

## CAPÍTULO

# 5

## ANTIBIÓTICOS NÃO CONVENCIONAIS

### 5.1 - CONCEITO E HISTÓRICO

Devido à resistência bacteriana aos antibióticos nos últimos anos, os cientistas têm voltado a atenção para medicamentos de outras classes que possuem efeitos bactericida ou bacteriostático.

Há alguns anos foi descoberto que prometazina, promazina, dobutamina, metildopa e diclofenaco possuem potentes atividades antimicrobianas (Annaduri et al, 1998; Chakrabarty et al, 1989, Chattopadhyay et al, 1988 Dash et al, 1977; Dastidar et al, 1976. Dastidar et al, 1986,. Dastidar et al. 2003) e foram chamados, na época, de “não-antibióticos” (Kristiansen, 1992). O termo mais adequado seria “antibióticos não convencionais”.

Eles podem ser receitados concomitantes aos convencionais para maior rapidez da erradicação da doença. Antes de prescrever um antibiótico não convencional, é necessário verificar se existe incompatibilidade medicamentosa.

A seguir serão enumerados os mais comuns encontrados com facilidade nas farmácias e drogarias do Brasil e do mundo, sem necessidade de receita médica. A maioria possui baixo efeito colateral. Lembrando que a receita de todo antibiótico tem que ser acompanhada da receita de um probiótico para evitar uma

disbiose (alteração da flora intestinal, predominando bactérias patogênicas). Como exemplo de probióticos, podemos citar: Leiba<sup>®</sup>, Bac-resistente<sup>®</sup>, Florax<sup>®</sup>, Floratil<sup>®</sup> e muitos outros. Na ausência destes podemos usar Yakult<sup>®</sup> ou outro iogurte que contenha *Lactobacillus sp.* Outra alternativa é usar fermento biológico de padaria (*Saccharomyces cerevisiae*): 1 colher pequena de café para um copo de água (o fermento tem que ser **BIOLÓGICO**. Não pode ser fermento químico) (Foligné et al., 2010; Hatoum et al., 2012).

### 5.2 - ÔMEGA 3 e ÔMEGA 6

O óleo de fígado de bacalhau conhecido comercialmente como Emulsão de Scott<sup>®</sup> contém ômega 3 e 6 e tem efeito antibiótico contra o bacilo da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*). Nas concentrações de 5 a 8 gramas por dia, o ômega 6 tem efeito antibiótico. Antes do advento dos antibióticos convencionais, o óleo de fígado de bacalhau era o medicamento usado para combater tuberculose, pneumonia e bronquite (Jordao et al., 2008; Desbois & Smith, 2010). Os anúncios da Emulsão de Scott<sup>®</sup> (óleo de fígado de bacalhau), do início do século XX, prometendo cura de tuberculose e afecções do peito tinham fundamento (figura 1.5).

Além disto, o óleo de côco (vendido com o objetivo de emagrecer) também é rico em ômega 6 e pode ser usado como coadjuvante no

tratamento da tuberculose com os antibióticos convencionais (isoniazida e pirazinamida) (Dalmacion et al., 2012). O ômega 3 tem também atividade bactericida contra *Burkholderia cenocepacia* (patógeno oportunista que causa infecções pulmonares multirresistentes em pacientes com fibrose cística) (Mil-Homens et al., 2012).

Além disto, o óleo de côco tem efeito contra bactérias Gram-positivas (Bergsson et al., 2001; Desbois & Smith, 2010) e fungos (Kabara, 1984).

O interessante também é que o ômega 6 tem efeito contra *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus aureus*, que são organismos causadores da acne (Desbois & Lawlor, 2013).

Em resumo, a medicina “atrasada” do século XIX e início do século XX (em que crianças eram obrigadas a tomar o horrível óleo de fígado de bacalhau) demonstra ser mais avançada do que esta medicina atual com várias moléculas sintéticas que só produzem mais doenças (principalmente hepatite medicamentosa). O óleo de fígado de bacalhau previne o aparecimento de doenças graves como câncer (Heller et al., 2004; Arem et al., 2013; Kang & Liu, 2013; Apte et al., 2013) e pancreatite (Sharif et al., 2006; Park, 2009). Os dados obtidos por Amaral e colegas sugerem que ômega-3 e ômega-6 podem contribuir para reduzir o dano tecidual (independentemente da carga de patógenos) durante o período de hanseníase (lepra) (Amaral et al., 2013).

### 5.2.1 - MECANISMO DE AÇÃO

Modo de ação antibacteriana ainda é pouco compreendido. O alvo principal da ação é a membrana celular, onde ocorre interrupção da cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa. Além de interferir com a produção de energia celular, a ação pode também resultar da inibição da atividade enzimática, insuficiência na absorção de nutrientes, geração de peroxidação e produtos de degradação que promovem auto-oxidação ou de lise direta das células bacterianas. Seu amplo espectro de

atividade, o modo não-específico de ação e segurança o torna atraente como agente antibacteriano para diversas aplicações na medicina, agricultura e conservação de alimentos, especialmente onde o uso de antibióticos convencionais é indesejável ou proibido (Desbois & Smith, 2010).



Figura 1.5 - Propaganda, do início do século XX, do óleo de fígado de bacalhau para curar tísica (tuberculose pulmonar) e afecções do peito.

### 5.3 - *Pelargonium sidoides* (nome comercial: Kaloba®)

O extrato desta planta Sul-Africana tem efeito antibiótico contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* – incluindo cepas multi-resistentes (Kolodziej et al., 2003), *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus beta-hemolíticos*) e Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*

*influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) (Kayser & Kolodziej, 1997).

Estes microorganismos são os mesmos encontrados em rinosinusite infecciosa. Bachert e colaboradores (2009) relataram que o *Pelargonium sidoides* tem efeito positivo para combater rinosinusite de origem bacteriana. O uso de *Pelargonium sidoides*, possivelmente, pode substituir o uso de amoxicilina neste tipo de infecção.

Prescrever:

Crianças menores de 6 anos: 10 gotas, três vezes ao dia;

Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia;

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia por 5 a 7 dias (ou por até 10 dias).

## 5.4 - SALICILATOS

Salicilato e compostos relacionados tais como aspirina, tem uma grande variedade de efeitos em sistemas eucariontes, nos quais são bem conhecidas suas propriedades farmacológicas: antitérmicas, anti-inflamatórias e analgésicas. Salicilatos também têm efeitos queratolíticos, bacteriostáticos e fotoprotetores (Madan & Levitt, 2014). Do ponto de vista bacteriano, crescimento pode ser benéfico ou restrito. A presença de salicilatos, pode reduzir a resistência bacteriana a alguns antibióticos e afetar o fator de virulência de algumas bactérias (Price & Gustafson, 2000).

### 5.4.1 - ASPIRINA

Aspirina apresenta algum efeito antimicrobiano inibindo o crescimento de *Helicobacter pylori* e suprimindo o efeito mutagênico do metronidazol. E ainda demonstra aumentar a suscetibilidade de *H. pylori* a antimicrobianos (Wang et al., 2003). Além disto, foi descoberto que além do efeito antibiótico, aspirina também tem anti-fúngico (Al-Bakri et al., 2009).

**5.4.2 - SALICILATO DE BISMUTO (OU SUBSALICILATO DE BISMUTO)** (Peptoziil®, Pepto-Bismol®) é um medicamento OTC que tem ação antibiótica contra *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Fusarium sp* e microorganismos gram-negativos (Daschner et al., 1988; Dodge et al., 2005; Domenico et al., 1991, 1992; Mahony et al., 1999; Bland et al., 2004) nas concentrações de 500mg. Por este motivo é usado para diarreia e vômitos.

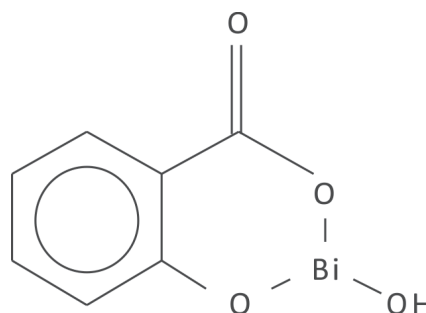


Figura 2.5 - Estrutura química do salicilato de bismuto.

#### 5.4.2.A - MECANISMO DE AÇÃO DO SUBSALICILATO DE BISMUTO:

O mecanismo ainda não está bem esclarecido (Dodge & Wackett, 2005). Acredita-se que tanto o subsalicilato de bismuto como seus metabólitos intestinais (oxicloreto de bismuto e hidróxido de bismuto) têm ação BACTERICIDA.

#### 5.4.2.B- MECANISMO DE AÇÃO CONTRA DIARREIA:

O mecanismo exato não foi determinado. O subsalicilato de bismuto pode exercer ação anti-diarreica não somente por estimular absorção de fluido e eletrólitos pelo organismo, através da parede intestinal (ação anti-secretória), mas também quando hidrolisado ácido salicílico inibe a síntese de prostaglandinas responsáveis pela inflamação intestinal e hipermotilidade. Além disto, o subsalicilato de bismuto pode se ligar às toxinas produzidas pela *Escherichia coli*. A ação bactericida do subsalicilato de bismuto irá matar as bactérias patogênicas e fazer prevalecer as

bactérias não patogênicas na flora intestinal (Dodge & Wackett, 2005).

## 5.5 - SAIS DE BISMUTO

Bismuto foi descoberto no século 15. O nome origina do alemão 'Weisse Masse' (massa branca), que se tornou latinizado para *bisemutum*. É o elemento de número 83 da tabela periódica, sendo um dos mais pesados elementos de ocorrência natural. Entre os metais pesados, é o único não tóxico, não carcinogênico e mais seguro para o meio ambiente. Daí considerado um elemento VERDE. Compostos de Bismuto são amplamente utilizados para substituir compostos tóxicos. A maioria das aplicações é na indústria farmacêutica, cerâmica, componentes eletrônicos, cosméticos, plásticos e pigmentos.

Os sais de bismuto são usados na medicina há aproximadamente 500 anos (Schlioma, 2000).

### 5.5.1 – SUBGALATO DE BISMUTO e SUBNITRATO DE BISMUTO

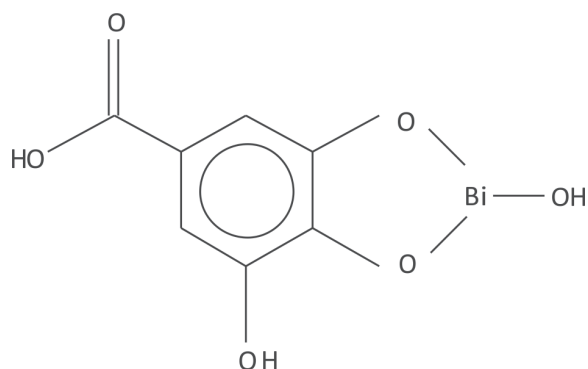


Figura 3.5 - Estrutura química do subgalato de bismuto

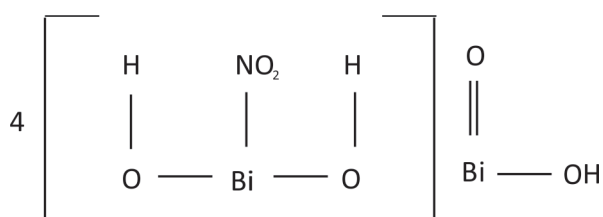


Figura 4.5: Estrutura química do subnitrato de bismuto.

São encontrados no talco de nome comercial Barla®. Além de ser ótimo antimicrobiano para os pés no caso de *Tinea pedis* (fungo nos pés), tem efeito curativo para machucados e esfoladuras em substituição à rifamicina spray (Rifocina®, Rifotrat®) (Sox & Olson, 1989).

O sulfato de bismuto (Magnésia Bisurada®) tem efeito antibiótico contra *Helicobacter pylori* e ulcerações da pele (Athanikar, 2005).

O subsalicilato de bismuto é conhecido na farmácia de manipulação como "salicilato de bismuto" e é possível ser manipulado. Comercialmente o nome é Peptozil® e Pepto-bismol®. Este último é importado e é comercializado há 100 anos. Foi desenvolvido por um médico da cidade de Baltimore (Estados Unidos) e salvou muitas vidas de crianças com diarreia.

Além disto, os compostos de bismuto podem ser usados para combater halitose (mau hálito) (Athanikar, 2002). Um ou dois comprimido de Peptozil® ou Peptobismol®, por dia, durante 10 dias (no máximo), pode ser prescrito para o paciente com este tipo de problema. Orientar o paciente para não exceder no uso. Existem outros sais de bismuto como o tartarato de bismuto (Bismu-jet®) (que é um OTC) e o subcitrato de bismuto (Peptulan®). Este último é vendido "sob prescrição médica".

## 5.6 - IBUPROFENO

Ibuprofeno é um fármaco com atividades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. Além disto, tem capacidade de inibir crescimento bacteriano de *Staphylococcus aureus* e *Paracoccus yeei* (Al-Janabi, 2010; Elvers & Wright, 1995).

A atividade antibacteriana do ibuprofeno é afetada pelo pH, sendo mais efetiva em valores abaixo de pH 7. É de grande utilidade para uso tópico no controle de infecções (Elvers & Wright, 1995). Lembrando que doença se manifesta com mais facilidade em meio ácido (pH<7.0).

Recentemente, Bleidorn e colaboradores (2010) testaram em mulheres com infecção do trato urinário (não complicada) ibuprofeno (400mg, 3 vezes ao dia) durante 7 dias em comparação com norfloxacino (250mg duas vezes ao dia). Os resultados mostraram que o ibuprofeno tem efeito antibiótico igual ou levemente superior ao norfloxacino.

## 5.7 - FLURBIPROFENO

Flurbiprofeno é um inibidor da biossíntese de prostaglandinas (Reynolds, 1989) com propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética e é usado para alívio da dor por via oral (Singh et al. 1993; Suresh et al. 2001). Além disto, o flurbiprofeno tem atividade antimicrobiana contra a bactéria *Staphylococcus aureus*, contra a levedura *Candida albicans* e espécies de *Trichophyton*, *Microscoporum* e *Epidermophyton* (Chowdhury et al., 2003). O uso tópico de creme contendo flurbiprofeno para queimadura protege a pele contra bactérias (LaLonde et al., 1991). Pastilhas de flurbiprofeno (Strepsils®) são ótimas para dor de garganta (tonsilite).

## 5.8 - DICLOFENACO

A origem do nome diclofenaco (em português) ou **diclofenac** (em inglês) veio da fusão das iniciais do nome IUPAC em inglês: 2-(2,6-**dichloranilino**) **phenylacetic acid**. Foi sintetizado pela empresa Ciba-Geigy (no presente momento, chama-se Novartis) em 1973 (Salmann, 1986).

O diclofenaco (75mg de 12 em 12 horas – dose máxima por dia 150mg) (Cataflan®, Voltaren®, Fenaren®) é um anti-inflamatório não esteroide que tem efeito bacteriostático contra: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* (Annaduri et al., 1998; Dastidar, 2000; Umaru et al., 2009). E este seria o anti-inflamatório mais indicado para o caso de uma dor de dente; vai reduzir a dor e agir como antibiótico. E não precisa de retenção de receita.

Diclofenaco demonstrou ser potente antibiótico para tratar cistite (infecção do trato urinário) em pacientes da UTI que estavam com *E. coli* resistentes a ampicilina, tobramicina, augmentina, ácido nalidixico, cefuroxima, nitrofurantoína, canamicina, ácido pipemídico, cloranfenicol, cefotaxima, cefamendol, ofloxacino, ceftizoxima, norfloxacino e amicacina (Mazumdar, 2006).

**MECANISMO DE AÇÃO:** Parece possuir atividade bacteriostática inibindo a síntese de DNA bacteriano. Age desta forma como um antibiótico (Dutta, 2000, 2007; Kupferwasser, 2003; Annadurai, 1998) e parece ter efeito contra *Staphylococcus aureus* e vários outros microorganismos tendo ampla atividade antimicrobiana (Riordan et al., 2011).

## 5.9 - SUCRALFATO

Sucralfato (Sucralfim®) é usado para úlceras, porém tem efeito antibiótico contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* (Welage et al., 1994; West et al., 1993) e *Enterococcus faecalis* (Bergmans et al., 1994). O efeito antibacteriano do sucralfato consegue contribuir para a diminuição da taxa de pneumonia em doentes em cuidados intensivos, que são submetidos à ventilação artificial (Tryba and Mantey-Stiers, 1987). Sucralfato e subsalicilato de bismuto apresentaram atividade antibacteriana contra microorganismos que causam com frequência, pneumonia associada à ventilação (Daschner et al. 1988).

## 5.10 - BABOSA (*Aloe vera*)

*Aloe vera* (L.) Burm.f. (*Aloe barbadensis* Miller) é uma xerófita perene e suculenta, que desenvolve tecido de armazenamento de água nas folhas para sobreviver em áreas secas com pouca chuva ou chuvas irregulares. A parte mais interna da folha é um tecido transparente, macio, úmido e escorregadio, que consiste de grandes células parenquimatosas de paredes finas em

que a água é armazenada na forma de uma mucilagem viscosa.

*Aloe vera* tem sido usada por muitos séculos por suas propriedades curativas e terapêuticas, e apesar de mais de 75 ingredientes ativos do gel interior foram identificados, efeitos terapêuticos não foram bem correlacionados com cada componente individual. Muitos dos efeitos medicinais de extratos das folhas de babosa foram atribuídos aos polissacarídeos encontrados no tecido parenquimatoso da folha interior, mas acredita-se que estas atividades biológicas devem ser atribuídas a uma ação sinérgica dos compostos aí contidos em vez uma única substância química (Nejatzadeh-Barandozi F, 2013).

## 5.11 - ALGINATO

O alginato de cálcio e sódio com hidrogel (Curatec<sup>®</sup>) tem efeito antimicrobiano podendo ser usados para queimaduras de segundo grau e para feridas como úlceras venosas, arteriais e úlcera de decúbito (ou úlcera de pressão), abrasões e lacerações (Mehyar et al., 2007).

O alginato de prata possui efeito antimicrobiano de largo espectro contra vários microorganismos oportunistas que podem colonizar a ferida: *Staphylococcus aureus* (cepas sensíveis a metilicina e cepas resistentes a metilicina), *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sakazakii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Chryseobacterium indologenes*, *Proteus vulgaris* e *Acinetobacter baumannii* (Thomas et al., 2011).

Chuangsuwanich e colaboradores (2013) compararam sulfadiazina de prata e alginato de prata para tratamento de úlcera de pressão (grau III e IV). Os curativos foram usados durante 8 (oito) semanas (2 meses). A vantagem do alginato de prata é a não necessidade de receita médica. Podendo ser usado para queimaduras, úlceras de pressão e outros tipos de feridas graves.

## 5.12 - ANTIHISTAMÍNICOS

### 5.12.1 - DIFENIDRAMINA e BROMODIFENIDRAMINA

Difenidramina (Benadryl<sup>®</sup>) e bromodifenidramina inibem um grande número de bactérias Gram negativas e Gram positivas. Bromodifenidramina possui um espectro mais amplo. Testes *in vivo* mostraram proteção contra infecção por *Salmonella typhimurium* e também reduziu significativamente a multiplicação deste microorganismo no fígado, baço e sangue em comparação ao controle (Dastidar et al., 1976; El-Nakeeb et al., 2011).

### 5.12.2 - PROMETAZINA E OUTROS FENOTIAZÍNICOS

**PROMETAZINA** - A prometazina (Fenergan<sup>®</sup>) pertence à classe dos fenotiazínicos. Ela tem efeito antialérgico, antiemético, antivertiginoso e antipsicótico. Além disto, apresenta atividade antimicrobiana significativa contra 124 linhagens de bactérias aeróbicas e 13 cepas de bactérias anaeróbicas pertencentes a gêneros Gram positivas e Gram negativas (Chakrabarty et al., 1989). Em outras palavras, é um antibiótico de largo espectro. Ela tem sido reconhecida como um agente antiplasmídeo eficaz em culturas contendo uma única espécie de bactérias tais como *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus* e *Agrobacterium tumefaciens* (Molnár et al., 2003). Os antibióticos não-convencionais podem ajudar os convencionais a melhorar a atividade bactericida e/ou bacteriostática. Por exemplo, a prometazina e outros fenotiazínicos tem sido testados *in vitro* para melhorar a atividade da vancomicina contra *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (Rahbar et al., 2010). Além disto, prometazina tem efeito contra tosse noturna em crianças com infecções das vias aéreas superiores (Bhattacharya et al., 2013).

**OUTROS FENOTIAZÍNICOS** – As propriedades antibacterianas dos medicamentos da classe das fenotiazinas podem ser resumidas como segue: cocos gram-positivos (Ordway et al., 2002a,b; Kristiansen et al., 2003) Micobactérias (Amaral & Kristiansen, 2000, 2001; Kristiansen & Vergmann, 1986; Amaral et al., 1986; Bettencourt et al., 2000) com ênfase no *Mycobacterium tuberculosis* (Amaral & Molnar, 2014; Salie et al., 2014; Sharma & Singh, 2011; Van Ingen, 2011) e alguns bacilos gram-negativos, como *Shigella* sp, são mais suscetíveis a uma série de fenotiazinas. Bactérias gram-negativas, tais como: *Escherichia coli* (Ordway et al., 2002a) e *Salmonella* sp tem efeito contrário (Amaral et al., 2000).

### ESTUDO DE CASO 1

Paciente, 45 anos, sexo masculino, machucou o joelho ao cair da motocicleta. O impacto foi muito forte e o machucado ocupa uma área de 7 cm de diâmetro. Após 3 dias do acidente, o machucado libera exsudato e não forma crosta. O que deve ser usado?

Resposta: Barla®. Após o uso contínuo do talco (que contém compostos de bismuto), o machucado começou a cicatrizar. Em 10 dias, foi curado completamente. Em outras palavras, o Barla® pode substituir o uso da rifamicina spray (Rifocina®) para pele machucada ou esfolada. Conhecimento deste nível, torna o profissional farmacêutico livre. Imagine uma pessoa que se machucou ou esfolou a pele e tem que entrar em uma fila no posto de saúde para pegar uma receita de rifamicina...

### ESTUDO DE CASO 2

Paciente, 48 anos, sexo masculino, com problema de dor dental provocada por canal. É um final de semana e as clínicas odontológicas estão fechadas. Qual o melhor medicamento para dor que você deve receitar para ele até que o paciente possa ser atendido pelo dentista?

Resposta: se o paciente não tiver problemas gástricos (gastrite, refluxo, úlcera), a receita pode ser de ibuprofeno 400mg (a cada 8

horas) pois vai reduzir a dor e evitar uma septicemia devido ao duplo efeito do ibuprofeno (anti-inflamatório e antibiótico). Na falta do ibuprofeno, podemos receitar flurbiprofeno ou subsalicilato de bismuto.

### ESTUDO DE CASO 3

Paciente, 28 anos, sexo feminino, moradora do norte do Brasil (em uma cidade onde não há médico), trabalha em salão de beleza e permanece a maior parte do tempo de pé. Devido ao tempo restrito, segura a urina por muito tempo e bebe pouca água. Isto colaborou para o aparecimento de uma infecção urinária (cistite). Foi prescrito, pelo farmacêutico, ibuprofeno 400mg, 3 vezes ao dia (a cada 8 horas), durante 7 dias. Comprovações científicas mostram que o ibuprofeno tem um efeito similar ou levemente superior ao norfloxacino para infecção urinária (Bleidorn et al., 2010). Após uma semana de tratamento, a infecção urinária e a dor desapareceram. Foi recomendado à paciente, durante o tratamento, tomar *Lactobacillus* sp (Floratil® 100mg), 2 vezes ao dia, para evitar disbiose (alteração da flora intestinal). A paciente foi também aconselhada tomar bastante água e não segurar a urina durante o trabalho, ou seja, ir sempre ao banheiro quando sentir vontade de urinar.

Este caso aconteceu em um dos 700 municípios do Brasil em que não existem médicos.

**NOTA DO EDITOR/AUTOR:** todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

## REFERÊNCIAS

- Al-Bakri AG, Othman G, Bustanji Y. The assessment of the antibacterial and antifungal activities of aspirin, EDTA and aspirin-EDTA combination and their effectiveness as antibiofilm agents. *J Appl Microbiol.* 2009; 107: 280-6.
- Al-Janabi AA. In vitro antibacterial activity of Ibuprofen and acetaminophen. *J Glob Infect Dis.* 2010; 2: 105-8.
- Amaral JJ, Antunes LCM, Macedo CS, Mattos KA, Han J, Pan J, Candéa ALP, Henriques MGMO, Ribeiro-Alves M, Borchers CH, Sarno EN, Bozza PT, Finlay BB, Pessolani MCV. Metabonomics Reveals Drastic Changes in Anti-Inflammatory/Pro-Resolving Polyunsaturated Fatty Acids-Derived Lipid Mediators in Leprosy Disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2381.
- Amaral L, Kristiansen JE: Phenothiazines: an alternative to conventional therapy for the initial management of suspected multidrug resistant tuberculosis. A call for studies. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 173-6.
- Amaral L, Kristiansen JE. Phenothiazines: potential management of Creutzfeldt-Jacob disease and its variants. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18: 411-17.
- Amaral L, Kristiansen JE, Abebe LS, Millett W: Inhibition of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 1986; 38: 1049-53.
- Amaral L, Kristiansen JE, Frolund Thomsen V, Markovich B: The effects of chlorpromazine on the outer cell wall of *Salmonella typhimurium* in ensuring resistance to the drug. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 14: 225-9.
- Amaral L, Molnar J. Mechanisms by which Thioridazine in Combination with Antibiotics Cures Extensively Drug-resistant Infections of Pulmonary Tuberculosis. *In Vivo.* 2014; 28: 267-71.
- Annaduri S, Basu S, Ray S, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antimicrobial activity of the anti-inflammatory agent, diclofenac sodium. *Indian J. Exp. Biol.* 1998; 36: 86-90.
- Apte SA, Cavazos DA, Whelan KA, Degraffenried LA. A low dietary ratio of omega-6 to omega-3 Fatty acids may delay progression of prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2013; 65: 556-62.
- Arem H, Neuhouser ML, Irwin ML, Cartmel B, Lu L, Risch H, Mayne ST, Yu H. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 1251-60.
- Athanikar NK. Topical oral dosage forms containing bismuth compounds. 2005; US Patent 6,902,738 B2.
- Athanikar NK. Use of Bismuth-containing compounds in topical oral dosage forms for the treatment of halitosis. 2002; US Patent 6,426,085B1.
- Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2009; 47: 51-8.
- Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To compare the effect of dextromethorphan, promethazine and placebo on nocturnal cough in children aged 1-12 y with upper respiratory infections: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2013; 80: 891-5.
- Bergsson G, G.Arnfinnsson J, Steingrímsson O, Thirmar H: Killing of Gram-positive cocci by fatty acids and monoglycerides. *APMIS* 2001;109: 670-8.
- Bergmans D, Bonten M, Gaillard C, van Tiel F, van der Geest S, Stobberingh E. In vitro antibacterial activity of sucralfate. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994; 13: 615-20.
- Bettencourt MV, Bosne-David S and Amaral L: Comparative in vitro activity of phenothiazines against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 16: 69-71.
- Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, and Keenan JI. The Action of Bismuth against *Helicobacter pylori* Mimics but Is Not Caused by Intracellular Iron Deprivation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 1983-8.
- Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Medicine* 2010, 8: 30.
- Chakrabarty AN, Acharya DP, Niyogi DK, Dastidar SG. Drug inter-action of some non-conventional antimicrobial chemotherapeutic agents with special reference to promethazine. *Indian J. Med. Res.* 1989; 89: 233-7.
- Chattopadhyay D, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antimicrobial property of methdilazine and its synergism with antibiotics and some chemotherapeutic agents. *Arzneim-Forsch/Drug Res. (FRG).* 1988; 38: 869-72.
- Chowdhury B, Adak M, Bose SK. Flurbiprofen, a unique non-steroidal anti-inflammatory drug with antimicrobial activity against *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton* species. *Lett Appl Microbiol.* 2003; 37: 158-61.
- Chuangsuwanich A, Chortrakarnkij P, Kangwanpoom J. Cost-effectiveness analysis in comparing alginate silver dressing with silver zinc sulfadiazine cream in the treatment of pressure ulcers. *Arch Plast Surg.* 2013; 40: 589-96.
- Dalmacion GV, Ortega AR, Pena IG, Ang CF. Preliminary study on the In-Vitro Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates to Virgin Coconut Oil. *Functional Foods Health Dis.* 2012, 2: 290-99.



- Daschner F, Kappstein I, Engels I, Reuschenbach K, Pfisterer J, Krieg N, Vogel W. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988; 9: 59-65.
- Dash SK, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antimicrobial activity of promazine hydrochloride. *Indian J. Exp. Biol.* 1977; 15: 324-326.
- Dastidar SG, Ganguly K, Chaudhuri K, Chakrabarty AN. The antibacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 14: 249-51.
- Dastidar SG, Mondal U, Niyogi S, Chakrabarty AN. Antibacterial property of methyl-DOPA and development of cross-resistance in m-DOPA mutants. *Indian J. Med. Res.* 1986; 84: 142-7.
- Dastidar SG, Saha PK, Sanyamat B, Chakrabarty AN. Antibacterial activity of ambodryl and benadryl. *J Appl Bacteriol.* 1976; 41: 209-14.
- Dastidar SG, Sarkor A, Kumar KA, Dutta NK, Chakrabarty P. Evaluation of in vitro and in vivo antibacterial activity of dobutamine hydrochloride. *Indian J. Med. Microbiol.* 2003; 21: 172-8.
- Desbois AP, Lawlor KC. Antibacterial Activity of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Mar. Drugs* 2013, 11, 4544-57.
- Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids : activities, mechanisms of action and biotechnological potential ' *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010; 85: 1629 – 42.
- Dodge AG, Wackett LP. Metabolism of bismuth subsalicylate and intracellular accumulation of bismuth by *Fusarium* sp. strain Bl. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71: 876-82.
- Domenico P, Landolphi DR, Cunha BA Reduction of capsular polysaccharide and potentiation of aminoglycoside inhibition in gram-negative bacteria by bismuth subsalicylate. *J Antimicrob Chemother.* 1991; 28: 801-10.
- Domenico P, Cunha BA, Salo RJ, Straus DC and Hutson JC. Salicylate or bismuth salts enhance opsonophagocytosis of *Klebsiella pneumoniae*. *Infection.* 1992; 20: 66-72
- Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J, Martins M, Amaral L. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 242-9.
- Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J, Martins M, Amaral L. The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; 14: 249–51.
- El-Nakeeb MA, Abou-Shleib HM, Khalil AM, Omar HG, El-Halfawy OM. In vitro antibacterial activity of some antihistaminics belonging to different groups against multi-drug resistant clinical isolates. *Braz J Microbiol.* 2011; 42: 980-91.
- Elvers KT, Wright SJ Antibacterial activity of the anti-inflammatory compound ibuprofen. *Lett Appl Microbiol.* 1995; 20: 82-4.
- Foligné B, Dewulf J, Vandekerckove P, Pignède G, Pot B. Probiotic yeasts: anti-inflammatory potential of various non-pathogenic strains in experimental colitis in mice. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 2134-45.
- Hatoum R, Labrie S, Fliss I. Antimicrobial and probiotic properties of yeasts: from fundamental to novel applications. *Front Microbiol.* 2012; 3: 421.
- Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, Zimmermann T, Koch T. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer.* 2004; 111: 611-6.
- Jordao L, Lengeling A, Bordat Y, Boudou F, Gicquel B, Neyrolles O, Becker PD, Guzman CA, Griffiths G, Anes E. Effects of omega-3 and -6 fatty acids on *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and in mice. *Microbes Infect.* 2008;10: 1379-86.
- Kabara,J: Toxicological, bactericidal and fungicidal properties of fatty acids and some derivatives. *J Am Oil Chem Soc.* 1984; 61:397-403
- Kang JX, Liu A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. *Cancer Metast Rev.* 2013; 32: 201-10.
- Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med.* 1997; 63: 508-10.
- Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine.* 2003;10:18-24.
- Kristiansen JE. The antimicrobial activity of non-antibiotics. *Acta Pathol Microb Scand.* 1992; 100: 17-19.
- Kristiansen JE and Vergmann B: The antibacterial effect of selected phenothiazines and thioxanthenes on slow-growing mycobacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B].* 1986; 94:393-98.
- Kristiansen MM, Leandro C, Ordway D, Martins M, Viveiros M, Pacheco T, Kristiansen JE, Amaral L: Phenothiazines alter resistance of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) to

- oxacillin in vitro. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 250-253.
- Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 112: 222-33.
- LaLonde C, Knox J, Daryani R, Zhu DG, Demling RH, Neumann M. Topical flurbiprofen decreases burn wound-induced hypermetabolism and systemic lipid peroxidation. *Surgery*. 1991; 109: 645-51.
- Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 788-92.
- Mahony DE, Lim-Morrison S, Bryden L, Faulkner G, Hoffman PS, Agocs L, Briand GG, Burford N, Maguire H. Antimicrobial Activities of Synthetic Bismuth Compounds against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 582-8.
- Mazumdar K, Dutta NK, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Diclofenac in the management of *E. coli* urinary tract infections. *In Vivo*. 2006; 20: 613-9.
- Mehyar GF, Han JH, Holley RA, Blank G, Hydamaka A. Suitability of pea starch and calcium alginate as antimicrobial coatings on chicken skin. *Poult Sci*. 2007; 86: 386-93.
- Mil-Homens D, Bernardes N, Fialho AM. The antibacterial properties of docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant pathogen *Burkholderia cenocepacia*. *FEMS Microbiol Lett*. 2012 Mar;328(1):61-9.
- Molnár A, Amaral L, Molnár J. Antiplasmid effect of promethazine in mixed bacterial cultures. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22: 217-22.
- Nejatzadeh-Barandozi F. Antibacterial activities and antioxidant capacity of *Aloe vera*. *Org Med Chem Lett*. 2013; 3: 5.
- Ordway D, Viveiros M, Leandro C, Arroz MJ, Amaral L: Intracellular activity of clinical concentrations of phenothiazines including thioridazine against phagocytosed *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2002a; 20: 34-43.
- Ordway D, Viveiros M, Leandro C, Jorge Arroz M, Molnar J, Kristiansen JE, Amaral L: Chlorpromazine has intracellular killing activity against phagocytosed *Staphylococcus aureus* at clinical concentrations. *J Infect Chemother*. 2002b; 8: 227-231.
- Opananon S, Muangman P, Namviriyachote N. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns. *Int Wound J*. 2010; 7 :467-71.
- Park KS, Lim JW, Kim H. Inhibitory mechanism of omega-3 fatty acids in pancreatic inflammation and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1171: 421-7.
- Percival SL, Thomas J, Linton S, Okel T, Corum L, Slone W. The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds. *Int Wound J*. 2012; 9: 488-93.
- Price CT, Lee IR, Gustafson JE: The effects of salicylate on bacteria. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 1029-43.
- Rahbar M, Mehrgan H, Hadji-nejad S. Enhancement of vancomycin activity by phenothiazines against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in vitro. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 107: 676-9.
- Reynolds, JEF. Analgesic and anti-inflammatory agents. In *Martindale: the Extra Pharmacopeia*, 29th edn. ed. Reynolds, J.E.F. London: The Pharmaceutical Press. 1989; 1-46.
- Riordan JT, Dupre JM, Cantore-Maty SA, Kumar-Singh A, Song Y, Zaman S, Horan S, Helal NS, Nagarajan V, Elasm MO, Wilkinson BJ, Gustafson JE. Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of diclofenac. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10: 30.
- Salmann AR. The history of diclofenac. *Am. J. Med*. 1986; 80: 29-33.
- Salie S, Hsu NJ, Semenya D, Jardine A, Jacobs M. Novel non-neuroleptic phenothiazines inhibit *Mycobacterium tuberculosis* replication. *J. Antimicrob. Chemother*. 2014; 69:1551-8
- Schlioma Z. Os sais de bismuto em gastroenterologia: uma medicação antiga, mas atual. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 2000; 19: 154-162.
- Sharif S, Broman M, Babcock T, Ong E, Jho D, Rudnicki M, Helton WS, Espat NJ. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30: 271-6.
- Sharma S, Singh A. Phenothiazines as anti-tubercular agents: mechanistic insights and clinical implications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011; 20: 1665-76.
- Singh UV, Pandey S, Udupa N. Preparation and evaluation of flurbiprofen and diclofenac sodium transdermal films. *Indian J Pharm Sci*. 1993; 55: 145-7.
- Sox TE, Olson CA. Binding and killing of bacteria by bismuth subsalicylate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33: 2075-82.
- Suresh DK, Vandana KL, Mehta DS. Intracrevicular application of 0.3% Flurbiprofen gel and 0.3% Triclosan gel as anti-inflammatory agent. A comparative clinical study. *Indian J Dent Res*. 2001; 12: 105-12.
- Thomas JG, Slone W, Linton S, Okel T, Corum L, Percival SL. In vitro antimicrobial efficacy of a silver alginate

- dressing on burn wound isolates. *J Wound Care*. 2011; 20:124,126-8.
- Tryba M, Mantey-Stiers F. Antibacterial activity of sucralfate in human gastric juice. *Am J Med*.1987; 83:125-7.
- Umaru T, Nwamba CO, Kolo II, Nwodo UU. Antimicrobial activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with respect to immunological response: Diclofenac sodium as a case study. *African J Biotechnol*. 2009; 8: 7332-39.
- van Ingen J. The broad-spectrum antimycobacterial activities of phenothiazines, InVitro: somewhere in all of this there may be patentable potentials. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2011;6: 104-9.
- Wang WH, Wong WM, Dailidience D, Berg DE, Gu Q, Lai KC, Lam SK, Wong BCY: Aspirin inhibits the growth of *Helicobacter pylori* and enhances its susceptibility to antimicrobial agents. *Gut* 2003; 52: 490-5.
- Welage L, Carver P, Welch K. Antibacterial activity of sucralfate versus aluminum chloride in simulated gastric fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 1046-52.
- West AP, Abdul S, Sherratt MJ, Inglis TJJ. Antibacterial activity of sucralfate against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in batch and continuous culture. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 1993; 1: 869-71.

