

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATORIA DO α -PINENO ASSOCIADO AO APARELHO DE LUZ LED

ANTIBACTERIAL AND MODULATORY ACTIVITY OF α -PINENO ASSOCIATED WITH THE LED DEVICE

Gabriella Souza Nicolau¹
Maria de Fátima Guedes Monteiro²
Dárcio Luiz de Sousa Júnior³
Ana Emília Formiga Marques⁴
Pedro Everson Alexandre de Aquino⁵
Sarah de Sousa Ferreira⁶
Aline Diogo Marinho⁷
Cícero Roberto Nascimento Saraiva⁸
Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro⁹
Zildene de Sousa Silveira¹⁰
Rakel Olinda Macedo da Silva¹¹
Lívia Maria Garcia Leandro¹²

Resumo: O uso abusivo de medicamentos e a sua venda indiscriminada são um dos principais fatores para a resistência bacteriana, que é um grave problema à saúde. Os óleos essenciais são uma fonte de compostos bioativos que podem possuir propriedades antimicrobianas. Neste sentido, destaca-se o α -pineno, um monoterpeno que pode ser extraído dos óleos essenciais de plantas, que apresenta ação medicinal. Assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana e moduladora do α -pineno, quando associado ao aparelho de Light Emitting Diodes (LED) frente a cepas bacterianas multirresistentes. Para tanto, foi utilizada a técnica de contato gasoso e a modulação com antibióticos e luz LED azul para determinação da atividade antimicrobiana. A concentração inibitória mínima (CIM) do composto foi de $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$, verificou-se, assim, um possível sinergismo do α -pineno associados à luz de LED e aos antibióticos das classes Quinolonas

¹ Biomédica pelo Centro Universitário Dr. Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: gaby.sza@gmail.com.

² Biomédica. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: mariguedes2803@gmail.com.

³ Mestrando da Universidade Regional do Cariri - URCA - Crato. E-mail: darciolsjr@gmail.com.

⁴ Farmacêutica. E-mail: anaemiliaformiga@hotmail.com.

⁵ Biomédico. Aluno de Doutorado da Universidade Federal do Ceará - UFC. E-mail: pedroeverson.alexandre@gmail.com.

⁶ Doutoranda em Bioquímica e Biologia Molecular na Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN. E-mail: ferreirasarah6@gmail.com.

⁷ Pós doutora da Universidade Federal do Ceará – UFC. E-mail: alinediogo_marinho@hotmail.com.

⁸ Biomédico, Docente do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: ciceroroberto@leaosampaio.edu.br.

⁹ Docente do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: karollynasilva@leaosampaio.edu.br.

¹⁰ Mestranda da Universidade Regional do Cariri - URCA. E-mail: zildenesousa15@gmail.com.

¹¹ Docente do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: rakelolinda@leaosampaio.edu.br.

¹² Docente do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio - UNILEÃO. E-mail: livialeandro@leaosampaio.edu.br.

(Norfloxacina, Ciprofloxacina), Aminoglicosídeos (Gentamicina, Amicacina) e Beta Lactâmicos (Penicilina G e Oxacilina) frente às cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Os resultados indicam que o α -pineno tem ação sinérgica quando associado aos antibióticos convencionais como a Amicacina e a Oxacilina, que obtiveram atividade satisfatória frente às cepas de *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente. Portanto, o α -pineno pode exercer efeitos benéficos para o tratamento de infecções bacterianas relacionadas a cepas resistentes.

Palavras-chave: Resistência bacteriana; Antibióticos; Produtos Naturais; Análise Microbiológica.

Abstract: The abuse of drugs and their indiscriminate sale are one of the main factors for bacterial resistance, which is a serious health problem. Essential oils are a source of bioactive compounds that may have antimicrobial properties. In this context, α -pinene stands out, a monoterpene that can be extracted from essential oils of plants and has medicinal action. Thus, the present work aims to evaluate the antimicrobial and modulating activity of α -pinene when associated with the Light Emitting Diodes (LED) apparatus against multiresistant bacterial strains. For this purpose, the gaseous contact technique and modulation with antibiotics and blue LED light were used to determine the antimicrobial activity. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the α -pinene was $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$. Possible synergism occurred between α -pinene associated with antibiotics and LED light of the class of Quinolones (Norfloxacin, Ciprofloxacin), Aminoglycosides (Gentamicin, Amikacin) and Beta Lactamic (Penicillin G and Oxacillin) that showed inhibitory potential against multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The results indicate that the α -pinene has a synergistic action when associated with conventional antibiotics, such as amikacin, which satisfactorily inhibited *E. coli* and oxacillin, which inhibited *S. aureus*. In this sense, α -pinene may be a compound with beneficial effects for the treatment of bacterial infections related to resistant strains.

Key words: Bacterial resistance; Antibiotics; Natural Products; Microbiological Analysis.

Data de submissão: 10.09.2020

Data de aprovação: 30.11.2021

Identificação e disponibilidade:

(<https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/2550>,
<http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v28i57.2550>).

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos é um grave problema de saúde que ocorre devido à alta taxa de replicação de células bacterianas, assim como a sua fácil adaptação aos diferentes locais, fazendo com que as bactérias adquiram mecanismos biológicos de defesa (Teixeira et al., 2019). Nos últimos anos, o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos convencionais tem estimulado pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos alvos farmacológicos. Além de medicamentos, já foi

demonstrado que o uso de aparelhos de diodos emissores de luz (Light Emitting Diode – LED), promovem um efeito benéfico na gestão de infecções cutâneas e cicatrização de tecidos. No entanto, os mecanismos subjacentes a atividade antimicrobiana das luzes LED, sozinhas ou em combinação com drogas, continua a ser elucidado (Santos, 2004).

LED é uma luz emitida em baixa intensidade que não danifica o tecido, mas pode fornecer energia para estimular a nível celular uma resposta por parte do corpo (Moreira, 2009). A ação dos LEDs, quando colocados frente a cepas bacterianas, muitas vezes, causa a morte. Estudos apontaram bons resultados para a atividade antibacteriana deixando claro que pode ser um tratamento promissor (Matias, 2018; Santos, 2018).

A espécie bacteriana *Escherichia coli*, bacilo Gram negativo, é a principal responsável pelas infecções do trato urinário atingindo principalmente indivíduos susceptíveis como crianças, idosos e gestantes, e é também responsável por grande parte das infecções hospitalares apresentando resistência às grandes classes de medicamentos disponíveis na rede pública de tratamento (Korb et al., 2013).

Staphylococcus aureus, cocos Gram positivo, é um dos importantes patógenos a desenvolver resistência bacteriana, sendo microrganismos que habitam normalmente cavidades como fossas nasais e pele, e que, devido a alguma abrasão, migram de seu local de origem e dão início a infecções simples como foliculites, até complicações mais graves como endocardites, principalmente em pacientes imunocomprometidos, sendo também associadas a infecções hospitalares (Lima et al., 2015).

As plantas medicinais assim como os óleos essenciais são utilizadas pela população há décadas no tratamento e prevenção de doenças (Sofowora et al., 2013). Os óleos essenciais podem ser extraídos a partir das folhas, flores, frutos, caule, sementes e raízes, sendo que a grande variedade de compostos em sua composição atribui a esses produtos diversas bioatividades, como a atividade antibacteriana (Argote-Vega et al., 2017).

O α -pineno é um monoterpeneo que pode ser extraído dos óleos essenciais de plantas como a malva-santa e o eucalipto, encontrados no Nordeste do Brasil. Conforme descrito na literatura, este composto possui propriedades mio relaxantes em distúrbios intestinais e respiratórios (Jucá, 2007; Farias et al., 2020).

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antibacteriana e modulatória do α -pineno associado ao uso do aparelho de LED, a fim de apresentar novas alternativas para o tratamento de infecções bacterianas frente a cepas de *E. coli* e *S. aureus*.

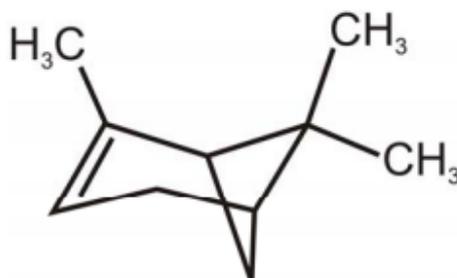
2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 α -PINENO E MEIOS DE CULTURA

Foi utilizado o constituinte isolado α -pineno (Fig. 1), da empresa Sigma-Aldrich® do Brasil Ltda.

Foram utilizados os seguintes meios de cultura: Brain Heart Infusion – BHI (na concentração de 10 %) e Heart Infusin agar (HIA) preparado segundo as especificações do fabricante.

Figura 1 - Estrutura molecular do α -pineno ($C_{10}H_{16}$).



Fonte: Jucá (2007).

2. 2 LINHAGENS BACTERIANAS

Foram utilizadas as linhagens multirresistentes de isolados clínicos doados pela Universidade Regional do Cariri (URCA), conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1 - Origem bacteriana e perfil de resistência a antibióticos.

Bactéria	Origem	Antibiótico resistente
<i>Escherichia coli</i> cepa 27	Ferida cirúrgica	Oxa, Gen, Tob, Ami, Ca, Neo, Para, But, Sis, Net
<i>Staphylococcus aureus</i> cepa 358	Ferida cirúrgica	Ast, Ax, Amp, Ami, Amox, Ca, Cfc, Cf, Caz, Cip, Clo, Im, Can, Szt, Tet, Tob

Ast-Azitromicina; Ax-Amoxicilina; Amp-Ampicilina; Ami-Amicacina; Amox-Amoxilina, Ca-Cefalexina; Cfc- cefaclor; Cf-Cefalotina; Caz-Ceftazidima; Cip-Ciprofloxacino; Clo –Clorafenicol; ImImipenem; Can-Canamicina; Szt-Sulfametoxazol, Tet-Tetraciclina; Tob-Tobramicina; Oxa-Oxacilina; Gen-Gentamicina; Neo-Neomicina; Para-Paramomicina; But- Butirosine; Sis-Sisomicina; Net-Netilmicina

2. 3 LIGHT EMITTING DIODES (LED)

O aparelho utilizado durante o procedimento experimental foi Light Emitting Diodes (LED), que é um diodo emissor de luz, da marca NEW Estética®. O aparelho possui os espectros de luz vermelha, azul e amarela, permitindo também a combinação destas cores. A luz utilizada foi a azul com um comprimento de onda pré-determinado pelo aparelho de 415 nm.

2.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA ASSOCIADA AO USO DO APARELHO DE LED

Inicialmente, os inóculos foram preparados em tubos de ensaio com solução salina para obter uma suspensão com turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarland que corresponde a 10^8 UFC/mL.

A semeadura dos microrganismos foi realizada em placas de Petri contendo meio Brain Heart Infusion (BHI) ágar. Discos de papéis filtro, semelhantes aos de antibiograma, foram colocados no centro de cada placa sobre a semeadura, sendo acrescidos 10 μ L do α -pineno testado nas tampas das placas. Para determinação dos halos de inibição, as placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37 °C por 24

horas. Os testes foram realizados em triplicata e para determinação dos halos foi utilizada uma régua milimetrada.

Para a realização da atividade moduladora por contato gasoso em placas de Petri contendo BHI, foi utilizada a metodologia modificada por Inouye et al., (2001). Para tanto, foram utilizados os discos dos seguintes antibióticos: Amicacina, Gentamicina, Oxacilina, Norfloxacin, Ciprofloxacina e Penicilina.

As placas foram invertidas e 10 µL do α-pineno foram acrescentados nas tampas, permitindo que a partir da volatilização ocorra a interação com os discos. Para o controle, foram utilizadas placas sem o composto para posterior comparação entre placas somente com os antibióticos e placas com antibióticos e o α-pineno.

Para determinação dos halos de inibição, as placas foram incubadas na estufa a 37 °C por 24 horas. Os testes foram realizados em triplicata e para determinação dos halos foi utilizada uma régua milimetrada.

Para verificar se a luz de LED também produzia efeito antibacteriano, foi utilizada a mesma metodologia referente ao teste de avaliação da atividade antibacteriana e moduladora por contato gasoso na presença e ausência da luz de LED, α-pineno e antibióticos. As placas foram submetidas à luz de LED azul durante dez minutos cada uma, nas placas controles onde foram adicionados apenas os discos de antibióticos, não foram submetidos à luz e incubadas a 35 ± 2 °C, durante 24 h. A leitura foi realizada conforme descrito anteriormente.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos em média aritmética ± desvio padrão, avaliados estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) seguido pelo pos-test Bonferroni. Foi utilizado o software GraphPad Prism® 7.0 e foram consideradas diferenças significativas quando o $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

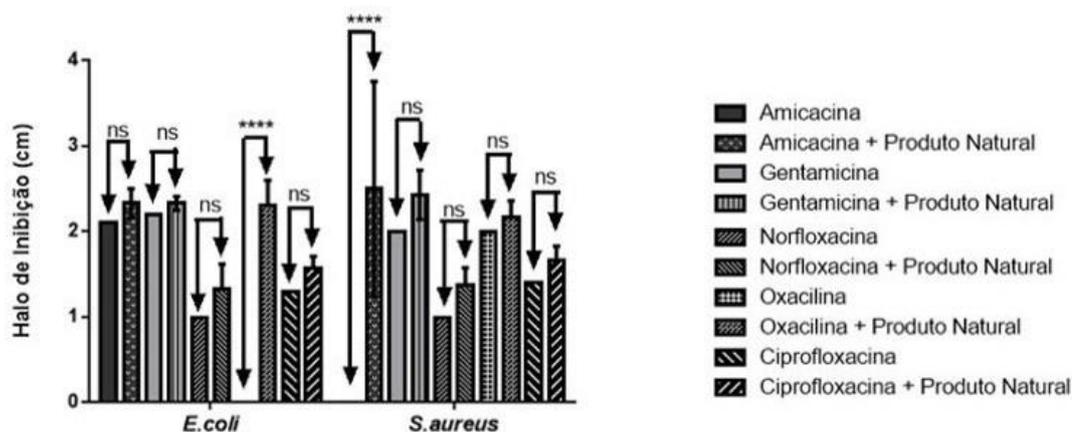
A Figura 2 apresenta os resultados dos testes de disco-difusão utilizando os antibióticos (Amicacina, Gentamicina, Norfloxacin, Oxacilina e Ciprofloxacina) em associação ao composto α-pineno e expostos ao aparelho de LED azul.

Na presença do aminoglicosídeo Amicacina as cepas de *Escherichia coli* foram inibidas e, embora de modo não significativo pode-se observar um aumento no halo de inibição na presença do antibiótico com o α-pineno e a luz de LED. Ainda, a associação do α-pineno e a luz de LED com a Amicacina provocou uma inibição significativa ($p < 0,0001$) da *Staphylococcus aureus*, sendo esta cepa bacteriana resistente na presença apenas da Amicacina.

Embora a associação da gentamicina, Norfloxacin e Ciprofloxacina com o α-pineno e a luz de LED não tenham provocado inibição significativa pode-se verificar um aumento no halo de inibição frente as cepas de *E. coli* e *S. aureus*.

A *E. coli* mostrou-se resistente a Oxacilina, sendo este efeito revertido pela combinação do α-pineno e da luz de LED de modo significativo ($p < 0,0001$). Para o *S. aureus* essa inibição não foi significativa.

Figura 2 - Modulação dos antibióticos associados ao α -pineno combinado com luz de LED azul.



Setas indicam a análise estatística comparativa entre o grupo dos antibióticos com o grupo dos antibióticos associados ao α -pineno (produto natural). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e $p < 0,0001$ conforme teste de Bonferroni. ns, não significativo.

Fonte: Os autores.

Não foi verificada a inibição do crescimento bacteriano das cepas multirresistentes de *S. aureus* e *E. coli* na presença apenas do composto α -pineno. Portanto, o composto não apresentou atividade antibacteriana considerável frente aos microrganismos testados. A concentração inibitória mínima (CIM) do composto foi de $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$. Contudo, como descrito anteriormente, pode-se verificar uma ação sinérgica frente à luz de LED e aos antibióticos podendo supor uma possível interação entre o composto e o LED.

Com o aumento da disseminação de patógenos oportunistas, faz-se necessário o investimento em estudos que busquem comprovar as diversas bioatividades, como as antimicrobianas, atribuídas a compostos de origem natural, assim como a seus componentes isolados (Colares, 2018). O efeito terapêutico demonstrado por alguns desses compostos derivados de produtos naturais, como os óleos essenciais e extratos vegetais, deve-se, muitas vezes, aos seus princípios ativos (Souza *et al.*, 2016).

A fototerapia com luzes de LED possui grande potencial antibacteriano, sendo que a luz azul se mostra potencialmente promissora frente a cepas bacteriana (Galo, 2018). Neste estudo, foi verificado que as luzes de LED com o α -pineno e alguns antibióticos aumentaram o potencial inibitório frente a cepas resistentes de *S. aureus* e *E. coli*.

Para que se tenha uma reação fotobiológica é necessário que ocorra a absorção da luz em um comprimento de onda específico pela molécula, o que leva a um estado molecular eletronicamente excitado podendo conduzir a um determinado efeito biológico (Moreira, 2009).

Entre a diversidade de classes de antibióticos, os aminoglicosídeos são a classe com maior interferência a resistência microbiana, devido a ações mutagênicas ou estruturais nas enzimas bacterianas (Tintino *et al.*, 2015). Resultados semelhantes ao deste estudo foram encontrados no estudo realizado por Matias (2018), que avaliaram o efeito da associação do antibiótico Oxacilina com o óleo essencial de *Cordia verbenacea* associado à luz de LED frente a linhagens multirresistentes de isolados clínicos *Escherichia coli* 27 e *Staphylococcus aureus* 358 e verificaram resultados

cl clinicamente significativos para ambas as cepas.

Muitos são os mecanismos envolvidos na resistência bacteriana, um deles está associado à parede celular das bactérias Gram negativas, essa classe de bactérias apresenta mecanismos em sua membrana externa polissacarídica que impedem a chegada dos fármacos ao local alvo, por não conseguir atravessar a membrana (Santos & Ribeiro, 2016).

Os valores não significativos dos testes que envolveram medicamentos frente à cepa bacteriana de *E. coli* podem ser explicados por sua membrana com larga camada de polissacarídeos que podem ter impedido que o fármaco, mesmo associado ao composto e a luz de LED, não tivesse ação farmacológica significativa, havendo exceção, apenas, no caso da Amicacina que apresentou resultado significativo.

Segundo Soares e Pereira (2016) a cepa bacteriana *S. aureus* pode apresentar resistência a classe de medicamento das penicilinas. Porém, nesse estudo foi observado que o antibiótico Oxacilina, que faz parte da classe de medicamentos das penicilinas, conseguiu inibir o crescimento da *S. aureus*.

Os antibióticos que pertencem à classe das quinolonas apresentam os maiores índices de interações medicamentosas descritas na literatura, causando riscos ao paciente e, principalmente, levando ao desenvolvimento de resistência bacteriana a esses antibióticos, já sendo relatada a resistência a Ciprofloxacina e a Norfloxacina (Weber *et al.*, 2012). Já os aminoglicosídeos são antibióticos de grande importância, devido ao seu uso em infecções bacterianas graves, tendo como uma de suas principais vantagens o baixo custo, o que possibilita seu uso em todo mundo. Um fator atrelado ao uso indiscriminado dessa classe de antibióticos é o surgimento e disseminação de cepas resistentes aos mesmos (Oliveira *et al.*, 2002).

Além das cepas de *S. aureus* e *E. coli*, o efeito bacteriano na presença das luzes de LED foi avaliado na presença de cepas de *Salmonella typhimurium* e *Listeria monocytogenes*, porém, neste caso, com a finalidade de melhoria na conservação dos alimentos (Ghate *et al.*, 2013). Esses autores mostraram que este efeito provocado pelo LED foi altamente dependente do comprimento de onda e da temperatura da irradiação, obtendo melhores resultados no comprimento de 461 e 521 nm.

O efeito sinérgico das luzes de LED com produtos naturais já foi observado em outro estudo recente (Leandro *et al.*, 2020). Assim como no nosso estudo, esses autores avaliaram cepas multirresistentes de *S. aureus* e *E. coli*, contudo, na presença de um óleo essencial de *Ocimum gratissimum*. Embora o óleo tenha apresentado potencial antibacteriano foi verificado um efeito potencializador na presença das luzes de LED.

Neste sentido, é importante ressaltar que o uso das luzes do LED associado a produtos naturais e/ou antibióticos pode tornar-se uma terapia promissora para o problema de resistência bacteriana. No entanto, mais estudos são necessários para verificar como ocorre essa associação entre a luz LED e alguns compostos isolados.

4 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o α -pineno sozinho não foi capaz de apresentar resultados significativos para inibição das cepas resistentes de *E. coli* e *S. aureus*, sendo verificado mecanismo de resistência mesmo nas diferentes diluições. Contudo, uma maior atividade foi observada na associação de antibióticos com o composto.

Quando exposto à luz de LED foi possível ver que houve um sinergismo para o antibiótico Amicacina frente a *E. coli*, pois quando apenas na presença do antibiótico foi

verificado resistência. O mesmo ocorreu na associação do antibiótico Oxacilina com o α -pineno e luz de LED frente a *S. aureus* que mostrava resistência apenas com o antibiótico.

Portanto, a ação sinérgica de antibióticos associados ao α -pineno e à luz de LED podem exercer efeitos benéficos para o tratamento de infecções bacterianas relacionadas a cepas resistentes.

REFERÊNCIAS

- Argote-Vega, F. E., Suarez-Montenegro, Z. J., Tobar-Delgado, M. E., Perez-Alvarez, J. A., Hurtado-Benavides, A. M., & Delgado-Ospina, J. (2017). Evaluación de la capacidad inhibitoria de aceites esenciales en *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. *Biocología En El Sector Agropecuario y Agroindustrial: BSAA*, 15(2), 52-60.
- Colares, A. V. (2018). Avaliação da atividade antibacteriana das frações da entrecasca de *Guapira graciliflora* (Mart. ex Schmidt) Lundell (Nyctaginaceae). *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, 5(14), 02-06.
- Farias, C. T., Amaral, F. L. E., Brito, R. C., Ferreira, S. B., Melo, T. R. & Ferreira, S. B. (2020). Modulative and adaptive effect of (+)-alpha-pinene in front of commercial antimicrobials in *Staphylococcus aureus* strains. *International Journal of Development Research*, 10 (2), 33594-33600.
- GALO, Í. D. C. (2018). *Fototerapia antimicrobiana: otimização de protocolo experimental in vitro e estudo de resistência bacteriana*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás].
- Ghate, V. K., Siang, K., Zhou, W., Yang, H., Khoo, G. H., Yoon, W. B., & Yuk, H. G. (2013). Antibacterial effect of Light Emitting Diodes of visible wavelengths on selected foodborne pathogens at different illumination temperatures. *International Journal of Food Microbiology*, 166(3), 399-406.
- Inouye, S., Takizawa, T.; Yamaguchi, H. (2001). Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 45(5), 565-573.
- Jucá, D. M. (2007). *Propriedades farmacológicas de α - e β -pineno no músculo liso de gastrintestinal de ratos: Efeito miorelaxante e pró-cinético*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará].
- Korb, A., Nazareno, E. R., Mendonça, F. A., & Dalsenter, P. R. (2013). Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do trato urinário em pacientes ambulatoriais. *Revista de Biologia e Ciência da Terra*, 13(1), 72-79.
- Leandro, M. K. N. S., Rocha, J. E., Bezerra, C. F., Freitas, P. R., Feitosa, J. H. F., Bezerra, V. B., Barros, R. O., Leandro, L. M., Aguiar, J. J., Pereira, P. S., Christofoli, M., Ribeiro Filho, J., Iriti, M., Coutinho, H. D. M., & Matias, E. F. (2020). Modulation of antibiotic resistance by the essential oil of *Ocimum*

- gratissimum L. in association with light-emitting diodes (LED) lights. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, 75(11-12), 377-387.
- Lima, M. F. P., Borges, M. A., Parente, R. S., Victória Júnior, R. C., & Oliveira, M. E. (2015). Staphylococcus aureus e as infecções hospitalares - Revisão de literatura. *Revista Uningá Review*, 21(1), 32-39.
- Matias, E. F. F. (2018). Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Cordia verbenacea* DC. Associada as luzes de LED. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, 5(14), 07-14.
- Moreira, M. C. (2009). *Utilização de conversores eletrônicos que alimentam LEDs de alto brilho na aplicação em tecido humano e sua interação terapêutica*. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria].
- Oliveira, J. A. A., Canedo, D. M., & Rossato, M. (2002). Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 68(1), 7-13.
- Santos, N. Q. (2004). A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 13(spe), 64-70.
- Santos, J. L. M. C. (2018). *Análise da influência da irradiação por LED em cultura celular*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás].
- Santos, M. C., & Ribeiro, M. (2016). Bactérias de relevância clínica e seus mecanismos de resistência no contexto das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). *Revista Científica UMC*, 1(1).
- Soares, L. A. V., & Pereira, S. B. (2016). Inibição bacteriana do extrato fluido de *Stryphnodendron adstringens* (mart.) coville (barbatimão) sobre cepas selecionadas de *Staphylococcus aureus*. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, 5(1), 39-44.
- Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5), 210-229.
- Souza, A. T. L., Andreza, R. S., Alves, E. F., Cruz, A. J. F., Leandro, L. M. G., Guedes, T. T. A. M., Macêdo, R. O., Lima, L. F., Oliveira-Tintino, C. D. M., Coutinho, H. D. M., Tintino, S. R., Sousa, P. C. V., & Aquino, P. E. A. (2016). Avaliação da atividade antibacteriana dos extratos metanólico e hexânico do caule folhado de *Melissa officinalis*. *Revista Ciencias de la Salud*, 14(2), 201-210.
- Teixeira, A. R.; Figueiredo, A. F. C.; França, R. F. (2019). Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. *Revista Saúde em Foco*, (11), 853-875.

- Sobral, M. A. F., Andreza, R. S., Alves, E. F., Cruz, A. J. F., Sousa, A. T. L., Oliveira, C. D. M., Tintino, S. R., Leandro, L. M. G., Aquino, P. E. A., & Lima, L. F. (2015). Atividade antibacteriana e moduladora in vitro de extrato metanólico e hexânico de *Beta vulgaris* spp. (Linnaeus). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21(1).
- Weber, B. R., Scherer, V. C., Oliveira, K. R., & Colet, C. F. (2012). Análise de dos medicamentos e interações potenciais em prescrições contendo antimicrobianos dispensados em uma farmácia comunitária de Ijuí/RS. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 2(4), 122-127.