

ELOS ENTRE O USO DE ANTIDEPRESSIVOS E O DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA^I

Christiany Doralicy de Lucena Sarmento^{II}

Maxuel Limeira Pinheiro^{III}

Rebeca Alencar Costa^{IV}

Edlainny Araujo Ribeiro^V

RESUMO

Objetivo: Descrever as evidências científicas acerca da relação entre o uso de antidepressivos e a ocorrência de resistência bacteriana aos antimicrobianos, bem como os prejuízos associados.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa, realizada com buscas nas plataformas *Web of science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o fluxograma do PRISMA. Foram incluídos artigos publicados no período de 2014-2023. Foram excluídos os artigos que não respondessem à pergunta de investigação e que estivessem em duplicata.

Resultados: Os antidepressivos notadamente relacionados foram os inibidores da recaptação de serotonina. Notou-se que, quando as bactérias são expostas à fluoxetina, ocorre um aumento da resistência aos antibióticos tetraciclina e betalactâmicos. Além disso, a bactéria mais associada à problemática foi a *Escherichia coli*, representando 75% dos casos relatados. Já o mecanismo mais frequente foi a superprodução de espécies reativas de oxigênio, que resultam em mutações nos genes reguladores de transcrição, com superexpressão de bombas de efluxo.

Conclusão: Essas descobertas indicam a importância de levar em consideração o potencial efeito das prescrições de antidepressivos na propagação da resistência aos antibióticos, principalmente em cepas prioritárias. Dessa forma, é essencial exercer cautela no processo de prescrição de antidepressivos. Além disso, é imprescindível a realização de campanhas para conscientização voltadas à redução da prescrição indiscriminada de antidepressivos, a fim de mitigar os prejuízos à saúde, sociais e econômicos.

Palavras-chave: Agentes antidepressivos, Resistência Microbiana a antibióticos, Vigilância em Saúde Pública.

Data de Aprovação: 04 de dezembro de 2023

I Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2023.

II Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: chrisdora_@outlook.com

III Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: maxuel466@gmail.com

IV Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: rebecca-alencar@hotmail.com

V Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: Edlainny.ribeiro@fesar.edu.br

LINKS BETWEEN THE USE OF ANTIDEPRESSANTS AND THE DEVELOPMENT OF BACTERIAL RESISTANCE

ABSTRACT

Objective: To describe the scientific evidence about the relationship between the use of antidepressants and the occurrence of bacterial resistance to antimicrobials, as well as the associated harm. **Methods:** This is an integrative review, carried out with searches on the Web of science and Virtual Health Library (VHL) platforms, using the PRISMA flowchart. Articles published in the period 2014-2023 were included. Articles that did not answer the research question and that were in duplicate were excluded. **Results:** The most notably related antidepressants were serotonin reuptake inhibitors. It has been noted that when bacteria are exposed to fluoxetine, there is an increase in resistance to tetracycline and beta-lactam antibiotics. Furthermore, the bacteria most associated with the problem was *Escherichia coli*, representing 75% of reported cases. The most frequent mechanism was the overproduction of reactive oxygen species, which results in mutations in transcription regulatory genes, with overexpression of efflux pumps. **Conclusion:** These findings indicate the importance of considering the potential effect of antidepressant prescriptions on the spread of antibiotic resistance, particularly in priority strains. Therefore, it is essential to exercise caution in the process of prescribing antidepressants. Furthermore, it is essential to carry out awareness campaigns aimed at reducing the indiscriminate prescription of antidepressants, in order to mitigate health, social and economic losses.

Keywords: Antidepressive agents, Drug Resistance, Microbial, Public Health Surveillance.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana antimicrobiana é uma problemática global e urgente no que concerne à saúde de todo o planeta, a qual cada vez mais é ampliada em razão do uso inadequados desses medicamentos. Nesse contexto, estudos mostram que a resistência bacteriana também pode ter relação com o uso excessivo no que se refere a dosagem e a quantidade de antidepressivos. Tendo em vista que a depressão é um dos distúrbios mais prevalentes em todo o mundo que afeta cerca de 16% da população mundial, a qual precisa ser tratada com antidepressivos, este fato adiciona preocupações associadas ao seu controle e mitigação^{1,2}.

Além disso, durante a pandemia de COVID-19 a prescrição indiscriminada de antimicrobianos demonstrou altas taxas de resistência bacteriana. Cerca de 72% dos pacientes receberam antibióticos, entretanto, apenas 3,5% necessitavam destas medicações. Dessa forma, muitos prejuízos associados às falhas em prescrições podem ser descritos, como demonstrado em uma análise realizada no Brasil, que revelou aumento de 4 vezes na mortalidade dos pacientes que receberam doses inadequadas de antimicrobianos^{2-4,6}.

Ressalta-se que os antidepressivos são utilizados em grandes proporções, com uma cota no mercado farmacêutico de 4,8% e a dos antibióticos 5%, porcentagens de comercialização bem próxima⁶. Além disso, sabe-se que o uso de ansiolíticos pode afetar a resposta do sistema imunológico, tornando o paciente mais predisponente às infecções bacterianas, revelando provável impacto na maximização da resistência bacteriana provocada por tais medicamentos. Esses dados chamam atenção para a imensa problemática de resistência bacteriana relacionada às drogas antidepressivas, o que é pouco debatido na atual conjuntura¹.

Diante do exposto, este estudo é de grande valia, considerando que a resistência bacteriana induzida pelo uso inadequado de antidepressivos é um problema atual e que pode ampliar os prejuízos associados à falha terapêutica inerente aos antimicrobianos. Dessa forma, essa investigação contribui com evidências científicas acerca da resistência bacteriana aos antibióticos relacionada ao uso de drogas antidepressivas, podendo embasar elaboração de políticas de saúde que previnam e mitiguem as problemáticas associadas bem como, os prejuízos associados à saúde dos pacientes acometidos.

Nesse sentido, o objetivo dessa pesquisa foi descrever as evidências científicas acerca da relação entre o uso de antidepressivos e a ocorrência de resistência bacteriana aos antimicrobianos, bem como os prejuízos associados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa da literatura, que visa a construção e compreensão dessa temática a partir de fontes primárias de pesquisa. Para elaboração da revisão, foram seguidas as etapas: síntese da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (figura 1). Considerando esta finalidade a pergunta norteadora da pesquisa consistiu em: **“Quais são os principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos e os prejuízos clínicos associados ao uso de antidepressivos?”**

A busca realizada em duas plataformas que foram: *Web of Science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores e palavras-chave utilizados foram gerados através das pesquisas nos Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer das buscas os descritores foram cruzados entre si com o uso do booleano “AND”, conforme o quadro 1.

Quadro 1 Descritores e cruzamentos utilizados como estratégia de busca.

BVS / WEB OF SCIENCE	<i>Antidepressive agents AND Drug Resistance, multiple, Bacterial</i>
	<i>Antidepressants AND Drug Resistance, Microbial</i>
	<i>Antidepressants AND drug resistance AND bacterial</i>

Foram incluídos artigos em acesso aberto, em inglês com data de publicação entre 2014-2023, que dissertavam sobre a relação dos antidepressivos com o aumento da resistência bacteriana. Subsequentemente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para selecionar os artigos que estavam de acordo com a temática, após a seleção, os artigos foram lidos na íntegra para análise de quais respondiam à pergunta norteadora (figura 1).

Durante este processo de triagem e na presença de dúvidas referentes à inclusão ou exclusão de algum artigo, este foi lido por inteiro para minimizar perdas de publicações pertinentes para a pesquisa, buscando eleger os estudos que respondam à pergunta norteadora assertivamente (Figura 1). Foram excluídos os artigos que não contemplavam os critérios elegidos, que não responderam à pergunta de investigação e que estavam em duplicata, bem como, os artigos de opiniões, reflexão teórica, teses, dissertações e capítulo de livro. Além disso, também foram excluídas pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Para análise dos artigos incluídos, os conteúdos extraídos dos estudos foram subdivididos em categorias temáticas. A seleção dos dados relevantes dos artigos selecionados anteriormente foi executada de forma sistemática utilizando *checklist* elaborado pelos pesquisadores, resumido na figura 1 e tabela 2. Esse instrumento facilitou a sintetização e a comparação entre os dados encontrados, além de possibilitar a interpretação mais objetiva dos mesmos.

O quadro 2 apresenta ano, autoria, tipo de estudo, nível de evidência, periódico que foi publicado, bem como, o tema central. A coleta foi realizada em agosto de 2023 e a análise dos artigos selecionados foi realizada independentemente por três avaliadores, de forma cega, ou seja, os autores, realizaram todo o *checklist* de forma independente e só apresentaram os resultados após seleção dos artigos incluídos, que posteriormente foram comparados e discutidos, entre os 3 autores responsáveis. Os dados extraídos foram colocados em planilha própria.

Posteriormente, os artigos incluídos foram classificados quanto aos níveis de evidência (NE), obedecendo uma hierarquia de evidências (1 a 6) conforme o delineamento das pesquisas: nível 1 - dados provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados relevantes; nível 2 – experimentais/derivados de ensaio clínico randomizado controlado; nível 3 - ensaios clínicos sem randomização; nível 4 - estudos de

coorte e de caso-controle; nível 5 - evidências revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6 - estudo descritivo ou qualitativo⁷.

Além disso, considerando os aspectos éticos, nesta revisão integrativa todos os estudos utilizados foram referenciados. Por não envolver seres humanos, não foi necessária a aprovação do projeto de pesquisa em Comitê de Ética em Pesquisa.

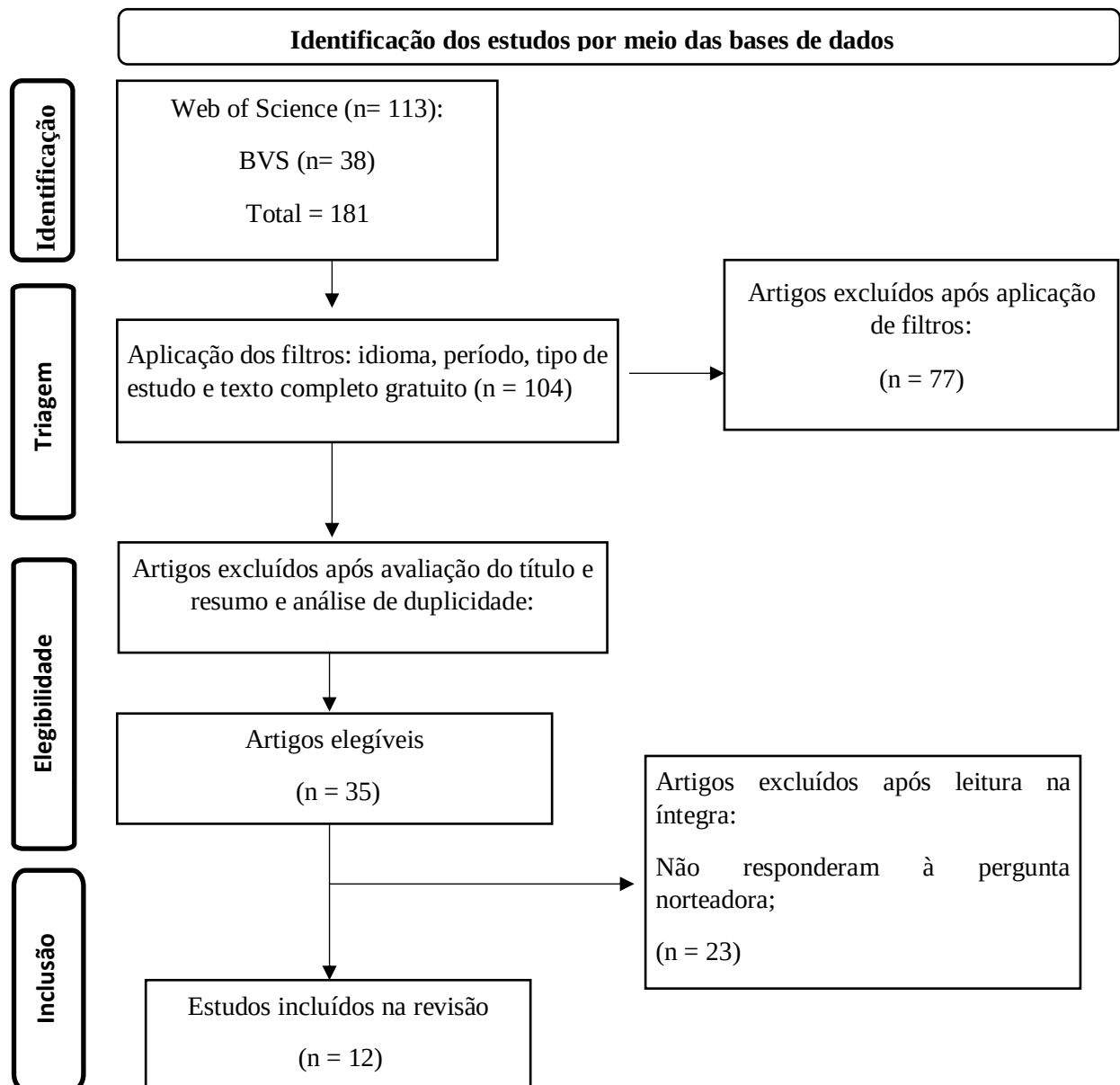


Figura 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa

RESULTADOS

Para compor a amostra deste estudo foram incluídos 12 artigos (quadro 2), destes, conforme a análise por NE, a maioria apresentou desenho metodológico de Estudo experimental- NE 2- 83,4% (10/12). Por fim, com menor frequência estudos do tipo revisão da literatura- NE 6- 8,3% (1/12) e estudo transversal- NE 4- 8,3% (1/12). Segundo a análise temporal, 2022 foi o ano com maior número de artigos sobre esta temática 58,33% (7/12), todos os artigos incluídos estavam redigidos em inglês (quadro 2).

Quadro 2. Caracterização dos títulos incluídos na revisão e respostas para a problemática.

Título	Ano	NE	Objetivos/Tipo de estudo	Bactéria e mecanismo de resistência* / Antidepressivo e prejuízos**
Antidepressants promote the spread of antibiotic resistance via horizontally conjugative gene transfer ²	2022	2	Investigar sistematicamente se os antidepressivos são capazes de promover a transferência conjugativa entre gêneros de ARGs abrigados por plasmídeos de origem ambiental e clínica. Estudo Experimental	<i>E. coli</i> abrigando o plasmídeo RP4 e <i>E. coli</i> carregando pMS6198A. Transferência horizontal de plasmídeos associadas a resistência aos antibióticos. Sertralina regulou positivamente a expressão de todos os genes relevantes para a conjugação. Duloxetina e a fluoxetina também aumentaram a transcrição da maioria dos genes de conjugação de plasmídeos. O efeito da bupropiona e do escitalopram na promoção da transcrição de genes transportados pelo plasmídeo RP4 foi menor do que o de outros antidepressivos. Aumento da multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics ⁶	2023	2	Avaliar a persistência bacteriana após a exposição a cinco antidepressivos comumente prescritos em concentrações clinicamente relevantes, incluindo sertralina, escitalopram, bupropiona, duloxetina e agomelatina. Estudo Experimental	<i>E. coli</i> . Antidepressivos promovem conjugação mediada por plasmídeo e persistência. Superexpressão de bomba de efluxo. Foram detectados após exposição de <i>E. coli</i> a duloxetina em alto nível de concentração (50 mg/L/após 1 dia de exposição) elevações de até 5×10^3 - e 896 vezes na proporção do número de células resistentes, em relação ao número total de células, considerando o cloranfenicol e tetraciclina. Aumento da multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
The effects of antidepressants fluoxetine, sertraline, and amitriptyline on the development of antibiotic resistance	2022	2	Investigar os efeitos dos antidepressivos fluoxetina, sertralina e amitriptilina no desenvolvimento de resistência a antibióticos	<i>A. baumannii</i> . Após exposição à fluoxetina e sertralina, foram observadas diminuições nos genes de efluxo e porinas da membrana externa em isolados que desenvolveram resistência à colistina, e aumentos foram observados em

in <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁸			em isolados clínicos de <i>Acinetobacter baumannii</i> . Estudo Experimental	isolados que desenvolveram resistência à ciprofloxacina. Observou-se desenvolvimento de resistência ao imipenem após exposição à sertralina e amitriptilina, e uma diminuição comum na ompAa expressão gênica foi determinada nesses isolados. Aumento da multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
TCA and SSRI Antidepressants Exert Selection Pressure for Efflux-Dependent Antibiotic Resistance Mechanisms in <i>Escherichia coli</i> ⁹ .	2022	2	Determinar se os inibidores seletivos da receptação de serotonina e os antidepressivos tricíclicos exercem pressão de seleção para os genes de resistência aos antibióticos e até que ponto pode haver sobreposição com mecanismos de resistência aos antibióticos. Estudo Experimental	<i>Escherichia coli</i> A fluoxetina e a amitriptilina exercem pressão de seleção para mutações que aumentam a atividade da bomba de efluxo AcrAB-TolC. Limitação terapêutica
Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation ¹⁰	2022	2	Analisar os mecanismos que governam a transferência horizontal de genes associado aos antidepressivos, em termos de se e como eles podem facilitar a propagação da resistência aos antibióticos por meio da transformação. Estudo Experimental	<i>Acinetobacter baylyi</i> ADP1 A duloxetina, sertralina, fluoxetina e bupropiona dentro da faixa de concentração clínica (0,01 a 10 mg / L) promovem aumento na taxa de transferência horizontal de genes de resistência aos antibióticos transmitidos por plasmídeo em <i>A. baylyi</i> ADP1. Por um máximo de 2,3 vezes, o que está principalmente associado à superprodução de espécies reativas de oxigênio. O Aumento da permeabilidade da membrana, as alterações transcricionais e translacionais dos genes de competência e recombinação também mostraram correlações com alterações na taxa de transformação. Limitação terapêutica Aumento da multirresistência
Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in <i>Escherichia coli</i> via ROS-mediated mutagenesis ¹¹	2018	2	Investigar se o antidepressivo fluoxetina induz múltiplas resistências a antibióticos e revelar mecanismos subjacentes. Estudo Experimental	<i>E. coli</i> resistente ao cloranfenicol, amoxicilina e tetraciclina. Múltiplas mutações cromossômicas induzidas por fluoxetina. A bomba <i>AcrAB-TolC</i> juntamente com o transportador <i>YadG/YadH</i> , um canal <i>Tsx</i> e a bomba <i>MdtEF-TolC</i> foram acionadas para exportar os antibióticos para o exterior da célula. A análise do DNA do genoma completo dos mutantes revelou ainda que mutagênese mediada por ROS (por exemplo,

				deleção, inserção e substituição) de reguladores transcricionais de ligação ao DNA, regula positivamente a expressão das bombas de efluxo, pode aumentar ainda mais o efluxo de antibióticos. A exposição de <i>E. coli</i> à fluoxetina a 5-100 mg/L após repetidas subculturas em LB durante 30 dias promoveu a sua frequência de mutação resultando em aumento da resistência contra os antibióticos cloranfenicol, amoxicilina e tetraciclina. Multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
Combined exposure to non-antibiotic pharmaceuticals and antibiotics in the gut synergistically promote the development of multi-drug-resistance in <i>Escherichia coli</i> ¹ .	2022	2	Demonstrar a indução sinérgica da resistência a múltiplos antibióticos por produtos farmacêuticos não antibióticos e antibióticos, especificamente em níveis residuais. Estudo Experimental	<i>E. coli</i> exposta ao cloranfenicol. Aumento das atividades do sistema de transporte AcrAB-TolC e do transportador MlaFEDB ABC através da mutagênese induzida por ROS contribui para o aumento da resistência aos antibióticos. A exposição combinada a 25 mg/L de duloxetine e 4 mg/L de cloranfenicol por um dia aumentou a frequência de mutação do cloranfenicol em pelo menos 9,1 vezes. Multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
Psychoactive Drugs Induce the SOS Response and Shiga Toxin Production in <i>Escherichia coli</i> ¹² .	2021	2	Medir a indução de uma resposta SOS usando uma cepa repórter recA-lacZ <i>E. coli</i>. Estudo Experimental	Aumento da produção de toxina Shiga pela <i>E. coli</i>. Tanto para os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) como para o medicamento antipsicótico trifluoperazina, a magnitude da indução de Stx2 foi muito maior do que a da indução do gene RecA no ensaio de Miller usando JLM281. Os medicamentos indutores de SOS também desencadeiam hipermutação em <i>E. coli</i> e outras bactérias entéricas, e este fenótipo mutante promove o surgimento de nova resistência a antibióticos. Alterações do microbioma intestinal e ambiental.
Non-antibiotic compounds associated with humans and the environment can promote horizontal transfer of antimicrobial resistance genes ¹³ .	2023	6	Discutir a evidência do papel dos compostos não-antibióticos na promoção da transmissão de plasmídeos e os seus mecanismos de ação relatados. Revisão da literatura	A exposição a 0,01 µg/mL de sertralina aumentou a taxa de transformação do plasmídeo pWH1266 não conjugativo em <i>Acinetobacter baylyi</i> ADP1. A sertralina foi a mais eficaz no aumento da transferência conjugativa do plasmídeo IncP RP4 e do plasmídeo IncC pMS6198A. A exposição a 1 e 10 µg/mL de sertralina aumentou a transmissão de pMS6198A em quatro vezes e a transmissão de RP4 em mais de seis vezes, respectivamente. Além disso, a

					duloxetina, fluoxetina, bupropiona e escitalopram também apresentaram mecanismo de resistência antimicrobiana.
The Atypical Antipsychotic Quetiapine Promotes Multiple Antibiotic Resistance in <i>Escherichia coli</i> ¹⁴	2022	2	Investigar se a exposição à quetiapina AAP resulta no surgimento de resistência a antibióticos na bactéria modelo <i>Escherichia coli</i> .	Estudo Experimental	<i>E. coli</i> (ATCC 25922) No total, 5 dos 6 isolados expostos à quetiapina adquiriram uma mutação no gene <i>marR</i> , que está envolvido no desenvolvimento de resistência antimicrobiana. limitação terapêutica.
Antidepressant exposure as a source of disinfectant resistance in waterborne bacteria ¹⁵	2023	2	Investigar se os antidepressivos induzem resistência aos desinfetantes nas bactérias. <i>E. coli</i> .	Estudo Experimental	Resistência da <i>E. coli</i> contra cloranfenicol Mutações nos genes reguladores da bomba de efluxo AcrAB-TolC, por exemplo, <i>marR</i> e <i>acrR</i> . Duloxetina, fluoxetina, amitriptilina e sertralina aumentaram significativamente a frequência de mutação de <i>E. coli</i> contra cloranfenicol, que regulou positivamente 2.948 vezes, 1.186 vezes, 2.370 vezes e 15 vezes, respectivamente. Ocorrendo por meio de múltiplas mutações genéticas no cromossomo. Liberação de bactérias resistentes aos antibióticos nas fezes, contaminação ambiental, alteração do microbioma intestinal e limitação terapêutica.
Assessment of Gut Bacteria Profile and Antibiotic Resistance Pattern Among Psychotropic Drug Users: Comparative Cross-Sectional Study ¹⁶	2022	4	Comparar o perfil bacteriano e os padrões de resistência de bactérias intestinais isoladas de participantes em uso de medicações psicotrópicas e controles aparentemente saudáveis.	Estudo transversal	<i>E. coli</i> foram resistentes à ampicilina, tetraciclina e sulfametoxazol-trimetoprima, respectivamente. A probabilidade de isolar <i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de ESBL foi maior em pacientes em uso de medicações psicotrópicas. O estudo relata os resultados de uma forma abrangente (medicações psicotrópicas), no entanto, se refere a antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor. Limitação terapêutica.

Fonte: Autoria própria, 2023.

Considerando o tipo de medicação antidepressiva relacionada à resistência microbiana, os mais citados foram a fluoxetina em 75% (9/12) dos artigos incluídos^{2,8-13,15,16} seguida pela duloxetina com 58,3% (7/12)^{1, 2, 6, 10, 12, 13, 15}, sertralina com 50% (6/12)^{2,6,8,10,13,15}, bupropiona com 41,7% (5/12)^{2,6,10,13,15}, e a amitriptilina com 25% (3/12)^{8,9,15}. A proporção entre os resultados com antidepressivos foi de 83,33% (11/12) e de antipsicóticos foi de 25% (3/12).

Diante disso, os mecanismos de resistência mais relatados entre os artigos estão os níveis de expressão dos genes da bomba de efluxo multidrogas *acrB* e *acrD* que aumentaram,

enquanto os níveis de expressão dos genes da porina da membrana externa *ompF* e *ompW* diminuíram (58,3%; 7/12)^{6,8,9,11,14-16}. O aumento na frequência de mutação no gene *marR*, com consequente aumento dos níveis de *marA*, *mRNAsacrA* e *tolC* e níveis reduzidos de *mRNA ompF* nos isolados portadores de mutações *marR* (50%; 6/12)^{1,8-10,13,14}. Outro mecanismo de resistência relatado foi a transferência horizontal de plasmídeos citado em 8,3% (1/12)². Além disso, foi relatada a indução da expressão de *RecA* (8,3%; 1/12)¹².

Dessa forma, a bactéria mais relatada associada à ocorrência de resistência antimicrobiana e o uso de antidepressivos foi a *E. coli* citada em 75% (9/12) dos artigos analisados^{1,2,6,9,11,12,14-16}, seguida por *A. baylyi* ADP1 com 16,7% (2/12)^{10,13} e *A. baumannii* 8,3% (1/12)⁸.

Os principais antibióticos nos quais verificaram-se aumentos nos índices de resistência foram o cloranfenicol com 50% (6/12)^{1,2,6,9,11,15}, tetraciclina citada em 50% (6/12)^{2,6,11,13,14,16}, e ciprofloxacino com 33,3% (4/12)^{8,9,12,16}.

Os principais prejuízos descritos foram limitação terapêutica, aumento da multirresistência, alteração do microbioma intestinal e ambiental. Nesse sentido, as perspectivas clínicas futuras citadas foram a realização de mais ensaios clínicos randomizados a fim de identificar o real impacto que o aumento da utilização de antidepressivos e o seu uso prolongado podem gerar no processo de resistência antimicrobiana.

4 DISCUSSÃO

As descobertas presentes nos artigos analisados sugerem que as prescrições de antidepressivos devem considerar o seu efeito na propagação da resistência bacteriana aos antimicrobianos e as consequências do esgotamento terapêutico atual, necessitando de cautela no processo de prescrição de antidepressivos². Nesse sentido, é crucial lembrar que o período da pandemia foi responsável pelo aumento das taxas de ansiedade e depressão, bem como o uso de antidepressivos de forma indiscriminada⁵.

Portanto, estudos sobre a relação entre o uso de antidepressivos e o advento de resistência bacteriana são cruciais para o aumento da consciência acerca da semelhança entre a ação dos antibióticos e antidepressivos sobre a resistência bacteriana^{2,5}. Destaca-se na atual pesquisa que as principais bactérias associadas à problemática em estudo foram consideradas pela Organização Mundial da Saúde como cepas prioritárias para vigilância, devido à sua ameaça iminente à saúde humana. Esses patógenos descritos como o grupo ESKAPE,

apresentam resistência intrínseca relevante e capacidade expansiva para adquirir resistência a múltiplos medicamentos^{17,18}.

Nesse contexto, é relevante compreender de forma específica os mecanismos de resistência associados. Assim, a família do gene *marR* é um grupo de genes regulatórios cuja atividade é modulada em resposta a sinais ambientais na forma de compostos fenólicos. A expressão dos genes que codificam a bomba de efluxo *AcrAB-TolC* é em parte regulada pelo *marR*, o qual atua como um repressor transcricional, portanto, mutações de perda de função no *marR* resultam na regulação positiva do *marA*. A inativação do *marR* resulta no aumento da expressão do *marA*, que atua em vários genes-alvo na célula, levando à redução da concentração de antibióticos no meio intracelular, contribuindo para o mecanismo de resistência bacteriano^{9, 19}.

Dessa forma, as bactérias quando expostas à fluoxetina aumentam a resistência à tetraciclina e betalactâmicos por meio da superprodução de espécies reativas de oxigênio, o que causa mutações nos genes reguladores da transcrição. Resultando em superexpressão do sistema de efluxo de múltiplas drogas e diminuição da permeabilidade da membrana, através das reduções dos canais de porinas^{11,14}. Além disso, a resistência aos antibióticos betalactâmicos pode ocorrer por meio da indução dos antidepressivos para a produção de Beta-lactamases de Espectro Estendido (ESBL) e AmpC, ocorrendo mutação de genes que codificam as enzimas beta-lactamases e modificações do alvo antimicrobiano¹⁶.

Deste modo, é evidente que o uso indiscriminado e/ou prolongado de antidepressivos pode ajudar selecionar cepas capazes de expressar os principais mecanismos de resistência^{11,14,16}. E os principais antidepressivos associados foram os inibidores da recaptação de serotonina, dentre eles, destaca-se a fluoxetina a qual os níveis de exposição de 5 mg/L a 100 mg/L por 30 dias aumentaram significativamente a frequência de mutações⁸.

Fato este evidenciado no estudo realizado por Jin *et al.* (2018)¹¹, no qual a *E. coli* foi exposta a 100 mg/L de fluoxetina por 10 h, e apresentou níveis de expressão dos genes de efluxo multidrogas *acrB* e *acrD* aumentados em 2,5–2,8 vezes, enquanto os genes de membrana externa da porina *ompF* e *ompW* foram reduzidos em 2,8 e 9,2 vezes, respectivamente.

Em relação aos aspectos clínicos, o microbioma intestinal ou urinário de pacientes que tomam antidepressivos, é constantemente exposto a concentrações distintas desses medicamentos. Assim, vários antidepressivos podem alterar o risco de desenvolver infecção por *Clostridium difficile*, além de estarem, por vezes, associados à disbiose intestinal e resistência do microbioma urinário¹⁰. Além disso, a disseminação de bactérias resistentes para

os sistemas de água devido alteração do microbioma intestinal, representa sérios riscos para a saúde pública¹³.

Neste contexto, além dos prejuízos clínicos, é preciso considerar a disseminação dessas bactérias e alteração do microbioma ambiental, pois a exposição aos antidepressivos pode criar bactérias resistentes aos desinfetantes, que depois podem ser liberadas para o meio ambiente ¹³. Cabe ressaltar que cerca de 88% das mortes por diarreias no mundo são causadas pelo saneamento inadequado. A cadeia de disseminação mais comum é por meio de esgotos e solos, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais o consumo de água da maior parte da população ocorre sem tratamento prévio. Com isso, as bactérias resistentes aos desinfetantes levam a uma mudança no metabolismo, adaptabilidade e resistência do microbioma durante a desinfecção, resultando em riscos ecológicos^{15,20}.

Assim, para que se possa intervir neste processo de resistência antimicrobiana, as resoluções devem ser holísticas e baseadas na divulgação dos dados científicos, com o objetivo de aumentar a consciência sobre a capacidade dos antidepressivos em gerar resistência antimicrobiana, sugerindo que a prescrição de antidepressivos deve ser cautelosa, bem como incentivar os esforços de vigilância. Cabe salientar, que ainda há entraves para mitigação desta problemática, como o aumento da quantidade de pacientes dependentes do uso de antidepressivos no cenário atual.

O presente estudo encontrou algumas dificuldades, como a escassez de literaturas científicas que abordassem sobre as implicações clínicas do uso excessivo de antidepressivos gerando resistência bacteriana. Desta forma, faz-se necessária a realização de novos estudos a fim de estimar o impacto do uso de antidepressivos a longo prazo no processo de resistência bacteriana e para compreender o processo de desenvolvimento deste agravo.

CONCLUSÕES

Em virtude dos dados apresentados, foi possível observar que dentre os principais prejuízos clínicos associados ao uso de antidepressivos destacam-se a disbiose intestinal e a resistência antimicrobiana, colocando em risco a eficácia da prevenção e do tratamento de um número cada vez maior de microrganismos. Ressalta-se que a problemática em estudo foi associada à superexpressão de sistemas de bomba de efluxo multidrogas em cepas bacterianas prioritárias para vigilância. As descobertas apresentadas nos artigos indicam a importância de levar em consideração o potencial efeito das prescrições de antidepressivos na propagação da resistência aos antibióticos.

Dessa forma, é essencial exercer cautela no processo de prescrição de antidepressivos, e é imprescindível a realização de campanhas para conscientização em saúde voltadas à redução da prescrição indiscriminada de antidepressivos, a fim de mitigar os prejuízos à saúde, sociais e econômicos associados. Portanto, faz-se necessário o seguimento desta investigação com novos estudos, adquirindo conhecimento sobre os diversos mecanismos de resistência bacteriana gerados pelos antidepressivos, a fim de prevenir agravos e promover saúde e segurança para os pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não possuem conflitos de interesse a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Financiamento próprio.

REFERÊNCIAS

1. Shi D, Hao H, Wei Z, Yang D, Yin J, Li H, et al. Combined exposure to non-antibiotic pharmaceuticals and antibiotics in the gut synergistically promote the development of multi-drug-resistance in *Escherichia coli*. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2018901. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018901>
2. Ding P, Lu J, Wang Y, Schembri MA, Guo J. Antidepressants promote the spread of antibiotic resistance via horizontally conjugative gene transfer. *Environ Microbiol*. 2022; 24(11):5261-5276. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.16165>
3. Ribeiro EA, Machado GS, Tavares JVA, Rocha MJ da, Rabelo PWL. Impacto da pandemia de COVID-19 na ocorrência de resistência bacteriana frente aos antimicrobianos - revisão integrativa: Impact of the COVID-19 pandemic on the occurrence of bacterial resistance to antimicrobials - integrative review. *Braz J Dev* 2022;8:54080–99. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-332>.
4. Demenech LM, Schmidt B, Crepaldi MA, Neiva-Silva L. Anxiety in the COVID-19 pandemic context: merging demands and reflections for the practice. *Estudos de Psicologia*, 2021;26(1), 94-104. <https://dx.doi.org/10.22491/1678-4669.20210010>
5. Meira KL, Araújo FJ, Rodrigues RC. Impacto da pandemia pelo novo coronavírus no perfil de consumo de ansiolíticos e antidepressivos na atenção básica do Distrito Federal, Brasil. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 2021;33(4), 363-369. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v33.e4.a2021.pp363-369>

6. Wang Y, Yu Z, Ding P, Lu J, Mao L, Ngiam L, et al. Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;31;120(5):e2208344120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2208344120>
7. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. 2ª edição. Philadelphia: Editora Lippincott Williams & Wilkins; 2 junho 2010.
8. Gurpinar SS, Kart D, Eryilmaz M. The effects of antidepressants fluoxetine, sertraline, and amitriptyline on the development of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Arch Microbiol*. 2022 Mar 30;204(4):230. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02853-6>
9. Ou J, Elizalde P, Guo H-B, Qin H, Tobe BT, Choy JS. TCA and SSRI antidepressants exert selection pressure for efflux-dependent antibiotic resistance mechanisms in *Escherichia coli*. *MBio* 2022;13(6):e0219122. <https://doi.org/10.1128/mbio.02191-22>.
10. Lu J, Ding P, Wang Y, Guo J. Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation. *ISME Commun*. 2022;2. <https://doi.org/10.1038/s43705-022-00147-y>
11. Jin M, Lu J, Chen Z, Nguyen SH, Mao L, Li J, et al. Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in *Escherichia coli* via ROS-mediated mutagenesis. *Environ Int*. 2018;120:421–30. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.046>
12. Crane JK, Salehi M, Alvarado CL. Psychoactive Drugs Induce the SOS Response and Shiga Toxin Production in *Escherichia coli*. *Toxins (Basel)*. 2021;;13(7):437. <https://doi.org/10.3390/toxins13070437>
13. Alav I, Buckner MMC. Non-antibiotic compounds associated with humans and the environment can promote horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Crit Rev Microbiol*. 2023;1-18. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2233603>
14. Kyono Y, Ellezian L, Hu Y, Eliadis K, Moy J, Hirsch EB, et al. The Atypical Antipsychotic Quetiapine Promotes Multiple Antibiotic Resistance in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 2022;204(5):e0010222. <https://doi.org/10.1128/jb.00102-22>
15. Li H, Li X, Chen T, Yang Z, Shi D, Yin J, Yang D, Zhou S, Li J, Jin M. Antidepressant exposure as a source of disinfectant resistance in waterborne bacteria. *J Hazard Mater*. 2023;452:131371. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131371>
16. Gashaw M, Marame ZH, Abera M, Ali S. Assessment of Gut Bacteria Profile and Antibiotic Resistance Pattern Among Psychotropic Drug Users: Comparative Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1875-81. <https://doi.org/10.2147/IDR.S305992>
17. Arbune M, Gurau G, Niculet E, Iancu AV, Lupasteanu G, Fotea S. et al.. Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious Diseases Hospital from South-East of Romania. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2369-78. <https://doi.org/10.2147/IDR.S312231>
18. Ayobami O, Brinkwirth S, Eckmanns T, Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):443-51. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2030196>
19. Silva KCF. Resistência aos carbapenêmicos em cepas de *pseudomonas aeruginosa* ST2236 e ST2237 não produtoras de carbapenemases [Tese]. Niterói: Faculdade de Farmácia

da Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde; 2021. Disponível em: <http://app.uff.br/riuff/handle/1/27614>

20. Ribeiro EA, de Oliveira RA, Melo JD da G, Da Silva GTP, Carneiro JLS, Da Silva IKL. Detecção fenotípica de bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemases em efluente hospitalar na amazônia no estado do Pará, Brasil. Estudos 2020;47:7939. <https://doi.org/10.18224/evs.v47i1.7939>.