



POTENCIAIS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS NANOPARTÍCULAS DE CARBONETO DE NÍÓBIO NA PATOGÊNESE BACTERIANA E REGENERAÇÃO TECIDUAL

Potential therapeutic implications of niobium carbide nanoparticles in bacterial pathogenesis and tissue regeneration

RESUMO

Dentro da esfera da saúde humana, fenômenos como infecções bacterianas tenazes, persistência de biofilmes microbianos e a ascendente resistência antibiótica irreparável representam dilemas cruciais. Em um cenário onde o repertório estratégico para abordagens antimicrobianas e anti-biofilmes é incontestavelmente restrito, soluções nutridas por avanços interdisciplinares, especialmente nas áreas da bioengenharia e nanomedicina, têm emergido como estado da arte em pesquisas na formulação de intervenções antibacterianas pioneiras. Este manuscrito é pautado na análise dos mecanismos de interação das nanopartículas de Carbeto de Níóbio (NbC), realçando sua atuação como um potencial vetor tanto em esferas antimicrobianas quanto na recuperação tecidual. Estes paradigmas recém-revelados elucidam um potencial promissor na desestabilização de biofilmes, conduzindo à neutralização bacteriana por meio da regulação negativa das rotas metabólicas bacterianas, obstrução da inauguração de biofilme e intensificação do descolamento de biofilmes preexistentes, uma dinâmica intermediada por um sofisticado regulador genético adjunto. Uma faceta distintiva da proposta terapêutica reside na habilidade de primar bactérias por intermédio de transdução fototérmica, decrementando o patamar térmico essencial para a supressão bacteriana e atenuando consequentes insalubridades em tecidos íntegros circunjacentes. Em uma vertente complementar, a interação proposta evoca capacidade em orquestrar respostas pró-inflamatórias, sequestrando espécies reativas de oxigênio em excedência presentes em nichos infecciosos, impulsionando a angiogênese e a reconstrução tecidual otimizada.

Palavras-chave: Nanopartículas; Barboneto de níóbio; Biofilme; Agente antimicrobiano; Reparo tecidual.

ABSTRACT

Within the realm of human health, phenomena such as tenacious bacterial infections, the enduring presence of microbial biofilms, and the escalating irreparable antibiotic resistance stand as paramount challenges. In an environment where the strategic repertoire for antimicrobial and anti-biofilm interventions is undeniably limited, solutions nourished by interdisciplinary advancements, particularly from the spheres of bioengineering and nanomedicine, have risen as the epitome of state-of-the-art research in devising pioneering antibacterial strategies. This manuscript delineates the intricate mechanisms underpinning the interaction of Niobium Carbide (NbC) nanoparticles, underscoring their potential as key mediators in both antimicrobial arenas and tissue rehabilitation. Such newly unveiled paradigms spotlight a promising potential in destabilizing biofilms, steering towards bacterial neutralization through the downregulation of bacterial metabolic pathways, thwarting the initiation of biofilm formation, and amplifying the detachment of established biofilms - dynamics mediated by a sophisticated adjunct genetic regulator. A salient facet of the therapeutic proposition hinges on the ability to prime bacteria through photothermal transduction, thereby diminishing the essential thermal threshold for bacterial eradication and mitigating prospective detriments to surrounding intact tissues. In a complementary perspective, the proposed interaction manifests proficiency in orchestrating pro-inflammatory responses by sequestering excessive reactive oxygen species present in infectious microenvironments, thereby propelling angiogenesis and optimized tissue reconstruction.

Keywords: Nanoparticles; Niobium carbide; Biofilm; Antimicrobial agents; Tissue repair.

A.M.H. da Silva*

ORCID Id: 0000-0001-7320-4790

Instituto Científico e Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

W. Melo

ORCID Id: 0000-0002-5355-6155

State Research Institute Center for Physical Sciences and Technology, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

A. C. C. Ribeiro

ORCID Id: 0009-0000-7596-1533

Curso de Graduação em Odontologia, Universidade Brasil, Fernandópolis, São Paulo, Brasil

L. E. Simonato

ORCID Id: 0000-0002-6413-5479

Cursos de Graduação em Odontologia e Medicina, Universidade Brasil, Fernandópolis, São Paulo, Brasil

G.H.G. Sanchez

ORCID Id: 0000-0001-7135-3813

Harena Inovação, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil

P.H.D. Ferreira

ORCID Id: 0000-0003-1694-2126

Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil

*Autor correspondente

alessandro.silva@ub.edu.br

1 INTRODUÇÃO

As nanopartículas, partículas com dimensões entre 1 e 100 nm em pelo menos uma de suas dimensões, têm emergido como ferramentas inovadoras, alterando paradigmas na biologia, medicina, farmácia e áreas afins. Historicamente, a capacidade de manipular materiais em escala nanométrica trouxe a premissa de destacar e compreender os mecanismos de propriedades químicas e físicas distintas, resultantes das altas razões superfície-volume. Na biologia, tais características tornam as nanopartículas ideais para a interação com biomoléculas, células e tecidos. Seu tamanho, comparável ao de muitos componentes biológicos, como proteínas e ácidos nucleicos, proporciona uma interface única para estudos de biodiagnóstico e intervenções terapêuticas. Na área médica, as nanopartículas têm sido amplamente exploradas como carreadores de medicamentos. Devido à sua superfície modificável, é possível atrelar moléculas terapêuticas, direcionando-as especificamente a células-alvo, minimizando efeitos colaterais e maximizando a eficácia terapêutica.^{1,2}

No campo da biologia, a aplicação de nanopartículas tem permitido o rastreamento e a manipulação de biomoléculas *in situ*. As nanopartículas fluorescentes, por exemplo, possibilitam o monitoramento de processos celulares em tempo real, enquanto nanopartículas magnéticas têm sido empregadas para separação e purificação de biomoléculas de interesse. A integração de nanopartículas com sistemas biológicos, no entanto, não está isenta de desafios. A biocompatibilidade, biodistribuição, metabolização e eliminação destas partículas são questões centrais que devem ser abordadas para garantir sua aplicação segura. A toxicidade potencial, interações indesejadas e a resposta imunológica são também preocupações pertinentes.³

Estudos recentes sobre a síntese facilitada de nanopartículas de carbeto de nióbio (NbC) com diâmetros aproximados de 30-50 nm via uma técnica inovadora concebida de sal fundido alcalino, utilizando óxido de nióbio (Nb₂O₅), carbonato de potássio (K₂CO₃) e carbono mesoporoso (MPC) tem contribuído para a formação das nanopartículas de Nióbio estabilizadas, e conseqüentemente, os estudos com NbC em aplicações terapêuticas e regeneração tecidual.⁴ A formação das nanopartículas de Nióbio é atribuída à dinâmica de repulsão inerente entre a natureza iônica do Niobato de Potássio (KNbO₃) e as características hidrofóbicas do MPC, levando à estabilização de NbC de tamanho homogêneo com um índice de dispersividade estreito.⁵

Lesões cutâneas infectadas por agentes bacterianos comprometem significativamente o processo cicatricial, correndo o risco de evolução para quadros sistêmicos adversos. Embora os antibióticos sejam tradicionalmente empregados como intervenção primária para tais infecções, a crescente resistência bacteriana devido ao seu uso indiscriminado suscita a demanda por abordagens



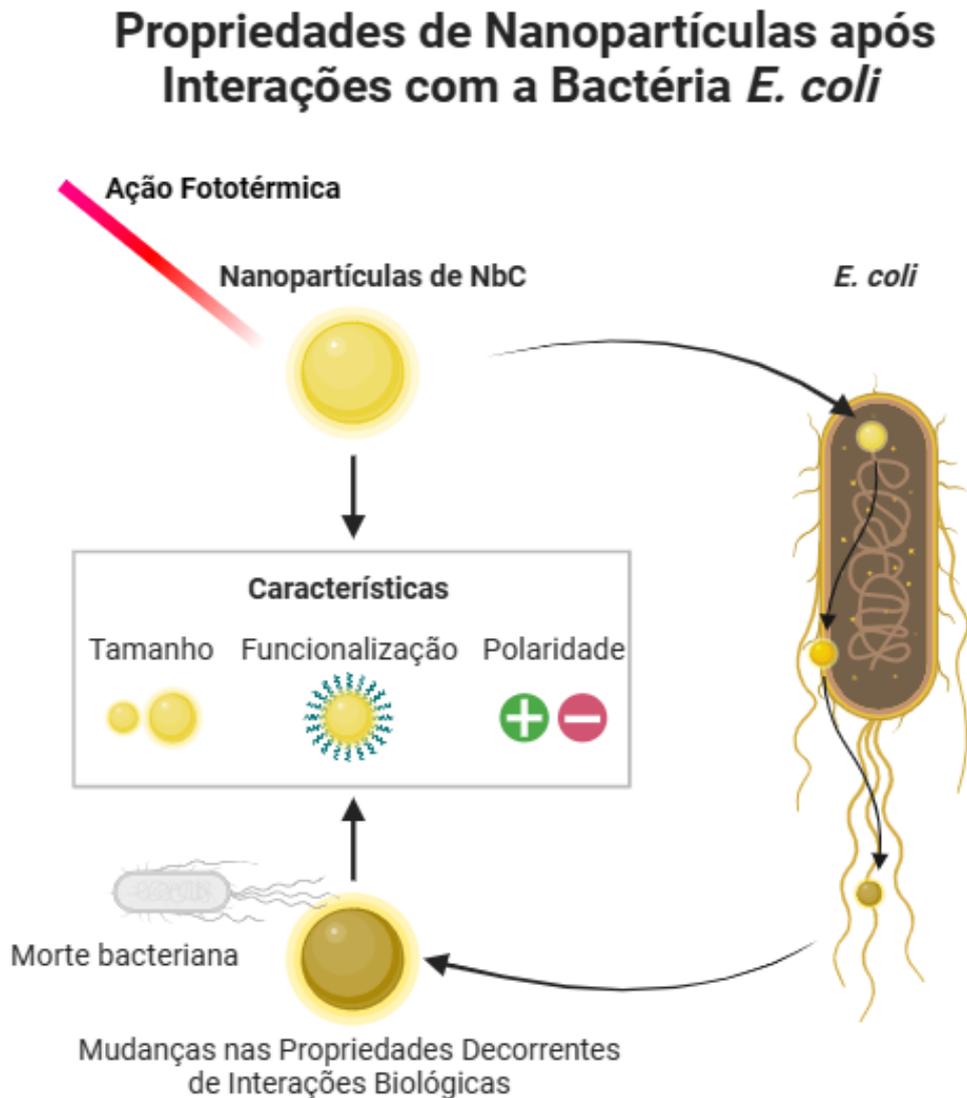
terapêuticas inovadoras. Neste contexto, a terapia fototérmica emerge como uma modalidade promissora, sendo capaz de induzir danos celulares irreparáveis, culminando na erradicação bacteriana e favorecendo a cicatrização de feridas. Ren et al.,¹ têm explorado a potencialidade das nanopartículas de NbC como agentes fototérmicos, destacando-se pela sua capacidade singular de absorção no espectro do infravermelho próximo. Estas nanopartículas, ao serem expostas à irradiação laser IR, geram calor local, potencializando o tratamento fototérmico. Avaliações antimicrobianas *in vitro* corroboram a eficácia das nanopartículas de NbC contra patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Adicionalmente, demonstrou-se que estas nanopartículas favorecem a recuperação de feridas colonizadas por *Escherichia coli*, atenuam respostas inflamatórias e possuem um perfil de biossegurança satisfatório *in vivo*. Em suma, as nanopartículas de NbC se estabelecem como um potente agente fototérmico, apresentando baixa toxicidade e elevada eficácia antimicrobiana *in vivo*.

Assim, enquanto a bioengenharia e a nanotecnologia continuam a redefinir os limites da ciência, sua integração nas ciências da vida oferece oportunidades sem precedentes para avanços em diagnóstico, terapia e compreensão dos mecanismos de interação das nanopartículas com os sistemas biológicos.⁶ A pesquisa contínua e a colaboração interdisciplinar são essenciais para alavancar todo o potencial das produções de nanopartículas e novos biomateriais⁷⁻¹⁰ nesta jornada desafiadora e transformadora.

2 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS E A AÇÃO ANTIMICROBIANA

As infecções bacterianas que manifestam resistência aos agentes antimicrobianos (AMR) constituem um desafio proeminente à saúde coletiva. Esta adversidade é intensificada pelo surgimento veloz de mecanismos de resistência bacteriana frente aos compostos antimicrobianos correntemente empregados. A utilização de nanopartículas metálicas desponta como uma inovadora alternativa terapêutica frente à resistência antimicrobiana, dada a sua capacidade distintiva de alterar o potencial e a coesão da membrana bacteriana, contrariar a formação de biofilmes, gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), potencializar a resposta imunitária do organismo hospedeiro e suprimir a elaboração de RNA e proteínas mediante a ativação de sequências intracelulares.¹¹ A eficácia destas nanopartículas metálicas é influenciada por características intrínsecas, como sua morfologia, dimensionalidade, características de superfície, polarização e a aptidão para transportar agentes farmacológicos (Figura 1). Recentemente, tem-se dedicado especial atenção ao estudo de nanopartículas derivadas de elementos como prata, ouro, cobre, óxido de zinco, e mais recentemente o NbC, no combate a doenças bacterianas de espectro multirresistente.¹²⁻¹⁵

Figura 1. Ilustração esquemática da ação das nanopartículas indicando as ações antibacterianas como potencial eficaz no combate à resistência antimicrobiana em microrganismos.



Fonte: Autor

2.1 Nanopartículas de Prata

Nanopartículas à base de prata (NPs Ag) com dimensionalidade sub-100 nm têm sido utilizadas há um tempo em domínios biomédicos devido ao seu notável potencial antibacteriano. Estas NPs Ag podem ser originadas através de procedimentos tanto biológicos quanto químicos. A capacidade



bactericida intrínseca destas nanopartículas é modulada por propriedades físico-químicas distintivas, como morfologia, dimensionalidade, estratégias de funcionalização superficial e proficiência de penetração em biofilmes bacterianos. A baixa citotoxicidade aliada à robusta eficiência contra cepas bacterianas com resistência a múltiplos fármacos coloca as NPs Ag em destaque para terapias antibacterianas.¹⁶

Num estudo conduzido por Neiyaha e Zaman, foram investigadas as características antibiofilme de NPs Ag geradas biossinteticamente. As referidas nanopartículas, oriundas de culturas de *Escherichia coli*, manifestaram uma conformação esférica e um diâmetro médio de aproximadamente 33,6 nm. Em ensaios com placa de microtitulação, utilizando uma concentração de 10 mM de NPs Ag, foram observadas propriedades inibitórias contra biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, resultando em taxas de inibição de 94,7%, 36,2%, 30,4% e 22,2%, respectivamente. Nota-se que NPs Ag de escala reduzida (33,6 nm) exibem competência para adentrar a estrutura de biofilmes, desempenhando um papel crucial na inibição de células bacterianas propensas à resistência antimicrobiana.¹⁷ Em contraponto, em um trabalho de Palanisami e sua equipe, destacou-se a eficácia antibiofilme de NPs Ag de síntese química face a linhagens resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Uma concentração bacteriana ideal de 105 UFC/mL resultou na inibição de 56% do biofilme da linhagem resistente.¹⁸

Adicionalmente, um parâmetro crucial no desempenho das NPs Ag é a sua funcionalização superficial, que é preponderante para amplificar sua eficácia antibacteriana contra linhagens bacterianas com resistência polifarmacica. Slavin e colaboradores delinearam uma investigação centrada em NPs Ag estabilizadas por lignina. Tais nanopartículas, com diâmetro em torno de 20 nm, demonstraram ser potentes contra linhagens bacterianas multirresistentes como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Provas experimentais sugerem que NPs Ag associadas à lignina possuem uma atividade superficial elevada, creditada à sua superior capacidade de interação com a membrana de bactérias resilientes.¹⁹

2.2 Nanopartículas de Ouro

As nanopartículas à base de ouro (NPs Au) têm emergido como ferramentas promissoras na luta contra infecções bacterianas multirresistentes, atribuindo-se tal eficácia a atributos intrínsecos como sua escala dimensional, configuração morfológica, modificações superficiais, biocompatibilidade e propriedades ópticas. Estas partículas, cuja distribuição dimensional pode variar



entre 1 a 100 nm, exibem capacidades antimicrobianas notáveis, atuando de maneira efetiva contra espécies bacterianas de classificações gram-positivas e gram-negativas. As características elétricas e ópticas das NPs Au evidenciam-se particularmente potentes no combate a cepas bacterianas resistentes que formam biofilmes. Adicionalmente, seu perfil inerte e sua citotoxicidade comparativamente reduzida, quando postas em paralelo com outras nanopartículas metálicas, consolidam sua preeminência no tratamento de bactérias resistentes.²⁰

Um estudo recente conduzido por Žalnėravičius e colaboradores apontou que nanopartículas de ouro de dimensões reduzidas, estabilizadas via metionina, demonstraram notável atividade antibiótica contra bactérias resistentes, abrangendo categorias gram-positivas e gram-negativas. Dados experimentais sugeriram que estas nanopartículas, com dimensões aproximadas de ($\text{Ø} \sim 1,8 \text{ nm}$), são estabilizadas por meio de isômeros D e L da metionina. Observou-se que em concentrações de 70 mgL^{-1} , estas NPs Au estabilizadas exibem propriedades bactericidas contra cepas como *Acinetobacter baumannii* e *Salmonella enterica*, bem como contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e *Micrococcus luteus*, alcançando taxas de inibição notoriamente elevadas. O mecanismo subjacente desta atividade bactericida expressiva parece estar ligado à presença de ouro monovalente na superfície das partículas.²¹ Paralelamente, uma investigação conduzida por Chmielewska e equipe revelou que NPs Au, quando funcionalizadas com Ceragenin CSA-131 e apresentando morfologias distintas, exibem propriedades antibacterianas amplificadas. Este revestimento específico com Ceragenin CSA-131 incrementa a eficácia bactericida, um fenômeno atribuído à interação covalente entre grupos moleculares específicos.²² Em um contexto relacionado, Piktel e coautores examinaram a capacidade antibiótica de NPs Au de várias formas morfológicas, verificando sua eficácia contra uma gama de patógenos.²³ Em síntese, a escala e a morfologia das NPs Au assumem um papel fundamental na vanguarda contra infecções bacterianas multirresistentes.

2.3 Nanopartículas de Cobre

Historicamente, compostos de cobre, especificamente sulfato de cobre (CuSO_4) e hidróxido de cobre ($\text{Cu}(\text{OH})_2$), têm sido valorizados por suas propriedades antimicrobianas. Nanopartículas de cobre (NPs Cu) são caracterizadas por uma habilidade distinta: a eliminação de micro-organismos via interação direta. Esta propriedade única conferiu-lhes a designação de nanopartículas metálicas com capacidade autossanitizante. Além disso, quando contrastadas com outras nanopartículas metálicas, como as de ouro e prata, as NPs Cu oferecem uma alternativa economicamente mais viável, destacando-se como promissores agentes antibacterianos contra linhagens bacterianas resistentes.^{24,25}



Estudos realizados por Ubaid e colaboradores elucidaram a eficácia das NPs Cu contra linhagens clinicamente resistentes, incluindo *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. Os resultados experimentais indicam concentrações inibitórias mínimas para estas bactérias de 1,25 mg/mL, 1,25 mg/mL e 0,625 mg/mL, respectivamente. Adicionalmente, estabeleceu-se que as concentrações bactericidas mínimas eram de 2,5 mg/mL, 2,5 mg/mL e 5 mg/mL para cada respectiva linhagem. A dimensão nanométrica das NPs Cu permite a permeação através das densas paredes celulares de bactérias gram-positivas, provocando a morte celular.²⁶ Em um estudo correlato, Baig e sua equipe observaram que nanocompósitos à base de óxido de cobre e dióxido de titânio (CuO@TiO₂), produzidos pela técnica de ablação a laser pulsado em líquido (PLAL), demonstraram significativa atividade bactericida e anti-biofilme contra linhagens resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Os dados sugerem que a presença de CuO potencializou a inibição de biofilmes em até 20% nas mencionadas cepas resistentes, com a morte bacteriana sendo potencializada pela geração de ROS.²⁷ Adicionalmente, uma investigação dirigida por Harikumar focou na utilização de NPs Cu revestidas com alginato e poliuretano na fabricação de dispositivos de filtração aquática. O objetivo central era mitigar infecções associadas a *Escherichia coli*. Os dados sugerem uma atividade bactericida de 100% das NPs Cu após um período de exposição de 6 (seis) horas com as referidas cepas bacterianas, com a subsequente geração de ROS culminando na morte celular.²⁸

2.4 Nanopartículas de Óxido de zinco

Nanopartículas de óxido de zinco (ZnO NPs) manifestam características intrínsecas, incluindo capacidades de fotocatalise e foto-oxidação, que são instrumentalmente cruciais no combate a infecções bacterianas com resistência a múltiplos agentes farmacológicos. A otimização de suas dimensões e sua adequada funcionalização superficial potencializam a atividade antimicrobiana de ZnO NPs frente a patógenos Gram-negativos e Gram-positivos. Adicionalmente, a volumetria destas nanopartículas apresenta capacidade para mitigar os mecanismos intrínsecos às infecções bacterianas de resistência amplificada.²⁹

Em um estudo de vanguarda realizado por Nejabatdoust e sua equipe, foi observado que as ZnO NPs, quando associadas a estruturas de tiossemicarbazida e submetidas à uma intervenção funcional através do ácido glutâmico (denominadas ZnO@Glu-TSC), emergem como potenciais moduladores das bombas de efluxo contra o patógeno resistente *Staphylococcus aureus*. Análises experimentais sublinharam que, ao serem confrontados com genes associados a bombas de efluxo (EPGs) na



presença combinada de ZnO@Glu-TSC e ciprofloxacina (CIP), há um incremento significativo na eficácia bactericida em determinadas concentrações de ZnO@Glu-TSC, comparativamente à ciprofloxacina em sua atuação isolada. Em configurações específicas de conjugação com CIP, a ZnO@Glu-TSC exibiu uma modulação expressiva na transcrição de certos EPGs. Estudos corroboram que as ZnO NPs podem modular a transcrição genética bacteriana, possivelmente através da geração de ROS ou pela intervenção direta em fatores transcricionais associados.³⁰

Em uma investigação concomitante, Ghasemi e Jalal exploraram a potencialização sinérgica entre NPs ZnO e os agentes antimicrobianos ciprofloxacina e ceftazidima no combate à *Acinetobacter baumannii* resistente. Evidências sugerem que, sob determinadas concentrações de ZnO NPs, há uma potencialização da atividade antibacteriana de ambos os agentes, possivelmente atribuída a modificações na permeabilidade da membrana bacteriana e subsequente concentração intracelular de antimicrobianos.³¹

Sob um prisma fotocatalítico, ZnO NPs, quando sujeitas à radiação ultravioleta, estabelecem interações com células bacterianas, resultando na geração de pares elétron-buraco. Essa dinâmica catalisa a produção de ROS, que, por sua vez, compromete funções celulares vitais, levando à eliminação de células bacterianas com resistência farmacológica.³²

3 NANOPARTÍCULAS E O REPARO TECIDUAL

A aplicação de partículas nanométricas (NPs) nas áreas de engenharia tecidual (ET) e medicina regenerativa tem gerado crescentes implicações terapêuticas nas pesquisas científicas. No domínio da medicina regenerativa, uma série concatenada de eventos, englobando os componentes celulares do biomaterial implantado, interações circulatórias e respostas do sistema imune do hospedeiro, governa a maturação *in vivo* de tecidos projetados. Intrinsecamente, estratégias fundamentadas em nanobiomimética apresentam um caminho vantajado para a otimização das características físico-químicas dos materiais utilizados em ET.³³ As prerrogativas tradicionais das NPs, abrangendo procedimentos como transdução viral, veiculação genética, transfecção de DNA, bio-sensoriamento e reconhecimento molecular, foram repensadas e orientadas para objetivos intrínsecos à ET. Paralelamente, novas prerrogativas foram engendradas com finalidades estritamente associadas a este campo. As inovações atribuídas às NPs têm como meta aprimorar o processo de elaboração, juntamente com os desempenhos biológico, eletromecânico e estrutural dos biomateriais, além de modular de forma eficiente as respostas celulares do hospedeiro no processo regenerativo.³⁴ Na busca



por uma regulação meticulosa da maturação tecidual, que tem implicações diretas na integração e durabilidade dos materiais implantados, estruturas nanométricas estão sendo investigadas para conferir propriedades antimicrobianas, incremento na atividade biológica, ajustes estruturais, rastreabilidade temporal, liberação controlada de bioagentes, indução a respostas teciduais adjacentes, e refinamento nas técnicas de bioimpressão. Em destaque, NPs de origem cerâmica, metálica, polimérica e magnética/paramagnética se consolidam como pilares na ET, delineando o caminho para a engenharia de órgãos sintéticos e organoides. Estas partículas demonstram potencial tanto em modulações diretas no comportamento celular³⁵⁻³⁸, quanto nas características estruturais e funcionais dos biomateriais.^{39,40} Distintamente, considerando a afinidade estrutural com tecidos endógenos, hidrogéis poliméricos estão sendo meticulosamente adaptados para ET, integrando partículas de metais preciosos, sobretudo Au, Ag e NPs à base de Fe.⁴¹ Estas combinações têm aplicações tanto em tecidos de matriz mole quanto em estruturas densas, como o tecido osteal, com métodos que englobam: (i) reticulação hidrogelar em uma solução NP/poliéster, (ii) síntese in situ de NPs no seio matriz do hidrogel, (iii) síntese concomitante de NPs e formação de hidrogel, e (iv) reticulação hidrogelar mediada por NPs. Analogamente, NPs carbonáceas e polímeros condutivos estão sendo amalgamados a hidrogéis, originando estruturas híbridas com potencial aplicação em ET cardíaca, neural e osteal.⁴² É imperativo reconhecer que cada tipo tecidual apresenta singularidades e desafios, tornando imprescindível a concepção de estratégias terapêuticas nanotecnológicas customizadas, afinadas às demandas biológicas de cada órgão em questão.

4 PERSPECTIVAS DO CARBONETO DE NIÓBIO NA AÇÃO ANTIMICROBIANA E REGENERAÇÃO TECIDUAL

No contexto atual, em que a resistência antimicrobiana (AMR) é uma preocupação global, a exploração de nanopartículas de NbC como agentes antimicrobianos potenciais abre novos caminhos para o desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias de tratamento inovadoras. O potencial de reparo tecidual das dos scaffolds contendo as nanopartículas NbC pode ser um avanço significativo na medicina regenerativa. O Brasil atualmente tem a maior reserva, e é o maior produtor de Nióbio (Nb) do mundo, cerca de 90% da reserva do Nb está no país. Isso pode ter impactos diretos, na exploração de novas tecnologias a base de Nióbio, bem como na investigação destas novas tecnologias para recuperação de pacientes com feridas complexas, queimaduras, lesões traumáticas ou doenças que afetam a integridade do tecido ósseo, incluindo certas condições degenerativas como osteoporose.



Infecções bacterianas incuráveis, biofilmes microbianos impenetráveis e resistência aos antibióticos irreversível estão entre as ameaças mais perigosas para os seres humanos no quadro pós-pandemia. Com poucas estratégias eficazes disponíveis no desenvolvimento antimicrobiano, metodologias inovadoras inspiradas nos avanços de outros campos, como a nano-medicina e nanobiotecnologia, estão se tornando cada vez mais atraentes para a realização de agentes antibacterianos inovadores.⁶

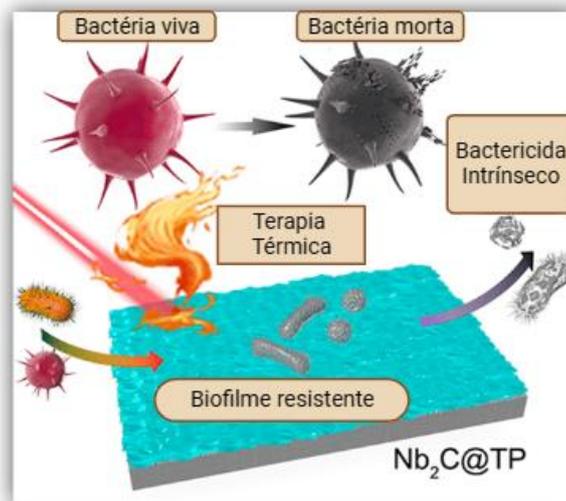
A AMR, principalmente causadas por 6 (seis) patógenos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, é uma grande ameaça à saúde global, tendo causado cerca de 4,95 milhões de mortes em 2019.⁴³ Para combater essa disseminação, é necessário melhorar a inteligência preditiva e aprimorar tecnologias no enfrentamento à AMR.⁴⁴ Infelizmente, novas tecnologias e mecanismos de combate à AMR estão sendo pouco investigados em âmbito nacional. Enquanto isso, modelos preditivos de incidência para doenças virais, como influenza, dengue e COVID-19 foram testados e validados na realidade, mas ainda não para a disseminação de organismos resistentes a antimicrobianos (AMROs).

A compreensão do mecanismo de ação antimicrobiana e reparo tecidual pelas NPs de NbC, bem como desenvolvimento de um biomaterial como um scaffold multifuncional contendo nanopartículas através do NbC e validação da sua AMR em diferentes cepas bacterianas e potencial atividade de reparo tecidual ósseo torna um desafio importante em pesquisas no Brasil, onde os recursos do Nióbio são vastos. O NbC é biocompatível e biodegradável, e possui alta capacidade de transdução fototérmica, apresentando biodegradabilidade responsiva ao estresse oxidativo e é gradualmente degradado no ambiente microbiano infeccioso rico em H₂O₂ após matar as bactérias. Além disso, o NbC apresenta capacidade de eliminação de radicais livres, o que pode promover a recuperação hematopoiética após tratamento combinado com radiação ionizante.⁶

O NbC revestido com vidro bioativo foi investigado no tratamento de câncer ósseo, e na regeneração tecidual de defeitos ósseos.⁴ No entanto, o uso de Nps de NbC como agente de interferência em biofilmes tem sido pouco relatado, e o mecanismo antibacteriano das nanopartículas de nióbio ainda não está devidamente fundamentado na literatura. O que se sabe atualmente é que compósitos de NbC desempenham um papel vital na supressão de bactérias por meio de múltiplos mecanismos, em termos de eliminação de biofilme, quando as bactérias tentam invadir a superfície de um implante, o compósito de NbC ativa o regulador do gene acessório (Agr) que impede a aderência bacteriana e promove a separação do biofilme (Figura 2). Espera-se que o filme contendo as nanopartículas de NbC seja um candidato promissor e seguro para a modificação da superfície do biofilme bacteriano, capaz de inibir e eliminar bactérias resistentes, e assim, promover a cicatrização

simultaneamente nos estudos de regeneração tecidual.

Figura 2. Ilustração esquemática da estratégia de eliminação bacteriana trimodal (resistente a biofilmes, bactericida intrínseco e termoablação de bactérias) e das propriedades de regeneração de tecidos.



Fonte: modificado de Yang et al.,⁶.

Os scaffolds híbridos contendo as nanopartículas de NbC podem se tornar a base para o desenvolvimento de uma nova geração de biomateriais multifuncionais, ou sistemas de liberação de medicamentos e terapias. Isso pode incluir curativos antimicrobianos avançados, implantes com propriedades regenerativas melhoradas, entre outras aplicações.

Ao melhorar os métodos de tratamento e recuperação para uma variedade de condições, o projeto tem o potencial de contribuir significativamente para a saúde pública. Ele pode ajudar a reduzir as taxas de infecção bacteriana, acelerar a recuperação de lesões e, potencialmente, melhorar a qualidade de vida para pacientes com condições crônicas ou degenerativas de tecidos.

5 CONCLUSÃO

O advento da nanotecnologia e o refinamento da manipulação de nanopartículas têm traçado um caminho inovador nas ciências da vida, sobretudo nas áreas de biologia e medicina. As peculiaridades químicas e físicas proporcionadas pelas nanopartículas, especialmente devido às suas altas razões superfície-volume, têm possibilitado avanços promissores no biodiagnóstico e em intervenções terapêuticas. Nesse cenário, as nanopartículas de NbC têm se destacado por suas



propriedades singulares, tanto como agentes fototérmicos quanto potenciais agentes antimicrobianos.

A potente ação das nanopartículas de NbC contra patógenos bacterianos, em conjunto com seus benefícios na promoção da recuperação tecidual, ressalta a relevância deste composto no combate à resistência antimicrobiana, uma das maiores preocupações da saúde global atualmente. A natureza biocompatível e biodegradável do NbC, aliada à sua capacidade de interação efetiva com biofilmes bacterianos, sinaliza para uma geração emergente de biomateriais multifuncionais com aplicações terapêuticas abrangentes.

Tendo em vista que o Brasil é detentor da maior reserva de Nióbio, essa inovação não apenas alavanca o país como um protagonista na pesquisa de nanotecnologia e medicina regenerativa, mas também apresenta potenciais implicações econômicas e tecnológicas. Essas descobertas apontam para um futuro onde biomateriais baseados em NbC possam ser utilizados no tratamento de diversas condições médicas, incluindo lesões traumáticas, queimaduras e doenças degenerativas.

Contudo, é essencial enfatizar a importância de estudos adicionais e investigações aprofundadas sobre os mecanismos de ação e interações destas nanopartículas em diferentes contextos biológicos. Com os desafios impostos pela AMR e as ameaças emergentes no cenário pós-pandemia, a pesquisa e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes e inovadoras, como as baseadas em nanopartículas de NbC, tornam-se imperativos para um futuro mais seguro e saudável.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses para serem descritos.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Brasil, ao *State Research Institute Center for Physical Sciences and Technology, Vilnius University, Lithuania*, o Harena Inovação, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos e ao Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Física, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos pela colaboração no projeto de pesquisa e desenvolvimento do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ren J, Da J, Wu W, Zheng C, Hu N. Niobium carbide-mediated photothermal therapy for infected wound treatment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10.
2. Thang NH, Chien TB, Cuong DX. Polymer-Based Hydrogels Applied in Drug Delivery: An Overview. *Gels.* 2023;9(7):523.
3. Wolfram J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paolino D, et al. Safety of Nanoparticles in Medicine. *Curr Drug Targets.* 2015;16(14).
4. Yang Q, Yin H, Xu T, Zhu D, Yin J, Chen Y, et al. Engineering 2D Mesoporous Silica@MXene-Integrated 3D-Printing Scaffolds for Combinatory Osteosarcoma Therapy and NO-Augmented Bone Regeneration. *Small.* 2020;16(14):1–15.
5. Tashiro K, Kobayashi S, Inoue H, Yanagita A, Shimoda S, Satokawa S. Synthesis of niobium(iv) carbide nanoparticles via an alkali-molten-method at a spatially-limited surface of mesoporous carbon. *RSC Adv.* 2023;13(36).
6. Yang C, Luo Y, Lin H, Ge M, Shi J, Zhang X. Niobium Carbide MXene Augmented Medical Implant Elicits Bacterial Infection Elimination and Tissue Regeneration. *ACS Nano.* 2021;15(1):1086–99.
7. Bacakova L, Grausova L, Vacik J, Fraczek A, Blazewicz S, Kromka A, et al. Improved adhesion and growth of human osteoblast-like MG 63 cells on biomaterials modified with carbon nanoparticles. *Diam Relat Mater.* 2007 Dec;16(12):2133–40.
8. Ferrairo BM, Mosquim V, de Azevedo-Silva LJ, Pires LA, Souza Padovini DS, Magdalena AG, et al. Production of bovine hydroxyapatite nanoparticles as a promising biomaterial via mechanochemical and sonochemical methods. *Mater Chem Phys.* 2023;295(November).
9. Tomala AM, Słota D, Florkiewicz W, Piętak K, Dylag M, Sobczak-Kupiec A. Tribological Properties and Physicochemical Analysis of Polymer-Ceramic Composite Coatings for Bone Regeneration. *Lubricants.* 2022;10(4).
10. Xue X, Hu Y, Wang S, Chen X, Jiang Y, Su J. Fabrication of physical and chemical crosslinked hydrogels for bone tissue engineering. *Bioact Mater* [Internet]. 2022;12(September 2021):327–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.10.029>
11. Mishra A, Pradhan D, Halder J, Biswasroy P, Rai VK, Dubey D, et al. Metal nanoparticles against multi-drug-resistance bacteria. Vol. 237, *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2022.
12. Hasani A, Madhi M, Gholizadeh P, Shahbazi Mojarrad J, Ahangarzadeh Rezaee M, Zarrini G, et al. Metal nanoparticles and consequences on multi-drug resistant bacteria: reviving their



- role. Vol. 1, SN Applied Sciences. 2019.
13. Esmaeillou M, Zarrini G, Rezaee MA, Mojarrad JS, Bahadori A. Vancomycin capped with silver nanoparticles as an antibacterial agent against multi-drug resistance bacteria. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(3).
 14. Zhao X, Jia Y, Dong R, Deng J, Tang H, Hu F, et al. Bimetallic nanoparticles against multi-drug resistant bacteria. *Chem Commun.* 2020;56(74).
 15. Rabiee N, Ahmadi S, Akhavan O, Luque R. Silver and Gold Nanoparticles for Antimicrobial Purposes against Multi-Drug Resistance Bacteria. Vol. 15, *Materials.* 2022.
 16. M.K. R, S.D. D, A.P. I, A.K. G. Silver nanoparticles: The powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J Appl Microbiol.* 2012;112(5).
 17. Neihaya HZ, Zaman HH. Investigating the effect of biosynthesized silver nanoparticles as antibiofilm on bacterial clinical isolates. *Microb Pathog.* 2018;116.
 18. Palanisamy NK, Ferina N, Amirulhusni AN, Mohd-Zain Z, Hussaini J, Ping LJ, et al. Antibiofilm properties of chemically synthesized silver nanoparticles found against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Nanobiotechnology.* 2014;12(1).
 19. Slavin YN, Ivanova K, Hoyo J, Perelshtein I, Owen G, Haegert A, et al. Novel Lignin-Capped Silver Nanoparticles against Multidrug-Resistant Bacteria. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(19).
 20. Okkeh M, Bloise N, Restivo E, De Vita L, Pallavicini P, Visai L. Gold nanoparticles: Can they be the next magic bullet for multidrug-resistant bacteria? *Nanomaterials.* 2021;11(2).
 21. Žalneravičius R, Mikalauskaitė A, Niaura G, Paškevičius A, Jagminas A. Ultra-small methionine-capped Au⁰/Au⁺ nanoparticles as efficient drug against the antibiotic-resistant bacteria. *Mater Sci Eng C.* 2019;102.
 22. Chmielewska SJ, Skłodowski K, Depciuch J, Deptuła P, Piktel E, Fiedoruk K, et al. Bactericidal properties of rod-, peanut-, and star-shaped gold nanoparticles coated with ceragenin CSA-131 against multidrug-resistant bacterial strains. *Pharmaceutics.* 2021;13(3).
 23. Piktel E, Suprewicz Ł, Depciuch J, Chmielewska S, Skłodowski K, Daniluk T, et al. Varied-shaped gold nanoparticles with nanogram killing efficiency as potential antimicrobial surface coatings for the medical devices. *Sci Rep.* 2021;11(1).
 24. Mahmoodi S, Elmi A, Hallaj Nezhadi S. Copper Nanoparticles as Antibacterial Agents. *J Mol Pharm Org Process Res.* 2018;06(01).
 25. Yimeng S, Huilun X, Ziming L, Kejun L, Chaima M, Xiangyu Z, et al. Copper-Based Nanoparticles as Antibacterial Agents. Vol. 26, *European Journal of Inorganic Chemistry.*



- 2023.
26. Rasool U, Sah SK, Hemalatha S. Growth inhibitory effect of oven dried copper nanoparticles (CuNPs) on drug resistant clinical isolates. *Iran J Mater Sci Eng.* 2018;15(3).
 27. Baig U, Ansari MA, Gondal MA, Akhtar S, Khan FA, Falath WS. Single step production of high-purity copper oxide-titanium dioxide nanocomposites and their effective antibacterial and anti-biofilm activity against drug-resistant bacteria. *Mater Sci Eng C.* 2020;113.
 - 28.S. Harikumar P. Antibacterial Activity of Copper Nanoparticles and Copper Nanocomposites against Escherichia Coli Bacteria. *Int J Sci.* 2016;2(02).
 29. Gharpure S, Ankamwar B. Synthesis and Antimicrobial Properties of Zinc Oxide Nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol.* 2020;20(10).
 30. Nejabatdoust A, Zamani H, Salehzadeh A. Functionalization of ZnO Nanoparticles by Glutamic Acid and Conjugation with Thiosemicarbazide Alters Expression of Efflux Pump Genes in Multiple Drug-Resistant Staphylococcus aureus Strains. *Microb Drug Resist.* 2019;25(7).
 31. Ghasemi F, Jalal R. Antimicrobial action of zinc oxide nanoparticles in combination with ciprofloxacin and ceftazidime against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6.
 32. Li Y, Liao C, Tjong SC. Recent advances in zinc oxide nanostructures with antimicrobial activities. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* 2020.
 33. Singh D, Singh D, Zo S, Han SS. Nano-biomimetics for nano/micro tissue regeneration. Vol. 10, *Journal of Biomedical Nanotechnology.* 2014.
 34. Fathi-Achachelouei M, Knopf-Marques H, Ribeiro da Silva CE, Barthès J, Bat E, Tezcaner A, et al. Use of nanoparticles in tissue engineering and regenerative medicine. Vol. 7, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2019.
 35. Kerans FFA, Lungaro L, Azfer A, Salter DM. The potential of intrinsically magnetic mesenchymal stem cells for tissue engineering. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences.* 2018.
 36. Ishihara M, Kishimoto S, Nakamura S, Fukuda K, Sato Y, Hattori H. Biomaterials as cell carriers for augmentation of adipose tissue-derived stromal cell transplantation. Vol. 29, *Bio-Medical Materials and Engineering.* 2018.
 37. Dayem AA, Choi HY, Yang GM, Kim K, Saha SK, Kim JH, et al. The potential of nanoparticles in stem cell differentiation and further therapeutic applications. Vol. 11, *Biotechnology Journal.* 2016.

38. Kerativitayanan P, Carrow JK, Gaharwar AK. Nanomaterials for Engineering Stem Cell Responses. *Adv Healthc Mater.* 2015;4(11).
39. Filippi M, Born G, Felder-Flesch D, Scherberich A. Use of nanoparticles in skeletal tissue regeneration and engineering. *Histol Histopathol.* 2020;35(4).
40. Saleh TM, Ahmed EA, Yu L, Kwak HH, Hussein KH, Park KM, et al. Incorporation of nanoparticles into transplantable decellularized matrices: Applications and challenges. Vol. 41, *International Journal of Artificial Organs.* 2018.
41. Tan HL, Teow SY, Pushpamalar J. Application of metal nanoparticle–hydrogel composites in tissue regeneration. Vol. 6, *Bioengineering.* 2019.
42. Min JH, Patel M, Koh WG. Incorporation of conductive materials into hydrogels for tissue engineering applications. Vol. 10, *Polymers.* 2018.
43. Pei S, Blumberg S, Vega JC, Robin T, Zhang Y, Medford RJ, et al. Challenges in Forecasting Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(4):679–85.
44. Rodr M, Cediél-becerra N. Alianzas públicas , privadas y público-privadas para implementar Una Salud como acción contra la resistencia antimicrobiana en Colombia. 2023;1–7.