Of Infectious Diseases**,

- [S.L.], v. 215, n. 1, p. 1-8, 15 fev. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw299>. Disponível em: [https://academic.oup.com/jid/article/215/suppl\\_1/S44/3092085?login=false](https://academic.oup.com/jid/article/215/suppl_1/S44/3092085?login=false). Acesso em: 27 dez. 2024.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia básica: texto & atlas*. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. ISBN 9788527739283
- KARATAN, Ece; WATNICK, Paula. Signals, Regulatory Networks, and Materials That Build and Break Bacterial Biofilms. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 310-347, jun. 2009. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/membr.00041-08>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487730/>. Acesso em: 17 jan. 2025.
- KIM, Sunghwan *et al.* PubChem Substance and Compound databases. **Nucleic Acids Research**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 1202-1213, 22 set. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkv951>. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/44/D1/D1202/2503131>. Acesso em: 25 jan. 2025.
- KARINJA, Sarah J.; SPECTOR, Jason A.. Treatment of Infected Wounds in the Age of Antimicrobial Resistance: contemporary alternative therapeutic options. **Plastic & Reconstructive Surgery**, [S.L.], v. 142, n. 4, p. 1082-1092, out. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/prs.0000000000004799>. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/2018/10000/treatment\\_of\\_infected\\_wounds\\_in\\_the\\_age\\_of.48.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/abstract/2018/10000/treatment_of_infected_wounds_in_the_age_of.48.aspx). Acesso em: 05 jan. 2025.
- KATZUNG, Bertram G. *Farmacologia clínica e básica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.
- KALAYCI, Sadık; DEMIRCI, Selami; SAHIN, Fikrettin. Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms. **Current Psychopharmacology**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 195-202, 29 jun. 2015. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/2211556004666150520230121>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/277904113\\_Antimicrobial\\_Properties\\_of\\_Various\\_Psychotropic\\_Drugs\\_Against\\_Broad\\_Range\\_Microorganisms](https://www.researchgate.net/publication/277904113_Antimicrobial_Properties_of_Various_Psychotropic_Drugs_Against_Broad_Range_Microorganisms). Acesso em: 24 jan. 2025.
- KUJATH, Peter; MICHELSEN, Angela. Wounds – From Physiology to Wound Dressing. **Deutsches Ärzteblatt International**, [S.L.], p. 1-12, 28 mar. 2008. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2008.0239>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2696775/>. Acesso em: 04 dez. 2024.
- LI, Xian-Zhi; PLÉSIAT, Patrick; NIKAIDO, Hiroshi. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, DC: American Society for Microbiology, v. 28, n. 2, p. 337-418, abr. 2015. DOI: 10.1128/CMR.00117-14. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00117-14>. Acesso em: 13 jan. 2025.

- LACHAPELLE, J. M. Antiseptics and disinfectants. In: JOHN, S. M. et al. (Eds.). *Kanerva's occupational dermatology*. 3rd ed. Springer, 2020. p. 493-506.
- LI, Heyu *et al.* Thermosensitive nanofibers loaded with ciprofloxacin as antibacterial wound dressing materials. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 517, n. 1-2, p. 135-147, jan. 2017. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.008>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316311395?via%3Dihub>.  
 Acesso em: 05 jan. 2025.
- LIMA, Gabriella Keren Silva *et al.* Identificação de microrganismos para controle de infecção em feridas crônicas. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1-8, 18 jul. 2021. Research, Society and Development.  
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17312>. Disponível em:  
<file:///C:/Users/loure/Downloads/17312-Article-222658-1-10-20210718.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2025.
- MERVIS, Joshua S.; PHILLIPS, Tania J.. Pressure ulcers: pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 81, n. 4, p. 881-890, out. 2019. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.069>. Disponível em:  
[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)30092-1/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)30092-1/abstract). Acesso em: 20 jan. 2025.
- MACLEOD, Amanda S. *et al.* Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 123, n. 10, p. 4364-4374, 24 set. 2013. American Society for Clinical Investigation.  
<http://dx.doi.org/10.1172/jci70064>. Disponível em:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3784546/>. Acesso em: 30 nov. 2024.
- MALHI, Gin s; MANN, J John. Depression. **The Lancet**, [S.L.], v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, nov. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2).  
 Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31948-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31948-2/fulltext). Acesso em: 03 jan. 2025.
- MONDRAGON, N.; ZITO, P. M. Pressure Injury. StatPearls. 2021.
- MARTINENGO, Laura *et al.* Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Annals Of Epidemiology**, [S.L.], v. 29, p. 8-15, jan. 2019. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279717310311?via%3Dihub>.  
 Acesso em: 30 nov. 2024.
- MILLER, Melissa B. *et al.* Quorum Sensing in Bacteria. **Annual Review Of Microbiology**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 165-199, out. 2001. Annual Reviews.  
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11544353/>. Acesso em: 13 jan. 2025.
- MAST, Bruce A.; SCHULTZ, Gregory S.. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. **Wound Repair And Regeneration**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 411-420, out. 1996. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-475x.1996.40404.x>.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x>. Acesso em: 06 jan. 2025.

MCKINNELL, James A. *et al.* A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Factors Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at Time of Hospital or Intensive Care Unit Admission. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S.L.], v. 34, n. 10, p. 1077-1086, out. 2013. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1086/673157>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3883507/>. Acesso em: 25 dez. 2024.

MILANESCHI, Yuri *et al.* Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: toward immunometabolic depression. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 88, n. 5, p. 369-380, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(20\)30048-2/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(20)30048-2/fulltext). Acesso em: 03 jan. 2025.

MURPHY, C. *et al.* International consensus document. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *Journal of Wound Care*, v. 29, supl. 3b, p. S1–S28, 2020.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, Beata *et al.* Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 15, p. 8088, 22 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23158088>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8088>. Acesso em: 24 dez. 2024.

MONIKA, Prakash *et al.* Challenges in Healing Wound: role of complementary and alternative medicine. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 8, p. 1-13, 20 jan. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.791899>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8811258/>. Acesso em: 04 dez. 2024.

MURPHY, C. *et al.* International consensus document. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *Journal of Wound Care*, v. 29, Suppl. 3b, p. S1–28, 2020.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. *Microbiologia Médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

MILLER, Megan W *et al.* Patient-specific factors associated with pressure injuries revealed by electronic health record analyses. **Health Informatics Journal**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 474-485, 18 mar. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1460458219832053>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6751028/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MCGOVERN, Abigail s *et al.* A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. **Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 53, n. 12, p. 1151-1166, 26 set. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867419877954>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867419877954>. Acesso em: 25 jan. 2025.

NAREWSKI, Erin *et al.* Is Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Colonization Associated with Worse Outcomes in COPD Hospitalizations? **Chronic Obstructive Pulmonary Diseases**: Journal of the COPD Foundation, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 1-7, 2015. COPD Foundation. <http://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.2.3.2014.0147>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5472221/>. Acesso em: 25 dez. 2024.

NZAKIZWANAYO, Jonathan *et al.* Fluoxetine and thioridazine inhibit efflux and attenuate crystalline biofilm formation by Proteus mirabilis. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-14, 22 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12445-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12445-w>. Acesso em: 13 jan. 2025.

NIELSEN, Morten M. *et al.* IL-1 $\beta$ -Dependent Activation of Dendritic Epidermal T Cells in Contact Hypersensitivity. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 192, n. 7, p. 2975-2983, 1 abr. 2014. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1301689>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4020443/>. Acesso em: 30 nov. 2024.

OLIVEIRA, Ana S. *et al.* Anti-Candida activity of antidepressants sertraline and fluoxetine: effect upon pre-formed biofilms. **Medical Microbiology And Immunology**, [S.L.], v. 207, n. 3-4, p. 195-200, 19 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-018-0539-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-018-0539-0>. Acesso em: 14 nov. 2024.

OLSSON, Maja *et al.* The humanistic and economic burden of chronic wounds: a systematic review. **Wound Repair And Regeneration**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 114-125, 2 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12683>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362646/>. Acesso em: 30 nov. 2024.

OLIVEIRA, Ana S. *et al.* Anti-Candida activity of antidepressants sertraline and fluoxetine: effect upon pre-formed biofilms. **Medical Microbiology And Immunology**, [S.L.], v. 207, n. 3-4, p. 195-200, 19 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-018-0539-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-018-0539-0>. Acesso em: 29 jan. 2025.

OZKAN, Sultan *et al.* Factors Affecting the Quality of Life of Hospitalized Persons with Chronic Foot and Lower Leg Wounds. **Advances In Skin & Wound Care**, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 645-650, dez. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.asw.0000797956.61055.87>. Disponível em: [https://journals.lww.com/aswcjournal/abstract/2021/12000/factors\\_affecting\\_the\\_quality\\_of\\_life\\_of.6.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/abstract/2021/12000/factors_affecting_the_quality_of_life_of.6.aspx). Acesso em: 05 jan. 2025.

PASTUSZAK, Michał *et al.* The Search for Consistency in Residual Symptoms in Major Depressive Disorder: a narrative review. **Journal Of Personalized Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 828, 4 ago. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jpm14080828>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/8/828>. Acesso em: 03 jan. 2025.

PERCIVAL, Steven L.; MAYER, Dieter; SALISBURY, Anne-Marie. Efficacy of a surfactant-based wound dressing on biofilm control. **Wound Repair And**

**Regeneration**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 767-773, set. 2017. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12581>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28857343/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

PODUNAVAC-KUZMANOVIC, Sanja; VELIMIROVIC, Sonja. Correlation between the lipophilicity and antifungal activity of some benzoxazole derivatives. **Acta**

**Periodica Technologica**, [S.L.], n. 41, p. 177-185, 2010. National Library of Serbia.

<http://dx.doi.org/10.2298/apt1041177p>. Disponível em:

<https://doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=1450-71881041177P>. Acesso em: 29 jan. 2025.

POYIL, Muhammad Musthafa; KHAN, Mohammed Sarosh; GOWRI, Meiyazhagan.

Repurposing the Anti-Depression Drug Sertraline against Catheter-Associated Urinary Tract Infections. **Advances In Human Biology**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 271-276, 5 jun.

2023. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/aihb.aihb\\_9\\_23](http://dx.doi.org/10.4103/aihb.aihb_9_23). Disponível em:

[https://journals.lww.com/adhb/fulltext/2023/13030/repurposing\\_the\\_anti\\_depression\\_drug\\_sertraline.8.aspx](https://journals.lww.com/adhb/fulltext/2023/13030/repurposing_the_anti_depression_drug_sertraline.8.aspx). Acesso em: 29 jan. 2025.

PUBCHEM. **Fluoxetine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluoxetine>. Acesso em: 4 jan. 2025.

PUBCHEM. **Sertraline**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sertraline>. Acesso em: 4 jan. 2025.

PUCA, Valentina *et al.* Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Analysis: data emerging from a three-years retrospective study. **Antibiotics**, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 1162, 24 set. 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10101162>. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8532735/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

PUSHPAKOM, Sudeep *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 41-58, 12 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.168>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/nrd.2018.168>. Acesso em: 07 jan. 2025.

QUIÑONES-VICO, María I *et al.* Antibiotic biocompatibility assay and anti-biofilm strategies for *Pseudomonas aeruginosa* infection in bioengineered artificial skin substitutes. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.L.], v. 79, n. 12, p. 3313-3322, 16 out. 2024. Oxford University Press (OUP).

<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkae365>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39412231/>. Acesso em: 02 jan. 2025.

REZA, Akif; SUTTON, J. Mark; RAHMAN, Khondaker Miraz. Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAPEE) Bacteria. **Antibiotics**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 229-248, 19 nov. 2019. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8040229>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752382/>. Acesso em: 16 jan. 2025.

RAZIYEVA, Kamila *et al.* Immunology of Acute and Chronic Wound

Healing. **Biomolecules**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 700, 8 maio 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/biom11050700>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066746/>. Acesso em: 04 dez. 2024.

RAZDAN, Karan *et al.* Pharmaceutical strategies for the treatment of bacterial biofilms in chronic wounds. **Drug Discovery Today**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 2137-2150, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2022.04.020>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622001684>. Acesso em: 05 jan. 2025.

RITTER, J. M. et al. *Rang e Dale: Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

ROBLES-TENORIO, A.; LEV-TOV, H.; OCAMPO-CANDIANI, J. Venous leg ulcer. *StatPearls*, 2021.

RONDINELLI, June *et al.* Hospital-Acquired Pressure Injury. **Nursing Research**, [S.L.], v. 67, n. 1, p. 16-25, jan. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nnr.0000000000000258>. Disponível em:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6013055/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

SAFAIN, Kazi Sarjana *et al.* Prevalence of silver resistance determinants and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in bacterial species causing wound infection: first report from bangladesh. **New Microbes And New Infections**, [S.L.], v. 52, p. 1-6, mar. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101104>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297523000239?via%3Dihub>. Acesso em: 05 jan. 2025.

SERAFIN, Marissa Bolson *et al.* Synergistic effect of sertraline and disulfiram against multidrug resistant bacteria as a new alternative to drug repositioning. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 56, p. 1-6, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902019000418089>. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/bjps/a/ckfNChjdT4jLV5gB8PLdhML/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

SCHALK, Isabelle J.; PERRAUD, Quentin. Pseudomonas aeruginosa and its multiple strategies to access iron. **Environmental Microbiology**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 811-831, 7 jan. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1462-2920.16328>. Disponível em:  
<https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.16328>. Acesso em: 27 dez. 2024.

SIKDAR, Rakesh et al. N-acyl homoserine lactone signaling modulates bacterial community associated with human dental plaque. *bioRxiv*, [s.l.], 15 mar. 2024. DOI: 10.1101/2024.03.15.585217v1. Disponível em:  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.03.15.585217v1.full.pdf+html>. Acesso em: 13 jan. 2025.

SCHULTZ, Gregory *et al.* Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. **Wound Repair And Regeneration**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 744-757, set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12590>. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12590>. Acesso em: 05 jan. 2025.

SEN, Chandan K.. Human Wounds and Its Burden: an updated compendium of estimates. **Advances In Wound Care**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 39-48, fev. 2019. Mary Ann

Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2019.0946>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6389759/>. Acesso em: 06 dez. 2024.

SILVA, L. V. de A. et al. Healthcare-associated infections by *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial resistance in a public hospital from Alagoas (Brazil). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/mTKpJhdztd6twxhkqk6qjHd/?lang=en>. Acesso em: 27 dez. 2024.

SMIT, Jesper *et al.* Diabetes and risk of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: a population-based case-control study. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 174, n. 5, p. 631-639, maio 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1530/eje-16-0023>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/174/5/631/6654953?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 25 dez. 2024.

SOUSA, Amanda Karine de *et al.* New roles of fluoxetine in pharmacology: antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 123, p. 368-371, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.040>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401018304790>. Acesso em: 13 jan. 2025.

STETLER, Cinnamon; MILLER, Gregory E.. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: a quantitative summary of four decades of research. **Psychosomatic Medicine**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 114-126, fev. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/psy.0b013e31820ad12b>. Disponível em: [https://journals.lww.com/bsam/abstract/2011/02000/depression\\_and\\_hypothalamic\\_pituitary\\_adrenal.2.aspx](https://journals.lww.com/bsam/abstract/2011/02000/depression_and_hypothalamic_pituitary_adrenal.2.aspx). Acesso em: 03 jan. 2025.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012, p. 86

TAN, M.; MORDIFFI, S. Z.; LANG, D. Effectiveness of polyhexamethylene biguanide impregnated dressing in wound healing a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*, v. 14, n. 7, p. 76-83. 2016. Disponível em: [https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2016/07000/Effectiveness\\_of\\_polyhexamethylene\\_bi\\_guanide.8.aspx](https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2016/07000/Effectiveness_of_polyhexamethylene_bi_guanide.8.aspx). Acesso em: 14 fev. 2025.

SIDRIM, José J C *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, ago. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2019-0092>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469013/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

TEKİNTAS, Yamaç *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, 1 dez. 2020. Galenos Yayinevi. <http://dx.doi.org/10.4274/tjps.galenos.2019.65481>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7786064/>. Acesso em: 13 jan. 2025.

TERVO-HEIKKINEN, Tarja Anita *et al.* Pressure injury prevalence and incidence in acute inpatient care and related risk factors: a cross sectional national study. **International Wound Journal**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 919-931, 4 out. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.13692>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.13692>. Acesso em: 20 jan. 2025.

UBBINK, Dirk T *et al.* Predicting complex acute wound healing in patients from a wound expertise centre registry: a prognostic study. **International Wound Journal**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 531-536, 6 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12149>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007311/>. Acesso em: 04 dez. 2024.

VAN NETTEN, Jaap J. *et al.* Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). **Diabetes/Metabolism Research And Reviews**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 1-6, 15 maio 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3654>. Disponível em: <https://iwgdfguidelines.org/definitions-criteria-2023/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

WÄCHTER, Jana *et al.* Unravelling host-pathogen interactions by biofilm infected human wound models. **Biofilm**, [S.L.], v. 6, p. 100164, dez. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biofilm.2023.100164>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590207523000618?via%3Dihub>. Acesso em: 06 jan. 2025.

WILKINSON, B. J. The biology of staphylococci. **The staphylococci in human disease**. Churchill Livingstone, New York, NY, p. 1-38, 1997.

WILLIAMS, R. E. O.. HEALTHY CARRIAGE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS: its prevalence and importance. **Bacteriological Reviews**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 56-71, mar. 1963. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/br.27.1.56-71.1963>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC441169/>. Acesso em: 25 dez. 2024.

WANG, Jinfeng *et al.* AHLs-mediated quorum sensing threshold and its response towards initial adhesion of wastewater biofilms. **Water Research**, [S.L.], v. 194, p. 1-10, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2021.116925>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135421001238>. Acesso em: 13 jan. 2025.

WOLCOTT, R.D. *et al.* Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. **Journal Of Wound Care**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 320-328, ago. 2010. Mark Allen Group.

<http://dx.doi.org/10.12968/jowc.2010.19.8.77709>. Disponível em: [https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2010.19.8.77709?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&checkFormatAccess=true](https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2010.19.8.77709?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&checkFormatAccess=true). Acesso em: 06 jan. 2025.

WOUNDS UK. *Biofilm-based wound care: how to cleanse, debride and manage chronic wounds*. 2025. Disponível em: <https://wounds-uk.com/journal-articles/bio-film-based-wound-care-how-to-cleanse-debride-and-manage-chronic-wounds/>. Acesso em: 14 fev. 2025.

WU, Weiyan; HUANG, Jiahui; XU, Zeling. Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: regulation and therapeutic implications. **Microbial Biotechnology**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 1-19, maio 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1751-7915.14487>. Disponível em: [https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.14487#:~:text=.%2C%202020\).-%2C%20PUMPS%20IN%20P.,the%20level%20of%20antibiotic%20resistance..](https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.14487#:~:text=.%2C%202020).-%2C%20PUMPS%20IN%20P.,the%20level%20of%20antibiotic%20resistance..) Acesso em: 02 jan. 2025.

WORSLEY, A. et al. Polyhexamethylene Biguanide:Polyurethane Blend Nanofibrous Membranes for Wound Infection Control. *Polymers*, Basel, v. 11, n. 5, p. 915, may, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6572704/>. Acesso em: 14 fev. 2025.

YANG, Qingping *et al.* Development of a novel ex vivo porcine skin explant model for the assessment of mature bacterial biofilms. **Wound Repair And Regeneration**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 704-714, 8 ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12074>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12074>. Acesso em: 28 jan. 2025.

ZHANG, Yuqi *et al.* Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 43, n. 5, p. 964-974, 4 mar. 2020. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-1614>. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/5/964/35731/Global-Disability-Burdens-of-Diabetes-Related>. Acesso em: 20 jan. 2025.

YOON, Daniel J. *et al.* Topical Fluoxetine as a Potential Nonantibiotic Adjunctive Therapy for Infected Wounds. **Journal Of Investigative Dermatology**, [S.L.], v. 141, n. 6, p. 1608-1612, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.016>.