

## O uso da prata na medicina: uma revisão integrativa da literatura

PAULINE DE FARIA SOLDERA<sup>1</sup>

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Inovação Farmacêutica pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM

ANA FLAVIA DA SILVA CHAGAS<sup>2</sup>

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Inovação Farmacêutica pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM

CLAUDIA DANTAS COMANDOLLI-WYREPKOWSKI<sup>3</sup>

Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM

ANTONIA MARIA RAMOS FRANCO<sup>4</sup>

Pesquisadora titular do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA

### Resumo

*Desde a antiguidade a prata e seus íons são conhecidos por apresentarem atividades e ações altamente eficazes contra uma quantidade muito grande de patologias, principalmente aquelas causadas por microrganismos. Com o aparecimento dos antibióticos, o metal ficou de lado no ramo medicinal, principalmente no tratamento de doenças, ficando fadado a ser utilizado apenas em processos infecciosos associados a queimaduras, e principalmente como agente oftalmológico neonatal, quando na forma de sulfadiazina de prata. Porém, nas últimas décadas a utilização desse metal vem sendo estudado e utilizado de forma ampla dentro da medicina, devido sua*

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Inovação Farmacêutica pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM; Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – Laboratório de Leishmanioses e Doença de Chagas – Avenida André Araújo, 2.936 – Petrópolis, Manaus, Am, BR - 69067-375 Cx. Postal 2223 - CEP 69080-971. Autor para correspondência: solderapfs@gmail.com

Biografia: atuou em programas de iniciação científica do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA) utilizando extratos vegetais contra bactérias fitopatogênicas, atualmente tem como objeto de estudo atual a utilização de complexos metálicos no tratamento da Leishmaniose Tegumentar, em teste pré-clínicos in vitro e in vivo

<sup>2</sup> Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Inovação Farmacêutica pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM; Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – Laboratório de Leishmanioses e Doença de Chagas – Avenida André Araújo, 2.936 – Petrópolis, Manaus, Am, BR - 69067-375 Cx. Postal 2223 - CEP 69080-971.

Biografia: atuou com programas de iniciação da docência (PIBID), participou do desenvolvimento, execução e orientação de projetos com foco em testes pré-clínicos in vitro e in vivo com substâncias inorgânicas e produtos naturais para o tratamento da leishmaniose.

<sup>3</sup> Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Biografia: Experiência na área de saúde e química, análises cromatográficas e espectroscópicas, desenvolvimento de testes pré-clínicos in vitro e in vivo e prospecção de agentes bioativos antiprotoszoários, antimicrobianos, citotóxicos e mutagênicos. Realiza atividades na área de farmacotécnica, desenvolvendo e avaliando formulações farmacêuticas para doenças negligenciadas.

<sup>4</sup> Doutora em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto Oswaldo Cruz – IOC/RJ; Pesquisadora titular do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA; Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – Laboratório de Leishmanioses e Doença de Chagas – Avenida André Araújo, 2.936 – Petrópolis, Manaus, Am, BR - 69067-375 Cx. Postal 2223 - CEP 69080-971.

Biografia: Experiência na área de Parasitologia Humana, com ênfase em Protozoologia Parasitária, Família Trypanosomatidae, gêneros Leishmania e Endotrypanum, estudos de biosspeciação com testes *in vitro* e *in vivo*, caracterização e tipagem de parasitas, epidemiologia molecular, imunologia, tratamento e diagnóstico de leishmanioses. Responsável pelo Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas do INPA

*elevada capacidade de atuação contra bactérias, fungos, vírus e parasitos. Além de comprovada atividade antimicrobiana, a prata também exibe baixa toxicidade em humanos e não estimula resistência por parte de microrganismos em geral, ao contrário, é capaz de atuar de forma letal em microrganismos que já apresentam ação de resistência a uma vasta quantidade de antibióticos. Com isso, essa revisão tem o intuito de abordar sobre as características químicas e medicinais da prata como um todo, apresentando as formas químicas pelas quais ela é mais utilizada dentro do tratamento de enfermidades na atualidade e os mecanismos de ação que o metal e essas formas químicas apresentam para os mais diversos microrganismos.*

**Palavras – chave:** Prata; Tratamento; Microrganismos, Complexos metálicos; Nanopartículas

## INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade, existe uma busca por métodos de tratamento para doenças, atividade que se estende a medicina atual e no que tange esse processo, as patologias associadas a microrganismos recebem destaque, onde tem – se notado a adição de novas substâncias, principalmente aquelas à base de metais. A utilização de tais substâncias apresenta um arsenal a mais no tratamento dessas patologias pois associam e combinam a utilização tradicional desses metais com a inovação dos metalofármacos e sua capacidade de suprimir determinados processos biológicos (MÉDICE et al., 2016).

O uso dos metais no tratamento de enfermidades está inserido dentro da Química Inorgânica Medicinal, a qual fundamenta – se na administração, acidental ou intencional, de íons metálicos em um sistema biológico. A administração acidental tem como finalidade novas formas de quelar o metal, com a finalidade de retirar – lo do sistema biológico e, assim, evitar o excesso e possíveis envenenamentos; a administração intencional por sua vez, tem como objetivo fins terapêuticos ou de diagnóstico (SEGURA, 2014).

Entre os metais utilizados como fármacos a prata apresenta propriedades medicinais e químicas que a tornam excelente escolha, sendo relatada atividades antisséptica, antibacteriana, anti-

inflamatória, antiparasitária, antifúngica, antiviral e antitumoral, nas mais diversas formas, como sais, complexos e/ou nanopartículas, e suas vantagens no uso clínico está relacionada a toxicidade relativamente baixa em humanos, o que justifica o interesse no desenvolvimento de medicamentos à base desse metal (MIDHA et al., 2016; MÉDICI et al., 2019).

Seu íon carregado positivamente ( $Ag^+$ ) é ativo contra uma grande variedade de patógenos microbiológicos e esse poder antimicrobiano tem sido relacionado aos seus variados mecanismos de ação, como interferindo no metabolismo bacteriano, levando ao rompimento da parede da célula bacteriana e ligando – se ao seu DNA, inibindo assim a replicação e a possibilidade de desenvolver resistência microbiológica (SEGURA et al., 2014).

Íons de prata apresentam forte ligação e afinidade por proteínas presentes no organismo, especialmente albuminas, metalotioneínas e macroglobulinas, e  $Ag^+$  também apresenta afinidade para glutatona reduzida. Devido a essa afinidade, a prata associada a proteínas formam complexos na região gastrointestinal, na corrente sanguínea e até mesmo dentro das células (MÉDICE et al., 2019).

A propriedade antimicrobiana da prata e de seus compostos é a base principal de sua aplicação medicinal, desde o século XIX. A partir daí a prata teve diversas utilizações, e seu enorme potencial para o tratamento de lesões foi sendo descoberto (MÉDICE et al., 2016). Moyer et al. (1965) foram, provavelmente, os primeiros a abordarem o uso tópico de prata em feridas, desenvolvendo um tratamento eficaz contra queimaduras com processo infeccioso, utilizando um creme a base de nitrato de prata a 0,5%, sendo eficaz, também, contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus hemolyticus* sem causar resistência das cepas devido a presença da prata.

Com a crescente pesquisa e busca por novas substâncias que possam atuar principalmente contra microrganismos, mas que em contrapartida apresentem danos mínimos ao indivíduo, o objetivo desse artigo é descrever sobre a aplicabilidade da prata no tratamento de doenças microbianas e o mecanismo de ação pelo qual o metal afeta esses microrganismos.

## **METODOLOGIA**

Como abordagem metodológica, optou-se pela revisão integrativa de literatura, na qual foram incluídos estudos com diferentes métodos de pesquisas a respeito do tema. Seguimos as seguintes etapas: 1) estabelecer a questão de pesquisa; 2) definir critérios de inclusão e exclusão na literatura; 3) classificar os estudos; 4) avaliar os estudos incluídos na revisão; 5) interpretar os resultados; 6) sintetizar o conhecimento (MENDES, SILVEIRA E GALVÃO, 2008).

A coleta de dados foi realizada utilizando as bases de dados UpToDate, PubMed, PubChem *Scientific Electronic Library Online* - Scielo, ScienceDirect e *National Center for Biotechnology Information* - NCBI. Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos originais disponíveis, publicados no período de 2011 a 2021, nos idiomas inglês e português. Como critérios de exclusão, foram removidos da pesquisa artigos sem relevância e relação ao tema, duplicados e fora do período estipulado.

A elaboração da questão que embasa o estudo foi baseada na técnica PVO (ANDRADE DA SILVA; OTTA, 2014), na qual P se refere ao problema, participantes ou contexto, V às variáveis do estudo e O ao desfecho ou resultado esperado; organizando, assim, a seguinte questão: Qual a atividade da prata sobre microrganismos?

Desta forma os artigos foram organizados seguindo variáveis e bases de dados, utilizando descritores como “*Silver medical application*” “*Silver mechanism of action*” (P); “*Silver antimicrobial activity*” e “*Silver medical property*” “*Relation structure-activity*” (V); “*Silver based treatments*” (O).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após realização da busca em cada base de dados citada, foram encontrados 249 artigos científicos, sendo 49 no NCBI, 87 na PubMed; 36 na UpToDate, 40 Scielo e 37 na Science Direct. Destes, foi feita análise de duplicatas e adequação aos critérios de inclusão, obtendo, após exclusão, 50 artigos para avaliação de conteúdo, dentre os quais 20 se enquadraram no objetivo da pesquisa e, conseqüentemente, compuseram a mesma.

Os artigos utilizados para a composição desse estudo abordaram sobre a utilização de prata no tratamento de patologias causadas por microrganismos, informando: 1) Características químicas e propriedades medicinais associadas a prata; 2) Formas de utilização de substâncias com prata em sua estrutura; 3) Diferentes mecanismos de ação de substâncias a base de prata para os diferentes tipos de microrganismos.

### **Característica químicas e medicinais da prata**

A prata foi um dos três primeiros metais a serem descobertos pelo homem, junto com o ouro e o cobre. É um metal branco, brilhante, dúctil e maleável, que perde o brilho quando exposto ao ozônio ( $O_3$ ), bom condutor de eletricidade e um elemento estável quando exposto ao ar e à água, podendo ser obtido através de extração direta de minério. O elemento cuja representação são as letras Ag, ocupa o número 47 da tabela periódica, classificado como um metal de transição, com configuração eletrônica  $[Kr] 4d^{10}5s^1$ , peso atômico de  $107,86 \text{ g mol}^{-1}$  (ATKINS; JONES, 2005).

Médice et al. (2019) afirma que a prata, assim como os demais metais, é insolúvel em água. Quando em sua forma metálica, assim como seus compostos inorgânicos podem produzir íons  $Ag^+$ , e liberar oxidantes e produtos biologicamente ativos na presença de água, condição essa encontrada em organismos vivos, em fluidos corporais e demais secreções, porém, essa solubilidade vai variar em relação a natureza do ânion.

Assim como outros metais encontrados, não apresenta nenhuma função biológica, sendo considerado especialmente tóxico para certos tipos de organismos inferiores, como certos tipos de bactérias. O metal é encontrado em diversos alimentos, como certos peixes, leite e carnes; a depender da dieta um indivíduo pode ter uma ingestão diária do metal entre 20 a 80  $\mu\text{g}$ . Entretanto, apenas 10% do que foi ingerido do metal é absorvido, e o restante é excretado através do intestino, por descamação de células do sistema gastrointestinal contendo o metal em sua constituição (LAULICHT et al., 2015).

Tal determinação de absorção foi realizada por pioneiros no estudo do uso de prata em organismos vivos, Furchner et al. (1968) que administraram em diferentes mamíferos isótopos de prata de forma oral, intravenosa ou intraperitoneal, com eliminação de 90% do metal

nas fezes, indicando que aproximadamente 10% da dose foi absorvida pelo organismo.

Órgãos do Sistema de Reticulo Endoteliais (SER) apresentam – se como responsáveis por maior parte da absorção do metal, visto que estudo citado anteriormente, após a aplicação dos isótopos de prata por via intravenosa, o metal foi encontrado no baço, fígado, medula óssea, pulmões, músculos e tecidos da pele (FURCHNER et al., 1968). Browning (1961) evidencia que o metal, na sua forma de sal, pode ser absorvido pelo sistema gastrointestinal, pulmões, epitélio conjuntivo, dérmico e mucosas nasais.

Médice et al. (2019) afirma que pós acúmulo nos tecidos do organismo, especialmente na pele, os íons de prata podem ser reduzidos pela luz solar, o que induz processo e reduções de precipitados como sulfetos de coloração escura, com caráter insolúvel, o que acaba por manchar a pele em diferentes tons de cinza-azulado, ou acabam por desencadear a produção excessiva de melanina, aumentando a tonalidade escura.

Tal processo de escurecimento e descoloração é conhecido como argíria ou argiriose, que acomete indivíduos expostos a longos períodos a prata, através de inalação ou ingestão. Tal condição não apresenta riscos à saúde do indivíduo, apenas alteração na estética como coloração da pele. Tais modificações são permanentes, portanto, uma vez descolorida a pigmentação da pele, não pode ser removida, por nenhum tipo de terapia, tais como uso de laser ou dermoabrasão (MÉDICE et al., 2019).

Em relação a toxicidade, metais tem sua atividade tóxica avaliada em relação a biodisponibilidade, solubilidade, estado de oxidação, capacidade de complexação em relação ao alvo biológico (proteínas, por exemplo) e excreção. Não se sabe ao certo qual dose letal para humanos, relatos na literatura citam valores entre 28 mg/Kg a 10 g/Kg, entretanto não se sabe a atuação do metal nesses casos, indícios demonstram que os íons de prata causam estímulo seguido de depressão no tronco cerebral, aumento da pressão arterial em decorrência de estimulação vasomotora, com desenvolvimento de bradicardia e então, morte por problemas respiratórios (HADRUP; LAM, 2014; MÉDICE et al., 2019).

Até a descoberta da penicilina a prata era uma das poucas substâncias capazes de promover cura de infecções, queimaduras,

lesões dérmicas e auxiliava no processo de prevenção de doenças contagiosas. Com a chegada dos antibióticos, seu uso na medicina diminuiu, permanecendo no tratamento de queimaduras, como sulfadiazina de prata, administrada em curativos ou tratamentos tópicos (PELGRIF; FRIEDMAN, 2013).

### **Formas de utilização de substâncias com prata em sua estrutura**

A utilização de substâncias a base de prata data de muito tempo atrás, desde a Grécia antiga, e de acordo com Médice et al. (2016), uma das primeiras formas de utilização de substâncias a base de prata foi na forma da sulfadiazina de prata, relatado na Farmacopeia Romana em 69 a.C., prática comum contra patologias oftalmológicas em neonatos. Sua utilização dentro do processo de tratamento de processos patológicos está presente em uma ampla gama de estruturas e organizações, podendo se apresentar como:

- 1) Elementar: quando na forma metálica, também descrita como prata coloidal, o qual será utilizada pra produção de complexos e nanopartículas;
- 2) Compostos/complexos: quando associada a ligantes, produzindo a prata iônica ( $Ag^+$ ), quando está em contato com fluidos de feridas ou soluções;
- 3) Na forma de nanopartículas de prata.

Um complexo é obtido quando íons metálicos, receptores de elétrons, combinam – se a grupos doadores de elétrons, e o composto resultante é chamado de complexo ou composto de coordenação. Esse complexo é o produto final da reação entre uma base de Lewis, que irá possuir elétrons disponível para serem doados a um ácido de Lewis, e esse par de elétrons, no produto final, será compartilhado por ambos, em uma ligação covalente. Sendo assim, esses complexos consistem em um único átomo ou íon central, rodeado por outros átomos, íons ou moléculas, que possuem a propriedade de doação ou compartilhamento de elétrons, chamados de ligantes (SEGURA, 2014).

O número de ligantes é determinado por um número de coordenação, e nos complexos, ligam – se ao átomo metálico central por apenas uma única ligação, porém, alguns ligantes podem ser ligados ao átomo central metálico por mais de um ponto de ligação. Complexos

desse tipo são chamados de quelato. Os complexos são formados por quase todos os metais encontrados na tabela periódica, sendo especialmente por metais de transição, e entre esses metais, a prata é uma dos principais metais a serem utilizados, já os átomos doadores que se combinam com os íons metálicos estão restritos aos elementos não metálicos (N, O, S etc.) [SEGURA, 2014].

O uso de complexos metálicos na medicina está se difundido no mundo todo, além de serem usados para diagnosticar diversas doenças. Esses complexos são bastante diversificados, e conhecer e entender como funciona o mecanismo de ação farmacológica deles é fundamental para o desenvolvimento de novos medicamentos, que podem vir a ser mais eficientes e seguros para o organismo humano (CHEN et al., 2009).

No que diz respeito a utilização em forma de nanopartículas, graças aos grandes avanços no ramo da nanotecnologia, a possibilidade de produzir compostos em nanoescala a base de prata tornou – se possível. Tal forma de utilização da prata apresenta aplicações como bens de consumo antimicrobianos e produtos da área médica/hospitalar, tais produtos também apresentam vantagens, pois oferecem entrega direcionada de fármacos, aumentam sua disponibilidade e a ação nos alvos (MURPHY et al., 2015).

A nanop prata, como é chamada a organização do metal em escala nanométrica, apresenta diferentes preparações, sendo a principal na forma de nanopartículas de prata (AgNPs), compostas de 20-15.000 átomos de prata, variando de 1 a 100 nm de diâmetro (MURPHY et al., 2015).

A síntese de AgNPs pode ser feita de diferentes maneiras, a principal é o processo reducional químico do sal de prata, como  $\text{AgNO}_3$ , submetido a um agente redutor, como o borohidreto de sódio, por exemplo, ou utilizando o PVP (polivinilpirrolidona) como agente estabilizante e glicose, como agente redutor. Além desses dois métodos, atualmente existe o processo de síntese verde, que utiliza redutores com baixa ou nenhuma toxicidade, que substitui os reagentes convencionais, utilizando extratos vegetais que contenham enzimas, proteínas aminoácidos entre outros, possam reduzir os íons  $\text{Ag}^+$  a nanopartículas em uma única etapa (MITTAL et al.; 2013; MURPHY et al., 2015)

### **Mecanismos de ação**

Segundo Ebrahiminezhad et al. (2016), Saturnino et al. (2016) a ação citotóxica dos íons de prata ( $Ag^+$ ) tem com base danos causados as células, como:

- a) Comprometimento de trocas iônicas, o que leva a inibição da absorção e troca de moléculas de fosfato, o que leva ao acúmulo desse ânion, favorece a ação de íons  $K^+$ , eliminando a forma dos prótons através da membrana, levando a morte celular;
- b) Ligam – se com DNA e RNA, de forma a eliminar processos de replicação da célula;
- c) Os íons de prata podem interagir com peptídeos e proteínas, formando complexos com os grupos doadores de elétrons, principalmente aqueles de grupamentos tio e fosfato. Essas ligações podem modificar estruturalmente proteínas e enzimas, em especial em casos de oxidação enzimática por fumarato, glicerol, glicose, succinato e tioredoxina redutase, ligando – se de forma efetiva a glutathione redutase;
- d) Interrupção da homeostase mitocondrial, acarretando desequilíbrio de membrana e despolarização.

### **Prata coloidal**

Wakshlak et al. (2015) relata acerca de um fenômeno induzido pelo uso de prata em bactérias, chamando de “Efeito Zumbi”, onde os íons de prata foram capazes de induzir a morte de *P. aeruginosa* que entraram em contato com o nitrato de prata, e estavam funcionando como uma espécie de reservatório de íons de prata, pois estes não são desativados com a morte da bactéria. Na presença de bactérias vivas, os íons de prata eram capazes de se difundir e migrar em direção ao novo alvo, a célula bacteriana viva, de acordo com o princípio de Le-Chatelier.

Matsubara et al. (2015) concluíram que a prata no estado coloidal, quando utilizada na concentração de 320 ppm (parte por milhão) mostrou – se eficaz no processo de redução de células viáveis de fungos do tipo de *C. albicans*, em implantes dentários.

### **Compostos e complexos metálicos**

Quando na forma de complexos, o uso da prata tem atraído bastante atenção, em especial por suas propriedades antimicrobianas e quimioterapêuticas, sendo o mecanismo o qual esse metal atua sobre os

mais diversos microrganismo, como bactérias, fungos e protozoários, e seus mecanismos de ação tem começado a ser elucidados nos últimos anos. Tais mecanismos dependem do tipo de composto de prata, ligantes ou do microrganismo alvo (SANTINI et al., 2011, EBRAHIMINEZHAD et al., 2016).

Composto e complexos contendo prata e o próprio metal são conhecidos dentro da ação terapêutica por suas excelentes atividades. A efetividade de complexos de prata, principalmente contra bactérias dependem de fatores, como lipofilicidade, atividade redox, solubilidade, estabilidade e taxa de liberação dos íons de prata no organismo (MÉDICE et al., 2019).

Segura et al. (2014) apresenta em suas pesquisas que complexos metálicos de prata exibem a capacidade de redução na quantidade de ergosterol na membrana celular, seguido de um aumento na permeabilidade da membrana, sendo um bom mecanismo de facilitação de outros fármacos ou compostos, porém, tais condições precisam ser controladas por propriedades estéricas e eletrônicas dos ligantes. Também deve – se saber que o complexo pode perder parte ou toda a atividade quando levado para condições *in vivo*, devido a formação de AgCl insolúvel, ligações dos ligantes com enzimas celulares e complexação com proteínas (MÉDICE et al., 2019).

Cabral – Junior et al. (2015) descrevem em seus experimentos a atividade antibacteriana de complexos metálicos a base de prata contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, os resultados encontrados afirmam que esses complexos apresentam amplo espectro de atividade em concentrações relativamente pequenas, e que tal atividade se deu por conta da ação do metal no material genético das bactérias.

Médice et al. (2016) afirmam que a capacidade antimicrobiana da prata, especialmente contra bactérias está relacionada de forma direta a ação de interação do íon metálico com o material genético do microrganismo, causando danos ao material genético e inibindo o processo de divisão e proliferação celular bacteriana.

Relatos afirmam que a atividade de complexos metálicos a base de prata contra fungos, principalmente contra leveduras como *C. neoformans* ocorra através do processo de inibição de fosfomanose isomerase, uma enzima chave na atividade de biossíntese de parede

celular fúngica, entretanto, não apresenta atividade citotóxica para esse tipo de microrganismo (MOSCONI et al., 2014)

Sánchez et al. (2016) em seu estudo sintetizando complexo de prata metalomacrocíclico, descrevem notável atividade antiviral *in vitro* contra HIV-1 do complexo em concentrações relativamente baixas, indicando que o complexo pode inibir a infectividade do vírus por meio de interações com proteínas presentes no envelope viral do HIV-1.

Relatos na literatura demonstram atividade da prata, na forma de complexos metálicos, têm sido usados contra várias doenças tropicais, como malária, doença de Chagas ou leishmaniose. De acordo com Segura et al. (2014), o mecanismo de ação da prata relaciona – se com compostos que apresentem grupos sulfurados em enzimas que atuam no processo de respiração celular, pois assim, o metal associa – se a parede celular e a membranas celulares, inibindo a respiração celular do microrganismo.

Espuri et al. (2019), avaliaram, *in vitro* e *in vivo*, a atividade de complexos metálicos de prata associados a ligantes 2-tionaimidazolina e fenantrolina contra *Leishmania* spp., os resultados obtidos demonstram a capacidade de um complexo em inibir a isoforma r-cisteíno-protease B (CPB), inibindo assim a atividade de proteases, que, no caso de parasitas do gênero *Leishmania*, são enzimas do tipo catepsina L e catepsina B, essa última, de acordo com descritos dos autores, são encontradas nos megassomos, em vacúolos parasitóforos e extracelularmente na região da lesão da patologia, visto que são importantes fatores no aspecto virulento do parasita, modulam a resposta imuno do hospedeiro e atuam de forma vital na diferenciação, multiplicação e sobrevivência dos parasitas dentro de macrófagos.

### **Nanopartículas de prata (AgNPs)**

Quando utilizados na forma de AgNPs, Shenava et al. (2015) relata que contra bactérias, essas nanopartículas podem causar processo de inativação proteica, bloquear a respiração celular de células bacterianas e impedir a transferência de elétrons, visto que bactérias apresentam parede celular rica em peptidoglicanos, que são moléculas carregadas negativamente, o que pode levar uma interação eletrostática com os íons de Ag, que apresentam carga positiva. Essa interação faz com que ocorra uma atração molecular entre as duas partes, levando as AgNPs para o interior da parede celular, causando

danos a essa estrutura, levando a inativação da atividade da célula, impedindo o processo de replicação por divisão binária.

Os mesmos autores, afirmam que, além da parede celular, íons presentes nas AgNPs podem interagir com compostos que apresentam enxofre em sua composição, como a membrana plasmática e compostos contendo fósforo, como o DNA, que assim como a interação com a parede celular, irá atuar impedindo o processo de replicação por divisão binária (SHENAVA et al., 2015).

A atividade antibacteriana das AgNPs está diretamente ligada ao seu tamanho, ainda de acordo com Shenava et al. (2015), quanto menor for a nanopartícula, maior será seu efeito, pois quanto menor for a partícula, maior será a área de superfície, possibilitando uma interação maior com a célula bacteriana.

Smekalova et al. (2016) demonstraram que as AgNPs podem apresentar um efeito sinérgico com os antibióticos, pois possibilitam alterações no processo de permeabilidade seletiva da membrana plasmática e causam danos a parede celular, o que facilitaria a entrada do antibiótico nas células bacterianas, levando a inibição das enzimas, incluindo aquelas responsáveis pelo processo de degradação de moléculas do antibiótico. Panacekat et al. (2016) já afirmam que essas mesmas AgNPs podem restaurar a atividade de antibióticos inativos em bactérias multirresistentes, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de  $\beta$ -lactamase e carbapenemase.

Já é constatado o processo de atuação de AgNPs contra bactérias *Staphylococcus aureus* (o que inclui cepas resistentes a meticilina - MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (o que inclui cepas resistentes a meticilina – MRSE), *Enterococcus faecium* *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumonia* e demais cepas resistentes a vancomicina (LIU et al., 2012; MANJUMENA et al., 2014).

Pulit et al. (2013) relata que as AgNPs apresentam muitas atividades antifúngicas, principalmente contra fungos comuns, e podem oferecer potencial como antifúngico eficiente, como por exemplo suspensões de AgNPs desenvolvidas a partir de extrato aquoso de framboesa (*Rubus idaeus*), apresentando fatores de inibição do crescimento de fungos resistente, *Cladosporium cladosporioides* e *Aspergillus niger*.

Manjumena et al. (2014), em seus estudos, descobriu que membranas utilizadas nos processos de que promovem osmose reversa revestidas com AgNPs, muito utilizadas em sistema de purificação de água, quando revestidas com AgNPs apresentaram considerada boa contra agentes fúngicos, principalmente contra as cepas *Candida tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. Albicans*. Entretanto, seus mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados.

As AgNPs também apresentam atividade antiviral, como relatado por Hu et al. (2014) que descreve tal atividade contra HSV-1, HSV-2, hepatite B e vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1). Contra HSV-1, as AgNPs supostamente direcionam o vírus a competir por uma ligação ao sulfato de heparina celular, utilizando seus grupamentos terminais de sulfonato, o que bloqueia a entrada do vírus a célula alvo e previne o processo de infecção viral. O mesmo autor relata que 100 µg/mL de AgNP pode inibir de forma completa a replicação do HSV-2, porém, apenas quando se tem a administração antes da instalação da infecção ou posteriormente a entrada do vírus no organismo, o que sugere que o mecanismo de ação ocorre nas fases iniciais da replicação viral.

Sujitha et al. (2015) narram a atividade *in vitro* de AgNPs contra o vírus da dengue (DEN-2), com redução de maneira dose – resposta da carga viral de células Vero infectadas. Galdiero et al. (2011) relata ensaios baseados na detecção de luciferase, onde foi identificado que AgNPs atuam como um agente antiviral contra partículas virais fora do ambiente intracelular, para cepas de cultivo exclusivo de laboratório, isolados de amostras biológicas, cepas trópicas e resistentes, além de atuar sobre vírus presente no ambiente.

Galdeiro et al. (2011) afirmam que AgNPs apresentam atividade de inibição dos estágios iniciais do processo de infecção por HIV-1, por bloquear o processo de adsorção e a infectividade em ensaios *in vitro*, assim como a ação inibitória das nanopartículas contra interação gp120-CD4 também avaliada pelo método de ELISA competitivo por captura de gp120. Esses dois ensaios juntos mostraram que as AgNPs inibem a infecção por HIV-1 bloqueando a entrada do vírus, no que tange a interação gp120-CD4. Os mesmos autores descrevem que as AgNPs apresentam capacidade de inibir os estágios após a entrada do ciclo de vida de HIV-1, ação mantida quando AgNPs são adicionadas ao meio até 12h após a infecção celular pelo vírus.

Essa atividade antiviral descrita anteriormente pode ser explicado, de forma inicial, devido aos íons de prata formarem complexos que apresentam grupamentos com características doadoras de elétrons, em especial elétrons contendo enxofre, oxigênio ou nitrogênio, componentes que estão de forma corriqueira em grupos tióis e/ou fosfatos de aminoácidos ou do próprio material genético, o que leva a inibir processos de atuação do vírus pós infecção, com bloqueio de atividade proteicas ou até mesmo impedindo a atividade da transcriptase reversa, sendo levantada a hipótese que de as AgNPs apresentam um forte potencial como agente antiviral de amplo espectro, que até o momento não apresenta ações de indução de resistência para a cepa viral HIV-1 (GALDEIRO et al., 2011; HU et al., 2014).

Em relação a atividade antiparasitária, as AgNPs apresentam efeito com *Leishmania tropica*, nas formas promastigota e amastigota do parasita (ALLAHVERDIYEV et al., 2011); contra formas promastigota e amastigota de *L. major* (JEBALI; KAZEMI, 2013); contra *L. infantum*, observaram a atividade de tais AgNPs contra a enzima tripanotiona redutase, de alta importância para o parasita (BAIOCCO et al., 2011).

## CONCLUSÃO

É notável as propriedades, aplicações intensas e diversas que a prata tem apresentado dentro do âmbito do tratamento de processos patológicos, especialmente aqueles cujo agente etiológico são microrganismos. Particularmente, a prata apresenta atividade promissora, especialmente contra bactérias, um alvo microbiológico inicial do metal, em especial aquelas que inclusive apresentam ações de resistência a antimicrobianos. Porém, com a expansão da utilização do metal dentro da medicina, cada vez mais substâncias com potencial antifúngico, antiparasitário e antiviral a base de prata tem ganhado notoriedade e análises, o que está rumando a um novo arsenal de medicamentos para tratar doenças microbiológicas.

## REFERÊNCIAS

1. ANDRADE DA SILVA, G.; OTTA, E. Revisão sistemática e meta análise de estudos observacionais em Psicologia. *Revista Costarricense de Psicología*, San Jose, v.33, n.2, p.137-153, 2014.
2. ALLAHVERDIYEV, A. M. *et al.* Antileishmanial effect of silver nanoparticles and their enhanced antiparasitic activity under ultraviolet light. *Int J Nanomedicine*. v.6, p. 2705-14. doi: 10.2147/IJN.S23883. Epub 2011.
3. ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente. 3. ed. São Paulo: Bookman, 2005.
4. BAIOTTO, P. *et al.* Inhibitory effect of silver nanoparticles on trypanothione reductase activity and *Leishmania infantum* proliferation. *Medicinal Chemistry Letters*, v. 2, p. 230 – 233, 2011.
5. BROWNING, E. Toxicity of Industrial Metals; Butterworth & Co.:London, 1961.
6. CABRAL-JUNIOR, B. P. Bioensaios aplicados a estudos de atividade bactericida em complex metálico contendo AG (I) e seu ligante natural. ENCONTRO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 9ª edição. Universidade Federal da Grande Dourados.
7. CHEN, D. *et al.* C. V.; FREZZA, M.;DUO, Q. P. *Curr. Pharm. Dees*. v. 15, p.777. 2009.
8. EBRAHIMINEZHAD, A. *et al.* Ancient and novel forms of silver in medicine and biomedicine. *J. Adv. Med. Sci. Appl. Technol.*, v. 2, p. 122– 128. 2016.
9. ESPURI, P. F. *et al.* Synthesis and evaluation of the antileishmanial activity of silver compounds containing imidazolidine-2-thione. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v.24, p. 419–432. 2019.
10. FURCHNER, J. E. *et al.* Comparative metabolism of radionuclides in mammals-IV. Retention of silver-110m in the mouse, rat, monkey, and dog. *Health Phys*, v.15, p. 505-514. 1968
11. GALDIERO, S. *et al.* Nanopartículas de prata como agentes antivirais potenciais. *Molecules*, v. 16, p. 8894-918. 2011.
12. HADRUP, N.; LAM, H. R. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – a review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 68, p. 1-7. 2014.
13. HU, R. L. *et al.* Inhibition effect of silver nanoparticles on herpes simplex virus 2, *Genetics and Molecular Research*, vol. 13, ed. 3, p. 7022–7028. 2014.
14. JEBALI, A.; KAZEMI, B. Nano-based antileishmanial agents: a toxicological study on nanoparticles for future treatment of cutaneous leishmaniasis. *Tpxicl. In vitro*. v. 27 (6), p. 1896-904. Set. 2013.
15. LAULICHT, F. *et al.* Tungsten-induced carcinogenesis in human bronchial epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* v. 288, p. 33-39. 2015.
16. LIU, Y. *et al.* The antimicrobial and osteoinductive properties of silver nanoparticle / poly (dl-lactic-co-glycolic acid) -coated steel. *Biomaterials*. vol. 33, ed. 34, p. 8745–8756. 2012.
17. MANJUMEENA, R. *et al.* Biogenic nanosilver incorporado membrana de osmose reversa para atividades antibacterianas e antifúngicas contra cepas patogênicas selecionadas: uma abordagem de desinfecção de água ecológica

- aprimorada. *Journal of Environmental Science and Health— Parte A Substâncias Tóxicas / Perigosas e Engenharia Ambiental*. vol. 49, no. 10, p. 1125–1133. 2014.
18. MATSUBARA, V. H. *et al.* Use of silver nanoparticles reduces internal contamination of external hexagon implants by candida albicans. *Braz Dent J*. 26(5):458-62. Oct. 2015. doi: 10.1590/0103- 644020130087. PubMed PMID: 26647928.
  19. MÉDICE, S. *et al.* Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*. v.15, p. 349-359. 2016.
  20. MÉDICE, S. *et al.* Medical uses of Silver: History, Myths, and Scientific Evidence. *Journal of Medicinal Chemistry*. v.62, p. 5923-5943. 2019.
  21. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto enferm*. v. 17(4), p. 758-764. 2008.
  22. MIDHA, K. *et al.* Potential application of silver nanoparticles in medicine. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*. v. 6, n.º 2, p. 82-91(10). 2016.
  23. MITTAL, A. K.; CHRISTI, Y.; BANERJEE, U. C. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts, Disponível em: Acesso em: 19 ago. 2017.
  24. MOSCONI, N. *et al.* *ChemMedChem*. v.9, p. 1211-1220. 2014.
  25. MOYER, C. A. *et al.* *Arch. Surg*. 90, 812. 1965.
  26. MURPHY, M.; TING, K.; ZHANG, X. Current development of silver nanoparticles preparation, investigation and application in the field of medicine. *Journal of Nanomaterials*, v. 2015. A ID 696918, p. 12. 2015.
  27. PANÁCEK A. *et al.* Silver Colloid Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Their Antibacterial Activity. *J. Phys. Chem. B*, v.110, p.16248-16253. 2006.
  28. PELGRIFT, R. Y.; FRIEDMAN, A. J. Nanotechnology as a therapeutical toll to combat microbial resistance. *Adv. Drug Deliv. Rev*, 65, p. 1803 – 1815. 2013.
  29. PULIT, J. *et al.* Nanosilver against fungi. Nanopartículas de prata como um fator biocida eficaz. *Acta Biochimica Polonica*, v. 60, não. 4, p. 795-798, 2013.
  30. SÁNCHEZ, O. *et al.* Remarkable *in vitro* anti-HIV activity of new silver (I)-and gold (I)-N-heterocyclic carbene complexes. Synthesis, DNA binding and biological evaluation. *Polyhedron*. v.110, p. 14-23. 2016.
  31. SANTINI, C. *et al.* In vitro antitumor activity of water soluble Cu(I), Ag(I) and Au(I) complexes supported by hydrophilic alkyl phosphine ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v.105, fevereiro de 2011, p. 232-240. 2011.
  32. SATURNINO, C. *et al.* N heterocyclic carbene complexes of silver and gold as novel tools against 2213- breast cancer progression. *Future Med. Chem*. 8, 2229. 2016.
  33. SEGURA, D. F. *et al.* Synthesis and biological evaluation of ternary silver compounds bearing N,N-chelating ligands and thiourea: X-ray structure of [Ag(bpy)(μ-tu)]<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (bpy = 2,2'- bipyridine; tu = thiourea). *Polyhedron*. v.79, n. 5, p. 197-206, 2014.
  34. SEGURA, D. F. Síntese, caracterização e estudo de atividade biológica de complexos de prata(I) contendo ligantes baseados na 1,10-fenantrolina e tiouréia. 2014. Tese de doutorado – Universidade Estadual Paulista. Instituto de Química. 137 p.

35. SHENAVA, A. *et al.* Silver nanoparticles: aboom in clinical medicine. *Journal of oral research and review.* v.7, p. 35-38. 2015.
36. SMEKALOVA M. *et al.* Enhanced antibacterial effect of antibiotics in combination with silver nanoparticles against animal pathogens. *The Veterinary Journal*, v.209, p.174–179. 2016.
37. SUJITHA V. *et al.* Green-synthesized silver nanoparticles as a novel control tool against dengue virus (DEN-2) and its primary vector *Aedes aegypti*. *Parasitol Res*, v.114, p.3315–3325. 2015.
38. WAKSHLAK, R. B.; PEDAHZUR, R. AVNIR, D. *Sci Rep.* v. 5, p. 9555, 2015