

## Redução da toxicidade de antibacterianos através de carreadores nanoestruturados

### Reduction of antibacterial toxicity through nanostructured carriers

### Reducción de la toxicidad antibacteriana a través de vehículos nanoestructurados

Recebido: 22/07/2022 | Revisado: 30/07/2022 | Aceito: 05/08/2022 | Publicado: 15/08/2022

#### **Moema Silva Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2432-6182>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: moema\_3@hotmail.com

#### **Jonas Nascimento de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2435-9160>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: jonasn.desousa@gmail.com

#### **Rafael Pires Veloso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5515-6956>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: rafaelpiresveloso@gmail.com

#### **Leonardo Guedes Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-7924>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: leogueddes01@gmail.com

#### **Hercilia Maria Lins Rolim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-6858>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail:hercilia.rolim@gmail.com

#### **Resumo**

A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema de saúde mundial que necessita ser resolvido através da descoberta de novas estratégias terapêuticas. Com o avanço da nanotecnologia, novas formulações vêm sendo testadas quanto a capacidade de potencializar a ação de antibióticos de uso tradicional através da entrega de concentrações mais adequadas ou da diminuição da toxicidade desses fármacos. Além disso, o advento da nanotecnologia permitiu que novas estratégias fossem implementadas para combater a resistência microbiana possibilitando o desenvolvimento de nanoantibióticos com características multifuncionais, direcionadas, eficiência bactericida amplamente aumentada, redução da toxicidade, diminuição dos efeitos colaterais adversos, aumento da biodisponibilidade, diminuição da dose, redução das concentrações dos antibacterianos. A nanotecnologia tem um grande potencial para o desenvolvimento de novos e mais aprimorados antibacterianos que beneficiem a saúde humana. O objetivo desse trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico das mais recentes formulações testadas em nanotecnologia com para diminuir a toxicidade dos antimicrobianos, especialmente antibacterianos, e/ou aumentar sua efetividade terapêutica.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia; Antibacterianos; Toxicidade.

#### **Abstract**

Bacterial resistance to antibiotics is a global health problem that needs to be resolved through the discovery of new therapeutic strategies. With the advancement of nanotechnology, new formulations have been tested for the ability to potentiate the action of antibiotics of traditional use by delivering more appropriate concentrations or reducing the toxicity of these drugs. In addition, the advent of nanotechnology has allowed new strategies to be implemented to combat microbial resistance, enabling the development of nanoantibiotics with multifunctional, targeted characteristics, greatly increased bactericidal efficiency, reduced toxicity, decreased adverse side effects, increased bioavailability, decreased dose, reduction of antibacterial concentrations. Nanotechnology has great potential for the development of new and improved antibacterials that benefit human health. The objective of this work was to make a bibliographic survey of the most recent formulations tested in nanotechnology to reduce the toxicity of antimicrobials, especially antibacterials, and/or increase their therapeutic effectiveness.

**Keywords:** Nanotechnology; Antibacterials; Toxicity.

#### **Resumen**

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud mundial que debe resolverse mediante el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas, concentraciones más adecuadas o disminución de la toxicidad de estos fármacos. Además, el advenimiento de la nanotecnología ha permitido que se implementen nuevas estrategias para combatir la resistencia microbiana, posibilitando el desarrollo de nanoantibióticos con características multifuncionales

específicas, eficiencia bactericida muy aumentada, toxicidad reducida, efectos secundarios adversos disminuidos, biodisponibilidad aumentada, dosis reducida, reducción de concentraciones antibacterianas. La nanotecnología tiene un gran potencial para el desarrollo de antibacterianos nuevos y mejorados que benefician la salud humana. El objetivo de este trabajo fue realizar un levantamiento bibliográfico de las más recientes formulaciones probadas en nanotecnología para reducir la toxicidad de los antimicrobianos, especialmente los antibacterianos, y/o aumentar su eficacia terapéutica. **Palabras clave:** Nanotecnología; Antibacterianos; Toxicidad.

## 1. Introdução

O surgimento de espécies de patógenos com alterações genéticas que conferem resistência a antibióticos atinge um nível crítico, invalidando os principais medicamentos antimicrobianos atualmente utilizados. De acordo com o relatório de pesquisa da Organização Mundial de saúde (OMS), as principais causas para resistência antimicrobiana são a exposição a longo prazo a drogas antimicrobianas, uso inadequado da medicação pelos pacientes, retirada abrupta do antibiótico e composição genética do paciente (Bellotto *et al.*, 2022).

O rápido aumento de microrganismos patogênicos com perfis resistentes a antimicrobianos torna-se um importante problema de saúde pública global (Nainu *et al.*, 2021). Diante deste cenário, a resistência antimicrobiana tornou-se um grande desafio, existindo a necessidade do desenvolvimento de novos antibióticos com efeito inibitório muito mais proeminente no crescimento bacteriano e com menos toxicidade (Engin & Engin, 2019). O uso racional de antimicrobianos está relacionada com a maximização dos seus efeitos terapêuticos e redução da toxicidade e da resistência antimicrobiana, buscando uma maior eficácia aliada a menor toxicidade (Singh *et al.*, 2020).

Atualmente, existe a necessidade de uma mudança do uso de antibióticos convencionais (Gera *et al.*, 2021). O desenvolvimento de terapias baseadas em nanopartículas e nanomateriais tornou-se uma área de rápido crescimento no campo da nanotecnologia, possibilitando o desenvolvimento de nanoantibióticos com características multifuncionais, direcionadas, eficiência bactericida amplamente aumentada, redução da toxicidade, diminuição dos efeitos colaterais adversos, aumento da biodisponibilidade, diminuição da dose, redução das concentrações dos antibacterianos e do desenvolvimento da resistência antimicrobiana (Kumar & Das, 2017).

Nesse contexto, a nanobiotecnologia representa um importante recurso no combate à patógenos, pois foi desenvolvida em campo multidisciplinar com um grande potencial em aplicações farmacêuticas, especialmente contra micro-organismos resistentes de difícil tratamento como as bactérias (Abass Sofi *et al.*, 2022). Assim, diante das informações anteriormente elencadas o objetivo desse trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico das mais recentes formulações testadas em nanotecnologia com para diminuir a toxicidade dos antimicrobianos, especialmente antibacterianos, e/ou aumentar sua efetividade terapêutica.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, realizada por meio do levantamento bibliográfico de artigos científicos a respeito da toxicidade de antimicrobianos através do uso de nanoformulações. Para o prosseguimento do estudo foram adotados os critérios de identificação do tema e seleção da hipótese, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos em análise, definição das informações a serem extraídas e categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão e síntese do conhecimento (Mendes *et al.*, 2008).

Para levantamento dos artigos foram realizadas buscas online nas bases de dados Scopus, Medline e Web of Science através da plataforma Escriha. Após a escolha da base, houve a seleção dos descritores, a partir dos padrões estabelecidos pela DeSC (Descritores em Ciências da Saúde), tendo como descritores os seguintes termos: nanotecnologia, antimicrobianos e toxicidade (e seus correspondentes em inglês e espanhol). A estratégia de busca utilizada partiu da articulação com os operadores

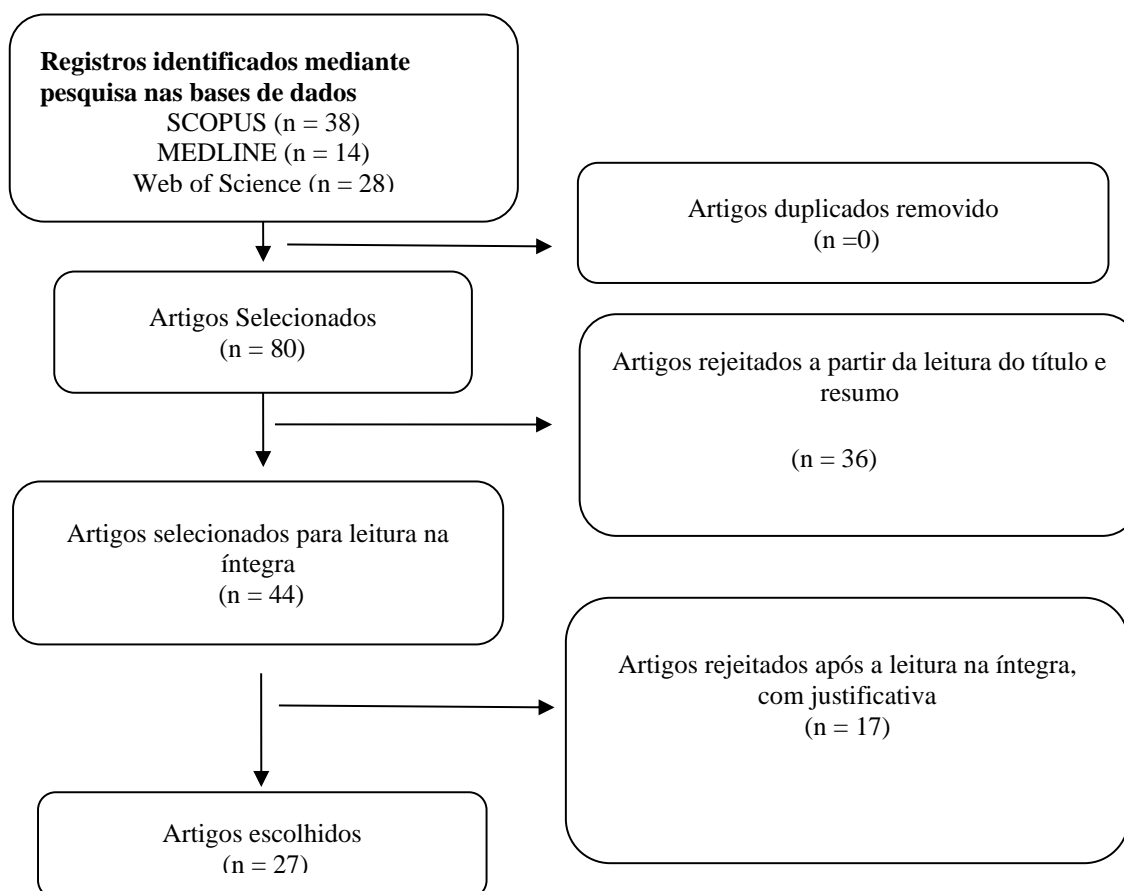
booleanos (AND, OR, AND NOT). A busca por artigos foi realizada no período de maio de 2022, por processo sistemático, sobre título, resumo e palavras-chave de todos os artigos publicados. A pesquisa utilizou como critérios de inclusão: artigos completos, originais, publicados nos últimos 20 anos (junho de 2002 a junho de 2022) no idioma português, inglês e espanhol e que tinham a utilização de antimicrobianos. Além disso, foram utilizados critérios de exclusão: os textos que não tinham relação com a temática ou que apresentem duplicatas e pesquisas sobre os antimicrobianos associada a outro temática.

Foram realizadas a leitura do título e resumo de todos os artigos encontrados nas bases de dados selecionadas, de forma a aplicar os critérios de exclusão citados, anteriormente, com a finalidade de selecionar os textos que deveriam ser analisados na íntegra; logo após, realizou-se a leitura integral dos artigos, de forma a fazer uma seleção e análise refinada. Os resultados encontrados foram catalogados e organizados através de fluxogramas e quadros, utilizando, para isso, os programas Microsoft Word 2019 e Excel 2019.

### 3. Resultados e Discussão

Como resultado da pesquisa realizada nas três bases de dados, foram identificados 80 estudos que estavam relacionados ao tema. Após um processo de filtragem utilizando os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente, um resultado final de 27 artigos foi selecionado. A Figura 1 apresenta o fluxograma de processo de seleção dos artigos.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos para inclusão na revisão integrativa. Brasil, 2022.



Fonte: Autores.

Neste estudo, as 27 publicações foram selecionadas para compor esta revisão, por trazerem informações relevantes a respeito da redução da toxicidade de antibacterianos através de carregadores nanoestruturados. O Quadro 1 traz uma síntese da seleção realizada, elencando o título dos estudos, bem como as bases de dados, principais resultados e referências.

**Quadro 1.** Publicações selecionadas para compor a revisão. Brasil, 2022.

Título do Artigo	Base de Dados	Principais Resultados	Referência
Polymer Conjugates of Antimicrobial Peptides (AMPs) with D-Amino Acids (D-aa): State of the Art and Future Opportunities	Scopus	A conjugação covalente com polímeros modula o perfil farmacocinético dos peptídeos antimicrobianos e aumenta seu perfil de biocompatibilidade	Bellotto <i>et al.</i> , 2022
An overview of antimicrobial and anticancer potential of silver nanoparticles	Scopus	Propriedades antimicrobianas e anticancerígenas das nanopartículas de prata. Aplicações em dispositivos biomédicos, implantes e remediação ambiental	Abass Sofi <i>et al.</i> , 2022
Antimicrobial activity of the engineered nanoparticles used as coating agents	Scopus	Os nanorevestimentos controla o crescimento de micróbios e oxida certos poluentes comuns do ar interno, como VOCs e NOx.	Swaminathan & Sharma, 2019
Antimicrobial peptide delivery: An emerging therapeutic for the treatment of burn and wounds	Scopus	Peptídeos antimicrobianos são eficazes no tratamento de feridas e queimaduras, juntamente com chances mínimas de desenvolvimento de resistência	Javia <i>et al.</i> , 2018
A Novel Polymeric Nanohybrid Antimicrobial Engineered by Antimicrobial Peptide MccJ25 and $\gamma$ Activities	Scopus	Nanopartículas poliméricas possuem excelente atividade bactericida contra <i>E. coli</i>	Haitao <i>et al.</i> , 2022
Pharmaceutical approaches to antimicrobial resistance: prospects and challenges	Scopus	Compostos antibacterianos naturais são eficientes contra à resistência antimicrobiana	Nainu <i>et al.</i> , 2021
Bio-mediated silver nanoparticle synthesis: mechanism and microbial inactivation	Scopus	As nanopartículas de prata exibiram boa inativação de <i>E. coli</i> devido à participação de radicais livres como evidenciado por espectroscopia de ressonância de spin eletrônico	Chakraborty <i>et al.</i> , 2017

Anti-algae efficacy of silver nanoparticles to <i>Microcystis aeruginosa</i> : Influence of NOM, divalent cations, and Ph	Scopus	O contato direto de nanopartículas de prata com células de algas e a liberação de íons de prata contribuíram para a capacidade anti-algas do nanomaterial	Huang <i>et al.</i> , 2016
In vitro toxicity, apoptosis and antimicrobial effects of phyto-mediated copper oxide nanoparticles	Scopus	As nanopartículas de óxido de cobre são altamente estáveis, esféricas e seguras. Sua aplicação pode ser expandida como agentes antimicrobianos e anticancerígenos	Gopinath <i>et al.</i> , 2016
Antimicrobial peptides - Unleashing their therapeutic potential using nanotechnology	Medline	A entrega de AMPs empregando abordagens nanotecnológicas evita instabilidade e toxicidade, e fornece um perfil de entrega controlada e atividade prolongada e antimicrobiana	Gera <i>et al.</i> , 2021
Antimicrobial properties of nanoparticles in the context of advantages and potential risks of their use.	Medline	As nanopartículas apresentam potencial antimicrobiano através de mecanismos multifacetados, apresentam área de superfície aumentada, o que melhora sua reatividade química e mobilidade.	Staron & Dlugosz, 2021
Nanoantibiotics: A Novel Rational Approach to Antibiotic Resistant Infections.	Medline	O fármaco administrado por meio de um transportador de nanopartículas tem um efeito inibitório muito mais proeminente no crescimento bacteriano e na toxicidade do fármaco, juntamente com a liberação prolongada do fármaco	Engin & Engin, 2019
Lipid-Based Antimicrobial Delivery-Systems for the Treatment of Bacterial Infections.	Medline	A proteção contra a desativação de antibióticos em nanocarreadores lipossomais e sua fusogenicidade constituem a maior vantagem dos carreadores antimicrobianos lipossomais sobre os antimicrobianos livres em solução	Wang <i>et al.</i> , 2019
Therapeutic Nanotechnology for Bone Infection Treatment - State of the Art.	Medline	Nanoantimicrobianos projetados para ter cinética de liberação controlada e sustentada de drogas, modificações de superfície e maior afinidade por biofilmes	Guo <i>et al.</i> , 2018
Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections: A review.	Medline	As nanopartículas são benéficas em termos de diminuição da toxicidade, prevalecendo sobre a resistência e diminuindo os custos	Kumar & Das, 2017

Polydopamine -aminoglycoside nanoconjugates: Synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and cytocompatibility	Web of Science	Polidopamina possui atividade antimicrobiana e propriedades como biodegradabilidade, biocompatibilidade, desenvolvimento de baixa resistência, alta eficácia, baixa citotoxicidade	Singh <i>et al.</i> , 2020
Enhancement Antimicrobial Activity of Clarithromycin by Amine Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles as Drug Delivery System	Web of Science	As nanopartículas de sílica mesoporosa possui atividade antimicrobiana contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> , boa carga útil e cinética de liberação de fármaco sensível ao pH	Khosravian <i>et al.</i> , 2018
Nanotechnological strategies for systemic microbial infections treatment	Web of Science	Diversos sistemas de liberação de fármacos baseados em nanotecnologia podem contribuir no desempenho biológico de substâncias ativas para o tratamento de doenças microbianas desencadeadas por fungos, bactérias, vírus e parasitas	Ramos <i>et al.</i> , 2020
Influence of silver content on rifampicin adsorptivity for magnetite/Ag/rifampicin nanoparticles	Web of Science	Os resultados mostram que 5%-10% do teor de prata em magnetita/Ag NPs já é suficiente para propriedades antimicrobianas contra <i>Streptococcus salivarius</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	Ivashchenko <i>et al.</i> , 2017
Cytotoxicity and antimicrobial efficiency of selenium nanoparticles biosynthesized by <i>Spirulina platensis</i>	Web of Science	As SeNPs biogênicas mostraram potencial atividade antimicrobiana contra bactérias gram-negativas e fungos leveduriformes <i>C. albicans</i> ATCC10231	Abbas <i>et al.</i> , 2021
Ciprofloxacin-Loaded Gold Nanoparticles against Antimicrobial Resistance: An In Vivo Assessment	Web of Science	As CIP-AuNPs são alternativas terapêuticas promissoras e biocompatíveis para infecções induzidas por <i>E.-faecalis</i> resistentes a drogas convencionais (por exemplo, beta-lactâmicos e vancomicina)	Nawaz <i>et al.</i> , 2021
Preparation and in Vitro Antimicrobial Activity of Silver-Bearing Degradable Polymeric Nanoparticles of Polyphosphoester-block-Poly(L-lactide)	Web of Science	O empacotamento dos complexos de carbeno de prata (SCCs) no sistema de entrega baseado em nanopartículas poliméricas degradáveis melhorou as concentrações inibitórias mínimas até 70%, em comparação com os SCCs sozinhos	Lim <i>et al.</i> , 2015

Evaluating the antimicrobial activity and cytotoxicity of polydopamine capped silver and silver/polydopamine core-shell nanocomposites	Web of Science	Os nanocompósitos Ag-PDA mostraram toxicidade insignificante para células de rim embrionário humano (HEK-293T) e fibroblastos dérmicos humanos (HDF) e excelente atividade antimicrobiana	Shumbula <i>et al.</i> , 2022
Polymeric nanoparticles in development for treatment of pulmonary infectious diseases	Web of Science	Nanopartículas poliméricas com entrega direta aos pulmões carregadas com antimicrobianos, minimizando a exposição sistêmica aos agentes terapêuticos	Lim <i>et al.</i> , 2016
Prevention of motile <i>Aeromonas</i> septicemia in Nile tilapia, <i>Oreochromis niloticus</i> , using thyme essential oil and its nano-emulsion	Web of Science	A nanoemulsão do óleo essencial de tomilho dietético apresentou atividade antibacteriana	Salam <i>et al.</i> , 2021
Supramolecular amphiphiles of Beta-cyclodextrin and Oleylamine for enhancement of vancomycin delivery	Web of Science	O teste antibacteriano in vitro mostrou que o BCD-OLA teve uma CIM 2 e 4 vezes menor contra <i>Staphylococcus aureus</i> (SA) e <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA), respectivamente, em comparação com a vancomicina pura.	Salih <i>et al.</i> , 2020
Silver Nanoparticle-Induced Autophagic-Lysosomal Disruption and NLRP3-Inflammasome Activation in HepG2 Cells Is Size-Dependent	Web of Science	Os resultados indicam o potencial das AgNPs de 10 nm englobadas na vesícula para induzir citotoxicidade por um mecanismo envolvendo perturbações no sistema autofagia-lisossomal e ativação do inflamassoma	Mishra <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Autores.

### 3.1 Nanoformulações aplicadas a antimicrobianos de uso tradicional

Alguns estudos têm concentrado esforços em encontrar novas formulações de antimicrobianos que já são utilizados na terapia tradicionalmente, a fim de melhorar sua efetividade terapêutica ou diminuir a toxicidade desses fármacos através do uso de nanoformulações. Esses estudos apresentam a vantagem do amplo conhecimento a respeito desses fármacos e sua boa aceitabilidade clínica, propondo apenas uma formulação mais moderna, que entregue maior eficácia se comparado as formulações tradicionais. A seguir, são apresentados alguns desses estudos e seus principais resultados.

### 3.2 Nanopartículas de ouro carregadas com Ciprofloxacina

A ciprofloxacina é uma fluoroquinolona de segunda geração com um amplo espectro microbiano. Usada na clínica para combater uma série de infecções do trato urinário e gastrointestinal, por possuir atividade contra diversos micro-organismos. Um estudo focou na síntese e caracterização física de nanopartículas de ouro carregadas de Ciprofloxacina (CIP-AuNPs) e seu efeito na colonização de *Enterococcus faecalis* no fígado e rins de camundongos. Foi demonstrado que as nanopartículas produzidas foram estáveis e exerceram atividade antibacteriana in vitro aumentada contra *E. faecalis* em comparação com ciprofloxacina livre, demonstrando ser uma alternativa terapêutica promissora. Além disso, a nanoformulação contendo ciprofloxacina apresentou menor capacidade de gerar anemia hemolítica que a ciprofloxacina livre uma vez que a dose utilizada foi inferior a 20ug (280ug, para a ciprofloxacina livre e 14ug para a nanopartícula (Nawaz *et al.*, 2021).

### 3.3 Nanopartículas de sílica mesoporosa funcionalizada com Claritromicina

Outro estudo investigou sistemas com potencial de melhorar a eficácia de medicamentos através de nanopartículas de sílica mesoporosa. Nesse estudo se utilizou a Claritromicina, antimicrobiano da classe dos macrolídeos que possui atividade contra cocos gram-positivos e atua por inibição da síntese proteica. Os resultados mostraram que os nanossistemas carregados com claritromicina contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* melhoraram o desempenho da atividade antimicrobiana desse fármaco, reduzindo a concentração inibitória mínima em 5 vezes se comparada a formulação livre. Estudos histológicos também apontaram que o fármaco gerou um maior acúmulo no fígado e nos rins e notavelmente no tecido pulmonar, aumentando a possibilidade de terapia de infecção microbiana, especialmente em infecções respiratórias (Khosravian *et al.*, 2018).

### 3.4 Nanopartículas de magnetita/prata com Rifampicina adsorvida

A Rifampicina é um antimicrobiano com uso limitado atualmente, sendo usada principalmente em infecções por micobactérias e infecções cutâneas. Uma das principais limitações de seu uso, se deve a grande ocorrência de interações medicamentosas visto que esse fármaco é forte indutor de enzimas hepáticas. Em um estudo, nanopartículas de magnetita com prata foram utilizadas a fim de melhorar a adsorção do antibiótico rifampicina, bem como as suas propriedades antibacterianas. As moléculas de rifampicina na superfície na nanopartícula ampliaram o espectro de atividade antimicrobiana para cepas de *Pseudomonas fluorescens* e *Bacillus pumiluse* para as quais a nanopartícula sem rifampicina não apresentaram atividade, além de formar um halo de inibição microbiana 2 vezes maior para a nanopartícula conjugada. A avaliação da citotoxicidade não mostrou ação prejudicial em fibroblastos humanos normais, enquanto o efeito sobre a viabilidade de células embrionárias de rim humano foi dependente do tempo e da dose (Ivashchenko *et al.*, 2017).

### 3.5 Nanoconjugados de Polidopamina-Aminoglicosídeo

A dopamina, que se apresenta como neurotransmissor no cérebro humano servindo como mensageiro e lida com as respostas comportamentais, proporcionou uma plataforma ideal através da autopolimerização em condições aeróbicas levando à formação de um biopolímero orgânico benéfico, polidopamina (PDA). Este polímero pode ser usado para anexar ligantes contendo amina ou tiol para obter conjugados. Um estudo utilizou nanopartículas de polidopamina autopolimerizadas ligadas a aminoglicosídeos (Gentamicina, Canamicina e Neomicina) através de porções amino para obter nanoconjugados com esses antimicrobianos. Destes três nanoconjugados o nanoconjugado contendo canamicina exibiu a maior atividade contra patógenos potentes, menor toxicidade em células de rim embrionário humano (HEK 293) e efeitos tóxicos intensos em células de glioblastoma humano (U87). Juntos, esses resultados defendem o potencial promissor desses nanoconjugados para serem usados como potentes antimicrobianos em futuras aplicações. (Singh *et al.*, 2020)

### 3.6 Novos antimicrobianos em desenvolvimento

Nos últimos anos, os peptídeos antimicrobianos tiveram um renascimento, pois o mundo enfrenta atualmente uma emergência em termos de infecções graves que escapam ao tratamento com antibióticos. A conjugação covalente com polímeros é uma estratégia interessante para modular o perfil farmacocinético dos peptídeos antimicrobianos e aumentar seu perfil de biocompatibilidade. Também pode ser uma abordagem eficaz para desenvolver revestimentos ativos para implantes e dispositivos médicos e evitar a formação de biofilme em sua superfície (Bellotto *et al.*, 2022).

Nanopartículas projetadas foram intensamente estudadas na última década para uso em purificações ambientais, armazenamento/conversão de energia, agentes de revestimento antimicrobianos e assim por diante. Vários nanomateriais monometálicos e dopados como foram preparados e testados para fotocatalise e toxicidade antimicrobiana. As nanopartículas são de interesse como agentes antibacterianos e, posteriormente, como materiais anti-revestimento devido à sua grande área de



superfície em relação ao volume e à geração de espécies altamente reativas de oxigênio que são os principais agentes conhecidos em danificar a parede celular de muitos micróbios. Muitos estudos investigaram o efeito antibacteriano de nanomateriais monometálicos e dopados. *Bacillus subtilis* (gram positivo) e *Escherichia coli* (gram negativo) foram tomados como micróbios modelo para os testes antibacterianos usando diferentes nanopartículas projetadas (Swaminathan & Sharma, 2019).

#### 4. Conclusão

Os antibióticos continuam a ser uma estratégia nos tratamentos farmacológicos atuais, mas não estão isentos de reações adversas ou se tornam muitas vezes ineficazes principalmente para bactérias. A resistência aos antibióticos é um problema que vem sendo alertado constantemente pela OMS e que precisa de soluções urgentes.

A nanobiotecnologia apresenta-se hoje como uma grande estratégia no combate à patógenos, pois o grande potencial das nanopartículas em aplicações farmacêuticas possibilita o desenvolvimento de nanoantibióticos com características multifuncionais, direcionadas, eficiência bactericida amplamente aumentada e menores efeitos adversos. Alguns estudos têm concentrado esforços em encontrar novas formulações nanomoleculares de antimicrobianos que já são utilizados na terapia tradicionalmente.

Os estudos apontam que as nanopartículas atuam protegendo o antibiótico contra agentes agressores o que promove uma maior atividade contra patógenos potentes, menor toxicidade em células e menores efeitos tóxicos intensos. Esses resultados corroboram com um potencial promissor dessas nanopartículas para serem usados como potentes antimicrobianos em futuras aplicações e ajudarem a resolver uma série de patologias em diferentes áreas da saúde.

Desta forma, esse estudo contribui com a revisão acerca da redução da toxicidade de antibacterianos através de carregadores nanoestruturados, podendo servir como base para a elaboração e desenvolvimento de nanoestruturas que possam ser uma excelente ferramenta para vencer as barreiras bacterianas, diminuir toxicidade dos antimicrobianos e ter baixa capacidade de induzir o desenvolvimento de variedade de resistência.

#### Referências

- Abass Sofi, M., Sunitha, S., Ashaq Sofi, M., Khadheer Pasha, S., & Choi, D. (2022). An overview of antimicrobial and anticancer potential of silver nanoparticles. *Journal of King Saud University Science*, v.34, p.101791.
- Bellotto, O., Semeraro, S., Bandiera, A., Tramer, F., Pavan, N., & Marchesan, S. (2022). Polymer conjugates of antimicrobial peptides (amps) with d-amino acids (d-aa): State of the art and future opportunities. *Pharmaceutics*, v.14, p. 446.
- Chakraborty, S., Chelli, V., Das, R., Giri, A., & Golder, A. (2017). Bio-mediated silver nanoparticle synthesis: mechanism and microbial inactivation. *Toxicological and Environmental Chemistry*, v.99, p.434–447.
- Engin, A. B., & Engin, A. (2019). A novel rational approach to antibiotic resistant infections. *Nanoantibiotics*, 20(9), 720-741.
- Gera, S., Kankuri, E., & Kogermann, K. (2021). Antimicrobial peptides - unleashing their therapeutic potential using nanotechnology. *Antimicrobial peptides*, v.232, p.107990.
- Gopinath, V., Priyadarshini, S., Al-Maleki, A., Alagiri, M., Yahya, R., Saravanan, S., & Vadivelu, J. (2016). In vitro toxicity, apoptosis and antimicrobial effects of phyto-mediated copper oxide nanoparticles. *RSC Advances*, v.6, p. 110986–110995.
- Guo, P., Xue, H.-Y., & Wong, H.-L. (2018). Therapeutic Nanotechnology for Bone Infection Treatment - State of the Art. *Curr Drug Deliv*, v.15, n.7, p.941-952.
- Haitao, Y., Yifan, C., Mingchao, S., & Shuaijuan, H. (2022). A novel polymeric nanohybrid antimicrobial engineered by antimicrobial peptide mccj25 and chitosan nanoparticles exerts strong antibacterial and anti-inflammatory activities. *Frontiers in Immunology*, v.12, p.811381.
- Huang, T., Sui, M., Yan, X., Zhang, X., & Yuan, Z. (2016). Anti-algae efficacy of silver nanoparticles to microcystis aeruginosa: Influence of nom, divalent cations, and ph. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 509, p. 492–503.
- Ivashchenko, O., Coy, E., Peplinska, B., Jarek, M., Lewandowski, M., Zaleski, K., Warowicka, A., Wozniak, A., Babutina, T., Jurga-Stopa, J., Dolinsek, J., & Jurga, S. (2017). Influence of silver content on rifampicin adsorptivity for magnetite/ag/rifampicin nanoparticles. *NANOTECHNOLOGY*, v.28, p.5.

- Javia, A., Amrutiya, J., Lalani, R., Patel, V., Bhatt, P., & Misra, A. (2018). Antimicrobial peptide delivery: An emerging therapeutic for the treatment of burn and wounds. *Therapeutic Delivery*, v 9, p.375–386.
- Khosravian, P., Khoobi, M., Ardestani, M. S., Daryasari, M. P., Hassanzadeh, M., GhasemiDehkordi, P., Amanlou, M., & Javar, H. A. (2018). Enhancement antimicrobial activity of clarithromycin by amine functionalized mesoporous silica nanoparticles as drug delivery system. *LETTERS IN DRUG DESIGN & DISCOVERY*, v.15, p. 787–795.
- Kumar, M. S., & Das, A. P. (2017). Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections. *Adv Colloid Interface Sci*, v.249, p.53-65
- Lim, Y. H., Tiemann, K. M., Heo, G. S., Wagers, P. O., Rezenom, Y. H., Zhang, S., Zhang, F., Youngs, W. J., Hunstad, D. A., & Wooley, K. L. (2015). Preparation and in vitro antimicrobial activity of silver-bearing degradable polymeric nanoparticles of polyphosphoester-block-poly(l-lactide). *ACS NANO*, v.9, p. 1995–2008.
- Mendes, K. D. S.; Silveira, R. C. C. P. & Galvão, C. M (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm*, 17(4).
- Mishra, A. R., Zheng, J., Tang, X., & Goering, P. L. (2016). Silver nanoparticle-induced autophagic-lysosomal disruption and nlr3-inflammasome activation in hepg2 cells is sizedependent. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, v.150, p. 473–487.
- Nainu, F., Permana, A., Djide, N., Anjani, Q., Utami, R., Rumata, N., Zhang, J.-Y., Emran, T., & Simal-Gandara, J. (2021). Pharmaceutical approaches to antimicrobial resistance: prospects and challenges, *Antibiotics*, v.10, p. 981.
- Nawaz, A., Ali, S. M., Rana, N. F., Tanweer, T., Batool, A., Webster, T. J., Mena, F., Riaz, S., Rehman, Z., Batool, F., Fatima, M., Maryam, T., Shafique, I., Saleem, A., & Iqbal, A. (2021). Ciprofloxacin-loaded gold nanoparticles against antimicrobial resistance: An in vivo assessment. *NANOMATERIALS*, 11.
- Salam, H. S. H., Mohamed, W. M. S., Aziz, S. A. A. A., Mohammed, A. N., & Korn, F. M. M. (2021). Prevention of motile aeromonas septicemia in Nile tilapia, *oreochromis niloticus*, using thyme essential oil and its nano-emulsion. *AQUACULTURE INTERNATIONAL*, v. 29, p.2065–2084.
- Singh, I., Priyam, A., Jha, D., Dhawan, G., Gautam, H. K., & Kumar, P. (2020). Polydopamine -aminoglycoside nanoconjugates: Synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and cytocompatibility. *MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C-MATERIALS FOR BIOLOGICAL APPLICATIONS*, 107.
- Staron, A. & Dlugosz, O. (2021). Antimicrobial properties of nanoparticles in the context of advantages and potential risks of their use. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 56(6), 680-693.
- Swaminathan, M., & Sharma, N. (2019). *Antimicrobial activity of the engineered nanoparticles used as coating agents*. Springer International Publishing, v.1, p.549–563.
- Wang, D.-Y., van der Mei, H. C., Ren, Y., Busscher, H. J., & Shi, L. (2019). Lipid-based antimicrobial delivery-systems for the treatment of bacterial infections. *Front Chem*, 10(7), .872.