

**CARACTERISTICAS GERAIS DOS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**GENERAL CHARACTERISTICS OF MAIN ANTIMICROBIALS: A LITERATURE
REVIEW**

Leonardo Tibiriçá Corrêa

Cledja Soares de Amorim

Cecil Cordeiro Ramos

Maria Elisa Ravagnani Gonçalves Ramos

Fabiana Karen Vieira Zocante

Marllos Eduardo da Silva Brandão

Esther Lopes Ricci

Juliana Weckx Peña Muñoz

André Rinaldi Fukushima

Recebido em 15 julho, 2019 aceito em 17 de outubro, 2019

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol13ed2.453>



ABSTRACT

RESUMO

Os antibióticos surgiram através da observação de Alexander Flemming, quando suas placas de cultura foram contaminadas pelo fungo *Penicillium*. Foi notável que este fungo era capaz de produzir uma substância que inibia o crescimento bacteriano. Em 1940, inicia-se a produção em escala da penicilina marcando o início da "Era dos Antibióticos". Com esse importante marco, o ser humano pode tratar doenças infectocontagiosas com menor toxicidade e maior eficácia, resultando na diminuição da mortalidade e aumento na expectativa de vida. Com o passar dos anos, os antibióticos foram usados de maneira indiscriminada e banal e, conseqüentemente, as bactérias puderam desenvolver mecanismos evolutivos de resistência contra antibióticos, retrocedendo os avanços descobertos na década de 40. Atualmente, o maior desafio dos profissionais prescritores é encontrar um fármaco que seja eficaz, baixa toxicidade e não induza resistência contra seu paciente. O uso racional de medicamentos busca terapias que sejam econômicas, efetivas e seguras, além de combater o uso indiscriminado desses fármacos, por exemplo, automedicação e uso para induzir crescimento de bois e aves. A pesquisa também busca desenvolver novos medicamentos capazes de driblar os mecanismos de resistência sem que comprometa a segurança do paciente usuário. Uma alternativa promissora é o uso de óleos essenciais, compostos derivados de plantas composto majoritariamente por terpenos, capazes de eliminar diversos microrganismos, principalmente bactérias e fungos. Seu perfil é de alta tolerabilidade e eficácia, com baixa indução de resistência. Com isso, o presente trabalho visa revisar de maneira narrativa e objetiva os mecanismos de ação dos fármacos e de resistência bacteriana, além de atualizar as perspectivas futuras na área de antimicrobianos.

Palavras-chave: Antibiótico. Microrganismo. Resistência. Uso racional

Antibiotics emerged through the observation of Alexander Flemming, when his culture plates were contaminated by the *Penicillium* fungus. It was notable that this fungus was capable of producing a substance which inhibited bacterial growth. In 1940, the scale production of penicillin began, marking the beginning of the "Age of Antibiotics". With this important landmark, humans can treat infectious diseases with less toxicity and greater effectiveness, resulting in a decrease in mortality and an increase in life expectancy. Over the years, antibiotics have been used in an indiscriminate and banal manner and, as a result, bacteria have been able to evolve mechanisms of resistance against antibiotics, reversing the breakthroughs discovered in the 1940s. Currently, the greatest challenge for prescribing professionals is finding a drug that is effective, low toxicity and does not induce resistance against its patient. Rational drug use seeks therapies that are economical, effective, and safe, in addition to combating the indiscriminate use of these drugs, for example, self-medication and use to induce boar and bird growth. The research also seeks to develop new drugs capable of dribbling resistance mechanisms without compromising the safety of the patient user. A promising alternative is the use of essential oils, compounds derived from plants composed mainly of terpenes, capable of eliminating various microorganisms, mainly bacteria and fungi. Its profile is of high tolerability and efficacy, with low induction of resistance. Thus, the present work aims to review in a narrative and objective manner the mechanisms of action of drugs and bacterial resistance, as well as to update future perspectives in the area of antimicrobials.

Keywords: Antibiotic. Microorganism. Resistance. Rational use



1 INTRODUÇÃO

Quimioterapia é um termo utilizado para fármacos toxicamente seletivos para agentes biológicos invasores, mas não exclui a aplicação ao tratamento de tumores. Geralmente, apresentam citotoxicidade levando a queda de cabelo, náuseas e vômito (RANG & DALE, 2016).

Por volta de 1910, Paul Ehrlich utilizava arsênio no tratamento da sífilis, denominado Sarvasan. Obviamente, a alta toxicidade levava ao óbito diversos pacientes, demonstrando panorama crucial entre morrer ou pela doença ou pelo tratamento. Em 1929, Alexander Fleming promove um dos marcos mais importantes da farmacoterapia e da evolução humana: a descoberta da penicilina. Flemming descobriu que o fungo do gênero *Penicillium* produzia uma substância capaz de cessar o crescimento de colônias, quando analisou suas colônias contaminadas pelo fungo (GIEDRAITIENE et al, 2011).

A "Era do Antibiótico" só iniciou em 1940, quando começou a ser produzida penicilina em escala industrial. Nesta mesma década, Selman Waksman anunciou a descoberta da estreptomicina para tratamento da tuberculose, onde foi designado o termo "antibiótico". Ao final da década de 30 e começo dos anos 40, surgiu outro importante antibiótico: sulfonamidas, também conhecido simplesmente por sulfa. Este foi outro importante marco, demonstrando que não somente haviam substâncias sintetizadas por microrganismos que serviam como antimicrobiano, mas que também era possível sintetizar fármacos que possuíam esta característica (GIEDRAITIENE et al, 2011).

Desde o surgimento dos primeiros antibióticos, os seres humanos puderam aumentar sua sobrevivência e passar a ter uma nova expectativa de vida. Em paralelo a isso, os microrganismos também desenvolveram mecanismo para sobreviverem, evoluindo a espécie através da aquisição da resistência a esses antimicrobianos. Somado a isso, a população mundial usou durante década indiscriminadamente os antimicrobianos, por exemplo, automedicação e utilização de tetraciclina para induzir crescimento em frangos de corte (ALLIX, 2010; COSTA; JUNIOR, 2017).

Com base no crescente desafio entre a antibioticoterapia e a resistência bacteriana, este artigo visa abordar os mecanismos de ação dos fármacos, mecanismos de resistência bacteriana e perspectivas futuras dos antibióticos.

2 METODOLOGIA

Para este trabalho, foram reunidos artigos e citações de livro sem critérios sistemáticos explícitos. Na elaboração deste foi realizado mapeamento científico e reuniu 32 produções científicas cujos temas abordem antibióticos e resistência bacteriana, bem como seus mecanismos de ação, utilizada para contextualização das possibilidades presentes na literatura.

3 MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

O antibiótico ideal seria aquele que apresentasse alta seletividade, diminuindo, assim, os efeitos adversos, principalmente, no que se refere a microbiota normal do intestino, ampla janela terapêutica, variedade de vias de administração, não atinja o sistema imunológico do hospedeiro, não induza a resistência, baixo custo, baixa toxicidade tanto do fármaco quanto dos metabólitos e que tenha espectro de ação estreito (BAPTISTA, 2013).

Pode-se classificar segundo sua origem (naturais ou semi-sintéticos), ação sobre a bactéria (bactericida ou bacteriostático, respectivamente, que a elimine ou interrompa sua replicação) e segundo seus mecanismos de ação, que será o meio a ser abordado neste trabalho (GUIMARÃES et al., 2010).

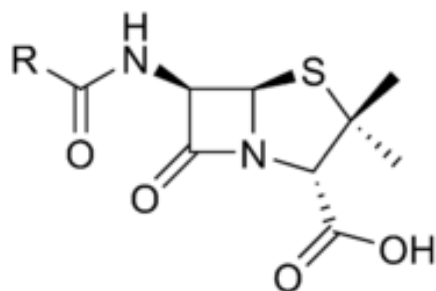
Inibidores de síntese da parede

β -lactâmico: Este grupo tem como característica em comum a presença do anel β -lactâmico (Figura 1), que é essencial para sua atividade. São subdivididos em: penicilinas, cefalosporina, monobactâmicos e carbapenêmicos. Todos agem de maneira a interferir na síntese do peptidoglicano (principal peptídeo da parede celular). Fixam por covalência em proteínas de ligação (D-ala) nas bactérias e inibem as transpeptidases que cruzam as cadeias peptídicas ligadas ao peptidoglicano, possuindo ação bactericida, pois leva as Gram-positivas à liberação de ácido teicoico e induz a autólise da parede e nas Gram-negativas, mudanças morfológicas da bactéria. As cefalosporinas possuem mesmo mecanismo de ação, mas com melhores propriedades farmacocinéticas. Os monobactâmicos possuem interação sinérgica com aminoglicosídeos e é inativo contra cocos Gram-positivos e microrganismos anaeróbicos. Os carbapenêmicos possuem amplo espectro e sinergismo com



clindamicina e metronidazol (SCHNEIDER et al., 2009; KATZUNG, 2014; RANG & DALE, 2016). Na Figura 1 visualiza a estrutura da penicilina.

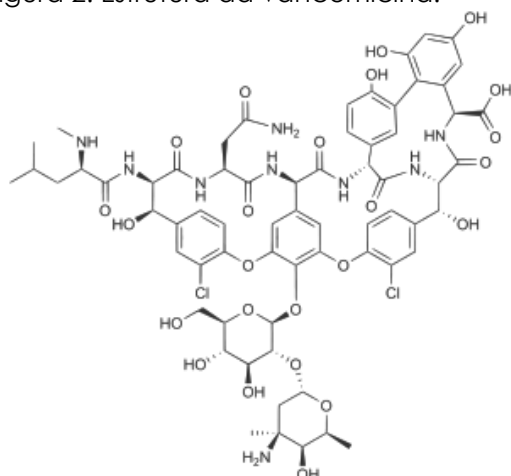
Figura 1: Estrutura da penicilina



Fonte: KATZUNG, 2014.

Glicopeptídeos: representados pela vancomicina (Figura 2) e teicoplanina. Interação com os peptídeos D-alanil-alanina terminal das cadeias laterais dos pentapeptídeos, interferindo na formação de pontes de peptidoglicano. Possuem alta atividade farmacológica contra estafilococos Gram-positiva em crescimento. Já contra Gram-negativa não possui alta resposta por ter dificuldade em passar pelas porinas. Suas estruturas se assemelham a proteínas (DZIDIC et al., 2008; RANG & DALE, 2016).

Figura 2: Estrutura da vancomicina.

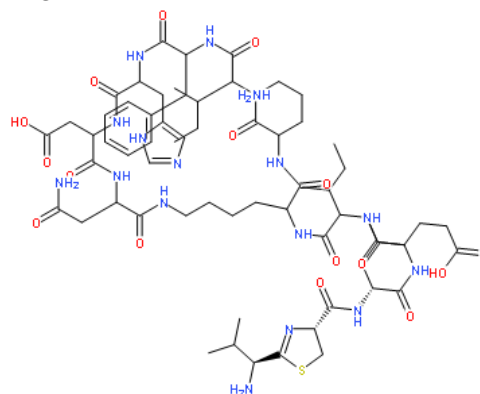


Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PULPO, 2010

Polipeptídeos: Também possuem estrutura semelhante à proteínas, possuem como representante a bacitracina (Figura 3) e polimixina. A bacitracina interfere na desfosforilação do carregador lipídico, diminuindo o movimento dos precursores do peptidoglicano. A polimixina interage com o lipopolissacarídeo e fosfolípidos de membrana externa, aumenta a permeabilidade, mas é extremamente

nefrotóxico, sendo restrito ao uso externo (BAPTISTA, 2013; KATZUNG, 2014).

Figura 3: Estrutura da bacitracina

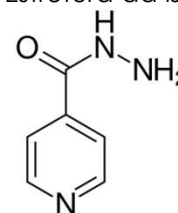


Fonte: LABEYOND, 2017¹

Outros inibidores da síntese da parede (KATZUNG, 2014):

- **Isoniazida** (Figura 4) e **etionamida:** Inibem a síntese do ácido micólico de micobactérias. A isoniazida marcou, junto a imipramina, o início dos antidepressivos, inibindo a monoaminoxidase (fenelzina), enzima que degrada as monoaminas (serotonina, noradrenalina, tiramina, dopamina);
- **Etambutol** (Figura 5): Inibem a síntese de arabinogalactano da parede de micobactérias;
- **Ciclosserina** (Figura 6): Inibe a D-alanina-D-alanina sintetase;
- **Fosfomicina** (Figura 7): Impede a piruviltransferase

Figura 4: Estrutura da isoniazida

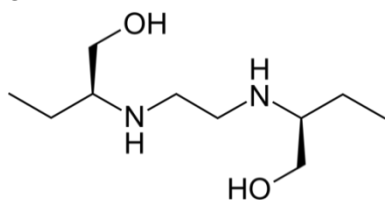


Fonte: KATZUNG, 2014

¹ Disponível em:
<<http://www.labeyond.com/pt/bacitracin.html>>.



Figura 5: Estrutura do etambutol.



Fonte: KATZUNG, 2014.

Figura 6: Estrutura da ciclosserina.

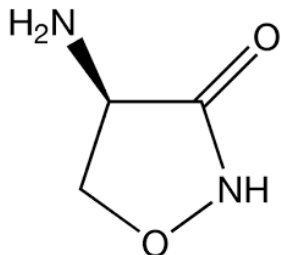
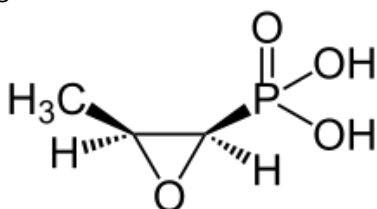


Figura 7: Estrutura da fosfomicina.

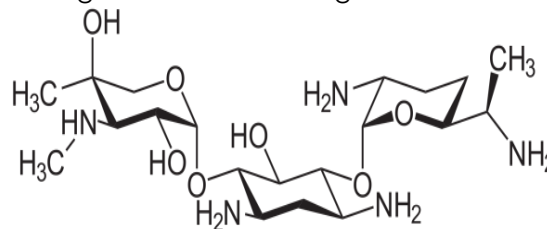


Fonte: SOUZA; SANT'ANNA, 2012

Inibidores da síntese proteica

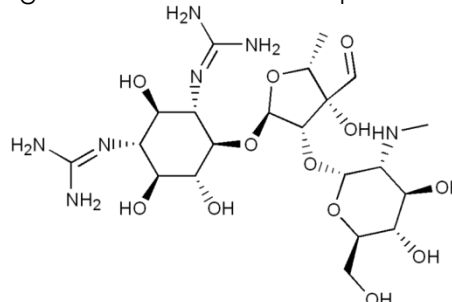
Aminoglicosídeo: Representado pela gentamicina (Figura 8), ampicacina, neomicina, estreptomicina (Figura 9) e são característicos o desenvolvimento de surdez. Penetram na membrana através de processo anaeróbico dependente de energia, sendo mais eficazes em infecções por bacilos Gram-negativos e alguns Gram-positivos. Interagem com subunidades 30s (COSTA et al., 2016; RANG & DALE, 2016).

Figura 8: Estrutura da gentamicina.



Fonte: KATZUNG, 2014.

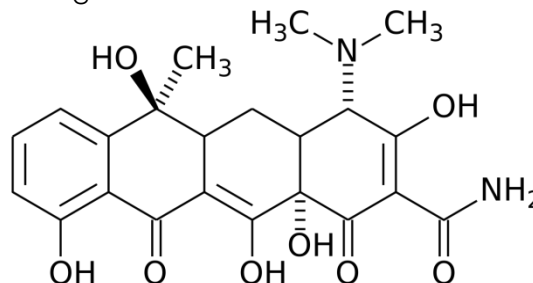
Figura 9: Estrutura da estreptomicina



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PULPO, 2010.

Tetraciclina: Representado pela tetraciclina (Figura 10), doxiciclina, minociclina e são eficazes no tratamento da *Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Rickettsia*, além de outras Gram-negativas e Gram-positivas. São bacteriostáticos inibidores da subunidade 30s, impedindo o ancoramento do RNAt. É quelante por íons mono, bi e trivalentes, principalmente pelo íon de Ca^{2+} , causando ao amarelamento dos dentes e descalcificação óssea quando o uso é crônico. Em sua estrutura possui quatro anéis com hidroxilas e carbonilas intercalados, que são essenciais para sua atividade. Em altas doses é utilizado como imunossupressor e também é utilizado indiscriminadamente para induzir crescimento de bois e aves (ALLIX et al., 2010; KATZUNG, 2014; RANG & DALE, 2016).

Figura 10: Estrutura da tetraciclina.



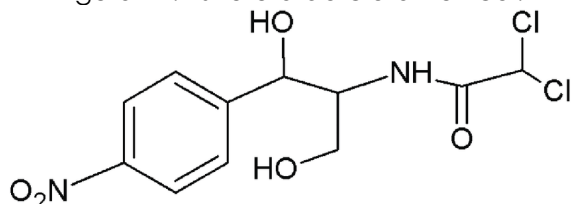
Fonte: KATZUNG, 2015

Anfenicóis: São derivados do *Streptomyces* sp., em 1949, foi sintetizado totalmente. É representado pelo cloranfenicol (Figura 11) e tianfenicol. Atua inibindo a subunidade 50s, inibindo a peptidiltransferase. O principal efeito



colateral é a toxicidade a medula por interromper a síntese proteica das células medulares, levando a anemia aplásica. É a primeira escolha para febre tifoide e tem efetividade contra infecções oftálmicas. Lindomicina e clindamicina possuem atividade semelhante ao cloranfenicol, inibindo a peptidiltransferase (COSTA et al., 2016; RANG & DALE, 2016).

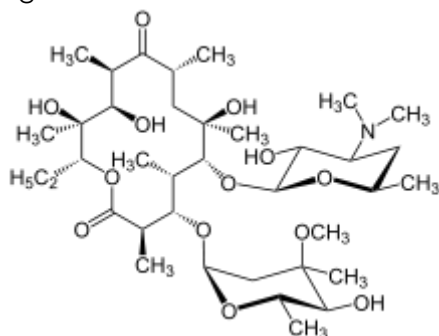
Figura 11: Estrutura do cloranfenicol.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010.

Macrolídeos: sua estrutura essencial é a lactona macrocíclica ligado a um aminoaçúcar, porém é uma estrutura instável e desfavorável à sua farmacocinética, pois devida a alta quantidade de elétrons livres proporciona hidrólise tanto em pH ácidos quanto em pH alcalinos. São representados pela eritromicina (Figura 12), azitromicina, claritromicina. São eficazes no tratamento de micobactérias, *Campylobacter*, infecções do sistema respiratório e anti-acne. Liga-se a subunidade 50s impedindo a translocação do RNAr ao longo do RNAm, sendo assim um bacteriostático de amplo espectro (RANG & DALE, 2016).

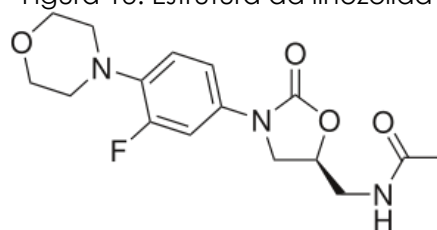
Figura 12: Estrutura da eritromicina.



Fonte: KATZUNG, 2014.

Oxazolidonas: Possuem estreito espectro que bloqueia o início da síntese proteica formando um complexo inativo na subunidade 50s do ribossomo. Representado pela linezolida (Figura 13), sendo muito eficaz contra estafilococos, estreptococos e enterococos.

Figura 13: Estrutura da linezolida

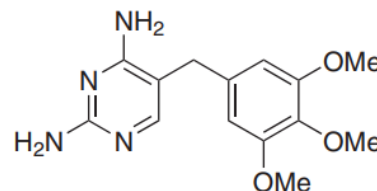


Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2012

Antimetabólitos

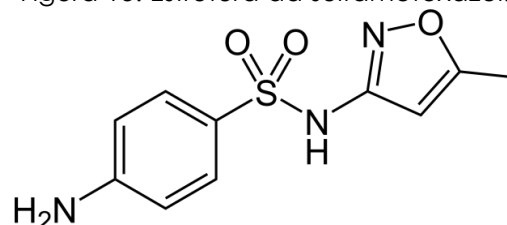
Metabolismo do ácido fólico: AS sulfonamidas são derivadas do ácido para-aminobenzoico (PABA) e competem com o mesmo, impedindo a síntese do ácido fólico, necessário para a síntese de ácido fólico, um cofator que atua na síntese de purinas, metionina, timina e do DNA e RNA. O trimetopim (Figura 14) é um análogo estrutural do ácido fólico e inibe a enzima diidrofolato redutase que converte o ácido diidrofolico em ácido tetraidrofolico. Durante muitos anos a associação de sulfametoxazol (Figura 15) e trimetopim para tratamento de infecções do trato genitourinário, com amplo espectro contra Gram-positivas, Gram-negativas e alguns protozoários. A dapsona está relacionada com as sulfonamidas e demonstra alta eficácia no tratamento da Hanseníase (lepra) em longo prazo (SPINOSA, 2002; DZIDC et al., 2008; KATZUNG, 2014; RANG & DALE, 2016; FRANCO et al., 2018).

Figura 14: Estrutura do trimetopim.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2012.

Figura 15: Estrutura da sulfametoxazol.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2012.

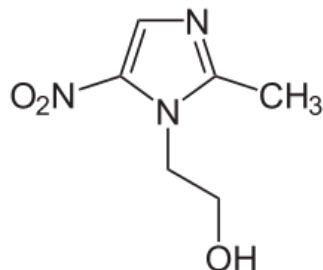
Inibidores da síntese de ácido nucleico

Metronidazol e rifampicina: O metronidazol (Figura 16) é degradado pela nitroso-redutase, formando metabólitos tóxicos que intercalam a estrutura molecular do DNA, quebrando-a, ou seja, atuando como bactericida. A rifampicina



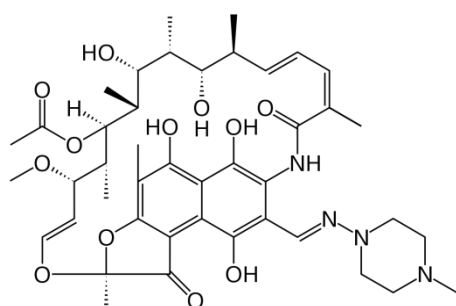
(Figura 17) é o principal tratamento da tuberculose, hoje, e também um potente indutor hepático, por exemplo, isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4. Atua ligando-se irreversivelmente a RNA-polimerase, bloqueando a transcrição do DNA (SPINOSA, 2002; BACHMANN et al., 2006; KATZUNG, 2014).

Figura 16: Estrutura do metronidazol.



Fonte: LOURENÇO et al., 2010.

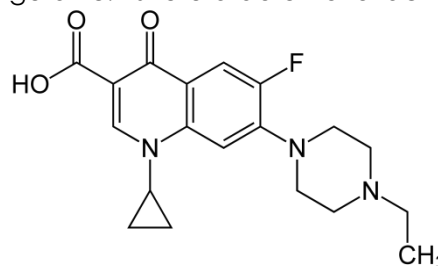
Figura 17: Estrutura da rifampicina.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2012.

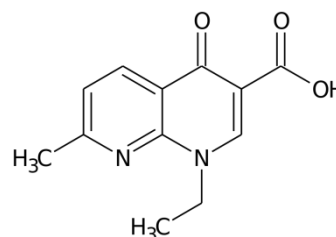
Quinolonas e fluoroquinolonas: Agem inibindo a DNA girase e topoisomerase bacteriana, que são necessárias para replicação, recombinação e reparo do DNA. Potente ação contra Gram-positivas e Gram-negativas, embora haja resistência a *Pseudomonas*, estafilococos, oxaciliana e enterococos. As fluoroquinolonas marcaram a nova geração de antimicrobianos sem concebidos através do uso racional. São representados por: enrofloxacino (Figura 18), ácido nalidíxico (Figura 19), levofloxacino (Figura 20), ciprofloxacino (Figura 21) (DZIDIC et al., 2008; COSTA et al., 2016).

Figura 18: Estrutura do enrofloxacino.



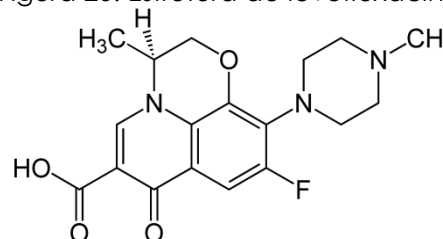
Fonte: LABEYOND, 2017²

Figura 19: Estrutura do ácido nalidíxico.



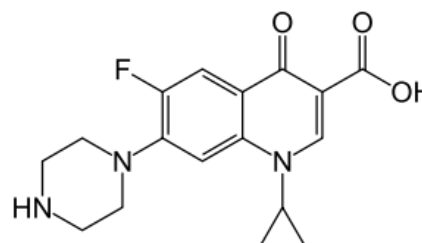
Fonte: KATZUNG, 2014

Figura 20: Estrutura do levofloxacino.



Fonte: KATZUNG, 2014

Figura 21: Estrutura do ciprofloxacino.



Fonte: GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2012.

4 MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência bacteriana é um mecanismo de seleção natural que atua como defesa da espécie. As bactérias podem ser resistentes de maneira natural, geralmente relacionado a sua morfologia de parede celular e membrana plasmática ou adquirir a resistência, através do plasmídeo (transmissível) ou cromossômica (por meio de mutações) (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

² Disponível em: <<http://www.labeyond.com/pt/enrofloxacin-hydrochloride.html>>.



Apesar dos antibióticos serem um avanço para medicina, reduzindo a mortalidade e aumentando a expectativa de vida, o mau uso desses medicamentos levou ao aparecimento de microrganismos resistentes, aumentando o risco das populações, principalmente, pacientes imunodebilitado (SIQUEIRA, 2004).

E através dessa resistência, os microrganismos adquiriram mecanismos, conforme pode ser visto na Tabela 1:

Tabela 1: Mecanismos de resistência das bactérias.

Tipo de resistência	Mecanismo de ação	Exemplos
Inativação enzimática	Produção de enzima cujo substrato é o fármaco, metabolizando-o e impedindo sua ação	B-lactamase, O-acetilação, N-acetilação, cloranfenicol aciltransferase, oxidação por TeTX.
Modificação do alvo	Mudanças estruturais do alvo de ligação do antibiótico, sem alterar a função fisiológica	Proteínas ligadoras de penicilina, SCCmec, modificação de aminoácidos
Bomba de efluxo	Proteínas membranares que exportam o antibiótico para o meio extracelular, diminuindo as concentrações intracelulares	Gene <i>mef</i> , <i>msr</i> , <i>vga</i> , TET, AcrAB-TolC
Alteração da permeabilidade da membrana	Modificações estruturais da membrana, diminuindo o influxo de antibiótico	Alterações no lipopolissacarídeo ou no número de porinas
Biofilme	Proteção dos microrganismos contra a entrada de múltiplos agentes	Agrupamento e síntese de matriz extracelular para formação de biofilme, composto por proteínas e polissacarídeos

Fonte: Dos próprios autores, 2019 (DZIDIC et al., 2008; BAPTISTA, 2013; KUMAR; VARLE, 2013; TRABULSI; ALTHERTHUM, 2015).

5 PERSPECTIVAS FUTURAS: ÓLEOS ESSENCIAIS

A pesquisa hoje tem direcionado seus esforços para desenvolver novos antibióticos que possam ser seguros (menos tóxicos) e mais eficazes (com menor indução de resistência). Os óleos essenciais são derivados de plantas e tem mostrado perfil mais seguro e com menor indução de resistência (CALIXTO, 2000; ELIZABETSKY, 1997 apud OLIVEIRA et al., 2011; CAVALCANTI; ALMEIDA; PADILHA, 2011).

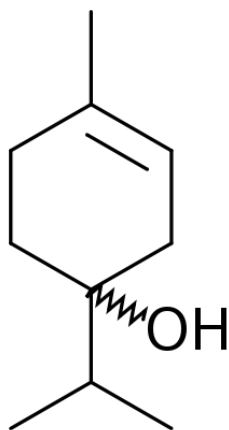
Os óleos essenciais possuem em sua composição de monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanoide, dentre outros. Esta composição caracteriza alta volatilidade e odor característico, além de outras propriedades biológicas (OLIVEIRA, 2012)

Cavalcanti, Almeida e Padilha (2011) já evidenciaram a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de melaleuca (Figura 22), citronela e alecrim frente a três cepas de *Candida (albicans, tropicalis e krusei)*. Neste estudo, o óleo essencial de alecrim apresentou menor concentração mínima inibitória e fungicida, concluindo ser o mais potente frente ao ensaio. Ainda se espera análise de óleo essencial de Tomilho, Própolis, Sálvia, Babosa, Guassatonga, Calêndula e dentre outras inúmeras possibilidades.

O Brasil é referencia na produção de óleos essenciais pela alta diversidade em sua flora, mas sofre com a falta de manutenção padrão e controle de qualidade, além dos baixos investimentos do governo. A Associação Brasileira de Produtos de Óleos Essenciais (ABRAPOE) busca aproximar produtores dos centros de pesquisa para integrar a qualidade aos estudos de padronização e novas criações (BIZZO; REZENDE, HOVELL, 2009; SARTO, ZANUSSO JUNIOR, 2014).



Figura 22: Estrutura do terpinen-4-ol, principal composto de atividade antimicrobiana no óleo essencial de melaleuca.



Fonte: PUBCHEM, 2019³

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antibióticos, juntamente com as vacinas, um dos principais avanços que impulsionaram a medicina. Até a descoberta de Fleming, utilizava-se arsênio para tratamento da sífilis e o paciente vivia o dilema de morrer pela doença ou se arriscar no tratamento extremamente tóxico. É notável que a “Era dos Antibióticos” contribuiu para a diminuição da mortalidade e aumento na expectativa de vida do ser humano. Atualmente, as pesquisas se direcionam para os derivados fitoterápicos com a expectativa de novos agentes antimicrobianos menos tóxicos e mais eficazes. Com isso, é fundamental o papel dos profissionais da saúde no momento da prescrição e acompanhamento farmacoterapêutico, pois a automedicação, o uso indiscriminado e uso em off-label, por exemplo, para indução de crescimento de aves, pode levar ao retrocesso no tratamento das doenças infectocontagiosas, pois se o não houver uso racional de medicamentos, não haverá medicamento no mundo que não se tornará obsoleto pelo seu uso incorreto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLIX, E. **Promotores de Crescimento para Frangos de Corte**. 29f. Monografia (Curso de Graduação em Medicina Veterinária) - UFRGS, Porto Alegre, 2010.

2. BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.
3. BIZZO, H.; REZENDE, C.; HOVELL, A. **Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas**. Química Nova, São Paulo. v.31, n.3, p.588-94, 2009.
4. CAVALCANTI, Y. W.; ALMEIDA, L. F. D.; PADILHA, W. W. N. **Atividade Antifúngica de Três Óleos Essências sobre Cepas de Candida**. Rev. Odontol. Bras. Central, v.20, n.52, p.68-73, 2011.
5. COLLUCCI, C. Antibiótico deve ter venda controlada a partir de setembro. **Folha de São Paulo**, São Paulo, ano 90, n. 29661, 18 jun. 2010. Cotidiano1: Saúde, p. 7.
6. COSTA, A.; SILVA JUNIOR, A. **Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: Uma breve revisão de literatura**. Estação científica UNIFAP. v.7, n. 2, p.45-57, 2017.
7. COSTA, A.L.P. **Resistência Bacteriana aos Antibióticos: Uma Perspectiva Do Fenômeno Biológico, Suas Consequências e Estratégias De Contenção**. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) – Curso de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP, Macapá, 2016
8. DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. **Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. Food Technology and Biotechnology**. v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.
9. ELIZABETSKY, E. **Pesquisas em plantas medicinais**. Ciência e Cultura, v.39, n.8, p.697-702, 1997.
10. FRANCO, I. et al. **Revisão bibliográfica de protocolos de tratamento farmacológico de Hanseníase utilizando o medicamento Dapsona**. Revinter. v.11, n.2, p.57-72, 2018.
11. GIEDRAITIENE, A., VITKAUSKIENE, A., NAGINIENE, R., PAVILONIS, A. **Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria**. Medicina. v.47 p.137–146, 2011.

³Disponível em:
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol#section=Structures>>



12. GREENWOOD D., ed. **Antimicrobial Chemotherapy**, third ed, Oxford: Oxford University Press, 1995.
13. GUIMARÃES, D.; MOMESSO, L.; PUPO, M.. **Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas De Ribeirão Preto, universidade de São Paulo, Quim. Nova, v.33, n.3, p.667-679, 2010
14. HARAGUCHI, T. **Antibióticos: classificação geral**. Rev. Bras. Med. v.57, n. 10, p.1109-1114, 2000
15. KATZUNG, B.; MASTERS, S.; TREVOR, A. Farmacologia básica e clínica. 12 ed.
16. KUMAR, S., VARELA, M. F. **Molecular Mechanisms of bacterial Resistance to antimicrobial Agents**. Microbial Pathogens and strategies for Combating Them: Science, technology and education, Formatex, p. 522- 534 2013
17. LABEYOND. **Bacitracina**. Disponível em: <<http://www.labeyond.com/pt/bacitracin.html>>. Acesso em: 12 de jul. de 2019.
18. LABEYOND. **Cloridrato de Enrofloxacin**. Disponível em: <<http://www.labeyond.com/pt/enrofloxacin-hydrochloride.html>> Acesso em: 12 de jul. de 2019.
19. LOURENÇO, F. et al. **Validação de método e doseamento e aplicação em estudo de equivalência farmacêutica de solução injetável de metronidazol**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. v.31, n. 1, p.47-51, 2010.
20. MEIRELES, M. A. O. M. **Uso de Antimicrobianos e Resistência Bacteriana: Aspectos Socioeconômicos e Comportamentais e seu Impacto Clínico e Ecológico**. 2008. 47f. Monografia (Especialização em Microbiologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte
21. OLIVEIRA, A. C. M. et al. **Emprego do óleo de Melaleuca alternifolia Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal**. Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v.13, n.4, p.492-496, 2011.
22. OLIVEIRA, M. **Extração, Caracterização e avaliação da atividade larvacida do óleo essencial do Citrus Limon Linneo (limão) frente ao mosquito Aedes aegypti**. [dissertação] São Luis: Universidade Federal do Maranhão; 2012. Porto Alegre: AMGH, 2014.
23. PUBCHEM. **Terpinen-4-ol**. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol#section=Structures>>. Acesso em: 12 de jul. de 2019.
24. SARTO, M.; ZANUSSO JUNIOR, G. **Atividade antimicrobiana de óleos essenciais**. Revista UNINGUÁ. v. 20, n.1, p.98-102, 2014.
25. SCHNEIDER, T. et al. **The Lipopeptide Antibiotic Friulimicin B Inhibits Cell Wall Biosynthesis through Complex Formation with Bactoprenol Phosphate**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 53, n. 4, p. 1610-1618, 2009.
26. SIQUEIRA, C. M. M. **Resistência aos Antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica**. Resista de la Organización de Farmacéuticos Iberoamericanos, v. 14, n. 1, p. 45-68, 2004.
27. SOUZA, A.; SANT'ANNA, C. **UDP-N-acetilglicosamina enolpiruvil transferase: determinação dos estados de protonação de resíduos de aminoácidos do sítio ativo pelo método PM6**. Química Nova. v.35, n.8, p.1522-1526, 2012.
28. SOUZA, C; BOTELHO, C.; OLIVEIRA, R. **Nanotechnology Applied to Medical Biofilms Control. Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances**, Formatex, p. 878-888, 2011.
29. SOUZA, M.V.; VASCONCELOS, T. **Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro**. Química Nova. v.28, n.4, p. 678-682, 2005.
30. SPINOSA, H.S. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 4ª ed. p.383. ed. Guanabara koogan. Rio de Janeiro, 2006.
31. TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 6 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
32. VAN DER BEEK, C.; ROELS, J. **Penicillin Production: Biotechnology at its Bes**. Antonie van Leeuwenhoek v.50 p.625-639, 1984.