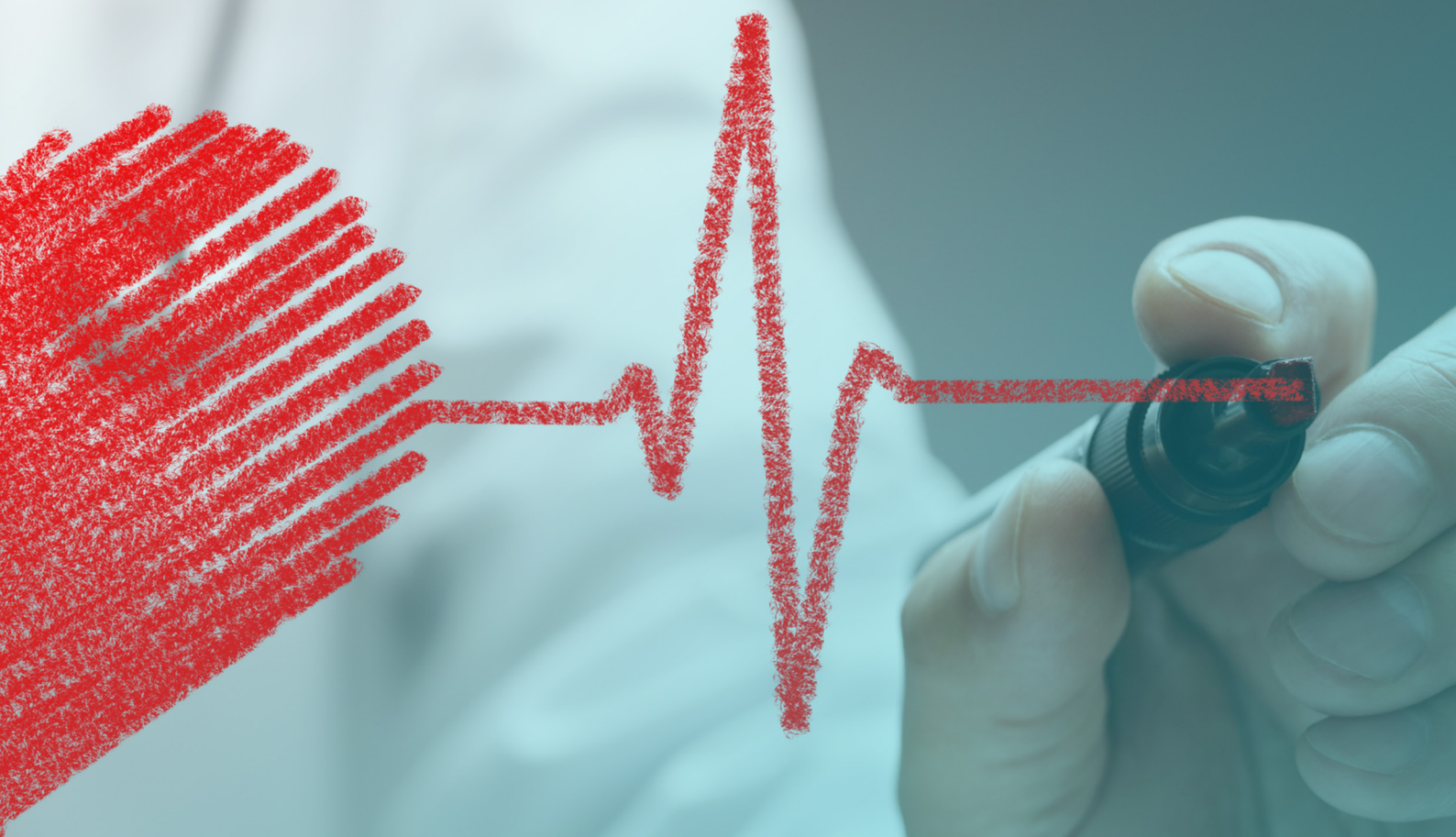


Bases Conceituais da **Saúde 6**

Elisa Miranda Costa
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2019

Elisa Miranda Costa
(Organizadora)

Bases Conceituais da Saúde

6

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

B299 Bases conceituais da saúde 6 [recurso eletrônico] / Organizadora
Elisa Miranda Costa. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.
– (Bases Conceituais da Saúde; v. 6)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-137-4

DOI 10.22533/at.ed.374191502

1. Bioética. 2. Política de saúde. I. Costa, Elisa Miranda. II. Série.

CDD 362.1

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A bioética é considerada como um novo território do conhecimento, inicialmente seu foco de preocupação foi direcionado preferencialmente para os campos da relação profissional-paciente e pesquisa. Com o passar dos anos, esse horizonte de atuação foi gradualmente ampliado, alcançou uma relação consistente com as áreas social e sanitária.

A velocidade das descobertas, de certa forma, ‘roubou’ das sociedades humanas contemporâneas o tempo necessário e indispensável para o amadurecimento moral das respostas frente às ‘novidades’. Portanto, a bioética surge como um novo instrumento metodológico com o objetivo de proporcionar reflexões e respostas possíveis diante desses dilemas.

Os conflitos gerados entre a evolução do mundo, o progresso tecnológico e os direitos humanos estão cada vez mais frequentes. A discussão bioética pode contribuir na procura por respostas equilibradas frente aos conflitos atuais e aos das próximas décadas, isso requer abordagens pluralistas e transdisciplinares a partir da realidade concreta.

A bioética brasileira apresentou desenvolvimento tardio, porém passou a ser incorporada objetivamente na construção sanitárias no país e no próprio funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com esse contexto e objetivando a melhor sistematização e compreensão da bioética, nesse volume serão abordadas questões relacionadas ao desenvolvimento tecnológico e científico e aos processos evolutivos e sociais.

Elisa Miranda Costa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1

BIOSSEGURANÇA NA AVALIAÇÃO DE RISCOS AMBIENTAIS DOS TRANSGÊNICOS

Adolf Hitler Cardoso de Araújo
Maria do Socorro Rocha Melo Peixoto
Bartolomeu Garcia de Souza Medeiros
Valeska Silva Lucena

DOI 10.22533/at.ed.3741915021

CAPÍTULO 2 12

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO 1,2,4-OXADIAZOL 3,5-DISSUBSTITUÍDO

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana
Érick Caique Santos Costa
Maria Verônica de Sales Barbosa
Giselle Barbosa Bezerra
Francirenildo Andrade Santos
Jaqueline Ferreira Ramos
Danilo Lima Dantas
Juliano Carlo Rufino de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.3741915022

CAPÍTULO 3 24

OS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ADULTERANTES EM AMOSTRAS DE COCAÍNA

Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Ericson Alves Silva Filho
Gleice Rayanne da Silva
Marianna Vieira Sobral
Aníbal de Freitas Santos Júnior
Breno Alves Auad Moreira
Rony Anderson Rezende Costa
Bruno Coelho Cavalcanti
Cecília Rocha da Silva
Hélio Vitoriano Nobre Júnior
José Roberto Oliveira Ferreira
Ricardo Rodrigues Lucas

DOI 10.22533/at.ed.3741915023

CAPÍTULO 4 35

ANÁLISE BIOENERGÉTICA: UM PANORAMA DOS ESTUDOS PUBLICADOS NA ATUALIDADE

Any Caroliny Alves de Souza
Ana Carolina Pereira Eugênio
Camila Diniz de Carvalho Souza
Jorge Francisco Sandro Souza Silva
Yasmin Karla de Araújo Oliveira
Alexandre Franca Barreto

DOI 10.22533/at.ed.3741915024

CAPÍTULO 5 54

ANÁLISE DE DIMENSIONAMENTO DE EQUIPAMENTOS E NÚMERO DE REFEIÇÕES EM UM RESTAURANTE COMERCIAL ÁRABE NA CIDADE DE BELÉM-PA, 2017

Fernando Filho Silva Damasceno

Elizane Leão Batista

Amanda Joyce Caldo de Souza

Andreia Pereira Silva

Rodolfo Silva de Freitas

Herison Diego Abreu de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.3741915025

CAPÍTULO 6 63

ANÁLISE DE NOTIFICAÇÕES DE QUEIXA TÉCNICA E EVENTO ADVERSO DE MEDICAMENTOS E MATERIAL MÉDICO HOSPITALAR EM UM HOSPITAL SENTINELA

Ana Laura de Cabral Sobreira

Danillo Alencar Roseno

Laura Christina Freitas

Roseana Souza Pedrosa

Adriana Amorim de Farias Leal

DOI 10.22533/at.ed.3741915026

CAPÍTULO 7 76

ANÁLISE DO GRAU DE COMPLETUDE DAS FICHAS DE NOTIFICAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL, DE RESIDENTES DO MUNICÍPIO DE PETROLINA (PE), NO PERÍODO DE 2011 A 2016

Maiara Leite Barberino

Larissa de Sá Carvalho

Lorena Maria Souza Rosas

Herydiane Rodrigues Correia Wanderley

Natália Matos Barbosa Amarante

Marcelo Domingues de Faria

DOI 10.22533/at.ed.3741915027

CAPÍTULO 8 85

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE MICRO- ORGANISMOS ISOLADOS DE AMOSTRAS ALIMENTARES E PRODUÇÃO DE ENZIMAS HIDROLÍTICAS

Emília Mendes da Silva Santos

Ariosto Afonso de Moraes

Isabela Regina Alvares da Silva Lira

Diogo Guimarães

Juliana Moura de Luna

DOI 10.22533/at.ed.3741915028

CAPÍTULO 9 93

BATATA YACON COMO INGREDIENTE NA ELABORAÇÃO DE PÃO PARA DIABÉTICOS: ASPECTOS FUNCIONAIS E NUTRICIONAIS

Adalgisa Gabriela dos Santos Guimarães

Ana Beatriz Praia

Nelson Rosa Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.3741915029

CAPÍTULO 10 103

BIOEDUCA: RELATO DE EXPERIÊNCIA SOBRE O USO DE TECNOLOGIAS EDUCATIVAS NA FORMAÇÃO ACADÊMICA DE GRADUANDOS EM BIOMEDICINA

Lumara Silvia Santana Ferreira
Wellenice da Silva Barroso
Amanda Mendes Silva
Lailson Parente Lustosa Júnior
Etiane Prestes Batirola Alves

DOI 10.22533/at.ed.37419150210

CAPÍTULO 11 111

CARACTERIZAÇÃO DO CONSUMIDOR DE QUEIJO DE COALHO NO INTERIOR DE PERNAMBUCO

Dayane de Melo Barros
Danielle Feijó de Moura
Tamiris Alves Rocha
Silvio Assis de Oliveira Ferreira
Roberta Albuquerque Bento da Fonte
Erilane de Castro Lima Machado
Ranilson de Souza Bezerra

DOI 10.22533/at.ed.37419150211

CAPÍTULO 12 121

CONFERÊNCIA DO CARRO DE EMERGÊNCIA: A RELEVÂNCIA FRENTE À UMA PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA (CTI) - RELATO DE EXPERIÊNCIA

Raquel Silva Nogueira
Manuela Furtado Veloso de Oliveira
Aldeyse Teixeira de Lima
Mikaelly Almeida Amorim Oliveira
Aline Bento Neves
Gabriela De Nazaré e Silva Dias
Erlon Gabriel Rego de Andrade
Leide da Conceição do Espírito Santo Monteiro
Irineia Bezerril de Oliveira da Silva
Nubia Cristina Pereira Garcia
Lilian Thais Dias Santos Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.37419150212

CAPÍTULO 13 128

ELESTROESTIMULAÇÃO DE ALTA VOLTAGEM NO REPARO TECIDUAL DE LESÃO POR PRESSÃO: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Lilian Ramine Ramos de Souza Matos
Karoliny Teixeira Santos
Larycia Vicente Rodrigues
Cristina Maria Félix Crispiniano
Eduardo Rafael de Sousa Neto
Maria Conceição Matias da Silva
Márcia Bento Moreira

DOI 10.22533/at.ed.37419150213

CAPÍTULO 14 135

EPIGENÉTICA

Renata Mendes de Freitas
Mário Campos Júnior

DOI 10.22533/at.ed.37419150214

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO 15 | 144 |
| EQUIDADE COMO MARCO ÉTICO INSERIDO NA DIMENSÃO SOCIAL DA BIOÉTICA | |
| <i>Marcelo Moreira Corgozinho</i> | |
| <i>Aline Albuquerque Sant'Anna de Oliveira</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.37419150215 | |
| CAPÍTULO 16 | 157 |
| MANIPULAÇÃO GENÉTICA: AVANÇOS E BIOÉTICA | |
| <i>Layslla Caroline Araújo Almeida</i> | |
| <i>Renata Maria Vieira Nogueira</i> | |
| <i>Valeska Silva Lucena</i> | |
| <i>Maria Do Socorro Rocha Melo Peixoto</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.37419150216 | |
| CAPÍTULO 17 | 166 |
| MARCADOR DE DANO OXIDATIVO CELULAR EM DIFERENTES GRUPOS ETÁRIOS EM RIBEIRINHOS DO ESTADO DO PARÁ | |
| <i>Aline Barreto Sá</i> | |
| <i>Bruna Emanuelle Sanches Borges</i> | |
| <i>Claudia Simone Oliveira Baltazar</i> | |
| <i>Maria da Conceição Nascimento Pinheiro</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.37419150217 | |
| CAPÍTULO 18 | 174 |
| MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL NO EUGENOL: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE TOXICOLÓGICA FRENTE À ARTEMIA SALINA LEACH | |
| <i>Josefa Aqueline da Cunha Lima</i> | |
| <i>Herbert Igor Rodrigues de Medeiros</i> | |
| <i>Jadson de Farias Silva</i> | |
| <i>Romário Jonas de Oliveira</i> | |
| <i>Cosme Silva Santos</i> | |
| <i>Juliano Carlo Rufino de Freitas</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.37419150218 | |
| CAPÍTULO 19 | 184 |
| O ENSINO DA BIOÉTICA NA EDUCAÇÃO SUPERIOR NA ÁREA DE SAÚDE | |
| <i>Waldemar Antônio das Neves Júnior</i> | |
| <i>Sergio Rego</i> | |
| <i>Laís Záu Serpa de Araújo</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.37419150219 | |
| CAPÍTULO 20 | 196 |
| PRÉ-ECLÂMPSIA: USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO | |
| <i>Jaciara Aparecida Dias Santos</i> | |
| <i>Sammantha Maryanne Soares Brito</i> | |
| DOI 10.22533/at.ed.37419150220 | |

CAPÍTULO 21 198

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO, FARMACODINÂMICO E FARMACOCINÉTICO DO BENZIL 4,6-DI-O-ACETIL-2,3-DIDESOXI-A-D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO EMPREGANDO MÉTODOS *IN SILICO*

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana
Rayane de Oliveira Silva
Romário Jonas de Oliveira
Cosme Silva Santos
João Rufino de Freitas Filho
Juliano Carlo Rufino de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.37419150221

CAPÍTULO 22 211

USO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS ÔMEGA-3 COMO SUBSTITUTOS DE MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS EM DOENÇAS CRÔNICAS

Geovana Alves Cleef de Souza
Roseane Aires de Oliveira
Rafaela da Silva Filgueira
Esther Pereira Matos Carneiro
Thamires Ferreira Dantas
Williana Gomes da Silva
Ercicleide Gomes Teixeira
Edna Maria Nascimento da Paz
Anabelle Moraes de Jaimes
Dinara Maria da Silva Xavier
Adriana Paula Braz de Souza

DOI 10.22533/at.ed.37419150222

CAPÍTULO 23 223

SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q13.3 E CROMOSSOMO EM ANEL

Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho
Esmeralda Santos Alves
Paula Brito Corrêa
Neulice França Correia Barros
Joanna Goes Castro Meira
Angelina Xavier Acosta

DOI 10.22533/at.ed.37419150223

CAPÍTULO 24 227

REALOCAÇÃO DE TRABALHADORES E BIOÉTICA: PERSPECTIVAS NA GESTÃO DE PESSOAS

Rosana Maria Barreto Colichi
Renata Oliveira Castilho
Martha Angelica Benicá Rodrigues Negrisoni

DOI 10.22533/at.ed.37419150224

CAPÍTULO 25 231

AUTOAVALIAÇÃO DE SAÚDE DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA NO SUDOESTE BAIANO

Andrei Teixeira Almeida
Vitória da Conquista / BA.
Yuri Pereira Muniz
Cláudio Lima Souza
Laize Tomazi

DOI 10.22533/at.ed.37419150225

SOBRE A ORGANIZADORA..... 247

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO 1,2,4-OXADIAZOL 3,5-DISSUBSTITUÍDO

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana

Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Cuité – Paraíba

Érick Caique Santos Costa

Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Cuité – Paraíba

Maria Verônica de Sales Barbosa

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Giselle Barbosa Bezerra

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Francirenildo Andrade Santos

Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Cuité – Paraíba

Jaqueline Ferreira Ramos

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco

Danilo Lima Dantas

Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Cuité – Paraíba

Juliano Carlo Rufino de Freitas

Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Cuité – Paraíba

RESUMO: A necessidade de novos medicamentos é um problema cotidiano que tem seu crescimento impulsionado por diversos fatores. Quando o assunto são fármacos antimicrobianos, esta necessidade se intensifica devido o número crescente de cepas resistentes que trazem impactos significativos na saúde pública mundial. Neste patamar, fomenta-se o desenvolvimento de moléculas que apresentem potencial para solucionar tal problema, onde destacam-se os 1,2,4-oxadiazóis, uma classe dos heterocíclicos que vem chamando atenção devido a sua diversidade de aplicações nas áreas biológicas, tecnológicas e sintéticas. A partir destes pressupostos, o presente trabalho objetivou sintetizar e avaliar o potencial antimicrobiano do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona, sintetizado a partir do 4-oxopentanoato de etila empregando-se radiação de micro-ondas, sendo sua concentração inibitória mínima (CIM) determinada pelo método de microdiluição em multiplacas contra as cepas de *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 02), *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138), *Escherichia coli* (UFPEDA 224), *Pseudomonas aeruginosa* (416) e *Candida utilis* (UFPEDA 1009). O 1,2,4-oxadiazol foi obtido com um rendimento de 92%, mostrando atividade contra as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida utilis*, com valores de CIM iguais a 625 µg/mL e 156,2 µg/mL

respectivamente. O processo de obtenção do 1,2,4-oxadiazol mostrou-se bastante efetivo para o fim almejado e sua atividade antimicrobiana chamou atenção devido sua ação frente a cepas de grande importância médica, sua ação antifúngica e sua seletividade antimicrobiana motiva outros estudos que visem entender e melhorar sua atividade.

PALAVRAS-CHAVE: Heterocíclicos, Antimicrobiano, 1,2,4-oxadiazol

ABSTRACT: The need for new medicines is an everyday problem that has its growth driven by several factors. When the subject is antimicrobial drugs, this need intensifies because of the growing number of resistant strains that have significant impacts on global public health. At this level, it is promoted the development of molecules that present the potential to solve this problem, in which the 1,2,4-oxadiazoles, a class of the heterocyclics that comes to attention due to its diversity of applications in the biological, technological areas and synthetic. From these assumptions, the present work aimed to synthesize and evaluate the antimicrobial potential of 4- (3-phenyl) -1,2,4-oxadiazol-5-yl) butan-2-one, synthesized from 4-oxopentanoate of ethylene using microwave radiation, its minimum inhibitory concentration (MIC) determined by the multi-plate microdilution method against the strains of *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 02), *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138), *Escherichia coli* (UFPEDA 224), *Pseudomonas aeruginosa* (416) and *Candida utilis* (UFPEDA 1009). 1,2,4-oxadiazole was obtained in a yield of 92%, showing activity against the strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida utilis*, with MIC values equal to 625 µg/mL and 156.2 µg/mL, respectively. The process of obtaining 1,2,4-oxadiazole proved to be very effective for its intended purpose and its antimicrobial activity was noticed due to its action against strains of great medical importance, its antifungal action and its antimicrobial selectivity motivates other studies aimed at understand and improve their activity.

KEYWORDS: Heterocyclics, Antimicrobial, 1,2,4-oxadiazole.

1 | INTRODUÇÃO

Desde o início da história humana, observa-se o interesse do homem em obter recursos para aliviar suas dores e tratar doenças. Com o passar dos anos e o desenvolvimento da ciência, a forma de obtenção destes recursos evoluiu até atingir o patamar atual, onde existem diversas estratégias e táticas modernas para a obtenção de novos fármacos (BARREIRO; FRAGA, 2014).

O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (P&D) apresenta-se como um componente importantíssimo para a manutenção da vida no mundo, justificando o constante interesse por parte de pesquisadores, indústrias e outros componentes que se movem a partir do mesmo. Fato que coopera para a afirmação do seu impacto e importância é a sua posição como uma das oito áreas que merecem atenção especial dos órgãos reguladores (GOLDIM, 2007).

Em meio às distintas estratégias para obtenção de novos fármacos, destacam-se as modificações moleculares, uma vez que tais transformações químicas possibilitam a obtenção de moléculas com características adequadas de eficácia e segurança, assegurando, deste modo, um melhor perfil farmacodinâmico e farmacocinético (LUCIO NETO, 2011).

Constantemente novos fármacos são planejados e sintetizados visando suprir as necessidades do cotidiano da população, como por exemplo: o combate a agentes patogênicos resistentes aos fármacos atuais, o aperfeiçoamento do tratamento de doenças existentes, o tratamento de doenças recém-identificadas/negligenciadas e o desenvolvimento de moléculas mais seguras pela redução ou remoção de efeitos adversos (THOMAS, 2012).

Vale ressaltar que o desenvolvimento de resistência de microrganismos aos antimicrobianos tradicionais é um problema de saúde pública que se alastra mundialmente, conforme mostrado na Figura 1, evidenciando a necessidade de descoberta de novos agentes terapêuticos (OWENS, 2007; BRITO; CORDEIRO, 2012).

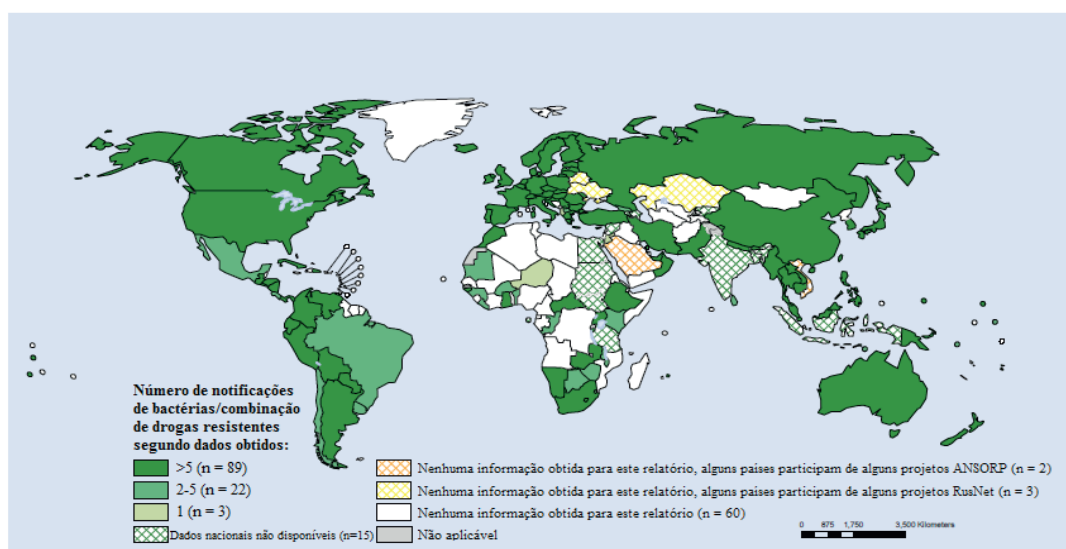


Figura 1: Dados sobre a resistência de bactérias/combinção de drogas antimicrobianas.

Fonte: Adaptado de WHO (2014).

A Organização das Nações Unidas (ONU) reconhece e alerta cada vez mais para este problema, acreditando que se for mantido este ritmo surgirão doenças incuráveis pela tecnologia atual, podendo matar 10 milhões de pessoas até o ano de 2050 (ONU, 2017).

Diante desta problemática, faz-se necessário o incentivo aos processos que objetivem atenuar esta necessidade. Frente a isso, uma alternativa é aumentar o investimento na descoberta de novos fármacos, como por exemplo sintetizar moléculas contendo um anel heterocíclico, em destaque os oxadiazóis (WANNMACHER, 2004).

O interesse na inserção deste núcleo heterocíclico na estrutura do fármaco

é devido a mais da metade dos compostos conhecidos apresentarem natureza heterocíclica, a citar as vitaminas e moléculas presentes em plantas e organismos marinhos. Além disso, inúmeros fármacos apresentam em sua estrutura pelo menos um anel heterocíclico (SILVA, 2006; MARTINS et al., 2008).

Os oxadiazóis são anéis heterocíclicos de cinco membros e têm sido cada vez mais estudados devido as suas possíveis aplicações biológicas, das quais destacam-se sua atuação como antiasmático, antidiabético, anti-inflamatório, antitumoral, neuroprotetor, imunossupressor, antioxidante e antimicrobiano (PACE; PIERRO, 2009; GOBEC et al., 2015; CUNHA; AGUIAR, 2015).

No mais, os relatos da aplicação dos oxadiazóis como antimicrobiano salientam que estas moléculas são promissoras candidatas contra diversas espécies de bactérias e fungos (TALES et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2012).

Tendo em mente os problemas que marcam a atualidade e o futuro dos antibióticos, bem como as interessantes atividades apresentadas pelos oxadiazóis, em especial sua atividade antimicrobiana, o presente trabalho objetivou sintetizar e avaliar o potencial antimicrobiano de uma molécula contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico, o 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona, a fim de contribuir para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas seguras e eficazes.

2 | METODOLOGIA

2.1 Equipamentos e análise dos dados

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro VARIAN® modelo *Unity Plus-300* utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3). Este espectrômetro foi calibrado usando tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de ^1H e ^{13}C , e todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz). O espectro de infravermelho (IV) foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier no *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo PerkinElmer, sendo a amostra preparada como pastilhas de KBr, com número de *scans* de 16, resolução 4 e número de onda de 4000 a 400 cm^{-1} . A rotação específica foi determinada em um polarímetro digital da marca JASCO® P-2000 equipado com a luz de sódio em comprimento de onda 589 nm. A amostra foi preparada em concentração de 1% (m/v) (em MeOH) em uma cubeta de 1 mL. O ponto de fusão foi realizado no Electro-thermal série IA 9100 *Digital Melting Point*. A chapa de agitação com aquecimento e a manta aquecedora foram da marca Fisaton modelo 754A e 102E, respectivamente. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3. As estruturas dos

compostos foram geradas através do *software* ChemBioUltra® versão 12.0.

2.2 Materiais, solventes e reagentes

O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F_{254} da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em solução ácida (EtOH/ H_2SO_4 , 95:5) e solução de vanilina. A purificação através da cromatografia líquida em coluna foi realizada utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel numa coluna de vidro em diferentes proporções. Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os protocolos descritos na literatura (PERRIN; AMAREGO, 1996). O hexano e o acetato de etila foram destilados isoladamente com coluna de *vigreux*, o diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio e o metanol foi destilado sob magnésio metálico e iodo sublimado. Os reagentes benzonitrila, cloridrato de hidroxilamina e o levulinato de etila foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich.

2.3 Síntese da Benzamidoxima

Em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL contendo benzonitrila (1,03 g; 10 mmol) dissolvida em etanol (10 mL), foi adicionada uma solução contendo água destilada (10 mL), carbonato de sódio (1,33 g; 12,5 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (1,74 g; 25 mmol). A mistura foi levada para um banho ultrassônico e irradiada a uma temperatura de 50°C por um tempo de 60 minutos. A reação foi acompanhada por CCD e, após o término da reação, concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida, resultando em um sistema bifásico. Lavou-se o sistema com 20 mL de acetato de etila e 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio para obter a separação das fases. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) e, em seguida, filtrada. Extraíu-se o solvente orgânico sob pressão reduzida, aumentando a concentração do produto de reação. Por fim, realizou-se a cristalização da benzamidoxima com uma solução de clorofórmio:hexano na proporção de 90:10, respectivamente.

2.4 Síntese do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona

Em um reator de vidro foi adicionado carbonato de potássio (0,17 g; 0,75 mmol), levulinato de etila (0,13 g, 1 mmol), benzamidoxima (0,23 g; 1,5 mmol) e uma gota de dimetilformamida (DMF). A mistura foi homogeneizada e o reator de vidro inserido dentro do forno de micro-ondas utilizando potência de 100% (574 W). A reação foi acompanhada por meio de cromatografia de camada delgada (CCD). Ao término da reação, foi adicionada à mistura reacional uma pequena quantidade de acetato de etila

e aqueceu-se para garantir a total solubilização do produto. O produto foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, sendo posteriormente purificado através da cromatografia em coluna utilizando uma solução de hexano:acetato de etila na proporção de 97:3, respectivamente.

2.5 Culturas de microrganismos

O potencial antimicrobiano do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona foi determinado frente às bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 02), *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138), as bactérias gram-negativas *Escherichia coli* (UFPEDA 224), *Pseudomonas aeruginosa* (416) e o fungo *Candida utilis* (UFPEDA 1009). Todos os microrganismos utilizados foram provenientes do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). A suspensão foi padronizada através da escala de McFarland, com turvação de 0,5, concentração equivalente 108 UFC/mL para bactérias e 107 UFC/mL para fungos.

2.6 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Empregou-se a técnica da microdiluição em multiplacas com 96 poços, conforme as recomendações da norma técnica de 2002 M38-A e M27-A2 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), para a determinação da CIM. O meio de cultura líquido Sabouraud (Sab) foi utilizado para fungos e o meio líquido Mueller Hinton (MH) para as Bactérias. Os antibióticos Metronidazol (2,5 μ L) e Fluconazol (2,5 μ L) foram utilizados como controle positivo, e o acetato de etila como controle negativo. As microplacas foram cultivadas em triplicatas a uma temperatura de 37 °C para bactérias por um período de 18 a 24 horas e 30 °C para Fungos por 48 a 72 horas.

Após o período de cultivo, foi realizada a revelação das microplacas adicionando-se a cada poço 10 μ L de uma solução indicadora de risazurina sódica em água destilada estéril de concentração 0,01% (p/v). Posteriormente, as mesmas foram incubadas por um período de duas horas ao abrigo da luz. A mudança de coloração determina a ocorrência de inibição ou não, onde a cor azul inalterada evidencia a CIM (menor concentração capaz de inibir o crescimento dos microrganismos), a qual tem como concentração final 2.500 μ g/mL. Também foi utilizado o método de turbidez para a verificação do crescimento (turvação) ou inibição das linhagens fúngicas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa do trabalho consistiu na síntese da benzamidoxima a partir da benzonitrila utilizando-se o protocolo descrito por Barros et al. (2011). A reação foi concluída após 60 minutos sob irradiação de ultrassom, e o produto foi obtido na forma de um sólido cristalino com um rendimento de 85%.

Após as análises de caracterização da benzamidoxima constatou-se que este

composto apresentou: ponto de fusão entre 79-80 °C; no espectro de infravermelho as principais bandas de absorção foram de 3945, 3453, 3361, 3229, 3057, 2893, 2285, 1649, 1591, 1450, 1387, 1104, 926, 17, 79, 691, 582 cm⁻¹; e através da ressonância nuclear de hidrogênio os deslocamentos químico foram de 8,91 ppm (s, 1H, OH); 7,64-7,62 ppm (m, 2H, Harmático); 7,4-7,3ppm (m, 3H, Harmático); 4,96ppm (s, 2H, NH2). Adicionalmente, os dados encontrados estão de acordo com os descritos por Srivastava et al. (2009).

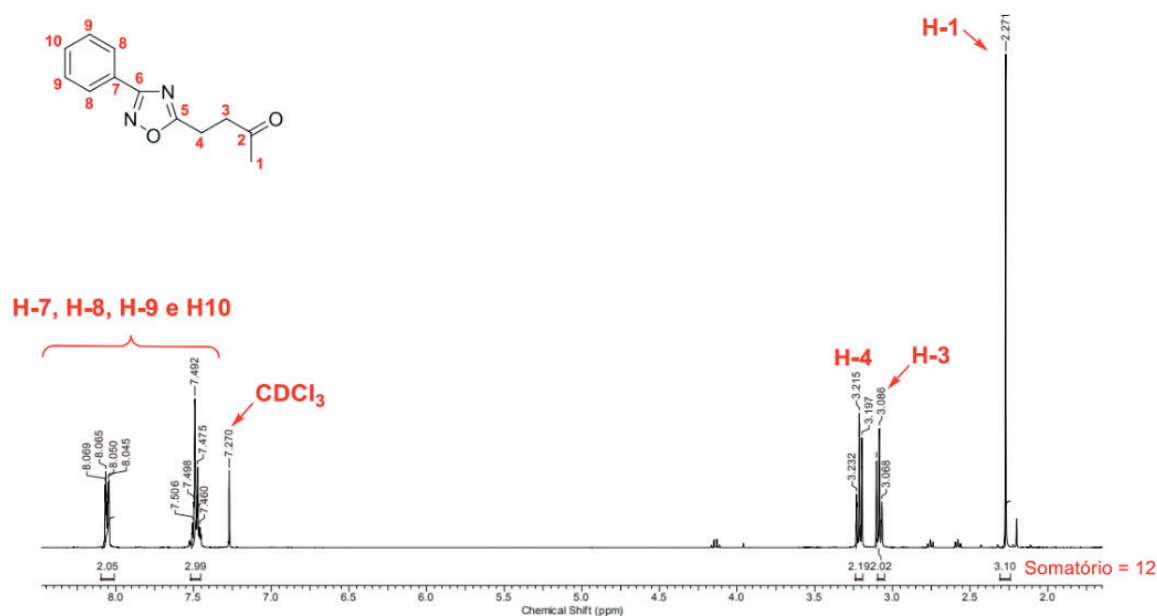


Figura 2. Espectro de RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona.

Fonte: Próprio autor.

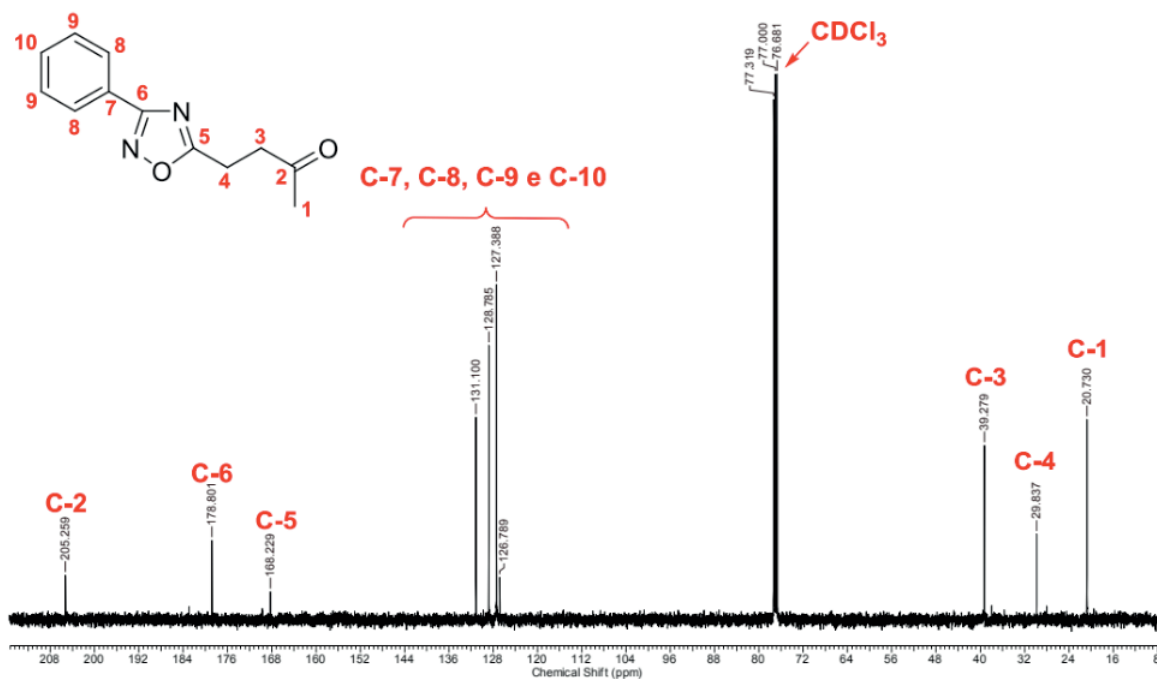


Figura 3. Espectro de RMN 13C (CDCl₃, 100 MHz) do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona.

Fonte: Próprio autor

Adicionalmente, as imagens dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Figura 2 e 3) indicam os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono presentes na estrutura da molécula sintetizada. (PODE VIM DEPOIS DA FIGURA??)

Uma vez obtido a benzamidoxima partiu-se para a síntese do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona utilizando o protocolo elaborado por Barros et al. (2014), com algumas modificações. Após a purificação, o 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona foi obtido na forma de um líquido com um rendimento reacional de 92%, semelhante ao obtido por Freitas et al. (2007).

Este oxadiázol foi submetido aos testes de atividade antimicrobiana in vitro, a fim de avaliar a influência deste composto no ciclo de vida de cinco cepas de microrganismos diferentes (bactérias e fungos).

Foram selecionados microrganismos de intensa relevância médica, a saber: as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e o fungo *Candida utilis*. O resultado desta avaliação é apresentado na Tabela 1. W

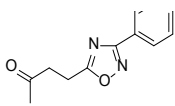
| Composto | Bactérias | | | Fungo | |
|---|---|---|--|--|-----------------------|
| | <i>Staphylococcus aureus</i> (Gram-positiva) | <i>Enterococcus faecalis</i> (Gram-positiva) | <i>Escherichia coli</i> (Gram-negativa) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Gram-negativa) | <i>Candida utilis</i> |
|  | - | - | - | 625 µg/mL | 156,2 µg/mL |

Tabela 1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona.

Fonte: Próprio Autor.

A molécula testada demonstrou uma interessante atividade antimicrobiana, onde sua ação antibacteriana foi expressiva contra a cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, esboçando uma CIM de 625 µg/mL.

Este resultado semelhante ao encontrado por Srivastava et al. (2003), onde compostos 1,2,4-oxadiazólicos demonstraram atividade antimicrobiana moderada, ao passo que o composto de maior similaridade com o 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona não apresentou nenhuma ação antimicrobiana contra os microrganismos testados. Em outro trabalho, Leite et al. (2000), também realizou estudos de atividade antimicrobiana com compostos semelhantes, obtendo bons resultados contra cepas de *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, porém a ação destes compostos frente a *Pseudomonas aeruginosa* se mostrou pouco pronunciada.

A *Pseudomonas aeruginosa* constantemente tem sido o centro de dados

preocupantes devido seu envolvimento em infecções hospitalares, se mostrando como uma das principais causas deste evento nos hospitais brasileiros, além de se destacar como um dos microrganismos mais resistentes a antibióticos, gerando altos índices de morbimortalidade (NEVES; MAMIZUKA; LICOPAN, 2011; DIGIANDOMENICO et al., 2017). Por tais motivos chama-se atenção a atividade demonstrada pelo 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona, podendo este se tornar futuramente uma forma de solução para o problema relatado.

A atividade antifúngica contra a cepa de *Candida utilis* foi notada como mais potente, com uma CIM de 156,2 µg/mL, resultado este bastante interessante, uma vez que diversas pesquisas envolvendo outros derivados oxadiazólicos demonstraram baixa atividade antifúngica, como descrito no estudo de Krishna et al. (2015).

Comparativamente, o desenvolvimento de fármacos com ação antifúngica se mostra bem mais complexo que aqueles de ação antibacteriana, uma vez que as células eucariontes dos fungos são bastante semelhantes às células humanas, fazendo com que o arsenal contra estes tipos de patógenos seja ainda mais limitado (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). O 1,2,4-oxadiazol estudado apresentou uma boa atividade antifúngica, o que não foi notado em moléculas semelhantes envolvidas em outros estudos, se mostrando como um bom protótipo para este limitado arsenal.

Um dado altamente positivo foi a demonstrada seletividade da ação antimicrobiana durante os testes. Antimicrobianos de amplo espectro mostram-se em diversas situações como uma desvantagem, uma vez que podem levar a destruição de grande parte da microbiota normal do hospedeiro (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A toxicidade seletiva proporciona o direcionamento das ações dos antimicrobianos, resultando na afirmação de que uma das qualidades que uma molécula deve apresentar para ser considerada o antimicrobiano ideal é não causar dano ao hospedeiro (BURTON; ENGELKIRK, 2012). Um problema que frequentemente vai contra esse pensamento é a agressão da microbiota normal por parte dos antimicrobianos.

Há muito se reconhece a importância da microbiota normal, estando ela envolvida no sistema imunológico, sendo uma das barreiras imunológicas do nosso corpo, além de outros processos, como por exemplo, no auxílio da produção da vitamina K humana. Esta barreira impede o desenvolvimento de infecções ao realizar diversas ações que combatem a proliferação de patógenos externos e internos, como por exemplo, a produção de antibióticos seletivos e o impedimento da fixação, nutrição e desenvolvimento destes agentes. Uma agressão a esta frente de defesa deixa o corpo vulnerável a ataques de microrganismos patogênicos (HARVEY; CHAMPE; FISHER, 2008).

Isso nos leva a conclusão de que agentes com espectro reduzido como o 1,2,4-oxadiazol em estudo, se mostram como uma vantagem, podendo ser empregados no tratamento de infecções específicas sem comprometer a microbiota normal (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

4 | CONCLUSÕES

O processo de síntese para a obtenção do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona se apresentou bastante efetivo para o fim almejado, expressando um bom rendimento a cada etapa reacional em um tempo reduzido.

A ação antimicrobiana apresentada pelo 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona chama bastante atenção devido a características singulares que destacam esta molécula, a diferenciando de outras, enaltecendo-a como um protótipo para este fim. Entre estas características temos: sua ação contra *P. aeruginosa*, um microrganismo de intensa importância médica; sua atividade antifúngica expressada e sua demonstrada seletividade antimicrobiana, diminuindo assim uma possível agressão ao usuário.

As características singulares esboçadas pelo 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona fazem com que sejam fomentados novos estudos que visem um melhoramento da sua atividade antimicrobiana, inserindo-a como um protótipo no desenvolvimento da escassa e importantíssima classe de novos agentes antimicrobianos, podendo-se realizar modificações estruturais a fim de amplificar sua ação.

5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às agências de fomento CNPq (447361/2014-7) e ao PRONEM/FACEPE (APQ-0476-1.06/14) pelo suporte financeiro. A CAPES e CNPq pelas bolsas de concedidas e a Central Analítica do DQF-UFPE pelas análises do composto.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed: Porto Alegre, 2014.

BARROS, C. J. P.; DE FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. **Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method**. Journal of the Chilean Chemical Society. v. 56, n. 2, p. 721-722, 2011.

BARROS, C. J. P.; SOUZA, Z. C.; FREITAS, J. J. R.; SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R.; FREITAS FILHO, J. R. **A Convenient Synthesis and Cytotoxic Activity of 3-Aryl-5-Pentyl-1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acid Esters and Arylamidoximes under Solvent-Free Conditions**. Journal of the Chilean Chemical Society, v. 59, n. 1, p. 2359-2362, 2014.

BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. **Necessidade de novos antibióticos**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.

BURTON, G. R. W.; ENGELKIRK, P. G. **Microbiologia para as Ciências da Saúde**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P. **Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis**. Revista Virtual Química, v. 7, n. 6, p. 2509-2530, 2015.

DIGIANDOMENICO, A.; LE, H.; PINHEIRO, M. G., LE, V. T. M.; AGUIAR-ALVES, F.; QUETZ, J.; TRAN, V. G.; STORVER, C. K.; DIEP, B. **Protective Activity Of Medi3902 For The Prevention Or Treatment Of Lethal Pneumonia And Bloodstream Infection Caused By *Pseudomonas aeruginosa* In Rabbits**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017.

FREITAS, J. J. R. ; FREITAS, J. C. R. ; SILVA, Ladjane Pereira da ; FREITAS FILHO, J. R.; K, G. Y. V.; SRIVASTAVA, R. M. **Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions**. Tetrahedron Letters, v. 48, p. 6195-6198, 2007

GOBEC, M.; TOMASIC, T.; MARKOVIC, T.; MLINARC-RASCAN, I.; DOLENC, M. S.; JAKOPIN, Z. **Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol**. Chemico-Biological Interactions, v. 240, n. 1, p. 200-207, 2015.

GOLDIM, J. R. **A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa**. Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, v.27, n.1, p.66-73, 2007.

HARVEY, R. A; CHAMPE, P. C.; FISHER, B. **Microbiologia ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre: Artemed, 2008.

KRISHNA, C.; BHARGAVI, M. V.; RAO, C. P.; KRUPADANAM, G. L. D. **Synthesis and antimicrobial assesment of novel coumarins featuring 1,2,4-oxadiazole**. Medicinal Chemistry Researach, v. 24, p. 3743-3751, 2015.

LEITE, A. C. L; VIEIRA, R. F.; DE FARIA, E. R.; WANDERLEY, A. G.; AFATPOUR, P.; XIMENES, E. C. P. A.; SRIVASTAVA, R. M.; DE OLIVEIRA, C. F.; MEDEIROS, M. V.; ANTUNES, E.; BRONDANI, D. J. **Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics**. Elsevier Science, v. 55, p. 719-724, 2000.

LUCIO NETO, M. P. **Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona em células eucarióticas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, 2011.

MARTINS, M. A.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. **Ionic liquids in heterocyclic synthesis**. Chemical reviews. v. 108, n. 6, p. 2015-2050, 2008.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

NEVES, P. R.; MAMIZUKA, E. M.; LEVI, C. E.; LICOPAN, N. **Pseudomonas aeroginosas multirresistente: um problema endêmico no Brasil**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. v. 47, nº 4, p. 409-420, 2011.

OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; DOS SANTOS F. S. V.; SIQUEIRA, J. J. P.; BARBOSA, F. J. M.; DE ATHAYDE, F. P. F. **Synthesis, molecular properties orediction, and anti-sthaphylococcall activity af N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazoles derivatives**. Molecules, v. 17, n. 5, p. 5095-5107, 2012.

OWENS, J. **Drug approvals: finding the niche**. Nature Reviews Drug Discovery. v.6, n.1, p.99-101, 2007.

PACE, A.; PIERRO, P. **The new era of 1,2,4-oxadiazoles**. Organic & Biomolecular Chemistry. v. 7, p. 4337-4348, 2009.

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. **Purifications of laboratory chemicals**. 3 ed., Pergamon Press: Oxford, 1996.

SILVA, L. E. **Heterocíclicos aromáticos nitrogenados-Síntese e potencial quimioterápico**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis. 2006.

SRIVASTAVA, R. M.; LIMA, A. A.; VIANA, O. S.; SILVA, M. J. C.; CATANHO, M. T. J. A.; MORAIS, J. O. F. **Antiinflammatory Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and Antimicrobial Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: Their Syntheses and Spectroscopic Studies**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 11, p.1821-1827, 2003.

TALE, R. H.; RODGE, A. H.; KECHE, A. P.; HATNAPURE, G. D.; PADOLE, P. R.; GAIKWAD, G. S.; TURKAR, S. S. **Synthesis and anti-bacterial, anti-fungal activity of novel 1,2,4-oxadiazole**. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. v. 3, n. 2, p. 496-505, 2011.

THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artemed, 2012.

WANNMACHER, L. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência antimicrobiana: uma guerra perdida? Uso Racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília: OPAS/OMS, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antibacterial Agents in Clinical Development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis**. Geneva, Switzerland, WHO/EMP/IAU/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Geneva, Switzerland, 2014.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-137-4

