

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIBIOFILME *IN VITRO* DE COMPOSTOS NANOPARTICULADOS FRENTE A *Acinetobacter baumannii*: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DEBORAH TROTA FARIAS DE ALBERNAZ¹;
KAMILA FURTADO DA CUNHA²; DAIANE DRAWANZ HARTWIG³

¹Universidade Federal de Pelotas – trotadeborah@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – kamilafurtado1@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – daianehartwig@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Acinetobacter baumannii é um patógeno oportunista, que acomete principalmente pacientes imunodeprimidos nas unidades de tratamento intensivos (UTIs), podendo estar relacionado a quadros de infecções na pele, trato urinário, respiratório e sangue (LEE et al., 2017). Esses micro-organismos são capazes de sobreviver em diferentes ambientes, úmidos ou secos, sendo comumente encontrados em hospitais, em aparelhos de ventilação mecânica e cateteres (MURRAY, 2018).

Além disso, essa espécie é resistente a uma vasta gama de antimicrobianos, sendo capaz de desenvolver resistência rapidamente através de diferentes mecanismos (LEE et al., 2017). Outra característica que eleva o risco deste micro-organismo é a sua capacidade de formar biofilmes em diferentes superfícies que, além de facilitar sua adesão em equipamentos hospitalares, protege a bactéria da ação de desinfetantes e sanitizantes (HETTA et al., 2021; MURRAY, 2018).

Nesse sentido, a utilização da nanotecnologia na busca por novos compostos antimicrobianos é uma estratégia potencial que vem crescendo na área da microbiologia. As nanopartículas (NP) podem ser produzidas a partir de diferentes substâncias, como metais (ouro, prata, platina...) e diferentes materiais orgânicos, como polissacarídeos e peptídeos. Resultados promissores sobre a atividade antifúngica e antibacteriana de diferentes NP já foram demonstrados em diversos estudos (COSTA et al., 2018; EL BATALL et al., 2020; JAYABALAN et al., 2019).

Dado ao exposto, este trabalho teve como objetivo realizar uma breve revisão bibliográfica referente a estudos relacionados à compostos nanoparticulados dotados de atividade antibacteriana e/ou antibiofilme frente a *Acinetobacter baumannii*.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi elaborada a partir da busca das palavras-chave “activity”, “antibacterial”, “antibiofilm”, “*Acinetobacter baumannii*”, “nanoparticles” e “in vitro”, nas bases de dados PubMed e ScienceDirect. Foram selecionados estudos publicados entre 2016 a 2021. Após a leitura dos resumos, os estudos que avaliaram a ação antibacteriana e/ou antibiofilme de NP contra *A. baumannii* foram selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar a busca das palavras-chaves em ambas bases de dados, foram encontrados 2 artigos de pesquisa no PubMed e 21 no ScienceDirect. Na Tabela 1 estão descritos os dados extraídos referentes dos seis artigos selecionados, bem como, seus principais resultados sobre a NP avaliada e as atividades antibacterianas e/ou antibiofilme testadas *in vitro* contra *A. baumannii*.

Tabela 1. Estudos da atividade antibacteriana e/ou antibiofilme de compostos nanoparticulados frente a *A. baumannii*.

Referência	<i>A. baumannii</i> (n/cepa padrão)	Composto nanoparticulado	Atividade antibacteriana	Atividade antibiofilme
Costa et al., 2018	1 isolado CCUG 61012	Quitosana NPs	MIC: 1 mg/mL	Inibição >60%
Jayabalan et al, 2019	MCC 2366	ZnO-NPs	Halo de inibição: 13-24mm	Nd
El-Batal et al., 2020	1 isolado MDR	Ag-Au-NPs	MIC: 25 µg/mL	Inibição de 67,25%
Wang e Zhao et al., 2020	1 isolado	B-CG-QAS	Reduziu a viabilidade em 50% (0.5 mg/mL)	Eliminação de 90% do biofilme em 10 min (0.1 mg/mL).
Hetta et al., 2021	200 isolados MDR	AgNPs	MIC: 4-25 µg/mL Halo de inibição: 6-27mm	Inibição da formação 63±15% (S), 58±16% (M) e 42±9% (W)
Scutera et al., 2021	1 ATCC 19606 4 isolados	Col/haNPs	MIC: 0,62-2,5µg/mL	Redução da formação nas concentrações de 0,039--1,56µg/mL

MIC: Concentração inibitória mínima; Nd: Não determinado; MDR: Multirresistente; Ag-Au-NPs: nanopartículas de prata e ouro; ZnO-NPs: nanopartículas de óxido de zinco; B-CG-QAS: nanopartículas de óxido nítrico e grafeno; AgNPs: nanopartículas de prata; Col/haNPs: nanopartículas de colistina carregadas de albumina.

O estudo de Costa et al., (2018) demonstrou que compostos NP derivados de substâncias orgânicas, como a quitosana, podem apresentar uma atividade antibacteriana promissora, além de não ser tóxico em células da pele. A MIC determinada tanto para a cepa padrão quanto para o isolado multidroga resistente (MDR) de *A. baumannii* avaliados, foi de 1mg/mL, enquanto que a MBC foi de 3 mg/mL para ambos. A atividade antibiofilme dessas NP observada em concentrações de 1/2 MIC e 1/4 MIC, sendo que as porcentagens mais elevadas de inibição da formação frente ao isolado MDR foram observadas em 1/4 MIC.

Scutera et al., (2021) sintetizou NP a partir da albumina humana (haNPs) carregadas com colistina (Col/haNPs), um antimicrobiano da classe das polimixinas. Quando comparadas a MIC somente da colistina, que variou de 0,31 -

>40 µg/mL, e da Col/haNPs, que variou de 0,156-2,5 µg/mL, frente a ATCC 19606 e outros quatro isolados MDR, foi possível observar uma redução significativa da concentração necessária para inibir o crescimento das bactérias avaliadas. A Col/haNPs também demonstrou uma melhor capacidade reduzir a formação do biofilme em concentrações inferiores a colistina, sendo também menos citotóxica e apresentando baixas porcentagens de hemólise em células humanas.

Jayabalan et al. (2019), avaliando uma NP de zinco (ZnO-NPs) sintetizada por uma rota utilizando química verde a partir de uma cultura de *Pseudomonas putida* (MCC 2989), observou a ação antibacteriana das ZnO-NPs através do método de difusão em disco, obtendo halos de inibição de 13-24 mm, de acordo com a concentração avaliada (30, 60, 90 e 120 µg/µL) para a cepa padrão de *A. baumannii* (MCC 2366). Os autores não avaliaram a atividade antibiofilme das ZnO-NPs frente a *A. baumannii*, somente frente a *Bacillus cereus* e *Enterococcus faecalis*, cujo foi demonstrado alta capacidade de destruir o biofilme mesmo em baixas concentrações para bactérias gram-positivas e gram-negativas.

El-Batal et al., (2020) também utilizou uma NP produzida por síntese verde através de polímeros de goma arábica e raios gama e avaliou a ação da NP de prata e ouro (Ag-Au NPs) frente a *A. baumannii* MDR isolados de infecções em pacientes diabéticos. Os autores determinaram a ação antibacteriana através da disco difusão e MIC, obtendo halos de inibição de $8,5 \pm 0,2645$ mm e MIC de 25 µg/mL. Além disso, o estudo verificou-se que as Ag-Au NPs foram capazes de inibir a formação de biofilme em 67,25%.

Hetta et al. (2021), também através de métodos como disco difusão e MIC avaliou a atividade antibacteriana da AgNPs frente a 200 isolados de *A. baumannii* MDR. Submetidos a concentração de 50 µg/mL de AgNPs, a média dos halos de inibição obtidos para os 200 isolados foi de 16mm, variando de 6-27mm. Os autores apontaram que os isolados classificados como fracos produtores de biofilme apresentaram um halo de inibição maior (22 ± 5 mm) quando comparados aos moderados (17 ± 4 mm) e fortes formadores (10 ± 4 mm), o mesmo foi observado na MIC, a qual variou de 4-25 µg/mL, demonstrando que a capacidade de formação de biofilme interfere na ação desses compostos. Com relação a inibição da formação de biofilme, as AgNPs reduziram cerca de $63 \pm 15\%$ (fortes formadores), $58 \pm 16\%$ (moderados formadores) e $42 \pm 9\%$ (fracos formadores).

No trabalho de Wang e Zhao et al., (2020) foram desenvolvidas NP a base de óxido nítrico e grafeno (B-CG-QAS) contra bactérias MDR. Nos ensaios *in vitro* foi observado que a concentração de 0,5 mg/mL foi capaz de reduzir a viabilidade de um isolado MDR de *A. baumannii* em 50%, além de causar alterações significativas na membrana celular e morfologia. Foi observado que 0.1 mg/mL foi capaz de inibir 90% da formação de biofilme para esse isolado. Nos experimentos *in vivo* os autores submeteram as NP a um tratamento fototérmico, onde foi observado um ótimo potencial antibacteriano e antibiofilme contra *A. baumannii* MDR.

Considerando o problema de saúde pública emergente das bactérias MDR e sua capacidade formadora de biofilme, o que dificulta ainda mais o combate a esses micro-organismos, as NPs surgem como uma alternativa promissora no combate a *Acinetobacter baumannii*, apresentando atividade antibacteriana potencial e baixa toxicidade, tornando-as um objeto de pesquisa importante na busca por novos compostos antimicrobianos frente a esse patógeno.

4. CONCLUSÕES

Dado ao exposto neste trabalho, foi possível concluir que a nanotecnologia e a utilização de nanopartículas na busca de atividade antimicrobiana são alternativas promissoras frente à *Acinetobacter baumannii* multidroga resistente, apresentando potencial atividade antibacteriana e antibiofilme. Os estudos demonstraram que alguns destes compostos podem ser sintetizados através de uma tecnologia limpa e com baixa toxicidade aos humanos, além apresentarem uma boa penetração e servirem de carreadores de fármacos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COSTA, Eduardo M. et al. Exploring chitosan nanoparticles as effective inhibitors of antibiotic resistant skin microorganisms—From in vitro to ex vitro testing. **Carbohydrate polymers**, v. 201, p. 340-346, 2018.

EL-BATAL, Ahmed I. et al. Gum Arabic polymer-stabilized and Gamma rays-assisted synthesis of bimetallic silver-gold nanoparticles: Powerful antimicrobial and antibiofilm activities against pathogenic microbes isolated from diabetic foot patients. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 165, p. 169-186, 2020.

HETTA, Helal F. et al. Antibiofilm and antivirulence potential of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.

JAYABALAN, Jayaprakash et al. Green biogenic synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Pseudomonas putida* culture and its In vitro antibacterial and anti-biofilm activity. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 21, p. 101327, 2019.

LEE, Chang-Ro et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 55, 2017.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michel A. **Microbiologia Médica**. 8ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 848 p.

SCUTERA, Sara et al. Enhanced antimicrobial and antibiofilm effect of new colistin-loaded human albumin nanoparticles. **Antibiotics**, v. 10, n. 1, p. 57, 2021.

WANG, He et al. A dual-targeted platform based on graphene for synergistic chemophotothermal therapy against multidrug-resistant Gram-negative bacteria and their biofilms. **Chemical Engineering Journal**, v. 393, p. 124595, 2020.