



## AVANÇOS SUSTENTÁVEIS NO COMBATE A INFECÇÕES FÚNGICAS: EXPLORANDO AS NANOPARTÍCULAS DE PRATA

PEDRO LUCAS LEITE DOS SANTOS; DAVI DE SOUSA PINHEIRO; LILAH KAREN RIBEIRO FERREIRA; RAFAEL AROUCHE FERREIRA

### RESUMO

A nanotecnologia é um campo interdisciplinar em rápida expansão, centrado na manipulação de estruturas em escala nanométrica. As nanopartículas de prata (AgNPs) têm se destacado por sua notável eficácia antimicrobiana, especialmente contra fungos, em um contexto onde a resistência aos antifúngicos convencionais está crescendo. No entanto, a síntese tradicional das AgNPs enfrenta desafios significativos, como o uso de solventes tóxicos e reagentes prejudiciais, levando ao surgimento da síntese verde. Esta abordagem inovadora emprega extratos vegetais como agentes redutores, oferecendo uma alternativa sustentável e segura. As nanopartículas resultantes desse método demonstram notável biocompatibilidade com sistemas biológicos, tornando-as promissoras para uma ampla gama de aplicações biomédicas. Destaca-se, nesse contexto, a importância de investigar a eficácia das AgNPs produzidas por síntese verde, especialmente no que diz respeito à atividade antifúngica, visando abordar desafios atuais e desenvolver materiais biomédicos mais sustentáveis e eficazes. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia antifúngica das nanopartículas de prata produzidas por síntese verde. Sete artigos foram selecionados após busca em bases de dados como PUBMED, SCIELO e ScienceDirect, abrangendo estudos publicados entre 2015 e 2023 em inglês ou português, relacionados ao tema e com informações claras. Utilizaram-se termos de pesquisa em inglês para obter informações sobre eficácia e mecanismos de ação. Os dados foram analisados descritivamente para compreender o tema. Nos estudos analisados, verificou-se a presença de atividade antifúngica em cepas cultivadas de diversos fungos, principalmente patógenos, ressaltando a eficácia das nanopartículas de prata. Além disso, observou-se um efeito anti-biofilme e fungicida em doses mínimas, sugerindo um aumento no potencial terapêutico dessas partículas contra doenças infecciosas fúngicas. Dentre os mecanismos propostos para essa atividade, destacam-se a geração de espécies reativas do oxigênio, a regulação negativa das enzimas do estresse e a ruptura da parede celular. Esses resultados enfatizam a eficácia multifacetada das nanopartículas de prata no combate aos fungos patogênicos, oferecendo novas abordagens terapêuticas, especialmente diante da resistência aos tratamentos convencionais.

**Palavras-chave:** Atividade antimicrobiana; Antifúngicos; Síntese verde; Terapia alternativa; Nanotecnologia.

### 1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia emerge como um campo de pesquisa interdisciplinar e inovador, abrangendo a manipulação e aplicação de estruturas, materiais e dispositivos em escala nanométrica (JAMKHANDE *et al.*, 2019). Sua especialização proporciona ampla aplicabilidade em diversas áreas do conhecimento, como evidenciado pelas nanopartículas de

prata (AgNPs), que desempenham um papel crucial no campo biomédico devido à sua comprovada eficácia antimicrobiana, especialmente contra fungos (BENEDITO; SILVA & SANTOS, 2017; CAO *et al.*, 2010).

A atividade antimicrobiana de AgNPs surge como uma contribuição valiosa para a medicina, dada a crescente resistência microbiológica dos fungos patogênicos aos medicamentos antifúngicos convencionais (TAPIA, 2012). Esse fenômeno, particularmente identificado no contexto brasileiro, está diretamente relacionado ao uso indiscriminado e frequente de antifúngicos, como os imidazóis e triazóis, em esquemas terapêuticos e profiláticos, contribuindo significativamente para o aumento da taxa de mortalidade entre os pacientes afetados (TAKAHASHI & MELHEM, 2014; QUEIROZ-FERNANDES & MAGALHÃES, 2021).

Apesar do potencial promissor dessas nanopartículas, a síntese por métodos convencionais apresenta desafios significativos, como o uso de solventes tóxicos e reagentes químicos prejudiciais, resultando na geração de resíduos poluentes e impactos adversos no ambiente e na saúde humana (PATIL & CHANDRASEKARAN, 2020). Surge, então, a síntese verde como uma alternativa sustentável e segura, valendo-se de materiais biológicos como bactérias, algas marinhas, fungos ou plantas. Esta abordagem oferece uma série de vantagens, tornando-a uma escolha promissora para a produção de nanopartículas, sem os malefícios associados aos métodos convencionais (RAOTA, 2018).

Dentro deste cenário, os extratos de origem vegetal destacam-se como uma opção particularmente viável para a síntese de nanopartículas metálicas, proporcionando uma rota sustentável e eficiente para atender às demandas tecnológicas (RAOTA, 2018). Nesse método de síntese, as biomoléculas presentes nos extratos vegetais, como flavonoides, alcaloides, terpenoides, saponinas, taninos e açúcares redutores, atuam como agentes redutores em processos de oxirredução, levando os íons metálicos a se reduzirem a átomos neutros que se agregam, formando as nanopartículas. Estas, por sua vez, são estabilizadas pelas próprias biomoléculas presentes nos extratos vegetais (SINGH *et al.*, 2018; JAMEEL; AZIZ & DHEYAB, 2022; SADALAGE *et al.*, 2022).

Além da facilidade de manipulação dos extratos vegetais para fins de síntese, as nanopartículas resultantes deste método demonstram uma maior biocompatibilidade com sistemas biológicos. Essa característica desempenha um papel essencial na redução dos possíveis riscos de interações quando aplicadas em tratamentos ou técnicas relacionadas a contextos biológicos, como sua utilização em conjunto com fármacos (SADALAGE *et al.*, 2022).

Dessa forma, a investigação sobre as nanopartículas de prata associadas à síntese verde se torna cada vez mais relevante, respondendo aos desafios emergentes da resistência microbiológica aos antifúngicos convencionais e à demanda por abordagens mais sustentáveis e biocompatíveis na produção de materiais biomédicos. Por esse motivo, o presente estudo tem como objetivo realizar um levantamento da literatura e explorar estudos que investiguem os ensaios *in vitro* e *in vivo* sobre a eficácia das AgNPs com atividade antifúngica, empregando uma variedade de extratos vegetais como agentes redutores.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo adotou uma abordagem de revisão sistemática da literatura de natureza mista, procurando examinar tanto pesquisas qualitativas quanto quantitativas sobre a eficácia da ação antifúngica das nanopartículas de prata produzidas através da síntese verde. A seleção das fontes acadêmicas foi conduzida através de uma pesquisa em bases de dados renomadas, como PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e ScienceDirect.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos para abranger estudos publicados entre

2015 e 2023, tanto em língua portuguesa quanto inglesa, que estivessem relacionados ao tema proposto e fornecessem informações relevantes sobre a eficácia da atividade antifúngica das AgNPs produzidas por síntese verde, bem como estudos correlatos. Por outro lado, foram excluídos artigos que não estivessem diretamente relacionados ao tema em questão, que não estivessem disponíveis integralmente e cujas conclusões não fossem claras.

Os termos de pesquisa utilizados foram predominantemente em inglês para garantir uma ampla cobertura de materiais relevantes. Foram empregados descritores como "silver nanoparticles AND antifungal activity AND green synthesis" e "silver nanoparticles AND antifungal activity mechanism AND green synthesis", visando obter informações tanto sobre a eficácia quanto sobre os mecanismos de ação dessas nanopartículas.

Para a seleção dos artigos, inicialmente, foi conduzida uma pesquisa abrangente nas bases de dados escolhidas. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos foram avaliados, identificando aqueles que se enquadravam nos critérios de elegibilidade para uma análise mais aprofundada. Os artigos mais promissores, que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente, foram então selecionados para uma leitura completa. Após esse processo, um total de sete artigos foram considerados adequados para a revisão sistemática. Os dados coletados foram submetidos a uma análise descritiva, permitindo uma compreensão abrangente do tema em questão.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos descritores e dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados sete estudos para análise. Todos os artigos incluídos foram classificados como pesquisas laboratoriais de cunho experimental e observacional, nos quais ocorreu a síntese das nanopartículas de prata, seguida por testes para avaliar a atividade antifúngica.

Nos estudos analisados, foi observada uma marcante atividade antifúngica das AgNPs em cepas cultivadas de diversos fungos, principalmente os patogênicos. Essa eficácia foi atribuída à capacidade das nanopartículas de inibir o crescimento das colônias, reduzir a reprodução dos fungos e, possivelmente, erradicá-los diretamente. Além disso, também demonstraram reduzir a formação de biofilme, um processo no qual os microrganismos aderem e proliferam em superfícies, aumentando sua resistência aos antifúngicos. Essa redução na produção de biofilme contribui para diminuir o fator de virulência dos fungos, tornando-os menos patogênicos. (HUANG *et al.*, 2020; ALI *et al.*, 2022).

No estudo observacional laboratorial *in vitro* conduzido por Mallmann *et al.* (2015), ribose foi empregada como agente redutor e dodecil sulfato de sódio como estabilizador na produção de nanopartículas de prata. Essas AgNPs foram testadas em cepas de *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, patógenos fúngicos oportunistas. Os resultados revelaram um potencial notável das AgNPs como agentes antifúngicos no tratamento de doenças infecciosas fúngicas, demonstrando-se eficazes como poderosos antifúngicos. De maneira semelhante, o estudo conduzido por Muthamil *et al.* (2018) também explorou ensaios laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, utilizando nanopartículas de prata sintetizadas com extratos metanólicos de folhas de *Dodonaea viscosa* e *Hyptis suaveolens*. Neste estudo, além de identificar atividade antifúngica em cepas de espécies de *Candida* spp., o estudo também constatou que as nanopartículas reduziram a transição da fase de levedura para hifa e diminuíram os principais fatores de virulência dos fungos. Além disso, as AgNPs demonstraram uma atividade anti-biofilme significativa, inibindo mais de 80% do biofilme do fungo em estudo, o que reforça o potencial terapêutico ampliado dessas partículas no tratamento das doenças infecciosas fúngicas.

Em relação aos mecanismos de ação dessas partículas para atividade antifúngica ainda não foram descobertos e detalhados com total afirmação, mas há algumas propostas que se destacam como mais próximas à realidade. Dentre os mecanismos propostos, destacam-se,

sobretudo, a geração de espécies reativas do oxigênio (ERO), que por serem altamente instáveis podem causar danos aos aminoácidos ou então causar perda da função proteica. Além da regulação negativa das enzimas do estresse, o que gera uma incapacidade de lidar com o estresse oxidativo causado pela instabilidade das espécies reativas do oxigênio (KUMARI *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2022). Além disso, foi atribuído também a uma ruptura da parede celular dos fungos, uma vez que as nanopartículas causam danos à integridade da membrana celular, causando vazamentos de substâncias essenciais para a sobrevivência do fungo (KUMARI *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2021).

Esses resultados destacam a eficácia multifacetada das nanopartículas de prata no combate aos fungos patogênicos, ressaltando sua importância como uma promissora alternativa terapêutica na luta contra infecções fúngicas.

#### 4 CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo destacou a eficácia das nanopartículas de prata produzidas por síntese verde no combate às infecções fúngicas. A análise revelou uma marcante atividade antifúngica das AgNPs, tanto inibindo o crescimento das colônias quanto reduzindo a reprodução dos fungos, além de demonstrar eficácia na erradicação direta dos patógenos. Além disso, observou-se uma significativa redução na formação de biofilme, contribuindo para diminuir o fator de virulência dos fungos e tornando-os menos patogênicos. A compreensão dos mecanismos de ação sugeriu que as AgNPs atuam por meio da geração de espécies reativas de oxigênio, regulação negativa de enzimas do estresse e ruptura da parede celular dos fungos. Esses resultados ressaltam a importância das nanopartículas de prata como uma promissora alternativa terapêutica no tratamento de infecções fúngicas, especialmente diante dos desafios crescentes da resistência aos antifúngicos convencionais. Além disso, destacam a relevância da síntese verde na produção dessas nanopartículas, fornecendo uma abordagem sustentável e biocompatível para sua fabricação.

A continuidade da pesquisa nesse campo é crucial para expandir nosso conhecimento sobre as AgNPs e desenvolver novas estratégias terapêuticas eficazes contra infecções fúngicas, contribuindo para avanços significativos na área da saúde.

#### REFERÊNCIAS

ALI, Syed Ghazanfar; *et al.* Green Synthesis of Silver Nanoparticles from *Camellia sinensis* and Its Antimicrobial and Antibiofilm Effect against Clinical Isolates. **Materials**, v. 15, n. 19, p. 6978, 2022.

BENEDITO, Aline de Souza; SILVA, Fabiana Fanger; SANTOS, Ísis V. de Sousa. Nanopartículas de Prata: aplicações e impacto ambiental. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, v. 16, p. 4-5, 2017.

CAO, X. L.; *et al.* Preparation of silver nanoparticles with antimicrobial activities and the researches of their biocompatibilities. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 21, n. 10, p. 2861–2868, 2010.

HUANG, Weidong; *et al.* Synergistic Antifungal Activity of Green Synthesized Silver Nanoparticles and Epoxiconazole against *Setosphaeria turcica*. **Journal of Nanomaterials**, v. 2020, p. 1–7, 2020.

JAMEEL, Mahmood S.; AZIZ, Azlan Abdul; DHEYAB, Mohammed Ali. Green synthesis:

Proposed mechanism and factors influencing the synthesis of platinum nanoparticles. **Journal Green Processing and Synthesis**, v. 9, n. 1, p. 386-398, 2022.

JAMKHANDE, Prasad Govindrao; et al. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 53, p. 101174, 2019.

KUMARI, M.; et al. An insight into the mechanism of antifungal activity of biogenic nanoparticles than their chemical counterparts. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 157, p. 45–52, 2019.

LI, L.; et al. The antifungal activity and mechanism of silver nanoparticles against four pathogens causing kiwifruit post-harvest rot. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 2022.

MALLMANN, Eduardo Jose J.; et al. Antifungal activity of silver nanoparticles obtained by green synthesis. **Revista do instituto de Medicina Tropical de sao Paulo**, v. 57, p. 165-167, 2015.

MUTHAMIL, S.; et al. Green synthesized silver nanoparticles demonstrating enhanced in vitro and in vivo antibiofilm activity against *Candida* spp. **Journal of Basic Microbiology**, v. 58, n. 4, p. 343–357, 2018.

PATIL, Sunita & CHANDRASEKARAN, Rajkuberan. Biogenic nanoparticles: a comprehensive perspective in synthesis, characterization, application and its challenges. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, v. 18, n. 67, 2020.

QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany; MAGALHÃES, Jamile Cristine dos Santos. Perfil de resistência de agentes de micoses oportunistas no Brasil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, 2021.

RAOTA, Camila Suliani. **Síntese verde de nanopartículas de prata a partir do extrato do bagaço de *vitis labrusca* (cultivar ives), caracterização e aplicação na desinfecção de efluentes industriais**. Tese (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) - Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, 2018.

SADALAGE, Priyadarshani S; et al. Optimization of biogenic synthesis of biocompatible platinum nanoparticles with catalytic, enzyme mimetic and antioxidant activities. **Food Bioscience**, v. 50, p. 102024, 2022.

SINGH, Jagpreet; et al. “Green” synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, 2018.

TAPIA, Cecilia. Antifúngicos y resistencia. **Revista chilena de infectología**, v. 29, n. 3, p. 357-357, 2012.

ZHOU, L.; et al. Antifungal activity of silver nanoparticles synthesized by iturin against *Candida albicans* in vitro and in vivo. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 9, p. 3759–3770, 2021.