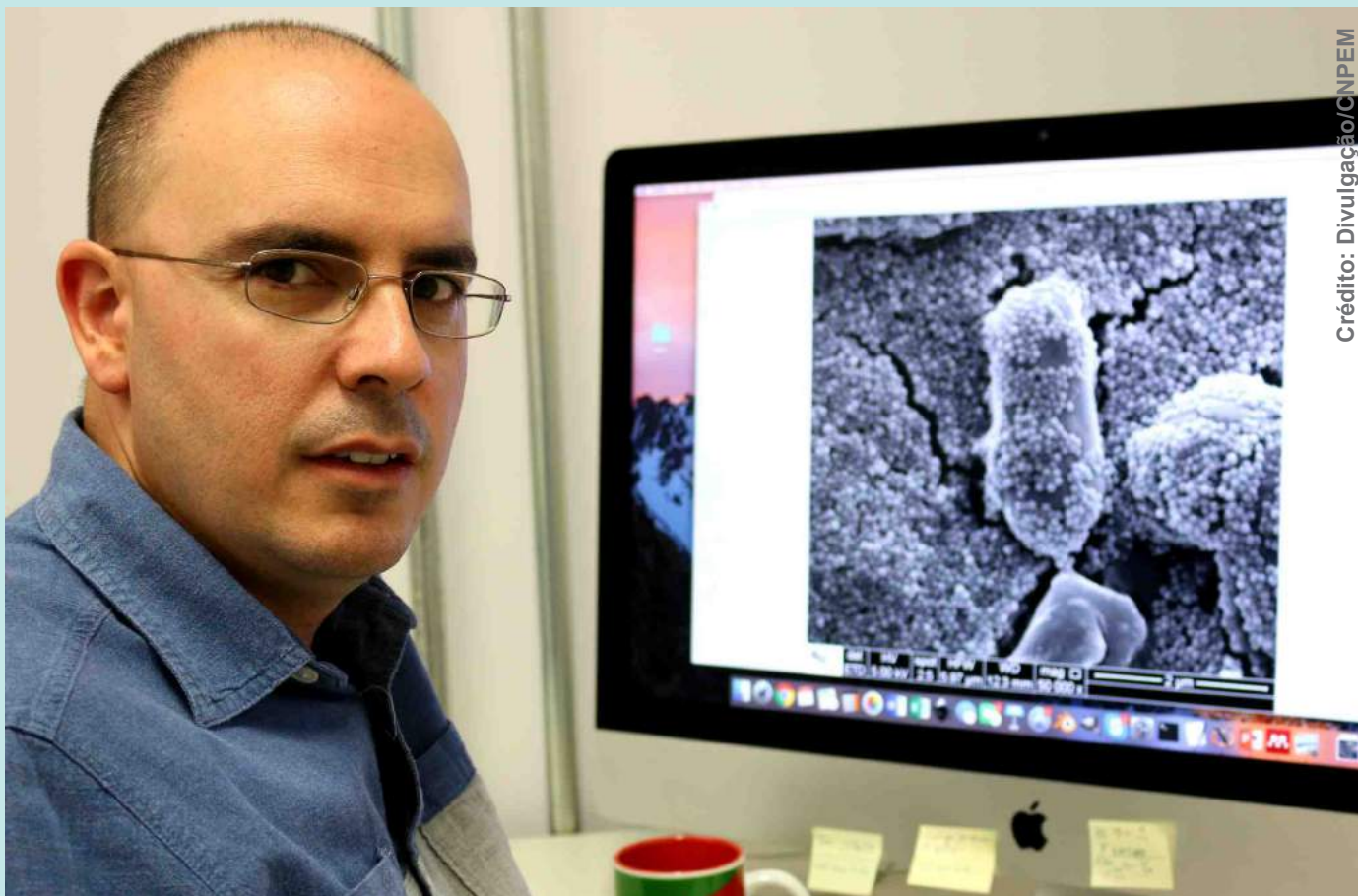


Nanoantibióticos são nova arma contra bactérias multirresistentes

Pesquisador do CNPEM, Mateus Borba Cardoso falou a *Microbiologia in Foco* sobre o sucesso da pesquisa sobre nanopartículas com funções antibióticas e seus desdobramentos

Por Karina Fusco



Crédito: Divulgação/CNPEM

Pesquisadores do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), de Campinas (SP), formularam uma nova estratégia para combater as bactérias multirresistentes. Num artigo publicado no periódico *Scientific Reports*, do grupo *Nature*, eles demonstraram que nanopartículas feitas de prata e sílica e revestidas com uma camada de antibiótico se mostraram eficazes em matar as cepas mais resistentes da bactéria *Escherichia coli*. Outro destaque foi que o nanoantibiótico mostrou-se atóxico para as células saudáveis, sanando um dos principais obstáculos para o desenvolvimento de nanopartículas aplicadas à saúde. Agora, um dos desdobramentos desse achado é a investigação um direcionador – estrutura química capaz de levar uma nanopartícula de forma seletiva até a superfície da bactéria – para combater o micro-organismo *Helicobacter pylori*, responsável por inúmeros casos de câncer no estômago. Coordenador do estudo, o químico Mateus Borba Cardoso, do CNPEM, falou à *Microbiologia in Foco* sobre os principais desafios e conclusões do trabalho.

Qual é a estrutura das nanopartículas usadas no estudo?

Para melhor exemplificar, gosto de citar o diâmetro de um fio de cabelo, que é de 50 microns. O micro-organismo *Escherichia coli*, por exemplo, tem 1 micron, ou seja, seu diâmetro é 50 vezes menor do que o do fio de cabelo. Já o diâmetro da nanopartícula é de 500 a 1.000 vezes inferior ao do fio de cabelo. Essa diferença de tamanho, entretanto, favorece sua interação com a bactéria porque, em conjunto, as diversas nanopartículas têm uma área superficial muito grande.

Qual foi o processo de produção dessa arma antibacteriana?

Não foi um trabalho isolado. Estudos preliminares de base foram feitos desde 2010 e mostraram como as nanopartículas interagem com a membrana das bactérias e também como ancorar o antibiótico nessa estrutura. De posse desses conhecimentos, uma pesquisadora da equipe fez o sistema chamado de caroço-casca, no qual o caroço é a nanopartícula de prata e a casca é a sílica porosa que a reveste e que recebe o antibiótico em sua camada mais externa, pronto para furar a membrana da bactéria.

Quais as especificidades das nanopartículas de prata e por que elas foram fundamentais para essa pesquisa?

A principal vantagem da prata é que ela é muito eficaz no combate às bactérias. A liberação dos íons desse metal leva o micro-organismo à morte. Porém, o material é letal também para as células dos mamíferos. Então, como queríamos



A principal vantagem da prata é que ela é muito eficaz no combate às bactérias. A liberação dos íons desse metal leva o micro-organismo à morte.



Sozinhas, as nanopartículas de prata podem ter efeitos indesejados no organismo, como alta citotoxicidade, ou seja, o ataque indiscrimina a todas as células.



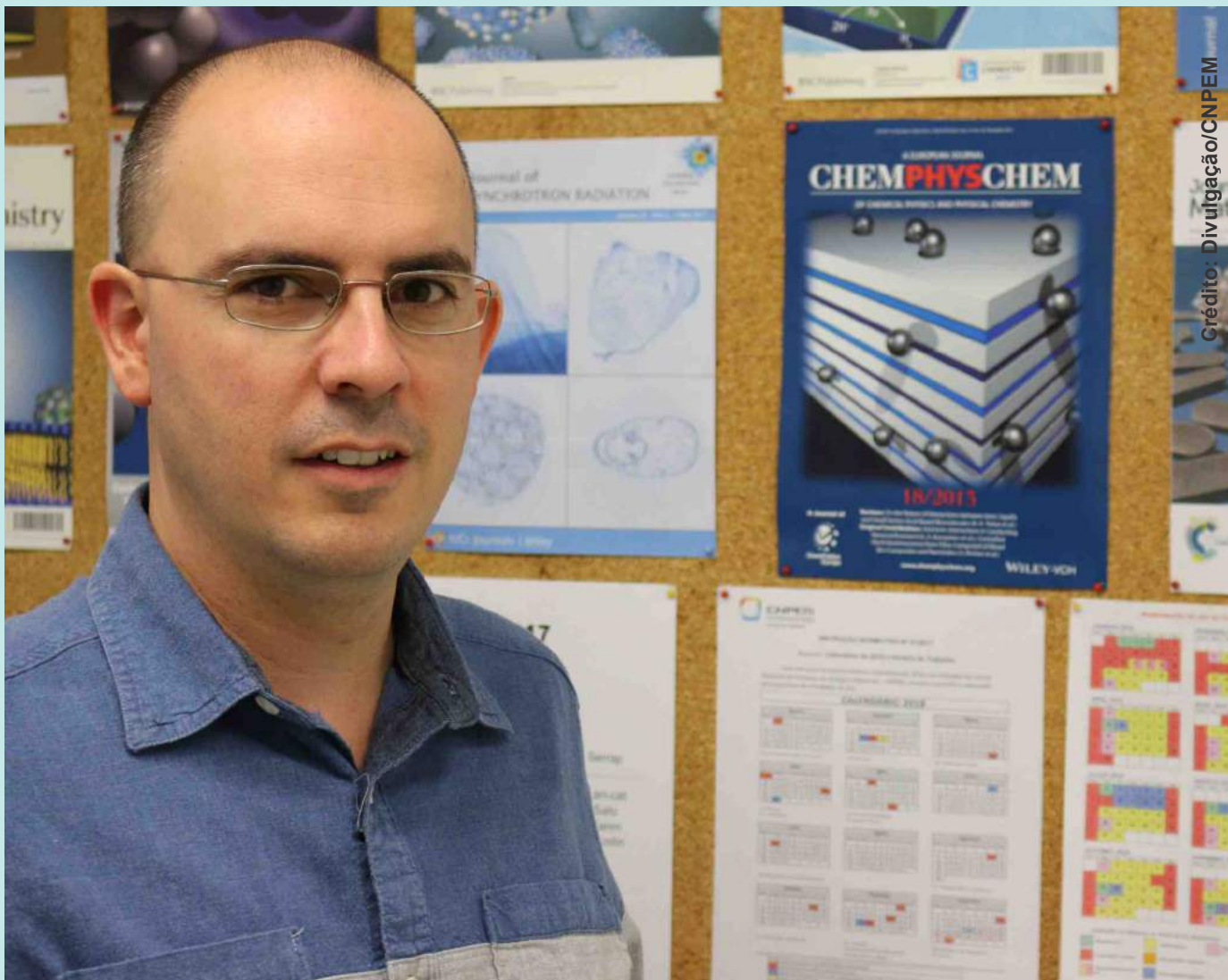
chegar na bactéria de forma seletiva, a sílica que a encobria permitiu que uma fração de íons de prata atingisse o nosso alvo de forma certa. Sozinhas, as nanopartículas de prata podem ter efeitos indesejados no organismo, como alta citotoxicidade, ou seja, o ataque indiscriminado a todas as células.

Qual foi o fármaco usado na pesquisa?

Foram usadas moléculas do antibiótico ampicilina, comumente utilizado contra *E. coli*. O medicamento foi o direcionador até a bactéria. Em seguida houve uma interação com a membrana e, por fim, a nanopartícula fez o seu trabalho de exterminar o micro-organismo. Outra vantagem das nanopartículas é que elas conseguem levar uma grande dose do princípio ativo, pois em sua estrutura é possível colocar milhares de moléculas concentradas.

Como vocês chegaram à equação certa do uso da prata e do antibiótico?

Foi uma estratégia específica focada em atividade biológica associada aos desafios relacionados à manipulação nanométrica, considerando a produção do sistema caroço-casca com dimensões de poucos nanômetros. A prata, por ter muitos efeitos biológicos, é nociva às células, o que foi solucionado



Crédito: Divulgação/CNPEM

Quais foram os efeitos dessa arma antibacteriana sobre *E. coli*?

A ação combinada da prata com o medicamento foi altamente eficiente, tanto que funcionou não apenas com bactérias de uma única cepa, mas também com as de uma variedade resistente a diferentes antibióticos. Conseguimos ir além dos testes de citotoxicidade e demonstramos que as nanopartículas não influenciam e não têm efeito sobre a divisão celular.

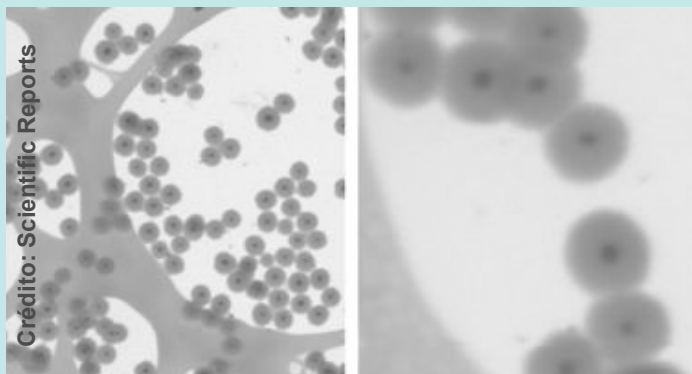
Quais foram os principais ganhos proporcionados pelas nanopartículas?

As nanopartículas foram testadas contra bactérias suscetíveis e também resistentes ao antibiótico. Entre as suscetíveis, os resultados mostraram que elas são tão eficazes quanto a ampicilina

convencional – o índice de sucesso foi de 100%. Mas contra a linhagem de bactérias resistentes, apenas o nanoantibiótico teve eficácia. O efeito da prata combinada com o antibiótico foi muito mais duradouro. Até cinco horas depois do início da incubação das nanopartículas, o índice de morte também chegou próximo a 100%.

O projeto foi realizado inteiramente no CNPEM?

Esse estudo especificamente durou quatro anos e contamos com a colaboração de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) para os cálculos moleculares do antibiótico e de um pesquisador da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) para questões relacionadas à estrutura da bactéria.



Qual foi o maior desafio do estudo até o momento?

Na verdade, foram três grandes desafios. Um deles foi obter as partículas em laboratório devido à dificuldade de manipulação em escalas tão pequenas (nano). Também tivemos que entender qual a melhor maneira de colocar o antibiótico nas partículas e ainda tivemos que revisar os protocolos biológicos pelo fato de as nanopartículas terem um maior poder de fogo do que as drogas moleculares. Cabe ressaltar que a nanotecnologia tem padrões e protocolos bem estabelecidos, assim como a microbiologia, porém, quando as duas se misturam, é preciso estudar de novo os protocolos de medidas. Um exemplo é que, na maioria dos casos, os testes colorimétricos não podem ser feitos na presença de nanopartículas, pois elas podem influenciar o resultado.

A combinação de fármacos com a prata também poderia ser usada para combater vírus?

O uso da prata sempre foi focado na luta contra as bactérias. No caso dos vírus, ela não é seletiva, ou seja, age de forma inespecífica. Por isso, se utilizada, o resultado será a morte celular generalizada, inclusive de células saudáveis, sem focar apenas no alvo que queremos. Há ainda um problema ecológico residual que envolve a prata, já que ela pode afetar os peixes, chegando a eles através de efluentes contaminados pelo metal.

Já é possível prever em quanto tempo os resultados do estudo podem dar origem a medicamentos que possam ser

comercializados?

Todos os estudos foram *in vitro*. Antes de qualquer aplicação comercial é preciso que seja feito o mapeamento *in vivo* e isso não aconteceu porque nos faltam conhecimento e recursos, porém, estamos abertos a parcerias. Para que isso ocorra também vejo a necessidade de os órgãos reguladores olharem de maneira diferente para os pacientes que podem ter suas vidas salvas pelo resultado desses estudos. A resistência bacteriana é um fenômeno crítico em todo o mundo e infelizmente é negligenciada pela política hospitalar do Brasil. Muitas pessoas morrem todos os dias por causa das bactérias multirresistentes. Nos pacientes que já estão desenganados, nos quais já se testaram sem sucesso todos os fármacos moleculares disponíveis para tentar combater a infecção bacteriana, deveria ser permitida a realização dos testes com os nanoantibióticos. Com isso, muitas vidas poderiam ser preservadas e os possíveis problemas causados pelo acúmulo de nanopartículas no baço e nos rins, por exemplo, poderiam ser tratados na sequência. O principal feito seria evitar a morte dos pacientes.

Essa pesquisa terá desdobramentos?

Anteriormente já estudamos a ação seletiva das nanopartículas no tratamento de câncer de próstata fazendo com que o medicamento quimioterápico chegasse apenas às células tumorais, sem afetar as saudáveis, e na inativação do vírus HIV para futura utilização em bolsas de sangue para transfusão. Agora, já estamos focados em novos desdobramentos, como o desenvolvimento de coquetéis de fármacos e de nanopartículas ainda mais seletivas, além da investigação de um direcionador ao *H. pylori*, uma bactéria que atinge a metade da população, aumentando a taxa de sucesso e reduzindo os efeitos indesejados do tratamento. A primeira pesquisa está em estágio mais avançado e a estimativa é que daqui a seis meses a um ano os resultados sejam divulgados. Já o estudo relacionado ao *H. pylori* é mais complexo e as conclusões devem sair em um prazo de dois anos.