



**RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS E SEUS MECANISMOS DE
AÇÃO**

**Bruno Lourenço Andrade
Thúlio Emanuel Bezerra Dos Santos**

Orientadora: Prof. Ms. Hellen Karine Paes Porto

Trindade-GO
2020

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES

**RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS E SEUS MECANISMOS DE
AÇÃO**

Bruno Lourenço Andrade

Thúlio Emanuel Bezerra dos Santos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade União de Goyazes como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Ms. Hellen Karine Paes Porto

Trindade – GO

2020

Bruno Lourenço Andrade
Thúlio Emanuel Bezerra dos Santos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade União de Goyazes como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia, aprovada pela
seguinte banca examinadora:

Prof^a. Ms. Hellen Karine Paes Porto (Orientadora)
Faculdade União de Goyazes

Prof^o. Esp. Luciano Nogueira Gonçalves (Membro interno)
Faculdade União de Goyazes

Prof^o Esp. Juliana Rodrigues Cardoso (Membro externo)

Prof^o Ms. Wesley Jose Moreira Garcia (Suplente)
Faculdade União de Goyazes

Trindade - GO

16/12/2020

RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

Bruno Lourenço Andrade¹
Thúlio Emanuel Bezerra dos Santos¹
Hellen Karine Paes Porto²

RESUMO

Introdução: A resistência bacteriana á antibióticos é considerado um sério problema de saúde pública saúde e de grande frequência entre a população mundial. **Objetivos:** Sintetizar por meio da literatura os mecanismos e problemas relacionados com a resistência bacteriana á antibióticos, e problemas que causam o aumento da resistência.. **Método:** Revisão integrativa da literatura nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), entre outras publicações na área de Farmácia. **Justificativa:** O presente trabalho foi realizado com o intuito de alertar a população sobre os riscos relacionados ao uso indiscriminado de antibióticos, seus mecanismos de resistência .**Resultados:** Foram encontrados um total de 20 artigos onde 10 foram selecionados para a análise por se tratar especificamente do assunto delimitado. **Conclusão:** A resistência a antimicrobianos só vem aumentando, conhecimento e medidas para evitar esse aumento é crucial.

Palavras-chave: Resistência bacteriana, Antibióticos, Mecanismos de resistência.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance to antibiotics is considered to be a serious public health problem and of great frequency among the world population. **Objectives:** Synthesize through literature the mechanisms and problems related to bacterial resistance to antibiotics, and problems that cause increased resistance. **Method:** Integrative literature review in the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences databases (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), among other publications in the field of Pharmacy. **Justification:** This study was carried out with the aim of alerting the population about the risks related to the indiscriminate use of antibiotics, their resistance mechanisms. **Results:** A total of 20 articles were found, of which 10 were selected for analysis because they are specifically delimited subject. **Conclusion:** Antimicrobial resistance is only increasing, knowledge and measures to prevent this increase are crucial.

Keywords: Bacterial resistance, Antibiotics, Resistance mechanisms.

Acadêmicos do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

²Orientadora: Prof.M.S Hellen Karine Paes Porto,pela Faculdade União de Goyazes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por permitir estarmos aqui neste momento com saúde e alegria por essa etapa tão importante em nossas vidas. Agradecemos a todos os professores que participaram da nossa vida acadêmica, e em especial nossa professora e orientadora Hellen Karine Paes Porto, que sempre esteve disponível para esclarecer nossas dúvidas.

INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos foi um grande avanço para a área medicinal, essa descoberta possibilitou reduzir as taxas de mortalidade e morbidade relacionadas a doenças infecciosas. O comércio farmacêutico se dispõe de uma variedade de drogas com princípios ativos que são usados para tratar as patologias referentes as infecções. Essa grande variedade de medicamentos que tratam diferentes agentes patológicos exige uma grande responsabilidade e uma avaliação eficaz sobre a ação do medicamento contra os microrganismos. (MOTA et al.,2005).

O descobrimento do primeiro antibiótico em 1929, por Alexander Fleming, em um hospital londrino, inovou um grande avanço na área medicinal e na área farmacêutica no século XX, podemos dizer que a descoberta da penicilina abriu portas para que novos experimentos fossem realizados para a descoberta de novos antibióticos. (PEREIRA & PITA, 2005).

Os antibióticos podem ser considerados como bactericidas, quando o mesmo atua eliminando o agente causador da infecção e bacteriostático, quando ele inibe a multiplicação bacteriana, permitindo que a resposta imunológica seja capaz de eliminar o agente infeccioso.(ROSA & GUILLERMO,2013).

Há um grande problema relacionado ao uso indiscriminado dos antibióticos, o que pode acarretar a resistência bacteriana, um grande problema que vem crescendo ao longo do tempo. Nos dias de hoje podemos ver os comentários sobre as novas “superbactérias”, microrganismos que vem ao longo do tempo criando uma resistência aos fármacos que antes eram eficazes no combate aos mesmos. Uma grande parte dos fármacos antimicrobianos são produzidos por moléculas sintetizadas naturalmente, o que favorece ainda mais a resistência dos microrganismo por mutações.(SILVA & AQUINO,2018).

O uso indiscriminado dos antibióticos causou um grande problema na saúde pública, já que o uso inadequado de antibióticos ocasiona o aumento da resistência, neste contexto uma série de ações são necessárias para evitar que isso ocorra. A realização de uma Anamnese correta em relação ao paciente,

que o médico faça a indicação correta, a dispensação do medicamento na dosagem correta pelo farmacêutico, seguir corretamente o que está prescrito na receita, e principalmente haja uma harmonia em conjunto entre médico e o profissional farmacêutico, para analisar e buscar uma farmacoterapia adequada para o paciente (LIMA,BENJAMIN& SANTOS,2017).

O assunto referente ao uso indevido de antibióticos é tão sério, que 1/4 das mortes mundiais são causadas por infecções bacterianas (Silva, Galato, & Alano, 2012). Especialistas alertam que se o problema relacionado ao uso de medicamentos não for controlado, em meados do ano de 2050 teremos 10 milhões de mortes anualmente por infecções bacterianas. Tais infecções como pneumonias, gonorreia e tuberculose, que a pouco tempo eram tratadas, estão mais difíceis de serem tratadas, pois os microrganismos estão superando a ação dos fármacos (OMS,2019).

No Brasil 40% dos remédios consumidos pelos brasileiros são antibióticos, e o país é o que mais consome essa classe de medicamentos dentre todos os outros países da América, com um percentual de 22,75 % de ingestões diárias de antibióticos. O Brasil ainda supera os países da Europa em consumo de antibióticos, sendo os mais adquiridos por pessoas a Amoxicilina e a Amoxicilina + Clavulanato, ambas com grande espectro de ação, contra patologias infecciosas.(OMS,2018).

METODOLOGIA

Tipos de estudo

O presente estudo científico segue os moldes de uma pesquisa bibliográfica, com análise integrativa, no qual se busca fazer uma ilustração geral sobre a resistência bacteriana e seus mecanismos.

A pesquisa classifica-se como bibliográfica, pois ela busca fontes primárias ou secundárias de um assunto específico e apontam as informações sobre o problema investigado.

Após a definição do tema foi realizada uma busca de artigos nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), entre outras publicações na área de Farmácia.

Critérios de inclusão

Foram inclusos artigos publicados nas línguas portuguesa, que correspondiam aos objetivos do estudo e que tenham sido publicados nos últimos vinte anos. Os que não se adequaram aos vinte anos foram excluídos.

Análise de dados

A leitura completa dos artigos, possibilitou a organização das ideias por ordem de importância e a sintetização destas que permitiram a fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa. Em seguida, foi realizada leitura interpretativa que tratou do comentário feito pela ligação dos dados obtidos nas fontes ao problema da pesquisa e conhecimentos prévios. A partir das anotações da tomada de apontamentos, fez-se sínteses que deram suporte para a produção do TCC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As bactérias adquirem resistência pelos seus mecanismos de ação, são elas: Alteração de permeabilidade, alteração no local de ação, bomba de efluxo e mecanismo enzimático.

Alteração de permeabilidade

Nesse mecanismo a bactéria diminui a permeabilidade de sua parede celular, impedindo que o fármaco penetre no interior da bactéria e faça sua ação farmacológica.

Alteração no local de ação

Nesse contexto a bactéria por mecanismo próprio irá mudar o sítio de ligação do fármaco, e com isso o fármaco ficará disperso no meio intracelular, perdendo seu efeito.

Bomba de efluxo

Por um mecanismo próprio da bactéria, a mesma irá expulsar o fármaco, fazendo com que ele saia do meio extracelular, para o meio intracelular.

Mecanismo enzimático

A bactéria adquire resistência, e a mesma cria uma enzima que irá degradar o fármaco inativando sua ação.

Foram encontrados um total de 20 artigos, onde 10 foram selecionados em bases de dados do SCIELO e LILACS, a partir do estudo realizados dos artigos, foram feitas a síntese das fontes desejadas para o estudo. Foram abordados e representado em um gráfico de setores os assuntos principais referentes a problematização no que se diz a respeito da resistência bacteriana relacionadas aos antibióticos, foram eles: Resistência relacionada com mecanismos genéticos, a falta de investimento em novas pesquisas, a dificuldade de indústrias farmacêuticas em produzir novos antimicrobianos, ausência de programas de conscientização sobre o uso de antimicrobianos, número elevado de Drogarias e a compra indevida de antimicrobianos.

Em uma segunda tabela está abordado assuntos referentes ao estudo dos artigos, separados em: nome dos autores, título do estudo, objetivo geral, materiais e métodos, resultados e conclusão.



Autor/Ano	Título do estudo	Objetivo Geral	Materiais e Métodos	Resultados	Conclusão
Francarolli,Oliveira & Marziale, 2017	Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa	Analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os microrganismos que colonizam os trabalhadores de saúde e sua associação com a resistência a antimicrobianos	Revisão integrativa de literatura.A busca dos estudos primários foi realizada nas bases de informação:National Library of Medicine National Institutes of Health, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Web of Science,Scopus e Biblioteca virtual em saúde.Os descritores utilizados foram aplicados de acordo com particularidades de cada base de dados e obtidos por consulta nos Descritores de Ciências em Saúde e Medical Subject Headings	A revisão foi composta de 14 estudos primários. Na análise das amostras as pesquisas encontraram principalmente Staphylococcus aureus e Staphylococcus aureus resistente a meticilina colonizando os trabalhadores de saúde.A resistência das bactérias à clindamicina e oxacilina apresentaram maior destaque nas amostras	O Staphylococcus aureus foi evidenciado nos estudos como principal bactéria colonizadora dos trabalhadores de saúde. A preocupação é que essas bactérias apresentam grande capacidade de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos.

Gonçalves et al.,2016	Alerta para uso de antimicrobianos terapêuticos	O objetivo deste trabalho é descrever o processo de funcionamento dos alertas para dias de utilização de antimicrobianos terapêuticos e analisar o impacto da implantação destes alertas nas suspensões dos itens	O estudo foi conduzido na Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírrio Libanês em Março de 2015, onde se implementou um programa de controle de antimicrobianos terapêuticos que consistiu nas seguintes intervenções: Apresentação de alertas e análise dos dados de DDD (Dose Diária Definida) nas UTIs.		Pode se dizer que o uso de alertas para dias de utilização de antimicrobianos terapêuticos na prescrição eletrônica associado à intervenção educativa por um infectologista, preservando a autonomia do médico prescritor foram eficazes na redução do consumo de antimicrobianos em um hospital privado de corpo clínico aberto.
LIMA,BENJAMIN& SANTOS, 2017	Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão	Demonstrar os diversos mecanismos de defesa bacteriana e consequentemente a resistência adquirida com o uso indiscriminado dos antibióticos	Estudo de revisão, com base em material publicado nos últimos 16 anos, quanto aos mecanismos de resistência bacteriana, levantado nas bases de dados PubMed, LILACS, MEDLINE e SciELO.	As bactérias possuem naturalmente estruturas de defesa em sua parede celular, como as porinas e as bombas de efluxo, mas ao longo do tempo, diante da exposição	É necessário orientar e esclarecer, tanto profissionais da saúde como a população, sobre a resistência bacteriana, assim como a indicação e utilização correta e

				aos antibióticos, as bactérias desenvolveram mecanismos de resistência contra os fármacos, pela recombinação genética, podendo ocorrer através da transdução, transformação, conjugação ou transposição. Fatores como erros nas indicações médicas, automedicação por parte da população e uma fiscalização ineficaz na venda de antimicrobianos, em farmácias e drogarias, onde se concentram estes medicamentos, colaboram para a multirresistência bacteriana. Também, novos antibióticos entram de forma lenta no mercado, um fator	eficaz dos antibióticos contra as doenças infecciosas.
--	--	--	--	--	---

				determinante para as indústrias farmacêuticas que têm baixo retorno financeiro quando comparado ao alto custo para as pesquisas, extração e introdução destes novos medicamentos no mercado.	
MOTA et al.,2005	Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana		Estudo de Revisão		
Oliveira & Silva, 2018	Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana:uma revisão	objetivou-se descrever a resistência bacteriana, seus mecanismos de ocorrência e estratégias de prevenção e controle	Tratou-se de uma revisão crítica da literatura em periódicos de língua inglesa e portuguesa por meio do Portal da Coordenação		

			de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), cujas bases de dados foram a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a Bibliografia Médica (MEDLINE®) e a Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO), referente aos anos de 1997 a 2006, cujos descritores utilizados foram: resistência bacteriana a antibióticos, precauções universais e controle de		
--	--	--	--	--	--

			infecção hospitalar.		
Queiroz et al., 2005	Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis	O objetivo deste estudo foi rever na literatura científica a abordagem do surgimento de micro-organismos multirresistentes e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil.			Enquanto o uso dos medicamentos antimicrobianos continuarem sendo de modo irresponsável e não for cumprida a legislação para seu uso, os novos fármacos serão eficazes apenas temporariamente, fazendo constante o problema da multirresistência microbiana.

Brito & Cordeiro, 2012	Necessidade de novos antibióticos		Estudo de Revisão		
Silva & Aquino, 2018	Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento	Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos mundialmente empregados no tratamento de inúmeras patologias desencadeadas por microrganismos. Nos últimos anos, em decorrência do aumento da resistência bacteriana, principalmente por patógenos potencialmente nocivos para a saúde, têm-se despertado gradativamente a necessidade pela busca de novas substâncias com o intuito de conter as infecções desencadeadas nos ambientes hospitalares e na comunidade.	Estudo de Revisão		Visto que há novas fontes naturais sendo exploradas e que podem contribuir para a síntese de novos fármacos com propriedades antimicrobianas, vislumbram-se novos antimicrobianos a serem inseridos no mercado e na prática clínica.(AU)

		Em razão disso, o desafio é a busca por novas pesquisas relativas às novas substâncias com atividades antimicrobianas ou sob a averiguação que demonstraram notória efetividade quando testados frente às bactérias, comparando-as aos já empregados. Conteúdo A revisão bibliográfica, pertinente ao assunto, baseada em artigos publicados nas revistas indexadas no Scielo, Science Direct, Bireme, Medline e Pubmed, apontou novos estudos e evidenciaram que há novas substâncias em desenvolvimento ou já disponíveis com significativa atividade antimicrobiana capaz de reduzir, de forma seletiva, alguns microrganismos emergentes ou multirresistentes em um curto período de tempo, bem como ao longo prazo.			
Faria, Pessalacia & Silva, 2014	Fatores de risco no uso de antimicrobianos em uma instituição hospitalar: Reflexões Bioéticas		Estudo do tipo descritivo e exploratório.		No presente estudo, foram identificadas situações de risco relacionadas às práticas de utilização de antimicrobianos em

					uma instituição hospitalar. Associado às situações identificadas, a partir da análise de resultados de exame, foram encontrados microrganismos resistentes. Tais riscos foram discutidos a partir do princípio bioético da não maleficência, sendo propostas medidas de precaução e minimização para os mesmos
Fio,Filho&Groppo,2000	Resistência bacteriana				

O uso irracional de medicamentos é um grave problema para o sistema de saúde mundial, medidas governamentais tentam impedir o crescimento da resistência aos antimicrobianos, os diversos mecanismos de mutações genéticas, problemas relacionados ao uso indiscriminado e medidas para tentar evitar o crescimento da resistência foram citados nos artigos.

Alguns fatores contribuem para o uso indiscriminado de antibióticos. Dentre eles o grande número de Drogarias que vendem sem a retenção de receita visando apenas o lucro, a falta de ações governamentais orientando sobre o uso racional de medicamentos. Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo é um fator crucial para o desenvolvimento da resistência bacteriana. (LIMA, BENJAMIN & SANTOS, 2017).

A maioria dos microrganismos proliferam-se rapidamente, e em associação ao uso excessivo de antibióticos, a resistência bacteriana. O ponto principal abordado é a falta de incentivo governamental no investimento em pesquisas de novos fármacos para vencer a resistência bacteriana as drogas já existentes, e ainda chama a atenção para a “Era das Trevas”, onde um estudo mostrou que haverá 10 milhões de pessoas morrerão por doenças infecciosas anualmente até o ano de 2050. (SILVA & AQUINO, 2018).

Além dos mecanismos de resistência relacionados ao uso de antimicrobianos, sem contato direto com a droga, chama a atenção dos mecanismos genéticos, que podem tornar as bactérias resistentes aos fármacos, sendo eles, resistência inerente ou intrínseca, mutações genéticas e transferência de material genético. (OLIVEIRA & SILVA, 2018).

O desenvolvimento de resistente por certas bactérias é bem mais rápido que a ação das indústrias em produzir novas drogas. A origem da resistência pode ser genética ou não. Na resistência genética a bactéria adquire resistência a um tipo de droga. A não genética está relacionada a fase de multiplicação das bactérias frente ao fármaco. (MOTA et al., 2005).

A resistência das bactérias tem diminuído bastante a atividade de antibióticos que antes eram bastante eficaz. A resistência pode ser natural ou adquirida, ela acontece quando uma droga que antes era sensível. Uma variação genética pode

favorecera resistência bacteriana, determinadas pela variação e alterações estruturais das bactérias. (FIO, FILHO & GROPPPO,2000).

Chama a atenção para uso irracional de antimicrobianos, o que causa a resistência bacteriana, e a expectativa para novos antimicrobianos, que possam vir e combater as bactérias multirresistentes. (QUEIROZ et al., 2005).

A resistência bacteriana é um problema de saúde global, que anula a eficácia farmacológica dos antimicrobianos, comprometendo o tratamento de doenças infecciosas. Através das mutações genéticas dessas bactérias, as mesmas ficam resistentes aos fármacos antibióticos e consequentemente ocorrerá interferência no tratamento.(FRACAROLLI,OLIVEIRA& MARZIALE,2017).

A utilização de antimicrobianos em excesso, contribui para a resistência bacteriana, as prescrições deste medicamento de forma desnecessária causa um aumento na taxa de resistência, sendo que essa classe de medicamentos está entre as mais utilizadas no mundo. (GONÇALVES et al.,2016)

É certo que o uso irracional de antimicrobianos agrava o quadro de resistência bacteriana, pesquisas apontam a diminuição do consumo de antibióticos em muitos países na última década, mérito das ações governamentais, e o grande avanço de pesquisas laboratoriais para a identificação de bactérias multirresistentes. (BRITO& CORDEIRO, 2012).

A resistência bacteriana se concilia coma bioética, pois como a resistência frente aos fármacos é um problema em coletivo e não individual, uma análise bioética em relação ao uso racional de antibióticos é eficaz. Infelizmente a indústria farmacêutica não consegue acompanhar a crescente batalha que as bactérias vem vencendo, e a criação de programas de conscientização seria bastante relevante e eficaz. (FARIA,, PESSALACIA & SILVA,2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os autores consultados para esta revisão tratam do assunto relacionado a resistência bacteriana chamando atenção para as formas de prevenção e a causa do aumento da resistência bacteriana no mundo.

O uso irracional de antimicrobianos sem dúvidas é o principal vilão da resistência bacteriana, problemas relacionados com o grande número de Drogarias, o uso sem orientação, fácil acesso ao medicamento mediante a compra ilegal (sem

apresentação de receita médica), são um dos problemas mais graves. As bactérias tem o poder de sofrer mutações genéticas e se tornarem mais resistentes ao fármaco que antes era potente para aquele determinado microrganismo, mutações que desfiam ainda mais a indústria e o ramo farmacêutico, dia após dia.

A resistência bacteriana é um tema sério, como alguns autores citaram, a interferência do governo para a orientação intelectual da população sobre os riscos do uso de antimicrobianos seria de extrema importância, o aumento de fiscalização em Drogarias, punições mais rígidas frente a RDC 20/2011, que se dispõe sobre o controle de substâncias antimicrobianas, desde o estoque a venda sob prescrição e retenção de receita, seriam eficazes na tentativa de diminuir a resistência bacteriana que só cresce no mundo.

REFERÊNCIAS

- BRITO, M. A., & CORDEIRO, B. C. (2012). **Necessidade de novos antibióticos**. 247-249.
- CÁRDENAS, L. L., ANGATIRA, M. M., & LÓPEZ, D. P. (2019). **New antibiotics against bacterial resistance**. *ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA*, 382-387.
- FARIA, T. V., PESSALACIA, J. D., & Silva, E. S. (2014). **Fatores de risco no uso de antimicrobianos em uma instituição hospitalar: Reflexões bioéticas**. 321-329.
- FIO, F. d., FILHO, T. R., & GROPPPO, F. C. (2000). **Resistência bacteriana**. *Revista brasileira de Medicina(Rio de Janeiro)*, 1129-1140.
- FRACAROLLII, I. F., OLIVEIRA, S. A., & MARZIALE, S. A. (2017). **Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa**. *Revista Integrativa*, 651-657.
- GONÇALVES, P. D., CORRADI, M. D., OKAMURA, M. N., HEMMI, M. S., & PIZZO, V. R. (2016). **Alerta para o uso de antimicrobianos Terapêuticos**. 661-670. <https://portugues.medscape.com/verartigo/6503994> Acesso: 11/04/2020
- LIMA, C. C., BENJAMIN, S. C., & SANTOS, F. S. (2017). **Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão**. 105-2017.
- MOTA, R. A., SILVA, K. P., FREITAS, M. F., PORTO, W. J., & SILVA, L. B. (2005). **Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana**. 465-470.
- OLIVEIRA, A. C., & SILVA, R. S. (2008). **Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão**. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 189-197.
- PEREIRA, A. L., & PITA, J. R. (2005). **ALEXANDER FLEMING (1881-1955) descoberta da penicilina (1928) ao Prêmio Nobel (1945)**. *Revista da Faculdade de Letras HISTÓRIA*, 129-151.
- QUEIROZ, G. M., SILVA, L. M., PIETRO, R. C., & SALGADO, H. R. (2012). **Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis**. 132-138.
- ROSA, M. D., & GUILLERMO, R. M. (2013). **Efecto bacteriostático y/o bactericida del xilitol sobre cultivos de Listeria monocytogenes**. *ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICIÓN*, 173-179.
- SILVA, M. O., & AQUINO, S. (2018). **Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento**. *Revista Epidemiologia e Controle de infecção*, 01-11.

