

## MALACIDINAS: UMA NOVA CLASSE DE ANTIBIÓTICOS E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO

### *MALACIDINS: A NEW CLASS OF ANTIBIOTICS AND THEIR THERAPEUTIC POTENTIAL*

ROCHA, Michely Adriana da<sup>1</sup>; PRADO, Rosemary<sup>1</sup>; TAKETANI, Natália Franco<sup>2</sup>;

<sup>1</sup>Discentes do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco; <sup>2</sup>Docente do Curso Farmácia – Universidade São Francisco

**[michely.rocha@mail.usf.edu.br](mailto:michely.rocha@mail.usf.edu.br)**

**RESUMO.** Resistência microbiana é a capacidade de uma bactéria de sobreviver a um determinado antibiótico, o que torna ineficaz. A resistência microbiana vem surgindo ao decorrer dos anos e nos dias atuais é um problema de saúde pública mundial, além de aumentar o número de mortes, aumenta também os dias de internação e conseqüentemente os gastos públicos. Uma enorme quantidade de novos antimicrobianos foi desenvolvida no último século, porém o uso indiscriminado de antibióticos ao longo dos anos e a capacidade dos microrganismos de evoluírem contribuíram para a produção de bactérias multirresistentes a maioria dos antibióticos. Vem surgindo novas abordagens para trabalhos de bioprospecção de moléculas com atividades antimicrobianas. O objetivo deste trabalho é compreender essa nova classe de antibióticos, as malacidinas, descoberta em 2018, assim como seu potencial terapêutico frente a bactéria *Staphylococcus aureus* multirresistentes, o que vem a favorecer a terapêutica frente às infecções multirresistentes que vem surgindo e se agravando ao longo do tempo. Através da análise da literatura, foi possível concluir que as malacidinas se demonstram promissora no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* multirresistentes e que as novas metodologias de bioprospecção de bioativos trazem novas abordagem promissoras.

**Palavras-chave:** Novos antibióticos, malacidinas, resistência bacteriana.

**ABSTRACT.** Microbial resistance is the ability of a bacterium to survive a particular antibiotic, which makes it ineffective. Microbial resistance has been emerging over the years and nowadays it is a worldwide public health problem. In addition to increasing the number of deaths, it also increases the days of hospitalization and consequently public spending. Major of the antimicrobials have been developing in the last century, but the indiscriminate use of antibiotics over the years and the ability of microorganisms to evolve have contributed to the production of most antibiotic resistant bacteria. New approaches for bioprospecting of molecules with antimicrobial activities are emerging. The aim of this paper is to understand this new class of antibiotics, malacidins, discovered in 2018, as well as their therapeutic potential against the multiresistant *Staphylococcus aureus* bacteria, which favors the therapy against the multiresistant infections that are emerging and worsening over the years. Based on the literature analysis, it was concluded that malacidins are promising in the treatment of multiresistant *Staphylococcus aureus* infections and that new bioactive bioprospecting methodologies bring promising new approaches.

**Keywords:** New antibiotics, malacidins, bacterial resistance.

## INTRODUÇÃO

Segundo a ONU, o uso incorreto de medicamentos antimicrobianos levará a morte 10 milhões de pessoas por ano, até 2050. O uso indiscriminado, incorreto e em excesso está levando as bactérias a se tornarem resistentes. Pelo menos 700 mil pessoas morrem no mundo por ano devido a infecções que já não respondem ao tratamento existente, a maior parte (230 mil) é por tuberculose multirresistente. Segundo o relatório do banco mundial em 2016, isso pode acarretar uma crise financeira nos sistemas de saúde com um impacto global de cerca de 1 trilhão de dólares. (OPAS, 2018)

Muitas ações em conjunto já vêm sendo tomadas, como uma plataforma de vigilância global da OMS, a GLASS, para os países informarem em um local único sobre a utilização dos antibióticos e o desenvolvimento de resistência (OPAS, 2018). Mas ainda há muito a ser feito e isso necessita de muitos estudos, pesquisas, ações de saúde, além da necessidade de novas descobertas e isso também requer novas estratégias. Existem muitos recursos microbianos ambientais, e ainda há muito a ser descoberto, por isso que há necessidade de atividade de exploração da diversidade biológica por recursos genéticos e bioquímicos de valor comercial, este denominada como bioprospecção. (SANT'ANA, 2002)

Muitos dos antibióticos são provenientes do solo, e ainda existe uma imensa biodiversidade a ser descoberta, que é proveniente de diversos nichos ecológicos. Muito se tem estudado a respeito dos microrganismos de condições ambientais extremas, com mudanças bruscas de pH, temperatura, luminosidade e umidade. Os estudos começam na maioria das vezes bem provenientes, mas conforme se aprofundam nas estruturas das bases genéticas, acabam descobrindo que é a mesma que já se tem descoberto (HOVER *et al.*, 2018).

Além de ser extremamente difícil desenvolver os meios de cultura adequados a estes microrganismos, um novo antibiótico gera uma nova resistência, então assim, não se deve somente pensar na eficácia momentânea, mas também em utilizar novas tecnologias e novas propostas, para não se tornar um novo problema ao invés de solução. Descobrir maneiras de identificar o genoma bacteriano, ampliar o estudo da bioprospecção e a biotecnologia. (FERNANDES *et al.*, 2006)

A resistência microbiana tem se tornado um problema global, o tratamento inadequado às infecções muitas vezes está relacionado com o fato de não se fazer os exames de identificação o agente patogênico, porém uma vez que se economiza em exames laboratoriais e tempo, se perde com o diagnóstico incorreto. Esses exames levariam ao uso mais efetivo dos antibióticos. Tal procedimento diminuiria muito a chance de aumentar a resistência microbiana e assim o controle de sua evolução (PADIYARA *et al.*, 2018).

Atitudes de controle de receituário melhoraram a utilização indiscriminada e aberta de antibióticos, mas o panorama da saúde pública frente a esse problema, ainda está longe de ser o ideal. Falta de conhecimento e instrução, fazem que boa parte da população tome incorretamente os antibióticos, tais problemas como falta de comprometimento com o horário e a frequência correta e determinada prescrita pelo médico. Para resolução desses problemas a campanhas e instruções para solução em território nacional (ANVISA, 2017).

Em janeiro de 2017 a Organização Mundial da Saúde, divulgou uma lista com os 12 microrganismos resistentes mais perigosos à saúde humana (Quadro1), classificando esta lista de acordo com a necessidade de novas classes de antibióticos, em crítico, alto e médio.

São muitos os estudos para a descoberta de novos antibióticos, altos gastos com pesquisas, porém muitas vezes no final há perda da eficácia do antibiótico, o que gera perda de investimento. Então são muitos os ativos estudados, e são poucos que passam a ser comercializados e que tenha importância terapêutica. (LING *et al.*, 2015)

**Quadro 1.** Lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para a produção e desenvolvimento de novos antibióticos.

<b>Prioridade 1: CRÍTICA</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a carbapenema
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a carbapenema
<i>Enterobacteriaceae</i> , resistente a carbapenema, produtoras de ESBL
<b>Prioridade 2: ALTA</b>
<i>Enterococcus faecium</i> , resistente à vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina
<i>Helicobacter pylori</i> , resistente à claritromicina
<i>Campylobacter spp.</i> , resistente às fluoroquinolonas
<i>Salmonellae</i> , resistentes às fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a cefalosporina, resistente às fluoroquinolonas
<b>Prioridade 3: MÉDIA</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sem sensibilidade à penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i> , resistente à ampicilina
<i>Shigella spp.</i> , resistente às fluoroquinolonas

Fonte : (OPAS 2017)

Em busca de novos antibióticos, entre os anos de 1980-2000, foram utilizadas ferramentas genômicas e as triagens de coleções de compostos, em detrimento às triagens de produtos naturais microbianos. Houve uma redução na identificação de novos antibióticos, em contrapartida ocorreu um aumento na incidência de resistência bacteriana. Em 1980, houve um período de inovação no mercado de antibióticos pela introdução da classe das fluoroquinolonas sintéticas desenvolvidas a partir do ácido nalidíxico e ainda no mesmo ano, foi introduzido outros antibióticos, baseados em protótipos naturais, como imipenem (derivado  $\beta$ -lactâmico) e análogos da eritromicina (derivado macrolídeo). No ano de 1999, a FDA (*Food and Drug Administration*), aprovou a combinação de dois derivados semi-sintéticos de produtos naturais microbianos, quinupristina e dalfopristina, para uso em infecções causadas por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Nos anos seguintes, poucos antibióticos foram introduzidos para a terapêutica antimicrobiana. Sendo em 2001 a linezolida, um antibiótico das classes oxazolidinonas, e 2003 a lipodepsipeptídeo natural daptomicina. (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

Pesquisadores da Universidade de Rockefeller, em Nova York (2018), descobriram uma nova classe de antibióticos, as malacidinas, que é produzida por microrganismos presentes em solos capazes de matar patógenos conhecidamente resistentes. Portanto o objetivo deste trabalho é avaliar o impacto inovador dessa droga, assim como seu potencial terapêutico.

## METODOLOGIA

O trabalho constitui uma revisão bibliográfica a respeito de uma nova classe de antibiótico, as malacidinas. A coleta de artigos para o estudo foi de 2002 a 2018 e utilizou se para as pesquisas e base de dados, Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of

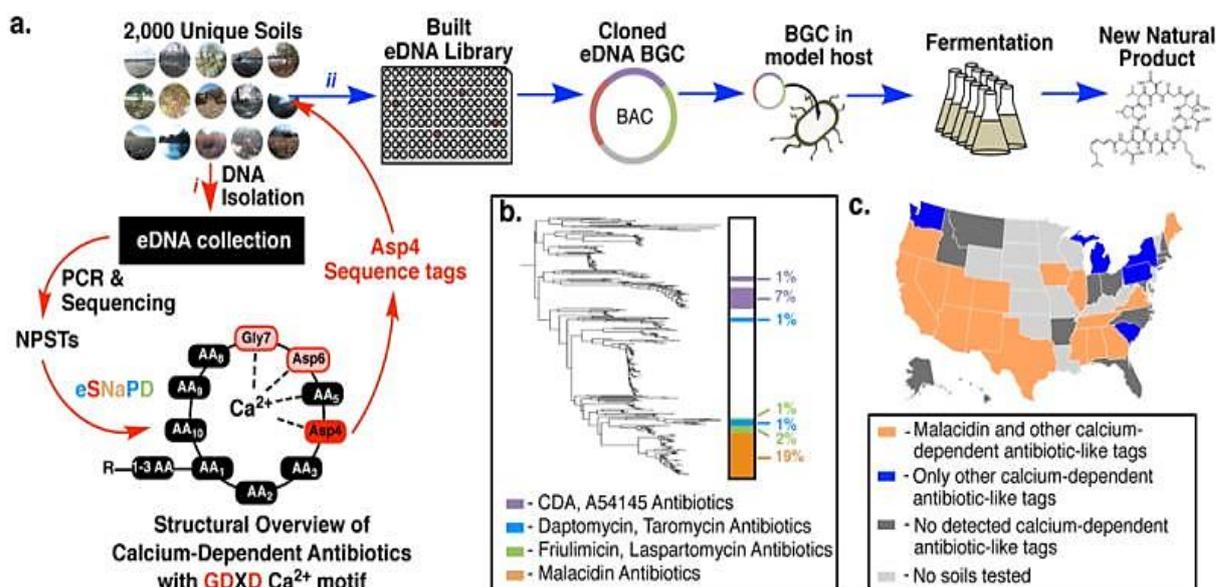
Medicine (PUBMED), Google Acadêmico e websites de agências governamentais ligadas a área da saúde e também livros. Foram utilizados como palavras chaves para pesquisa: malacidinas, resistência bacteriana e novos antibióticos. Para poder aumentar a quantidade de dados e informações foi utilizado a língua inglesa e língua portuguesa. A somatória de todas as bases de dados deu o resultado de 7.819,876 artigos. Foram utilizados como modelo de inclusão, artigos científicos que fundamentassem a base do estudo e artigos que demonstram o motivo e a importância de novos estudos e também o potencial terapêutico. Foram excluídos artigos que não traziam relevância para a fundamentação, que não serviram como comparativo para a nova classe de antibiótico e que as informações já estivessem com números e dados desatualizados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A molécula denomina-se como lipopeptídeo ácido metagenômico antibiótico-cidina (MALAcidina). As malacidinas são lipopeptídeos cíclicos e apresentam nesta estrutura 10 membros diferenciados por um metileno no ramo terminal das suas caudas lipídicas, e seus núcleos peptídeos apresentam quatro aminoácidos não proteínogênicos. Outros antibióticos cálcio dependentes, baseados em cultura possuem anéis de 11 a 13 aminoácidos maiores e sequências peptídicas distintas. Estes compostos são uma classe de peptídeos, cadeias especiais de aminoácidos que requerem cálcio para atividade antibacteriana. (HOVER *et al.*, 2018)

Foi necessário para se ter como base os solos agregados de genes biossintéticos (BGCs), e então rastreamos solos que continham os motivos de ligação de cálcio. Após muitos estudos e comparações, foi demonstrado que menos de 30% são encontrados em metagenomas do solo, e que apenas conseguimos capturar uma fração da diversidade biossintética que existe dos antibióticos cálcio dependentes (HOVER *et al.*, 2018).

Para o estudo das malacidinas foi utilizado um novo método de triagem do microbioma do solo. Através da metagenômica, buscou-se no DNA do solo, moléculas de antibióticos cálcio dependente. As amostras do solo geraram um banco de dados, essa biblioteca genômica foi clonada, e por processo de fermentação esses clones foram induzidos a produzir as biomoléculas que entre elas encontrava-se a malacidina (Figura 1).

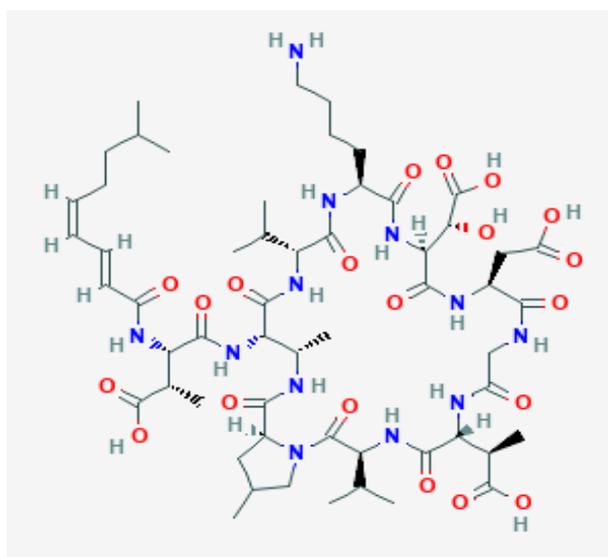


**Figura 1-** Usando uma estratégia independente de cultura para a descoberta de antibióticos dependentes de cálcio do microbioma global. **a.** Construção da biblioteca genômica de 2.000

amostras de solo seguida de clonagem e produção por processo fermentativo; **b.** Análise de agrupamento das amostras frente a abundância dos bioativos detectados; **c.** Localidades das amostragens de solo e resultado de detecção da malacidina (laranja).

(Fonte: HOVER *et al.*, 2018)

As malacidinas (Figura 2) atuam na integridade da membrana celular, o que mais despertou interesse é porque ela atua em sítio de ligação diferente dos outros antibióticos dependentes de cálcio, estes atuam no sítio ASPX-ASP-GLY, sendo que as malacidinas atuam em ASP-OH, isto pode ser um indicativo para a descoberta de novos antibióticos, com mecanismo de ação e potencial terapêutico diferente dos já existentes. (HOVER *et al.*, 2018)



**Figura 2-** Representação da estrutura química da malacidina  
(Fonte: Pubchem)

Os ensaios demonstraram que esta nova classe terapêutica, atuou entre 24 a 72 horas, em feridas de quatro ratos machos previamente selecionados. Foram feitos dois cortes em cada animal, em seguida as feridas foram infectadas com o *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e depois tratadas com daptomicina e malacidina, respectivamente. O resultado da daptomicina foi inferior ao da malacidina a qual demonstrou ter uma potente atividade antibacteriana contra tal patógeno, atingindo a cura completa do animal. Além disso, também se observou que a mesma não apresentou toxicidade significativa, e atividade hemolítica contra as células dos mamíferos nas concentrações mais altas testadas. (HOVER *et al.*, 2018).

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva que está presente no corpo humano, e em pessoas saudáveis é encontrada na pele e nas fossas nasais. É um patógeno oportunista, frequentemente está associado a infecções adquiridas na comunidade e ambientes hospitalares. Esta bactéria pode causar infecções mais comuns como celulite, impetigo, e outras mais graves como bacteremia, pneumonia, osteomielite, endocardite, miocardite, pericardite e meningite (ANVISA, 2007).

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico semissintético, desenvolvido em 1984 e licenciado em 2003, para uso clínico. (TAVARES, 2007), ela foi obtida da fermentação do *Streptomyces pristinaspiralis*, seu mecanismo de ação consiste na ligação da daptomicina à membrana celular bacteriana levando à rápida despolarização do potencial de membrana, o que determina a inibição da síntese de proteínas, DNA e RNA, além do extravasamento de conteúdo citoplasmático e morte bacteriana (ANVISA, 2007).

Quanto a friulimicina e seus semelhantes, estes atuam na biossíntese da parede celular através e ligação com o precursor de lipídio II (HOVER *et al.*, 2018). O composto friulimicina B é uma substância que encontra-se em Fase I de estudos pré-clínicos, iniciada na Suíça em junho de 2007. Apesar da friulimicina B apresentar similaridade química com a daptomicina, ela é o primeiro membro da nova classe de antibióticos polipeptídicos bactericidas que parece interferir na inibição da formação do lipídeo I, um precursor na síntese de peptidoglicanos da parede celular (GUIMARÃES *et al.*, 2010), já a malacidina não atua na membrana como a daptomicina, uma vez que na observação do estudo não apresentou vazamento da membrana, em ensaios de camada delgada a mesma demonstrou que atua no Lipídio II, mas contrariamente à friulimicina que sequestra o cromossomo C-55, atua diretamente no lipídio II, interagindo com ele na presença de cálcio. O estudo demonstrou que dentro do vasto espaço de sequência genômica do ambiente, poderá enriquecer e identificar antibióticos dependentes de cálcio com novas atividades biológicas e estas novas descobertas podem contornar o mecanismo de ação de resistência da bactéria (HOVER *et al.*, 2018).

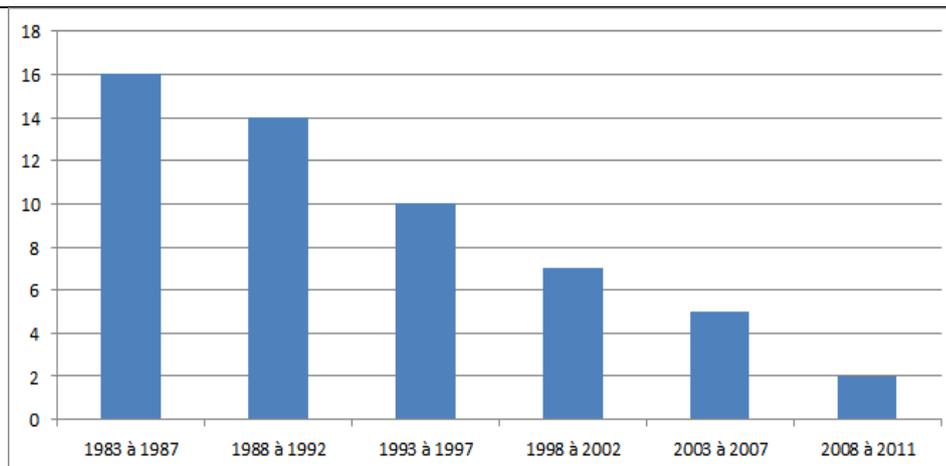
Esta nova classe de antibiótico é dependente do cálcio, capaz de atacar as bactérias de várias maneiras, o que as torna particularmente eficazes. A formação da membrana celular bacteriana pode ser direcionada ou a parede celular pode ser destruída. São chamados malacidinas, e estas foram bem-sucedidos na esterilização de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, uma bactéria conhecida como MRSA (VIDAKOVIC *et al.*, 2017). Os testes de eficácia foram realizados na presença do microrganismo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (HOVER *et al.*, 2018).

Ao longo dos anos, criou resistência a vários antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, e o seu fator de virulência se dá devido a sua patogenicidade e a capacidade de colonização. Ela adere a pele ou as mucosas, depois rompe as barreiras epiteliais comprometendo as ligações intracelulares. Após esta invasão, utiliza algumas estratégias para manter sua sobrevivência e proliferação, que vão da inibição da opsonização pelo complemento neutralizando a fagocitose, inibindo a resposta imunológica de combate a bactéria (IWATSUKI *et al.*, 2006).

Em 2009, Bal e colaboradores, apontaram vários antibióticos que foram disponibilizados e aprovados por agências reguladoras para uso clínico, sendo a daptomicina, linezolid, ceftarolina, ceftobiprole. A busca pelo sinergismo entre novas drogas ou substâncias, do mesmo modo, ainda carece de ser mais aprofundado com os medicamentos já disponíveis na terapêutica, tendo em vista menor toxicidade ao usuário (COUTINHO *et al.*, 2015).

Entre os anos de 2013 a 2017 houve novos registros de antimicrobianos aprovados pela FDA, sendo eles a Telavancina, Dalbavancina, Tedizolida, Oritavancina, Ceftolozana com Tazobactam, Ceftazidima com Avibactam, Bezloxumab, Delafloxacin. Um dos mais novos antibióticos já se encontra em uso no Brasil, o ceftolozana-tazobactam, que apresenta o nome comercial Zerbaxa, aprovada pela FDA em 2014. Apresenta-se eficaz contra bactérias resistentes, e é utilizado nas infecções urinárias, como a pielonefrite e infecções intra-abdominais de maior complexidade, também utilizado contra pneumonia. Ele apresenta uma associação de cefalosporina e inibidor de beta-lactamase. O referido antibiótico apresentou 87% de eficácia sobre a infecção comparado aos demais antibióticos, contra a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. O caso do Zerbaxa também demonstra uma nova perspectiva a associação de dois antibióticos já existentes. Isso pode nos levar a pensar que talvez a resposta já exista, só depende de potencializarmos estes efeitos.

De acordo com Sukkar (2013), houve uma importante queda do número de antibióticos aprovados nos Estados Unidos, como demonstrado no gráfico 1.



**Gráfico 1:** Descoberta de antibióticos aprovados nos EUA entre 1983 a 2011  
(Fonte: Sukkar, 2013)

Podemos observar a queda da descoberta de antibióticos ao longo dos anos, isto demonstra a necessidade imediata de novos, porém muitas são as barreiras, estudos começam bem-sucedidos, mas se demonstraram ineficazes ao longo do processo, e a perda financeira e de tempo é muito grande.

Portanto frente ao impacto desta nova descoberta em tratamento às infecções multirresistentes e cada vez menos a descoberta de novas medicações, vê-se a necessidade e importância de investimentos na área de bioprospecção e desenvolvimento de novos antibióticos que venham confrontar o aumento da incidência das infecções multirresistentes.

## CONCLUSÃO

Frente a literatura científica, podemos concluir que as infecções multirresistentes vêm aumentando consideravelmente e o desenvolvimento de novas classes antimicrobianas não estão acompanhando tal incidência.

A bioprospecção de solos é uma conhecida fonte de novos compostos bioativos e ainda demonstra sua importância neste cenário não havendo o esgotamento deste recurso.

A descoberta das malacidas são antibióticos com potencial terapêutico comprovado, de importância significativa principalmente para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA).

Portanto fica claro a necessidade do investimento na descoberta e desenvolvimento de novas medicações antimicrobianas para o combate de infecções multirresistente cada vez mais frequentes.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. 2017.

disponível em

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>> acesso

01/05/2019

BAL, A. M.; DAVID, Z.; GARAU, J. *et al.* **Future trends in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: An in-depth review of newer antibiotics active against an enduring pathogen.** J Global Anti Resist. 10:295-303. 2017.

BANCO MUNDIAL, disponível em

<<http://documents.worldbank.org/curated/pt/161551475494167867/pdf/108682-WBAR-v1-PUBLIC-PORTUGUESE-PUBDATE-9-28-2016.pdf>> acesso em 13/05/2019

COUTINHO, H. D. M.; BRITO, S. M. O.; LEITE, N. F. *et al.* **Evaluación comparativa de la modulación de antibióticos frente a cepas bacterianas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus*.** Cien La Salud. 13(3):345-354. 2015.

FDA (U.S. Food & Drug Administration), disponível em <[Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 39th Edition \(Orange Book\)](#)>acesso em 01/05/2019

FERNANDES, P. *et al.* **Antibacterial discovery and development- The failure of success.** Nature Biotechnology. 24, 1497. 2006.

GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, D.; LUCIANO S.; PUPPO, M. T. **Antibióticos : importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Biblioteca Digital da Produção Intelectual - BPDI, Universidade de São Paulo, p. 667-679, 2010.

HOVER, B. M. *et al.* **Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens.** Nature Microbiology. 2018.

IBGE, Disponível em: < <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18470-em-2016-expectativa-de-vida-era-de-75-8-anos.html>> acesso em 01/05/2019

IWATSUKI, K. *et al.* **Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression.** J Dermatol Sci. v. 42, p. 203-14, 2006.

LING, L. L. *et al.* **A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.** Nature, v. 517, n. 7535, 2015.

OPAS Brasil, disponível em: <

[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812)> acesso em 01/05/2019

OPAS Brasil, disponível em

<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5801:novo-relatorio-da-oms-revela-grandes-diferencas-no-uso-de-antibioticos-entre-paises&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5801:novo-relatorio-da-oms-revela-grandes-diferencas-no-uso-de-antibioticos-entre-paises&Itemid=812)>acesso em 13/05/2019

PADIYARA, P.; INOUE, H.; SPRENGER, M. **Global Governance Mechanisms to Address Antimicrobial Resistance**. *Infect Dis (Auckl)*. 2018.

PUBCHEM: disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/132274667#section=Related-Compounds>>

acesso em 13/06/2019

ROBERTS, R. R. *et al.* **Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship**. *Clinical Infectious Diseases*, v. 49, n. 8, p. 1175–1184, 2009.

SANT'ANA, P.J.P. **Bioprospecção no Brasil, Contribuições para uma gestão ética**. Brasília: Editora Paralelo, p.15, 2002.

SERRA, H. A. **A história dos antibióticos**, p. 1938–1941, 2002.

SUKKAR E. **Why are these so few antibiotics in the research and development pipeline?** *Pharm J*. 297:520. 2013.

TAVARES, Walter, **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico – 3a edição – Revisada e Atualizada – Ed. Atheneu. Pag. 277. 2007.**

U.S. Department of Health and Human Services, disponível em:<

<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> > acesso em 01/05/2019

VIDAKOVIC, L. *et al.* **Dynamic biofilm architecture confers individual and collective mechanisms of viral protection**. *Nature Microbiology*, v. 3, n. 1, 2017.

WRIGHT, G. D. **Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 57, n. 10, p. 1451–1470, 2005.

WALSH, C. T. *et al.* **Where will new antibiotics come from?** *Nat Rev Microbiol*. 2003, 1, 65.

Publicado em 17/12/2019