

Tainara Fernandes Dantas. Rafael Artur de Queiroz Cavalcanti de Sá. Hévellin Talita Sousa Lins. Carina Lucena Mendes Marques. Maria Betânia Melo de Oliveira. Aplicação de Nanopartículas Contra Bactérias Multidroga Resistentes e Formadoras de Biofilme. In Propriedades e Aplicações dos Biomateriais, Editores Carlos Nelson Elias, Ana Karine Rocha de Andrade Nattrodt e Roberto Hirsch Monteiro. Edição digital 2022. *definir pela organização ISBN XXX, DOI YYY e pág.*

APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS CONTRA BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES E FORMADORAS DE BIOFILME

Tainara Fernandes Dantas, Universidade Federal de Pernambuco, tainara.dantas@ufpe.br, <https://orcid.org/0000-0001-9623-5135>

Rafael Artur de Queiroz Cavalcanti de Sá, Universidade Federal de Pernambuco, rafael.aqcavalcanti2@ufpe.br, <https://orcid.org/0000-0002-0313-1482>

Hévellin Talita Sousa Lins, Universidade Federal de Pernambuco, hevellyn.talita@ufpe.br, <https://orcid.org/0000-0001-5431-9525>

Carina Lucena Mendes Marques, Centro de Tecnologia Estratégicas do Nordeste, carina.marques@cetene.gov.br, <https://orcid.org/0000-0002-3111-7063>

Maria Betânia Melo de Oliveira, Universidade Federal de Pernambuco, maria.bmoliveira@ufpe.br, <https://orcid.org/0000-0001-5188-3243>

RESUMO

Introdução: Infecções causadas por bactérias Multidroga Resistentes (MDR) aos antibióticos é um dos maiores desafios na saúde pública mundial, como reflexo do uso indiscriminado de antibióticos, causando uma pressão seletiva nesses organismos para se adaptarem a esses fármacos. Outro fator que agrava essa condição, dificultando ainda mais o tratamento, é a capacidade dessas bactérias em formar biofilme. Diante disso, há uma necessidade urgente de projetar e desenvolver novas alternativas terapêuticas, tanto para erradicar como reduzir a multirresistência nesses microrganismos. Dentre as novas tecnologias emergentes, destaca-se a utilização de Nanopartículas (NPs), que são biomateriais de 1-100 nm com ampla aplicação na agricultura, produtos farmacêuticos e como agentes transportadores de antimicrobianos. **Objetivo:** Apontar o potencial das nanopartículas frente as bactérias MDRs formadoras de biofilme. **Metodologia:** O estudo corresponde a uma revisão de literatura narrativa realizada através de uma busca eletrônica nos principais bancos de dados: *PubMed*, *Science Direct* e Periódicos CAPES. Foram utilizados artigos originais nas línguas inglesa e portuguesa, no período de 2018-2022. **Resultados:** As NPs podem ser orgânicas ou inorgânicas (NPs metálicas). As NPs orgânicas têm sido usadas para aumentar a biodisponibilidade de agentes antimicrobianos contra bactérias MDRs, oferecendo uma liberação em nanoescala, lenta e a entrega de drogas para células-alvo no organismo, diminuindo assim efeitos adversos dos medicamentos em outros tecidos. As NPs metálicas (MNPs), destacando-se as NPs de prata, ouro, mas também, de óxido de cobre, zinco, titânio e magnésio são as amplamente mais estudadas e exibem diversas atividades promissoras frente a bactérias MDRs. Entre suas propriedades, podemos apontar a citotoxicidade na membrana microbiana e formação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Estas partículas, também podem interagir com o DNA levando a inativação da replicação, transcrição e tradução de proteínas e, conseqüentemente, morte celular, dentre outras atividades. Infecções por bactérias formadoras de biofilme representam 65-80% das infecções humanas, esses organismos são 100-1000 vezes menos susceptíveis a antibióticos devido a fatores, como: diminuição da penetração da droga pela matriz extracelular, redução

na concentração do fármaco, redução das taxas metabólicas, etc. Dentre as bactérias MDRs, formadoras de biofilme, destacam-se as do grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*) associadas a uma alta mortalidade. Estudos demonstram que as NPs podem reduzir, assim como, penetrar mais eficientemente pela matriz do biofilme bacteriano, desregulando as reações fisiológicas dessas bactérias. Apesar das NPs apresentarem grande potencial como possível novo agente terapêutico no melhoramento clínico de infecções por bactérias MDRs e formadoras de biofilme. **Conclusão:** Outros estudos de toxicidade e biocompatibilidade das diferentes combinações com os organismos ainda precisam ser avaliados. Além disso, novos estudos sobre a compreensão dos mecanismos adaptativos das bactérias contra as NPs também devem ser explorados.

Palavras-chave: Nanopartículas. Multidroga resistência. Biofilme. ESKAPE.

1 Introdução

Infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos continuam sendo um dos maiores desafios na saúde pública mundial. Essas infecções, conhecidas como Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são reflexo do uso persistente dos antibióticos pela automedicação dos pacientes, além da alta exposição desses organismos à pressão seletiva do ambiente hospitalar, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (OLIVEIRA, 2019). No Brasil, as infecções desencadeadas por bactérias resistentes estão presentes em aproximadamente 80% dos casos clínicos em UTIs (ANVISA, 2018). Um fator que agrava ainda mais o cenário de resistência é a capacidade desses microrganismos formarem biofilme, o que dificulta o tratamento, contribuindo para o aumento da permanência do paciente no hospital, e consequentemente, um aumento dos custos no setor da saúde (RUMBAUGH; SAUER, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017 publicou uma lista de bactérias resistentes classificadas como alto e crítico risco, as quais foram consideradas prioritárias na pesquisa, descoberta e desenvolvimento de novas moléculas, com capacidade de reduzir essa resistência (WHO, 2017). Dentre essas estão: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter sp.*, representadas pelo acrônimo ESKAPE. Esse grupo apresenta alta resistência a múltiplas drogas utilizadas na prática clínica e são as principais causadoras das IRAS no mundo (LEÓN-BUITIMEA, *et al.* 2021). A resistência a múltiplas drogas está classificada entre os três problemas graves de saúde pública a serem enfrentados (WHO, 2017).

Diante disso, há uma necessidade urgente e crítica de projetar e desenvolver novas alternativas terapêuticas, tanto para erradicar como reduzir a multidroga resistência nesses microrganismos. Dentre as novas tecnologias emergentes, destaca-se a utilização de Nanopartículas (NPs) (LEÓN-BUITIMEA, *et al.* 2021). As NPs são biomateriais com dimensões entre 1-100 nm com ampla aplicação na agricultura, nos produtos farmacêuticos e como agentes transportadores de antimicrobianos. Atualmente, elas são consideradas como substitutos viáveis e/ou suplementos aos antimicrobianos existentes e podem ser de dois tipos: inorgânicas, como NPs de metais, e orgânicas, como lipossomos, micelas e compostos poliméricos (KANNAN, *et al.*, 2021).

Segundo dados atuais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2020) as bactérias resistentes causam anualmente 700 mil mortes em todo o mundo, e estima-se que em 2050 esses números cheguem a 10 milhões de mortes por ano. Outra característica importante que agrava o tratamento das infecções é a formação de biofilme

por essas bactérias, dificultando o tratamento por agentes antimicrobianos. Associado ao aumento da multirresistência está a falta de novos e eficazes antimicrobianos. Atualmente as buscas por NPs com biomateriais tem ganhado mais espaço e podem ser uma opção terapêutica viável para tratamento de infecções por organismos MDR (LEÓN-BUITIMEA, *et al.* 2021; MBA; NWEZE, 2021). Diante dessa problemática, a presente proposta busca avaliar o potencial antimicrobiano e antibiofilme das NPs contra bactérias ESKAPE multidroga resistentes.

2 Materiais e métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, nos quais foram realizadas buscas eletrônicas nos principais bancos de dados: *PubMed*, *Science Direct*, Periódicos CAPES. Os descritores utilizados para realizar a pesquisa, foram: *Nanoparticles*, *Multidrug resistance*, *Biofilm* e ESKAPE separadas por ponto e vírgula.

Para seleção dos artigos realizou-se uma leitura prévia de títulos e resumos das publicações realizadas no período de 2018-2022, com exceção para contextos históricos, classificações e definições. Com o objetivo de refinar as buscas, adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos de língua inglesa e portuguesa, pesquisa original, artigos com isolados ESKAPE MDR, relacionados a formação de biofilme e com avaliação da atividade antimicrobiana de NPs. Foram excluídos àqueles artigos que não atenderam aos critérios de inclusão.

3 Resultados

3.1 Resistência Microbiana

As bactérias podem ser classificadas como, Sensível (S), a dosagem padrão do antibiótico, Intermediárias (I), quando há uma diminuição da sensibilidade da bactéria ao antibiótico na dosagem padrão, e Resistente (R), quando há falha terapêutica com o uso do antibiótico (EUCAST, 2019). Além disso, a resistência microbiana pode ser dividida em três classes: Multidroga Resistente (MDR), quando são resistentes a pelo menos um antibiótico chave de três ou mais classes de antibióticos; Extensivamente Droga Resistente (XDR), quando são resistentes a um ou mais antibióticos em quase todas as categorias, exceto uma ou duas e Pandroga Resistente (PDR), quando são resistentes a todos os antibióticos testados na prática clínica (MAGIORAKOS, *et al.*, 2012).

A resistência pode ser do tipo intrínseca, no qual a bactéria possui mecanismos adaptativos naturais, expressos do seu DNA genômico; e adquirida, que pode ser por meio de mutações nos próprios genes de resistência ou pela aquisição de material genético de outras bactérias, através da transferência horizontal de genes podendo ser por: transformação, pela absorção de fragmentos de DNA presentes no ambiente; por transdução, com troca de DNA por meio de um vetor bacteriófago; e por conjugação, através da troca de plasmídeos ou transposons, sendo este o mais comum (BELLO-LÓPEZ, 2019; EVANS, *et al.*, 2020).

Os principais mecanismos de resistência de acordo com a forma de inativação do antibiótico podem ser: pela redução da permeabilidade da membrana externa; sistema de efluxo hiperexpressos; pelo bloqueio ou proteção do sítio alvo do antibiótico; produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos e alteração do sítio alvo do antibiótico (LIMA, *et al.*, 2018).

Infecções por bactérias MDRs está principalmente associada as IRAS, sendo as UTIs o setor principal, no qual os antibióticos são amplamente usados. Há uma maior pressão seletiva das bactérias nesse ambiente e nesses pacientes de adquirirem resistência aos

antibióticos utilizados na prática clínica. Além da maior chance de sua dispersão no ambiente hospitalar (FARIAS; GAMA, 2020).

3.2 Biofilme

As bactérias possuem dois modos de vida: um plânctônico, de forma livre, nos quais podem ser encontradas dispersas no meio e outro que corresponde a forma sésil através da formação do biofilme bacteriano. O biofilme pode ser definido como comunidades bacterianas envolvidas por uma matriz extracelular polimérica autoproduzida, composta por proteínas, carboidratos e/ou DNA extracelular, facilitando a sobrevivência das bactérias em ambientes hostis e extremos (FLEMMING, *et al.*, 2010).

As principais características relacionadas ao modo sésil de crescimento das bactérias, incluem: perda de expressão do gene relacionado a formação do flagelo, produção de componentes da matriz de biofilme, indução de mecanismos de resistência a antibióticos (incluindo bombas de efluxo, mesmo quando os biofilmes cresceram na ausência de antibióticos) e níveis aumentados de determinantes de virulência (PAPKOU, *et al.*, 2020).

Como consequência, as células no biofilme exibem características e comportamento distintos daquelas bactérias planctônicas, com as características marcantes a resistência inata às defesas imunológicas do hospedeiro e sua maior tolerância ao estresse, incluindo falta de nutrientes, desidratação e dificultando a penetração de antibióticos. Notavelmente, os biofilmes foram relatados como sendo de 10 a 1.000 vezes mais tolerantes a vários antibióticos em comparação com as bactérias planctônicas (JAMAL, *et al.* 2018; SALGAR-CHAPARRO, *et al.*, 2020).

A formação desse biofilme é outro fator que agrava ainda mais os quadros de infecções por bactérias resistentes, uma vez que dificulta o tratamento com antibióticos, diminuindo o acesso desses medicamentos à estas comunidades (ZEIGHAMI, *et al.*, 2019).

Infecções por bactérias MDRs e formadoras de biofilme estão principalmente relacionadas a dispositivos implantados, como cateteres, válvulas cardíacas protéticas, marca-passos cardíacos, lentes de contato, substituições de articulações e linhas intravasculares, principalmente em UTIs (RICCIARDI, *et al.*, 2018; KARUNIAWATI, *et al.*, 2021).

3.3 Bactérias ESKAPE

O grupo ESKAPE compreende as bactérias Gram-positivas: *E. faecium* e *S. aureus*, e as Gram-negativas: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Esse grupo é considerado pela OMS (2017) prioridade alta e crítica para a saúde pública, devido principalmente a multirresistência observada nos isolados clínicos. Além disso, as bactérias ESKAPE são as principais relacionadas as IRAS nos hospitais em todo o mundo (ARBUNE, *et al.*, 2021).

Em 2018 a ANVISA publicou uma lista de isolados clínicos de IRAS em UTIs adulto, pediátrica e neonatal no Brasil. As “ESKAPE” estão entre as mais recorrentes nesses ambientes, mostrando um perfil de resistência, predominantemente, aos carbapenêmicos e as cefalosporinas, para as Gram-negativas e Oxacilina e vancomicina, para as Gram-positivas.

O Quadro 1 mostra as principais resistências microbiana em isolados ESKAPE relacionados a Infecções Primárias de Corrente Sanguínea associado a Cateter Venoso Central (IPCS-CVC). Os isolados foram ordenados pela quantidade de recorrências nas UTIs adulto, pediátrica e neonatal no Brasil. O IPCS-CVC é considerado um indicador a ser

monitorado obrigatoriamente em todo o Brasil pelos hospitais públicos e privados com dez ou mais leitos de UTIs (ANVISA, 2018).

Quadro 1 - Resistência Microbiana de isolados ESKAPE relacionados a IPCS-CVC em UTIs do Brasil.

Isolados (Ordem de recorrência)	Resistência	UTI adulto (%)	UTI pediátrica (%)	UTI neonatal (%)
Gram-negativas				
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carbapenêmicos	79	44	28
<i>P. aeruginosa</i>	Carbapenêmicos	9	8	77
<i>K. pneumoniae</i>	Cefalosporinas	27	30	35
<i>K. pneumoniae</i>	Carbapenêmicos	44	21	10
<i>Enterobacter</i> spp.	Cefalosporinas	24	23	29
<i>Enterobacter</i> spp.	Carbapenêmicos	21	6	6
	Cefalosporinas			
Gram-positivas				
<i>S. aureus</i>	Oxacilina	52	42	37
<i>E. faecium</i>	Vancomicina	53	41	15
<i>S. aureus</i>	Vancomicina	4	1	2

Fonte: Adaptado da ANVISA (2018).

3.4 Nanopartículas Metálicas

As MNPs são as mais amplamente estudadas, devido as suas propriedades antimicrobianas, conferidas pela liberação dos íons metálicos no organismo bacteriano. Dentre elas, destaca-se o emprego de prata (AgNPs), de ouro (AuNPs), cobre (CuNPs), zinco (ZnONPs), magnésio (MgNPs), etc. (VALSALAM, *et al.*, 2019).

Dentre as diversas aplicações das AgNPs, destaca-se suas propriedades antimicrobianas para a produção de novos medicamentos para o tratamento de infecções por bactérias MDRs. Suas propriedades fisiológicas e químicas básicas são responsáveis pela sua bioatividade. Ademais, o tamanho tem um efeito na atividade antibacteriana, uma vez que tamanhos menores das AgNPs demonstram melhor atividade antimicrobiana, devido sua área de superfície maior (KHAN; RAMALINGAM, 2019).

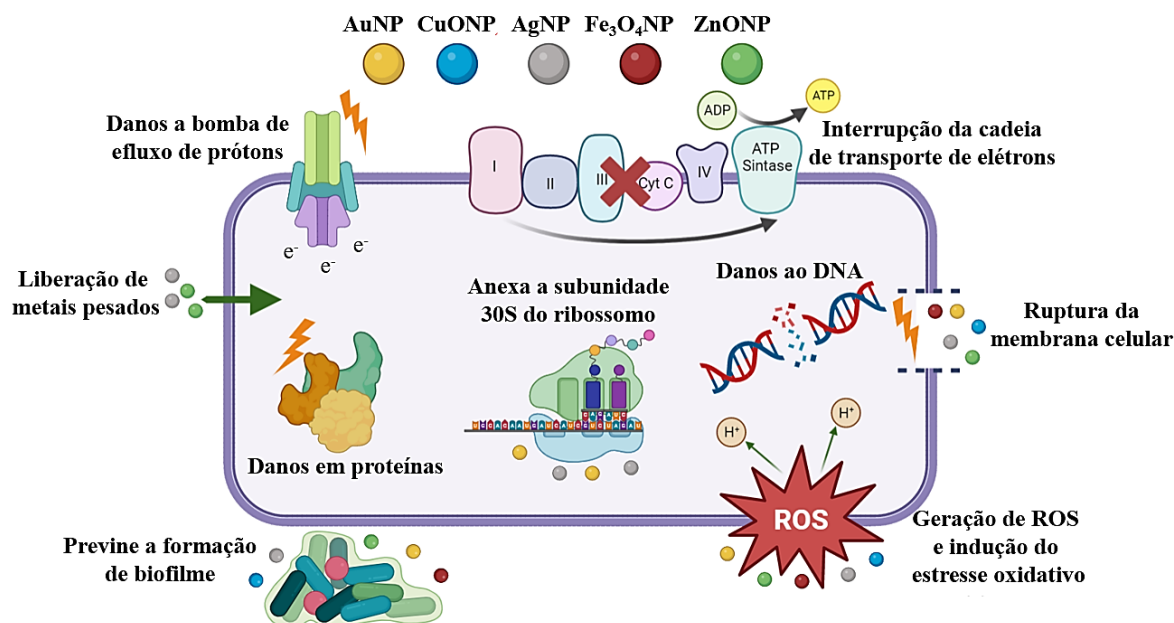
As AuNPs também são bastante estudadas, incluindo sua ação antimicrobiana. O ouro é multivalente e pode se ligar a muitos tipos de ligantes, possibilitando então a capacidade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A ação desse nanomaterial vai variar de acordo com sua forma e tamanho, no entanto, tanto partículas menores quanto maiores demonstraram efeitos sobre bactérias. As AuNPs também são muito usadas juntamente com AgNPs, melhorando a biocompatibilidade e liberação controlável de Ag⁺ (PAJERSKI, *et al.*, 2019).

Outras MNPs como as CuNPs, óxido de ferro (Fe₃O₄NPs), óxido de zinco (ZnONPs), dióxido de titânio (TiO₂NPs), demonstram potencial como agentes antimicrobianos com base nas propriedades físico-químicas de cada elemento metálico. Além da estrutura elementar, tamanho e forma das MNPs desempenham um papel fundamental nessa atividade, bem como, os métodos de sínteses podem determinar a atividade antimicrobiana (TIWARI, *et al.*, 2018).

A combinação de uma infinidade dos efeitos celulares das MNPs pode ter um tremendo impacto no combate a bactérias MDRs. Alguns dos mecanismos de ação incluem (Figura 1): capacidade dos íons metálicos de interagir com o DNA, fazendo alterações;

liberação de metais pesados e ROS; ruptura da membrana e extravasamento do conteúdo celular, etc. (BATISTA, *et al.*, 2018).

Figura 1 – Mecanismos de ação das nanopartículas metálicas em células bacterianas.



Fonte: Autoria própria (2022).

Legenda: DNA, ácido desoxirribonucleico; ROS, espécies reativas de oxigênio; AuNPs, NPs de ouro; CuONPs, NPs de óxido de cobre; AgNPs, NPs de prata; Fe₃O₄NPs, NPs de óxido de ferro; ZnONPs, NPs de óxido de zinco.

3.5 Nanopartículas Orgânicas

A nanotecnologia farmacêutica tem utilizado NPs orgânicas para a entrega inteligente de drogas com o objetivo de melhorar o direcionamento e desempenho de fármacos no organismo e para diminuir os efeitos adversos do medicamento. Dentre as NPs, destacam-se a síntese de NPs poliméricas, como os lipossomas (LPs) e as micelas para o encapsulamento de moléculas com propriedades diversas, incluindo as antimicrobianas (GAO, *et al.*, 2019; KANNAN, *et al.*, 2021).

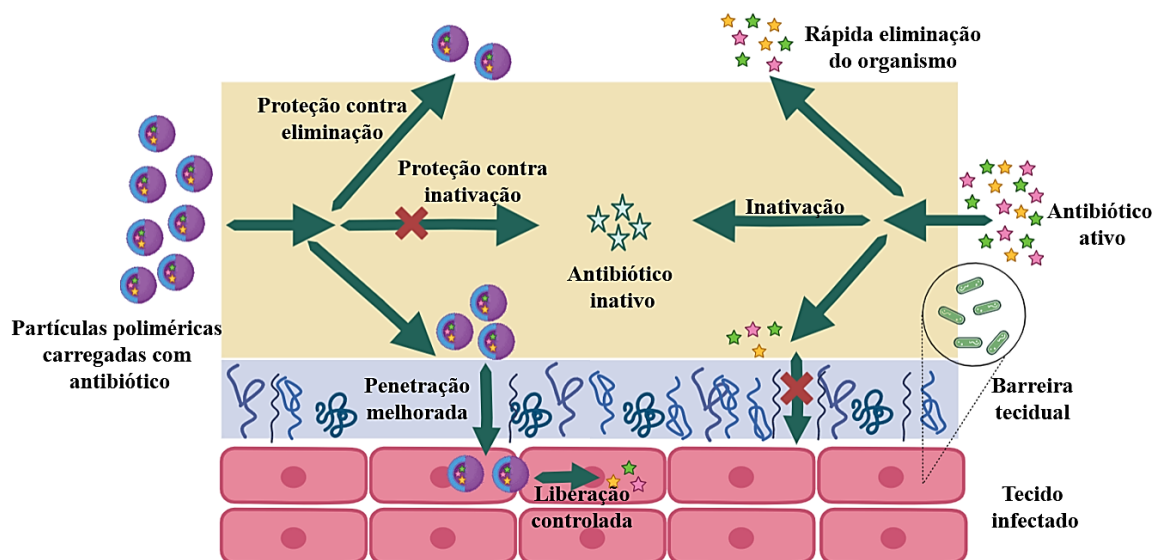
Os LPs são vesículas esféricas formadas por bicamada lipídica em torno de um núcleo capazes de armazenar substâncias hidrofílicas e lipofílicas. Enquanto as micelas, também esféricas, são formadas por uma monocamada lipídica, com as regiões hidrofóbicas na porção interna (ROMANA, *et al.*, 2020).

No entanto, a estrutura de monocamada das micelas só pode encapsular drogas hidrofóbicas específicas. Outras drogas devem ser encapsuladas por uma ligação covalente, o que limita muito a liberação. Os lipossomas podem ser uma escolha alternativa, uma vez que drogas hidrofílicas e hidrofóbicas podem ser administradas de forma síncrona por lipossomas devido à estrutura hidrofílica interna dos lipossomas o que melhora muito a eficiência de carregamento da droga. Além disso, a estrutura semelhante à membrana celular dos lipossomas fornece afinidade celular eficiente e aumenta drasticamente a absorção celular (GAO, *et al.*, 2019; CEVC; RICHARDSEN, 1999).

A aplicação de LPs e micelas tem sido bastante estudada no desenvolvimento de novos medicamentos para prolongar a vida útil dos antibióticos existentes, e consequentemente, combater o aumento mundial da resistência bacteriana (Figura 2). Elas são capazes de proteger as drogas antibióticas da degradação e manter as concentrações

terapêuticas no corpo, escapando do sistema de limpeza. Além disso, essas nanoestruturas podem encapsular Peptídeos Antimicrobianos (AMPs), Enzimas Antimicrobianas (AMEs), fitoterápicos e até outras NPs metálicas, afim de aumentar o potencial desses medicamentos contra bactérias resistentes (LIU, *et al.*, 2020; ALZAHIRANI, *et al.*, 2022)

Figura 2 - Mecanismos de partículas poliméricas como carreadores de antibióticos para superar as barreiras teciduais.



Fonte: Autoria própria (2022).

Legenda: O tratamento com antibióticos é geralmente complicado pela rápida eliminação dos antibióticos dos órgãos, a inatividade da droga e as barreiras dos tecidos. As partículas poliméricas são capazes de proteger o fármaco contra a degradação e os mecanismos de limpeza do organismo, além de facilitar o transporte através de barreiras críticas e específicas. Assim as drogas são liberadas de forma sustentada para manter uma concentração adequada da droga por um tempo relativamente longo.

4 Análise e discussão

4.1 Atividade antimicrobiana e anti formação de biofilme de Nanopartículas Metálicas

As MNPs podem ser sintetizadas de várias formas e isso vai interferir totalmente na atividade antimicrobiana dessas NPs. Métodos de síntese verde de AgNPs e AuNPs, através de extratos de folhas de *Eucalyptus citriodora* e *Clerodendrum inerme*, respectivamente, foram testados contra bactérias ESKAPEs MDRs e formadoras de biofilme. Os dados demonstram uma boa atividade antimicrobiana dessas NPs, com Concentração Mínima Inibitória (MIC) de 0,02 – 0,18 µg /mL para Gram-negativas e 0,9-0,36 µg /mL para Gram-positivas, além de Concentração Mínima Bactericida (MBC) de 0,18-0,36 µg /mL para todos isolados. Ademais, foi verificado também 90% de inibição de biofilme a 0,5 do MIC para todos os isolados. Para AuNPs, os isolados testados de *S. aureus* e *P. aeruginosa* demonstraram atividade de MIC à 12 µg /mL e 2 µg /mL, respectivamente, e inibição de biofilme a 28 µg /mL e 6 µg /mL, respectivamente. Os dados do biofilme para AuNPs através da síntese verde demonstrou melhor atividade em comparação a síntese convencional (*S. aureus* – 60 µg /mL; *P. aeruginosa* – 12 µg /mL) (PAOSEN, *et al.*, 2019; KHAN; SHAHID; LEE, 2020).

Em outros trabalhos, a biossíntese de AgNPs por *Bacillus cereus* coletado de água contaminada mostrou uma eficácia bacteriostática em 7,81-62,50 µg/mL e bactericida em 15,62- 250 µg/mL, para todos do grupo ESKAPE MRDs, além de inibição significativa do

biofilme a partir de 50 µg/mL para todos isolados (KHAN; RAMALINGAM, 2018). Assim também, a biossíntese de NPs de selênio (SeNPs) utilizando resíduos de casca de laranja foram testadas para *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* MDRs, obtendo MIC de 25 µg/mL, 50 µg/mL e 100 µg/mL. A inibição de biofilme foi testada apenas para *K. pneumoniae*, que revelou inibição de 62% a 12,5 µg/mL e 95% a 25 µg/mL (SALEM, *et al.*, 2022).

As MNPs possuem atividade antimicrobiana e antibiofilme para isolados do grupo ESKAPE MDRs e formadores de biofilme. A concentração das MNPs também pode variar de acordo com cada tipo de isolado clínico. Ademais, testes de toxicidade desses nanomateriais devem ser complementares para entender o funcionamento das mesmas no organismo. Assim também, testes de resistência dessas bactérias às MNPs ainda devem ser esclarecidos.

4.2 Atividade antimicrobiana e antiformação de biofilme de Nanopartículas Orgânicas

As nanopartículas poliméricas de lipossomas ainda são as mais amplamente estudadas, principalmente para a entrega controlada de antibióticos e moléculas com propriedades antimicrobianas (ROMANA, *et al.*, 2020). Em um estudo de Kannan *et al.* (2021) com síntese de LPs encapsulando lipopeptídeos biosurfactantes auxiliado por CuNPs, os autores avaliaram o potencial dessas NPs frente isolados de *S. aureus* e *P. aeruginosa* MDRs, demonstrando boa atividade antimicrobiana a 105 µg/mL e 89 µg/mL, respectivamente. Os valores do MIC foram otimizados pela junção das duas NPs, em comparação com a utilização apenas com CuNPs, com valores de MIC à 157 µg/mL e 197 µg/mL, para os mesmos isolados. Para inibição do biofilme as duas nanopartículas associadas (LPs-CuNPs) tiveram resultados de 72% e 63%, para *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Valores menores foram encontrados para as LPs e CuNPs testadas isoladamente. Para LPs houve inibição de 65% e 54% e para CuNPs 22% e 14% respectivamente.

Em outro estudo de Wang *et al.* (2020) as LPs e micelas encapsulando o antibiótico platensimicina foram testadas em isolados de *S. aureus* Resistente a Meticilina (MRSA). Os resultados mostram que a platensimicina encapsulada com as LPs e micelas foi capaz de inibir o crescimento de MRSA em concentrações inferiores a 2 µg/mL, comparável à vancomicina. Para o biofilme, as NPs inibiram a formação a 2-8 µg/mL. Além disso, a ação antimicrobiana das micelas e lipossomos foram diferentes para os testes intra e extracelular, indicando que a ação das NPs com o medicamento possa atuar de formas diferentes dependendo do seu local de atuação.

5 Conclusão

As MNPs continuam sendo as mais amplamente utilizadas para atividade antimicrobiana, principalmente as AgNPs, pelos diversos mecanismos de ação que possui contra as bactérias MDRs. As NPs orgânicas e metálicas mostram ter um bom potencial como agentes antimicrobianos e antibiofilme a serem utilizados para tratar infecções por bactérias ESKAPEs multirresistentes. Os processos como tipo de síntese, tamanho e forma das NPs refletem diretamente nas propriedades de cada NPs, e os parâmetros podem ser ajustados para melhorar sua eficiência. Além disso, NPs conjugadas com outras NPs podem também melhorar consideravelmente suas propriedades antimicrobianas. Estudos revelam que essas propriedades podem ser diferentes para cada tipo de isolado estudado. Por fim, é importante que estudos complementares de citotoxicidade e resistência microbiana desses isolados às nanopartículas sejam mais esclarecidos.

Referências

- ALZHRANI, N. M. Liposome-Encapsulated Tobramycin and IDR-1018 Peptide Mediated Biofilm Disruption and Enhanced Antimicrobial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. v. 14, n. 5, 2022.
- ANVISA. Avaliação dos indicadores Nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana do ano de 2018. **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade de Serviços de Saúde**, Brasil, n. 20, 2018. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view>. Acesso em: 19 Fev 2022.
- ANVISA. **Resistência microbiana**: saiba o que é e como evitar. 2020. Disponível em: <www.gov.br/anvisa>. Acesso em: 20 de Nov de 2022.
- ARBUNE, M. *et al.* Prevalence of antibiotic resistance of ESKAPE pathogens over five years in an infectious diseases hospital from South-east of Romania. **Infect Drug Resist.** v. 14, p. 2369-2378, 2021.
- BAPTISTA, P. V. *et al.* Nano-Strategies to Fight Multidrug Resistant Bacteria—"A Battle of the Titans". **Frontiers in Microbiology**. v. 9, 2018.
- BELLO-LÓPEZ, J. M. *et al.* Horizontal Gene Transfer and Its Association with Antibiotic Resistance in the Genus *Aeromonas* spp. **Microorganisms**. v. 7, n. 9, 2019.
- CEVC, G.; RICHARDSEN, H. Holger. Lipid vesicles and membrane fusion. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 38, n. 3, p. 207-232, 1999.
- CEVC, G.; RICHARDSEN, H. Lipid vesicles and membrane fusion. **Drug Delivery**. v. 38, n. 3, p. 207-232, 1999.
- EVANS, D. R. *et al.* Systematic detection of horizontal gene transfer across genera among multidrug-resistant bacteria in a single hospital. **Infectious Diseases**. v. 9, 2020.
- FARIAS, C. H.; GAMA, F. O. Infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes internados em unidade de terapia intensiva cardiológica. v. 10, n. 3, 2020.
- FLEMMING H. C.; WINGENDER, J. The Biofilm Matrix. **Microbiology**. v. 8, p. 623-633, 2010.
- GAO, A. *et al.* Overview of recent advances in liposomal nanoparticle-based cancer immunotherapy. **APS**. v. 40, p. 1129–1137, 2019.
- KHAN, M. H.; RAMALINGAM, K. Bactericidal potential of silver-tolerant bacteria derived silver nanoparticles against multi drug resistant ESKAPE pathogens. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**. v. 18, 2019.
- KHAN, S. A.; SHAHID, S.; LEE, C. S. Green synthesis of gold and silver nanoparticles using leaf extract of *Clerodendrum inerme*; characterization, antimicrobial, and antioxidant activities. **Biomolecules**. v. 10, n. 835, 2020.
- KANNAN, S. *et al.* Liposome encapsulated surfactant abetted copper nanoparticles alleviates biofilm mediated virulence in pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* and MRSA. **Scientific Reports**. v. 11, n. 1102, 2021.
- KARUNIAWATI, A. *et al.* Biofilm-Producing Bacteria and Risk Factors (Gender and Duration of Catheterization) Characterized as Catheter-Associated Biofilm Formation. **International Journal of Microbiology** v. 2021, 2021.
- LEÓN-BUITIMEA, A. *et al.* Facing the Upcoming of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Bacteria: Novel Antimicrobial Therapies (NATs). **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. v. 9, p. 126, 2021.
- LI, S. *et al.* Durable antimicrobial and UV-protective Ag/TiO₂ fabrics for sustainable biomedical application. **International Journal of nanomedicine**. v. 12, 2017.
- LIU, Z. W. X. *et al.* Platensimycin-Encapsulated Liposomes or Micelles as Biosafe Nanoantibiotics Exhibited Strong Antibacterial Activities against Methicillin-Resistant

Staphylococcus aureus Infection in Mice. **Molecular pharmaceutics**. v. 17, n. 7, p. 2451–2462, 2020.

MAGIORAKOS A. P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect**. v. 18, p. 268-281, 2011.

MBA, I. E.; NWEZE, E. I. Nanoparticles as therapeutic for treating multidrug-resistant bacteria: research progress, challenges, and prospects. **Wor Jour Micro Biotech**. v. 31, n. 108, 2021.

OLIVEIRA, T. L. R. *et al.* Genetic mutations at the quinolone resistance-determining region are related to changes in the epidemiological profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. v. 19, p. 236-240, 2019.

PAJERSKI, W. *et al.* Attachment efficiency of gold nanoparticles by Gram-positive and Gram-negative bacterial strains governed by surface charges. **Journal of Nanoparticle Research**. v. 21, n. 186, 2019.

PAOSEN, S. *et al.* *Eucalyptus citrodora* leaf extract-mediated biosynthesis of silver nanoparticles: broad antimicrobial spectrum and mechanisms of action hospital-acquired pathogens. **APMIS**. v. 127, n. 12, 2019.

PAPKOU, A. *et al.* Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance across *S. aureus* isolates. **Nature Communications**. v. 11, n. 3970, 2020.

RICCIARDI, B. F. *Staphylococcus aureus* Evasion of Host Immunity in the Setting of Prosthetic Joint Infection: Biofilm and Beyond. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**. v. 11, p. 389-400, 2018.

ROMANA, B. *et al.* A liposome-micelle-hybrid (LMH) oral delivery system for poorly water-soluble drugs: Enhancing solubilisation and intestinal transport. **Science Direct**. v. 154, p. 338-347, 2020.

RUMBAUGH, K.; SAUER, K. Biofilm dispersion. **Microbiology**. v. 18, p. 571-586, 2020.

SALEM, S. S. *et al.* Green Biosynthesis of Selenium Nanoparticles Using Orange Peel Waste: Characterization, Antibacterial and Antibiofilm Activities against Multidrug-Resistant Bacteria. **Pharmaceutical Biotechnology**. v. 12, n. 6, 2022.

TIWARI, V. *et al.* Mechanism of Anti-bacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticle Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers in Microbiology**. v. 9, 2018.

VALSALAM, S. *et al.* Biosynthesis of silver and gold nanoparticles using *Musa acuminata* colla flower and its pharmaceutical activity against bacteria and anticancer efficacy. **Journal of Photochemistry and Photobiology**. v. 201, 2019.

WHO – World Health Organization **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics**. 2017. Disponível em: <www.who.int/medicines>. Acesso em 29 de Ago de 2021.

XIONG, M. H. Delivery of antibiotics with polymeric particles. **Advanced Drug Delivery**. v. 78, p. 63-76, 2014.

ZEIGHAMI, H. *et al.* Virulence characteristics of multidrug resistant biofilm forming *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients. **BCM Infectious Diseases** v. 19, n. 692, 2019.