

A UTILIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS NO COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA

USE OF NANOPARTICLES IN COMBATING RESISTANCE BACTERIAL

CLÉBER ISAC DE ALMEIDA¹, GISELE CRISTINA ATAÍDE², JORGINO JÚLIO CESAR³, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR^{4*}

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Professor Mestre do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 4. Enfermeira Mestre, Coordenadora do curso de Enfermagem e docente do curso de graduação em Enfermagem e Farmácia da Faculdade ÚNICA de Ipatinga MG;

* Rua Salermo. Bairro Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-779. fiuzabacelar@gmail.com

Recebido em 04/10/2016. Aceito para publicação em 20/04/2017

RESUMO

As infecções bacterianas são responsáveis por inúmeros casos de doenças graves em todo o mundo. Além disso, a rápida aceleração da resistência aos medicamentos agrava e ameaça ainda mais a saúde humana. Enquanto as bactérias dispersas (planctônicas) representam um desafio terapêutico, o biofilme bacteriano apresenta grande obstáculo para o diagnóstico e tratamento. As recentes descobertas na área de nanotecnologia, em especial as nanopartículas, têm-se revelado uma importante ferramenta no combate às bactérias e aos biofilmes planctônicos resistentes. Neste trabalho de revisão será enfatizada a utilização de nanopartículas como agentes antimicrobianos ativos e como veículos de entrega de drogas para terapias antibacterianas, concentrando na funcionalidade da superfície de nanomateriais e no seu uso para eliminação de micro-organismos patogênicos.

PALAVRAS-CHAVE: Antimicrobianos, nanopartículas, bactérias, biofilmes.

ABSTRACT

Bacterial infections are responsible for many serious diseases in the world. Furthermore, the rapid acceleration of drug resistance worsens and further threat to human health. While the bacteria dispersed (planktonic) are a treatment challenge, bacterial biofilm presents a great obstacle to diagnosis and treatment. Recent discoveries in the area of nanotechnology, in particular nanoparticles, have proved an important tool in the fight against bacteria and planktonic resistant biofilms. This review article will emphasize the use of nanoparticles as antimicrobial active agents and a delivery vehicles for drugs of antibacterial therapies, focusing on the functionality of the nanomaterial surface and its use for elimination of pathogenic micro-organisms.

KEYWORDS: Antimicrobial agents, nanoparticles, bacteria, biofilms.

1. INTRODUÇÃO

As últimas décadas foram marcadas por manifestações epidêmicas tanto *in situ*, quanto em escala mundial. Doenças como varíola, cólera, câncer, AIDS, ebola mostram que o mundo nunca esteve tão dependente da indústria farmacêutica. Urgências de atendimento e necessidade de terapia intensiva para doenças graves, vêm forçando a indústria farmacêutica a apresentar novas formulações que atenda a necessidade da medicina farmacológica. O uso concomitante e desordenado de medicamentos, a degradação de agentes terapêuticos, a baixa absorção e solubilidade de fármacos, além dos efeitos colaterais, são alguns pontos analisados para a busca de soluções que atendam aos desafios farmacêuticos, como a ineficácia dos agentes antimicrobianos no combate a micro-organismos multirresistentes (BHIRDE et al., 2011; KANZAKI et al., 2010; PETERSON & GROPLER, 2010).

Os avanços nos estudos farmacológicos têm evoluído e alcançado níveis elevados de desenvolvimento e tecnologia. Um conceito datado de 1959, do físico norte-americano Dr. Richard Feynman diz que:

“... quando tivermos controle na disposição das coisas na escala pequena, teremos um leque enormemente maior de propriedades possíveis para as substâncias, e de diferentes coisas que poderíamos fazer” (SILVA, 2015).

A previsão do Dr. Feynman era de que pudéssemos manipular bem os átomos ao ponto de fazer existir materiais que não podem ser conseguidos de formas naturais. E algumas destas formas existentes a partir da manipulação atômica tem sido a resposta ao anseio farmacológico da indústria farmacêutica, com a possibilidade de soluções de problemas até então

considerados insolúveis pela sociedade fármaco-medicinal. São elas as formas nanométricas, fruto do avanço da nanotecnologia, que atingem atualmente a maioria das classes farmacêuticas possibilitando soluções tidas como impensáveis e inatingíveis, como a resistência aos antimicrobianos. Formas farmacêuticas como os antineoplásicos, hormônios, anti-inflamatórios, antígenos, imunossupressores, antivirais, antifúngicos, vitamínicos e diuréticos, estão cada vez mais sendo inseridos no universo da nanotecnologia e têm apresentado resultados altamente satisfatórios (SILVA, 2015; PATRÍCIO, 2012).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada nos estudos apresentados por universidades nacionais como UFRJ, UNICAMP e USP; e instituições internacionais como universidade de Oxford; Western Michigan University; The University of Sheffield, UK; University of Madras, Chennai, India; University of Pittsburgh, USA; Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy; University of Oslo, Norway; Myongji University, Gyeonggi-do, Korea; entre outras instituições que estão imbuídas no estudo das nanopartículas em relação as resistências bacterianas.

O presente artigo se caracteriza pelo confronto direto no campo das ideias, e estudos diretos no tema "nanopartículas".

3. DESENVOLVIMENTO

A Resistência antimicrobiana

Os antimicrobianos são substâncias bactericidas, utilizadas para matar microrganismos, ou bacteriostáticos, para impedi-los de crescer e multiplicar-se. Eles são geralmente utilizados na medicina humana e veterinária para o tratamento de uma ampla variedade de doenças infecciosas. A capacidade de um micro-organismo, por ações de seu próprio metabolismo, criar formas de resistir às ações dos tratamentos antimicrobianos é chamada de resistência antimicrobiana. Essa resistência ocorre principalmente pelo uso excessivo ou mau uso de antibióticos, o que representa um grave problema de saúde pública. Um exemplo bem conhecido de uma bactéria que adquiriu resistência a múltiplos antibióticos é a cepa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Essas bactérias resistentes podem se espalhar através de inúmeras rotas, desde um contágio direto até alimentos, ou ainda por bactérias zoonóticas presente em animais, comprometendo a eficácia do tratamento de doenças infecciosas em seres humanos (EFSA, 2014).

Os micro-organismos resistentes (incluindo bactérias,

fungos, vírus e parasitas) são capazes de resistir a ataques por drogas antimicrobianas, tais como medicamentos antibacterianos, de modo que os tratamentos convencionais se tornam ineficazes e as infecções podem persistir, aumentando o risco infeccioso. A evolução de cepas resistentes é um fenômeno natural que ocorre quando os micro-organismos se replicam erroneamente ou quando traços resistentes são trocados entre eles. O uso e abuso de drogas antimicrobianas acelera o aparecimento de espécies microbianas resistentes aos medicamentos disponíveis no mercado (WHO, 2015).

Novos mecanismos de resistência emergem e se espalham globalmente ameaçando a nossa capacidade para tratar doenças infecciosas comuns, resultando em morte e invalidez dos indivíduos que até recentemente poderia continuar um curso normal de vida. Sem tratamento anti-infeccioso eficaz, muitos tratamentos médicos poderão falhar ou se transformarão em procedimentos de alto risco. As infecções por organismos resistentes são difíceis de tratar, exigindo alternativas caras e, às vezes, muito tóxicas. Com o passar do tempo, as bactérias irão naturalmente encontrar formas de resistir aos antibióticos desenvolvidos, razão pela qual uma intervenção periódica é necessária para minimizar o desenvolvimento de nova resistência aos antimicrobianos (CDC, 2015).

O impacto sobre a pacientes particularmente vulneráveis é mais óbvio, resultando em doença prolongada e o aumento da mortalidade. A magnitude do problema mundial e o impacto da resistência antimicrobiana sobre a saúde humana e sobre os custos para o setor da saúde, são ainda desconhecidos, por ser a resistência bacteriana aos antibióticos existentes um complexo desafio global de saúde pública. Dessa forma, nenhuma estratégia única ou simples poderia conter o surgimento e propagação de organismos infecciosos que se tornam resistentes aos antimicrobianos disponíveis (LLOR; BJERRUM, 2014).

O desenvolvimento e implementação de estratégias para reduzir a emergência e propagação da resistência bacteriana, dependem da recolha de informações representativas precisas sobre a extensão do problema e do seu impacto. Como a resistência antimicrobiana um problema mundial, a OMS tem promovido o monitoramento global de resistência bacteriana e tomado medidas para aumentar a consciência da crise de saúde pública a que estamos mergulhados (LEE et al., 2013).

A nanopartícula

Conforme a definição atribuída pelo Reino Unido no documento PAS71, uma nanopartícula é um corpo tendo uma dimensão da ordem de 100 nm ou menor (Figura 1).

Propriedades únicas que diferenciam as nanopartículas dos materiais de origem, tipicamente desenvolvidos em uma escala crítica de 100 nm. O tamanho das nanopartículas é o atributo de importância peculiar, por que suas propriedades físico-químicas e mecânicas se apresentam diferentes do material de origem, apesar de apresentarem mesma estrutura. A característica das nanopartículas depende de cada material de que serão produzidas, da forma em que serão produzidas e o destino a que cada uma terá, principalmente, se serão nanopartículas ou nanoesferas (Figura 1) (BSI, 2011).

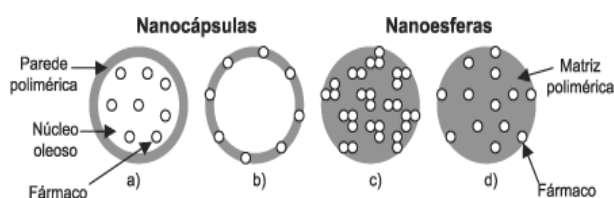


Figura 1. Nanocápsulas e Nanoesferas. Adaptado de SCHAFFAZICK et al., 2003.

Não há uma definição bastante marcada entre as nanopartículas e aquelas que não o são. O tamanho no qual os materiais mostram propriedades diferentes do produto de origem depende do material estudado, o que certamente pode ser ampliado para materiais de um tamanho superior a 100 nm. Sendo que 1 nm equivale a 1 bilionésimo de um metro, ou seja, 10^{-9} m. Isto implica em dizer que o tamanho de uma nanopartícula é mais ou menos 70.000 vezes menor do que o diâmetro de um fio de cabelo (ASTRONOO, 2013; ALVES, 2016).

As áreas de aplicação de nanopartículas

Os métodos e formas de aplicações das nanopartículas possui amplo campo de atuação. As aplicações baseadas em nanomateriais são numerosas e diversos ramos de atividade apresentam estudos na área, que de forma avançada traduz em solução, resoluções antes sem respostas.

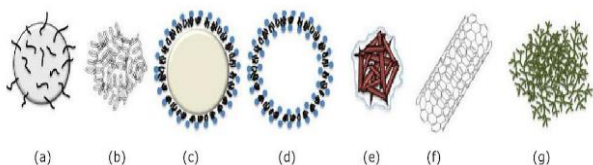


Figura 2. Tipos de nanopartículas: (a) nanopartícula inorgânica, (b) nanopartículas poliméricas, (c) nanopartículas lipídicas sólidas, (d) nanossomas, (e) nanocristais ou pontos quânticos, (f) nanotubos de carbono e (g) dendrímeros. Fonte: FARAJI; WIPF, 2009.

A aplicação dos nanomateriais à biologia e à medicina se traduz em rótulos biológicos fluorescentes, administração de fármaco e gene, biodeteção de agentes patogênicos, detecção de proteínas, sondagem da

estrutura do DNA, engenharia de tecidos, destruição do tumor por meio de aquecimento (hipertermia), separação e purificação de moléculas biológicas e células, aumento de contraste de MRI, Magnetic Resonance Imaging (Imagem de ressonância magnética) e estudos de motilidade celular aleatória (SALATA, 2004; SMITHA, 2003; NOGALSKI et al., 2012).

Tipos de nanopartículas

Existem diversos tipos de plataformas de nanopartículas com diferentes tamanhos, forma, composições e funcionalidades (Figura 2). Além disso, cada tipo de nanopartícula pode, potencialmente, ser fabricado utilizando técnicas diferentes, como nanoprecipitação e litografia para nanopartículas poliméricas. A seguir, serão apresentadas as principais características e funcionalidades de cada nanopartícula que são relevantes para a investigação biomédica (FARAJI; WIPF, 2009).

Nanopartículas Lipídicas Sólidas – Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas (Figura 3) que contêm uma estrutura única ou múltipla de camada dupla de lipídios que se auto montam em sistemas aquosos. As vantagens únicas conferidas pelos lipossomas são a sua vasta gama de composições, capacidades para transportar e proteger diversos tipos de biomoléculas, bem como a sua biocompatibilidade e biodegradabilidade.

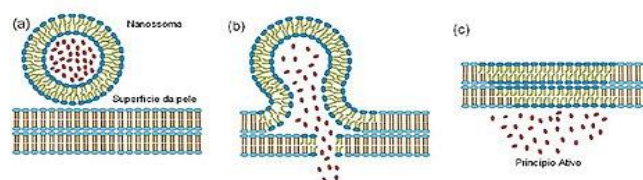


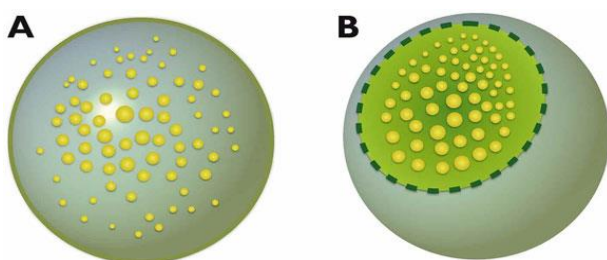
Figura 2. Esquema de um nanossoma em contato com a superfície da pele. Após o contato do nanossoma com a pele (a), o princípio ativo é liberado (b), e a nanopartícula se funde com a pele (c). Fonte: <http://www.cosmeticinnovation.com.br/vantagens-da-nanotecnologia-na-a-cosmetologia/>

Essas vantagens têm conduzido ao uso dos lipossomas como agentes de transfeção, que é o processo de introdução intencional de ácido nucleicos nas células. A Lipofecção, transferência de gene mediada por lipossomos, geralmente utiliza um lipídio catiônico para formar um agregado com a genética aniônico material. Outra aplicação importante de lipossomas é a sua utilização como veículos terapêuticos, uma vez que o seu design pode permitir a retenção de compostos hidrófilos no interior do núcleo e fármacos hidrófobos na própria camada dupla de lipídio. Para melhorar a sua circulação, a meia-vida e a estabilidade *in vivo*, os

lipossomas têm sido conjugados com polímeros biocompatíveis, tais como o polietilenoglicol (PEG). Os lipossomas podem também ser funcionalizados para aumentar a acumulação de agentes terapêuticos e de diagnóstico no interior das células desejadas. Hoje existem doze drogas terapêuticas à base de lipossomas clinicamente aprovadas (WANG; WANG, 2015).

Nanopartículas poliméricas

Nanopartículas poliméricas formadas a partir de polímeros biocompatíveis e biodegradáveis (Figura 4) têm sido amplamente estudados como veículos terapêuticos. Elas são formuladas por meio de copolímeros em bloco de hidrofobicidade diferentes. Estes copolímeros são montados espontaneamente para a formação de micelas de núcleo-concha num ambiente



aquoso (AVCI; ERDEM; HAMBLIN, 2014).

Figura 3. Nanopartículas Poliméricas. A – Nanoesferas; B – Nanocápsulas. Fonte: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022015000400061

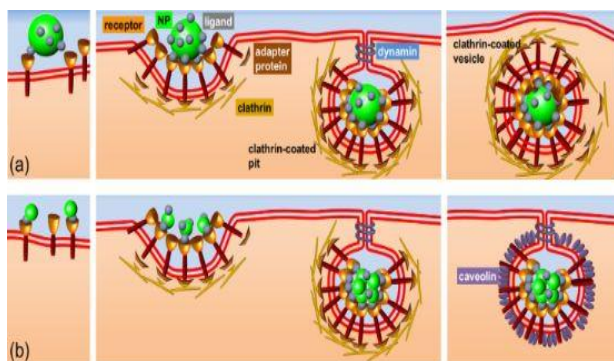


Figura 5. Representação esquemática da absorção celular de (a) grandes e (b) pequenas PN. Fonte: Shang et al, 2014.

Nanopartículas poliméricas podem ser usadas para encapsular pequenas moléculas hidrófilas e/ou hidrófobas de drogas, bem como proteínas e macromoléculas de ácido nucleico. A nanopartícula pode permitir a liberação lenta e controlada da droga nos locais de ação. As Nanopartículas poliméricas são geralmente capazes de melhorar a segurança e eficácia dos medicamentos que eles carregam. A funcionalização das nanopartículas poliméricas com ligantes de

segmentação de entrega da droga tem sido uma área importante de investigação, por terem a capacidade de ser adaptadas antes da montagem das partículas. A incorporação de ligantes nas nanopartículas podem levar ao aumento da sua absorção, levando a resultados terapêuticos melhorados (WANG; WANG, 2015).

Outro tipo de nanopartículas poliméricas são os dendrímeros. Os Dendrímeros são macromoléculas ramificadas regularmente feitas a partir de elementos sintéticos ou naturais, incluindo aminoácidos, açúcares e nucleotídeos. Eles têm um núcleo central, as camadas interiores de ramos e uma superfície exterior. Definido como um resultado da sua concepção original, os dendrímeros podem ser desenvolvidos como transportadores e entrega de drogas e do gene. Os dendrímeros podem ser carregados com pequenas moléculas nas cavidades dos núcleos por meio de ligação química, ligação de hidrogênio, e ou de interação hidrófoba. A superfície exterior pode também ser prontamente modificado para produzir grupos químicos funcionais para grupos de segmentação moleculares, detectando e agentes de imagiologia, e locais de ligação terapêuticos (MINTZER; GRINSTAFF, 2011).

Interações de superfície celular e nanopartículas

Compreender a interação entre os nanomateriais artificiais e matéria viva tem atraído cada vez mais atenção dos cientistas nos últimos anos, especialmente tendo em vista as possíveis implicações sobre biossegurança e aplicações biomédicas dos nanomateriais. Como as nanopartículas têm tamanhos semelhantes aos das moléculas biológicas e de conjuntos, tais como proteínas ou vírus, eles são capazes de invadir células ao sequestrar a maquinaria por endocitose celular. Um aspecto interessante no presente processo é que, no meio biológico, as nanopartículas tipicamente adsorvem biomoléculas dissolvidos, de modo que eles são envoltos por uma assim chamada "proteína de coroa". As nanopartículas interagem com as células através desta camada de biomoléculas, pelo menos durante o primeiro encontro, de modo que determina a identidade biológica da nanopartícula (IVERSENA; SKOTLANDA; SANDVIGA, 2011).

O papel fundamental de uma membrana celular é proporcionar uma estrita separação entre o citosol e o ambiente extracelular, bem como controlar seletivamente o fluxo de íons e moléculas para dentro e para fora da célula. Para internalização de pedaços maiores de material, como por exemplo, partículas de lipoproteínas, conjuntos de proteínas, vírus e nanopartículas, estas são tipicamente encapsuladas em vesículas e seletivamente transportadas para dentro das células através de endocitose, dependendo do tamanho

da vesícula de transporte, das propriedades de carga e do mecanismo envolvido no processo de internalização (CANTON; BATTAGLIA, 2012).

Normalmente, a parte interna da vesícula contém proteínas receptoras que reconhecem grupos químicos específicos sobre as biomoléculas a ser internalizadas. Estes receptores atraem estas nanopartículas pelo processo de afinidade e o envolve e comprime de modo a gerar uma vesícula no citoplasma que contém o material internalizado (Figura 5) (CANTON; BATTAGLIA, 2012).

Propriedades físico-químicas de nanomoléculas como agentes antimicrobianos são amplamente estudadas e utilizadas em medicina humana e veterinária. As nanopartículas metálicas são de grande interesse para o uso como potenciais agentes antimicrobianos devido suas propriedades ópticas, eletrônicas e magnéticas únicas (KANDI; KANDI, 2015).

A interação eletrostática de nanopartículas com superfícies bacterianas carregadas negativamente atrai as partículas para as bactérias e promove a sua penetração na membrana, causando ruptura da membrana, floculação bacteriana, e uma redução da viabilidade (THEKKAE; CERNIK, 2013).

Outras ações das nanopartículas como agentes antimicrobianos incluem perturbar o DNA durante a divisão de replicação e de células de micro-organismos, o que compromete a integridade da membrana bacteriana através de interações físicas com a célula microbiana, e libertando íons de metal tóxicos que podem causar lise de células (FRANCI et al., 2015).

A atividade de antibiofilme das nanopartículas de prata foi demonstrada em estudos feitos por Markowska e Colaboradores (2013), em que o tamanho das nanopartículas de prata variavam de 1 a 100 nm. Apesar de serem menores, elas tiveram uma maior atividade biológica. É importante notar que as diferenças nas propriedades químicas e físicas de nanopartículas de prata podem causar variação na sua eficácia antimicrobiana e antibiofilme (MARKOWSKA et al., 2013).

As nanopartículas de prata também podem aumentar a atividade antibacteriana e antibiofilme de agentes antimicrobianos convencionais. Há estudos em andamento que descrevem a atividade sinérgica entre AGNPS e, por exemplo, ampicilina, canamicina, estreptomicina ou a vancomicina contra *E. coli* e *P. aeruginosa* (WOLSKA; GRZES; KUREK, 2012).

As Nanopartículas e a Resistência Bacteriana

As nanopartículas surgiram como uma novidade que, aos poucos, vão se mostrando como importantes ferramentas em nosso arsenal terapêutico, devido às suas únicas propriedades físico-químicas em nano escala. Por

exemplo, o tamanho de uma nanopartícula (0.1×10^{-9} a $10.10^{-9} = [0,000000001$ a $0,0000000100]$) é compatível com o sistema biomolecular e celular das bactérias, proporcionando uma plataforma onde bactérias e nanomaterial possam interagir através da funcionalização de uma superfície apropriada. Além disso, a área de superfície elevada em relação ao volume de nanomateriais permite um elevado uso de agentes terapêuticos, com sinergia promissora resultante de interações multivalentes.

O uso de nanopartículas na área farmacêutica fornece uma maneira de abordar os mecanismos comuns de resistência a antibióticos, como a regulação da permeabilidade, as bombas de efluxo multi-fármaco, a degradação do antibiótico, e as constantes mutações do sítio de ligação alvo por afinidade. As nanopartículas também fornecem caminhos alternativos para combater infecções por biofilme significativamente com a menor resistência das bactérias ao longo do tempo. As nanopartículas utilizam vários mecanismos para matar as bactérias, tornando-se difícil para elas adaptar estratégias para o desenvolvimento de uma possível resistência. Seguindo essa estratégia, vários sistemas baseados em nanopartículas foram desenvolvidos para melhorar a eficácia antimicrobiana (ROTELO; LANDIS; GUPTA, 2016).

A escalada mundial de resistência bacteriana aos antibióticos médicos convencionais é uma séria preocupação para a medicina moderna. Novas melhorias nos métodos atuais e novas estratégias são urgentemente necessárias para lidar com este problema. Devido às suas atividades antibacterianas, nanopartículas metálicas representam uma solução eficaz para superar a resistência bacteriana. No entanto, as nanopartículas metálicas são tóxicas, o que provoca restrições na sua utilização. Estudos recentes têm mostrado que a combinação de nanopartículas com antibióticos não só reduz a toxicidade de ambos os agentes no sentido de células humanas, diminuindo a necessidade de doses elevadas, mas também melhora as suas propriedades bactericidas. A combinação de antibióticos com nanopartículas também restaura a sua capacidade para destruir as bactérias que tenham adquirido resistência aos mesmos. Além disso, as nanopartículas marcadas com antibióticos têm sido mostrados para aumentar a concentração de antibióticos no local de interação bactéria / antibióticos, e para facilitar a ligação dos antibióticos para bactérias. Da mesma forma, combinando nanopartículas com péptidos antimicrobianos e óleos essenciais gera sinergia verdadeira contra a resistência bacteriana (ALLAHVERDIYEV, 2011).

Os métodos utilizados para caracterizar as nanopartículas

Caracterização das nanopartículas é baseado nas propriedades físico-químicas como peso molecular, identidade, composição, pureza, estabilidade e solubilidade. No entanto, várias características específicas dos nanomateriais, como tamanho, composição da superfície, a energia de superfície, carga de superfície e forma são extremamente importantes e precisam ser bem investigado para compreender melhor o comportamento dos nanomateriais *in vivo* (SRIDHAR *et al.*, 2013).

Espectrometria de massa (MS)

O princípio básico de espectrometria de massa é para distinguir partículas carregadas com diferentes massas com base em suas razões massa-carga. A espectrometria de massa fornece um elevado grau de precisão e exatidão na determinação do peso molecular, bem como a sensibilidade de detecção de altura, que exige apenas 10^{-9} a 10^{-21} mol de uma amostra. Várias características físico-químicas dos nanomateriais, incluindo a massa, composição e estrutura, pode ser representado usando vários procedimentos de espectrometria de massa, que se distingue pelas suas fontes de íons, métodos de separação e sistemas de detecção (GMOSHINSKI *et al.*, 2013).

Potencial Zeta

Em uma solução iônica, a superfície de uma partícula carregada está firmemente ligada à carga oposta íons, a formação de uma camada líquida fina chamada a camada de popa, que é abarcado por uma camada difusa exterior que consiste de íons fracamente associados. Estas duas camadas compõe a chamada camada dupla elétrica. Dado o movimento tangencial impulsionado por uma força externa ou movimento Browniano das partículas carregadas, o movimento das partículas carregadas ionicamente migrando com a partícula de carga na camada difusa de íons que permanecem com o dispersante grandes quantidades fora da camada. O potencial elétrico sobre a superfície de corte é chamado potencial zeta, que é geralmente determinada por medição da velocidade das espécies carregadas na presença de um campo elétrico externo através da solução da amostra. O potencial zeta com um valor de ± 30 mV é geralmente escolhido para inferir a estabilidade das partículas, através do qual o valor absoluto superior a 30 mV indica uma condição estável, enquanto que um baixo valor potencial zeta inferior a 30 mV indica uma condição para a instabilidade, a agregação, coagulação ou floculação (SAPSFORD *et al.*, 2011; CLOGSTON;

PATRI, 2011).

Difração de raios-X (DRX)

Em uma variedade de modalidades de espectroscopia de raios-X, a difração de raios-X é a principal ferramenta para resolver completamente as estruturas terciárias de materiais cristalinos na escala atômica. A difração de raios-X pode ser simplesmente descrita como a reflexão de um feixe colimado de raios-X incidente sobre os planos cristalinos de uma amostra examinada de acordo com a lei de Bragg. Tipicamente, difração de raios-X, com base em grande ângulo de dispersão elástica de raios-X, é uma ferramenta para a caracterização de tamanho cristalino, forma e distorção da estrutura por ordem de longo alcance, mas está limitado a materiais desordenados (SAPSFORD *et al.*, 2011; CHAPMAN *et al.*, 2011).

Embora difração de raios-X seja uma técnica bem estabelecida e tem sido frequentemente utilizada para determinar a estrutura do material em escala atômica, existe uma dificuldade na capacidade de obtenção de resultados apenas a partir de uma única conformação / estado de ligação das aplicações da técnica de DRX. Outra desvantagem da difração de raios-X é a baixa intensidade dos raios X difratados, especialmente para materiais de baixo número atômico, em comparação com a difrações de elétrons (SRIDHAR, 2014).

4. CONCLUSÃO

Ainda é uma novidade as características físico-químicas das partículas em escala manométrica. Entretanto, estes nanomateriais possuem potencial para impactar as interações fisiológicas desde o nível molecular até o nível sistêmico, fazendo com que a administração de drogas *in vivo* tenha resultados positivos na interação bactéria / fármaco.

O desenvolvimento rápido e a produção de nanopartículas poliméricas para utilização como nanomedicamentos indicam a demanda e sabedoria para regular a fabricação e uso de nanopartículas.

Técnicas robustas para a caracterização de nanopartículas são fundamentais para diretrizes regulatórias para garantir a segurança das nanopartículas em geral e nanofármacos em particular.

Com efeito, é necessário caracterizar as nanopartículas destinados a uso terapêutico, tanto na sua condição inicialmente fabricado e após introdução em um ambiente fisiológico. A breve descrição das principais técnicas, juntamente com os seus pontos fortes e limitações, fornece uma imagem para a seleção de técnicas adequadas para a caracterização de uma nanomedicina potencial.

REFERÊNCIAS

- [01] ALLAHVERDIYEV, M.A.; et al. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents. Yildiz Technical University, Department of Bioengineering, Istanbul, Turkey. 2011. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029522> Acesso em 04.out.2016.
- [02] ALVES, O. L. O que é uma nanopartícula? Arquivo científico do Laboratório de Química do Estado Sólido da UNICAMP. 2016. Disponível em http://www.lqes.iqm.unicamp.br/canal_cientifico/lqes_responde/lqes_responde_nanopartacula.html Acesso em 17.set.2016.
- [03] ASTRONOO. Nanoparticle, a thousand atoms. What is a nanoparticle? 2013. Disponível em <http://www.astronoo.com/en/articles/nanoparticles.html> Acesso em 17.set.2016.
- [04] AVCI, P.; ERDEM, S.S.; HAMBLIN, M.R. Photodynamic Therapy: One Step Ahead with Self-Assembled Nanoparticles. Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, USA. 2014. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287382/> Acesso em 04.out.2016
- [05] BHIRDE, A.; et al. Nanoparticles for cell labeling. Nanoscale. Publishing, Journal, book and databases, v. 3, n. (1), p. 142-153. Disponível em <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/nr/c0nr00493f#!divAbstract> Acesso em 02.set.2016.
- [06] BSI, Standards Publication. Nanoparticles – Vocabulary. 2011. 36 págs. Disponível em <http://shop.bsigroup.com/upload/Shop/Download/Nano/PAS71.pdf> Acesso em 17.set.2016.
- [07] CANTON, I; BATTAGLIA, G. Endocytosis at the nanoscale. Department of Biomedical Science, The University of Sheffield, UK. 2012. Disponível em <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2012/CS/c2cs15309b#!divAbstract> Acesso em 17.set.2016.
- [08] CDC, Center for Disease Control and Prevention. About Antimicrobial Resistance. 2015. Disponível em <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> Acesso em 10.set.2016.
- [09] CLOGSTON, J.; PATRI, A. Zeta potential measurement. Characterization of nanoparticles intended for drug delivery. Apud SRIDHAR et al. Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials.2014. Humana Press; 2011. pp. 63–70.
- [10] CHAPMAN, et al. Raio-X Femtosecond nanocrystallography proteína Nature. Center for Free-Electron Laser Science, DESY, Hamburg, Germany. 2011. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429598/> Acesso em 20.set.2016.
- [11] EFSA, European Food Safety Authority. Antimicrobial Resistance. 2014. Disponível em <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/amr>. Acesso em 10.set.2016.
- [12] FARAJI, A. H., WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. Bioorgan. Med. Chem. v. 17, p. 2950-2962. Center for Chemical Methodologies & Library Development and Department of Chemistry, University of Pittsburgh, USA. 2009. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089609001953> Acesso em 17.set.2016.
- [13] FRANCI, G.; et al. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy. 2015. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993417> Acesso em 21.set.2016.
- [14] GMOSHINSKI, IV; et al. Nanomaterials and nanotechnologies: methods of analysis and control. Russian Academy of Sciences and Turpion Ltd. Russian Chemical Reviews, Volume 82, Number 1. Disponível em <http://iopscience.iop.org/article/10.1070/RC2013v082n01ABEH004329> Acesso em 01.out.2016.
- [15] IVERSENA, T. G.; SKOTLANDA, T.; SANDVIGA, K. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: Present knowledge and need for future studies. Faculty Division Norwegian Radium Hospital, University of Oslo, Norway. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748013211000181> Acesso em 17.set.2016.
- [16] KANDI, V.; KANDI, S. Antimicrobial properties of nanomolecules: potential candidates as antibiotics in the era of multi-drug resistance. Department of Microbiology, Prathima Institute of Medical Sciences, Karimnagar, India. 2015. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4459197/> Acesso em 21.set.2016.
- [17] KANZAKI, et al. Clinical value of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients with non-small cell lung cancer after potentially curative surgery: experience with 241 patients. Oxford Journals. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, v. 10, n. (6), p. 1009-1014. Disponível em <http://icvts.oxfordjournals.org/content/10/6/1009.long>. Acesso em 02.set.2016.
- [18] LEE, S. H., et al. Strategies to Minimize Antibiotic Resistance. Department of Biological Sciences, Myongji University, Gyeonggi-do, Korea.2013. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799537/> Acesso em 02.set.2016.
- [19] LLOR, C; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Cardiff University. UK. 2014. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232501/> acesso em 13.set.2016.
- [20] MARKOWSKA et al., 2013. Silver nanoparticles as an alternative strategy against bacterial biofilms. Department of Bacterial Genetics, University of Warsaw, Poland. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24432308> Acesso em 21.set.2016.
- [21] MINTZER, M. A.; GRINSTAFF, M. W. Biomedical applications of dendrimers: a tutorial. Departments of Biomedical Engineering and Chemistry, Boston University, USA. 2011. Disponível em

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877875> Acesso em 03.out.2016
- [22] NOGALSKI, M. T.; et al. Evaluation of Cell Migration by the Phagokinetic Track Motility Assay. Department of Microbiology and Immunology, Louisiana State University Health Sciences. *J. Vis. Exp.* (70), e4165, doi:10.3791/4165. 2012. Disponível em <http://www.jove.com/video/4165/a-quantitative-evaluation-cell-migration-phagokinetic-track-motility> Acesso em 18.set.2016.
- [23] PATRÍCIO, B. F. C. Desenvolvimento de Nanorradiofármacos de EDTMP Para o Tratamento da Síndrome Incurável da Metástase Óssea. Dissertação de Mestrado da UFRJ, pág.7. Rio de Janeiro. 2012. Disponível em http://objdig.ufrj.br/50/teses/m/CCS_M_BeatrizFerreiraDeCarvalhoPatricio.pdf Acesso em 3.set.2016.
- [24] PETERSON, L. R.; GROPLER, R. J. Radionuclide imaging of myocardial metabolism. *Circulation. Cardiovascular imaging*, v. 3, n. (2), p. 211-222, Apr 2010.
- [25] ROTELO, V. M.; LANDIS, R. F.; GUPTA, A. Nanoparticle-Based Antimicrobials: Surface Functionality is Critical. Department of Chemistry, University of Massachusetts Amherst, Amherst, Massachusetts, USA.2016. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798155/#ref-28> Acesso em 16.set.2016.
- [26] SALATA, O. V. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology. BIOMED.* 2004. Disponível em <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-3155-2-3> Acesso em 17.set.2016.
- [27] SAPSFORD, et al. Analyzing nanomaterial bioconjugates: a review of current and emerging purification and characterization techniques. *Anal Chem. Center for Devices and Radiological Health, U.S. A.* 2011. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545140> Acesso em 01.out.2016.
- [28] SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e Estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. 2003. Disponível em http://quimicanova.s bq.org.br/imagebank/pdf/Vol26No5_726_16-RV02218.pdf. Acesso em 17.set.2016.
- [29] SILVA, A. C. C. Nanotecnologia em diagnóstico e terapia no Brasil. Dissertação de Mestrado, USP. 2015. Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-15092015-125401/pt-br.php> Acesso em 3.set.2016.
- [30] SMITHA, M.S. Applications of Nanoparticles in Biology and Medicine. Amity Institute of Microbial Biotechnology. Noida. INDIA. Disponível em <http://www.biotecharticles.com/Healthcare-Article/Applications-of-Nanoparticles-in-Biology-and-Medicine-3042.html>. Acesso em 17.set.2016.
- [31] SHANG, L. et al. Nanoparticle interactions with live cells: Quantitative fluorescence microscopy of nanoparticle size effects. Institute of Applied Physics, Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Germany. 2014. Disponível em <http://www.beilstein-journals.org/bjnano/single/articleFullText.htm?publicId=2190-4286-5-248> Acesso em 17.set.2016.
- [32] SRIDHAR, R. et al. Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. Department of Radiation Oncology, Howard University. USA. 2014. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024087/> Acesso em 02.out.2016.
- [33] THEKKAE, P. V. V.; ČERNÍK M. Green synthesis of copper oxide nanoparticles using gum karaya as a biotemplate and their antibacterial application. Institute for Nanomaterials, Advanced Technology and Innovation, Technical University of Liberec, Czech Republic. 2013. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589119/> Acesso em 21.set.2016.
- [34] WHO. World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Fact Sheet N° 194. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> Acesso em 10.set.2016.
- [35] WANG, E. C.; WANG, A. Z. Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. Department of Radiation Oncology, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, USA. 2015. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865110/> Acesso em 17.set.2016.
- [36] WOLSKA, K. L.; GRZES, K.; KUREK A. Synergy between novel antimicrobials and conventional antibiotics or bacteriocins. Department of Bacterial Genetics, University of Warsaw, Warsaw, Poland. 2012. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23163208> Acesso em 21.set.2016.