

UFSCar – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CCET – CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DQ – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabalho de Conclusão de Curso

Laura Ordonho Líbero

Suporte de nanopartículas de metais de transição para
desenvolvimento de materiais antimicrobianos

Junho 2024

São Carlos

Laura Ordonho Líbero

Suporte de nanopartículas de metais de transição para
desenvolvimento de materiais antimicrobianos

Trabalho de conclusão de
curso apresentada ao
Departamento de Química da
Universidade Federal de São
Carlos, para obtenção do título de
Bacharel em Química

Orientador(a): Lucia Helena Mascaro

Julho 2024

São Carlos

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS****DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET**

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 20/2024/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso**Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)****FOLHA DE APROVAÇÃO****LAURA ORDONHO LIBERO****QUITOSANA COMO SUPORTE DE NANOPARTÍCULAS DE METAIS DE TRANSIÇÃO PARA DESENVOLVIMENTO DE MATERIAIS BIOCIDAS****Trabalho de Conclusão de Curso****Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos**

São Carlos, 29 de julho de 2024

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

| Cargo/Função | Nome Completo |
|-------------------|----------------------------------|
| Orientador | Profa. Dra. Lucia Helena Mascaro |
| Membro da Banca 1 | Dra. Lara Kelly Ribeiro |
| Membro da Banca 2 | Dr. Marcelo Assis |



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 01/08/2024, às 08:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1530083** e o código CRC **B4CB64D5**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.001933/2024-38

SEI nº 1530083

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Folha Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

Resumo

O controle de doenças causadas por microrganismos altamente contagiosos é um desafio global atual, onde a vacinação em massa tem mostrado impacto positivo, mas enfrenta limitações em termos de desenvolvimento e disponibilidade. Durante a pandemia de COVID-19, a necessidade de intervenções rápidas, como lockdowns e uso de máscaras, destacou a importância de estratégias eficazes de descontaminação. Estudos recentes indicam que nanopartículas metálicas e óxidos de metais de transição podem ser uma solução promissora, com propriedades físico-químicas que permitem a eliminação eficaz de patógenos. Contudo, para garantir melhor aplicabilidade a utilização de biopolímero, a quitosana é de extremo interesse, já que apresenta biocompatibilidade e atividade antimicrobiana. Portanto neste trabalho, pretende-se apresentar métodos de síntese relacionados às nanopartículas, os mecanismos associados à ação biocida, assim como, as possíveis aplicações desses como recobrimentos de superfície, *food packing*, entre outros.

Palavras chaves: Nanopartículas; Quitosana; Materiais Biocida;

Abstract

The control of diseases caused by highly contagious microorganisms is a current global challenge, where mass vaccination has shown a positive impact but faces limitations in terms of development and availability. During the COVID-19 pandemic, the need for rapid interventions, such as lockdowns and mask usage, highlighted the importance of effective decontamination strategies. Recent studies indicate that metal nanoparticles and transition metal oxides can be a promising solution, with physicochemical properties that enable the effective elimination of pathogens. However, to ensure better applicability, the use of biopolymer chitosan is of extreme interest, as it presents biocompatibility and antimicrobial activity. Therefore, this work aims to present synthesis methods related to nanoparticles, the mechanisms associated with biocidal action, as well as the possible applications of these as surface coatings, food packaging, among others.

Keywords: Nanoparticles; Chitosan; Biocidal Materials

Lista de Figuras

Figura 1 - As propriedades físico-químicas das nanopartículas (NPs), como tamanho, forma, elasticidade, carga, hidrofobicidade e modificação de superfície, desempenham um papel crucial na regulação das interações na interface nano-bio entre as NPs e a membrana celular.

Figura 2 - Representação esquemática das fontes de quitina, e da estrutura química da quitina e seu derivado, o quitosana.

Figura 3 – Linha do tempo dos eventos que levaram à ascensão e queda dos microrganismos resistentes em diferentes eras.

Figura 4 – a) O tratamento com antibióticos de primeira linha pode ser ineficaz no combate à microrganismos resistentes, sendo necessários antibióticos de segunda linha para resolver quadros de infecção. No entanto, o uso desses podem promover o surgimento de novos casos isolados resistentes aos antibióticos de segunda linha. No nível populacional, o surgimento e a disseminação da resistência antimicrobiana (RAM) resultam em dificuldades no tratamento de pacientes infectados. Patógenos resistentes a antimicrobianos causam substancial morbidade e morte. b) Vacinas contra patógenos resistentes a antimicrobianos podem prevenir ou reduzir doenças potencialmente fatais, diminuindo os custos de saúde e reduzir o uso de antibióticos (tanto de primeira quanto de segunda linha), com o potencial de diminuir o surgimento da RAM. Se uma cobertura vacinal suficiente for alcançada em uma população, a proteção indireta evitaria ainda mais a disseminação de cepas resistentes. A redução da carga de doenças também eliminaria a necessidade de antibióticos.

Figura 5 – Linha do tempo para desenvolvimento das vacinas para o combate à contaminação do SARS-CoV-2.

Figura 6 – a) Diferença entre abordagens *top-down* e de *bottom-up*. b) Esquema de diferentes métodos de síntese.

Figura 7 – Representação gráfica dos mecanismos antibacterianos das nanopartículas de prata na superfície celular e no citoplasma celular.

Lista de Siglas e Abreviações

COVID 19 – Doença por coronavírus descoberta em 2019.

SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave 2

OMS – Organização Mundial da Saúde.

QT – Quitosana.

RAM – Resistência antimicrobiana

ZIKV – Zika Vírus

NPs – Nanopartículas

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo..... | 4 |
| Abstract..... | 5 |
| Lista de Figuras | 6 |
| Lista de Siglas e Abreviações | 7 |
| 1. Introdução..... | 9 |
| 2. Revisão da Literatura | 12 |
| 2.1. Resistência Antimicrobiana e Desafios na Saúde Pública..... | 12 |
| 2.2. Desenvolvimentos de vacinas e seus efeitos | 14 |
| 2.3. Atuação dos nanomateriais antimicrobianos | 18 |
| 2.3.1. <i>Métodos de sínteses de nanopartículas</i> | 19 |
| 2.3.2. <i>Mecanismo de ação biocida</i> | 20 |
| 2.4. Suporte biopolimérico | 21 |
| 3. Considerações Finais..... | 22 |
| Referências Bibliográficas..... | 22 |

1. Introdução

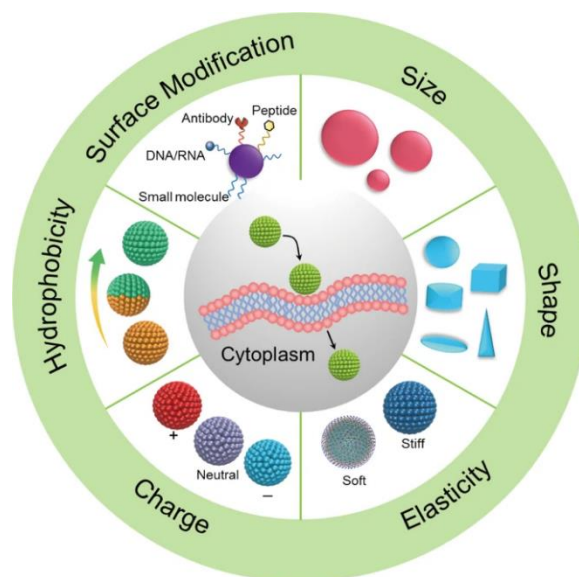
O controle de doenças causadas pela resistência antimicrobiana (RAM) é um dos desafios de saúde global atual. (PIRET; BOIVIN, 2021) A vacinação em massa da população tem impacto positivo na contenção de tais patógenos, entretanto trata-se de um tratamento imune específico, inexistente para diversas classes de microrganismos, o que torna o tempo para seu desenvolvimento longo. (STOKES et al., 2022) Além disso, a alta demanda e urgência podem acarretar na escassez de tais produtos, permitindo a disseminação acelerada desses. Esse fato tornou-se evidente durante a recente pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2, responsável pela doença respiratória COVID-19, que resultou em mais de 7 milhões de mortes, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024c). Neste caso, a primeira vacina foi desenvolvida após mais de um ano de pandemia. (DHAMA, 2023) Dessa forma, intervenções rápidas foram adotadas, como o *lockdown*, uso obrigatório de máscaras faciais, protocolos de distanciamento social e quarentenas. Tais medidas foram essenciais para frear a transmissão do vírus, além de diminuir a sobrecarga do sistema de saúde.

Neste cenário, uma das principais vias de transmissão do vírus é o contato com fluidos corporais. Portanto, locais de uso contínuo e ambientes de alta circulação, como elevadores, estações de metrô e hospitais são os principais meios de contaminação da doença, já que o vírus é capaz de sobreviver por longos períodos, dependendo da composição da área onde se deposita. (XU et al., 2023) Como por exemplo, em superfícies de aço tal patógeno se mantém ativo durante quatro dias, já em algodão, durante um dia. (BASAK; ADAK, 2024) Assim, torna-se crucial desenvolver e implementar estratégias de descontaminação mais homogêneas, seguras e que atinjam diversas classes de patógenos.

Diante dessa problemática, estudos recentes na área da ciência dos materiais propõem a utilização de nanomateriais no combate a disseminação de microrganismos em diversas áreas, como medicina, alimentos, vestuário e cosméticos. (HETTA et al., 2023; IMANI et al., 2020a; KIŞLA et al., 2023; MUBEEN et al., 2021a; OLMO et al., 2020; SHINDE et al., 2021; YILMAZ et al., 2023) Tal versatilidade se dá, já que a escala nanométrica permite maior funcionalidade superficial por volume e confere propriedades físico-químicas diferentes das observadas no *bulk*, o que torna versátil para muitas aplicações, como ilustrado na Figura 1. (ORTEGA-NIETO et al., 2023)

Esses nanomateriais podem proporcionar uma solução promissora para a eliminação eficaz e prolongada de microrganismos, devido à capacidade de resposta estimulada por diferentes ambientes ao longo do tempo, sendo orientada pela morfologia obtida e pela concentração aplicada. (FRAGELLI et al., 2024) Além disso, a modulação da carga em suas superfícies pode facilitar a interação com a camada externa do patógeno, levando a ruptura celular. (BRAGA A., 2024) Assis et. al., reportou a inibição de crescimento do fungo *C. albicans* e da bactéria *S. aureus* através da interação com os semicondutores nanoestruturados a base de prata, α -Ag₂VO₄, α -Ag₂WO₄ e β -Ag₂MoO₄. O mecanismo proposto é fundamentado em cálculos teóricos que indicam a formação de espécies reativas de oxigênio, como hidroxil (\cdot OH), superóxido (O₂⁻) e hidroperóxido (HO₂⁻), as quais interagem diretamente com a camada externa da célula, ocasionando a morte celular. (ASSIS et al., 2019; LARA et al., 2015)

Figura 1 - As propriedades físico-químicas das nanopartículas (NPs), como tamanho, forma, elasticidade, carga, hidrofobicidade e modificação de superfície, desempenham um papel crucial na regulação das interações na interface nano-bio entre as NPs e a membrana celular.



FONTE: ZHANG (2021)

Nanopartículas apresentam mecanismos eficazes para eliminação de diferentes classes de microrganismos, assim possuem grande destaque no desenvolvimento de curativos, em recobrimento de superfícies e *food packaging*. Neste contexto, a utilização de suportes poliméricos torna-se essencial, aumentando a eficiência dos

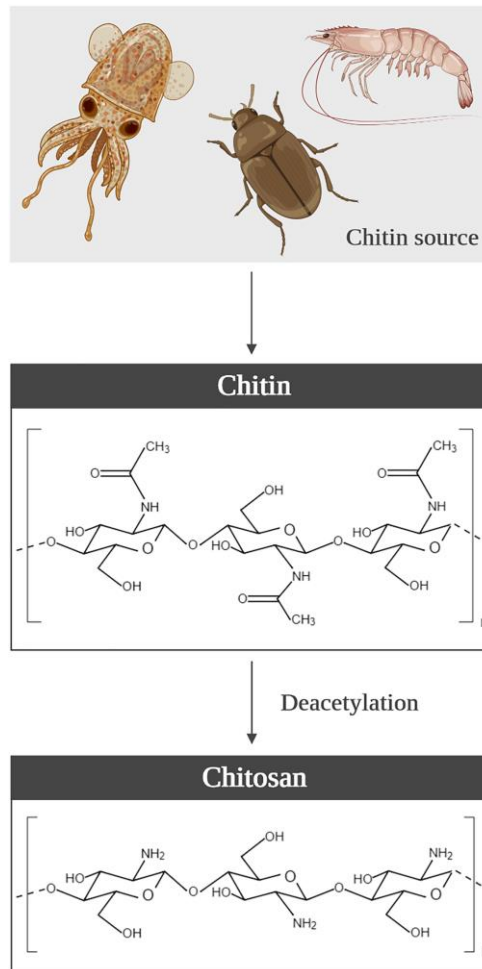
compósitos. (ASSIS et al., 2022; IMANI et al., 2020b; MUBEEN et al., 2021b; ONUÉ et al., 2024; SUKHAREVA; 2024) Ribeiro et al., desenvolveu um compósito formado por Ag_3PO_4 /Polipropileno, o qual inibiu 99,9% do crescimento de novas colônias de *E. Coli* em 4,2 horas e *S. aureus* em 3 dias. Além disso, apresentou ótimo desempenho em relação ao *C. albicans*, erradicando seu crescimento em 3 dias. Por fim, microrganismo mais complexos, como SARS-CoV-2, foram testados por superfície de contato e resultou na desativação de 90% do conteúdo viral em 5 minutos.

Dentre os diversos materiais poliméricos utilizados como suporte nota-se os biopolímeros, em especial a quitosana. QT é um polímero natural derivado da quitina e considerado o segundo polímero polissacarídeo mais abundante, atrás apenas da celulose. A quitina é obtida através do processamento de desmineralização do exoesqueleto de crustáceos e insetos. Sua solubilidade e reatividade podem ser alteradas conforme o grau de acetilação presente na estrutura, por meio da hidrólise básica. Dessa forma, acima de 40% de desacetilação, forma-se a quitosana (Figura 2). (TEIXEIRA-SANTOS et al., 2021).

Nos últimos anos, a quitosana ganhou destaque no design de materiais funcionais para múltiplas aplicações, como *food packaging* (WANG; QIAN; DING, 2018), curativos (VERMA et al., 2023), sistemas de *drug delivery* (JAFERNIK et al., 2023) e recobrimento de superfícies. (CANAMA et al., 2023) Visto que não apresenta toxicidade, é biocompatível e possui atividade antimicrobiana intrínseca. Ademais, pode ser moldada em diversas formas, como nanopartículas, géis, esponjas ou membranas.

Dessa forma, a presente revisão da literatura tem como objetivo explorar o estado da arte no uso de nanomateriais para o controle de microrganismos. Inicialmente, será discutido o impacto das doenças infecciosas e os desafios enfrentados na sua detecção e controle. Em seguida, será abordada a importância da vacinação e suas limitações, destacando a necessidade de intervenções alternativas que auxiliem na contenção de microrganismos desconhecidos. Posteriormente, serão apresentados os avanços recentes na aplicação de nanomateriais na saúde, com foco nas propriedades antimicrobianas e nos mecanismos de ação. Finalmente, será discutido o uso de polímeros biocompatíveis, como a quitosana, e sua combinação com nanopartículas de óxidos e metais de transição para potencializar a eficácia no combate a microrganismos.

Figura 2 – Representação esquemática das fontes de quitina, e da estrutura química da quitina e seu derivado, o quitosana.



FONTE: TEIXEIRA-SANTOS (2021)

2. Revisão da Literatura

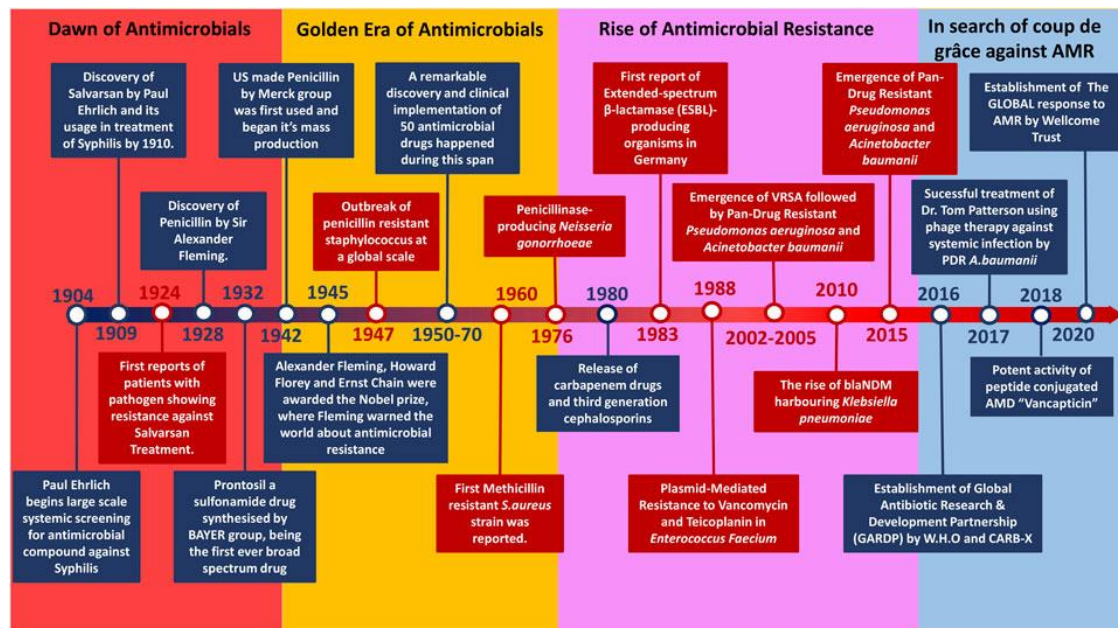
2.1. Resistência Antimicrobiana e Desafios na Saúde Pública

Resistência antimicrobiana tem se destacado como uma das ameaças à saúde mundial do século XXI. Tal fenômeno ocorre quando microrganismos sofrem alterações em resposta aos medicamentos antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos e antivirais) fazendo com que tratamentos padrões se tornem ineficazes (ASLAM et al., 2018; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2024). O processo de evolução de patógenos é natural; no entanto, a influência humana acelera essa progressão, principalmente devido à prescrição abusiva de medicamentos e ao tratamento

incompleto de infecções (PRESTINACI, 2015; AHMED et al., 2024). Bactérias, fungos e vírus possuem grande facilidade para ocorrência de mutações, adaptações e transferência de informação gênica, o que possibilita a criação de diversos mecanismos de defesa, permitindo sua sobrevivência em ambientes antes antissépticos (QURBANI et al., 2024).

A ineficácia de certas drogas e o desenvolvimento de novas obedecem a um ciclo. Dessa forma, a resistência microbiana não é novidade. Um exemplo claro é o desenvolvimento de medicamentos antibióticos, ilustrado na linha do tempo na Figura 3. A descoberta da penicilina em 1928 e sua posterior produção em escala em 1940 alavancaram o mercado de antibióticos e banalizaram seu uso. Em pouco tempo, bactérias *Staphylococcus* se tornaram resistentes, impulsionando a implementação de outros antibióticos. A partir dos anos 70, o panorama global já estimava uma crise de microrganismos multirresistentes, embora diferentes classes de antibióticos ainda fossem capazes de inibir infecções. Contudo, desde 2010, surgiram bactérias com resistência antimicrobiana, ou seja, que não respondem a nenhuma classe de medicamentos presentes. Isso tem impacto direto no sistema de saúde, uma vez que infecções desconhecidas prolongam o tempo de internação e sobrecarregam hospitais com a demanda de pacientes. Além disso, o custo do tratamento aumenta, assim como o risco de morte (AHMED et al., 2024; MAJUMDER et al., 2020).

Figura 3 – Linha do tempo dos eventos que levaram à ascensão e queda dos microrganismos resistentes em diferentes eras.



FONTE: BHANDARI (2022)

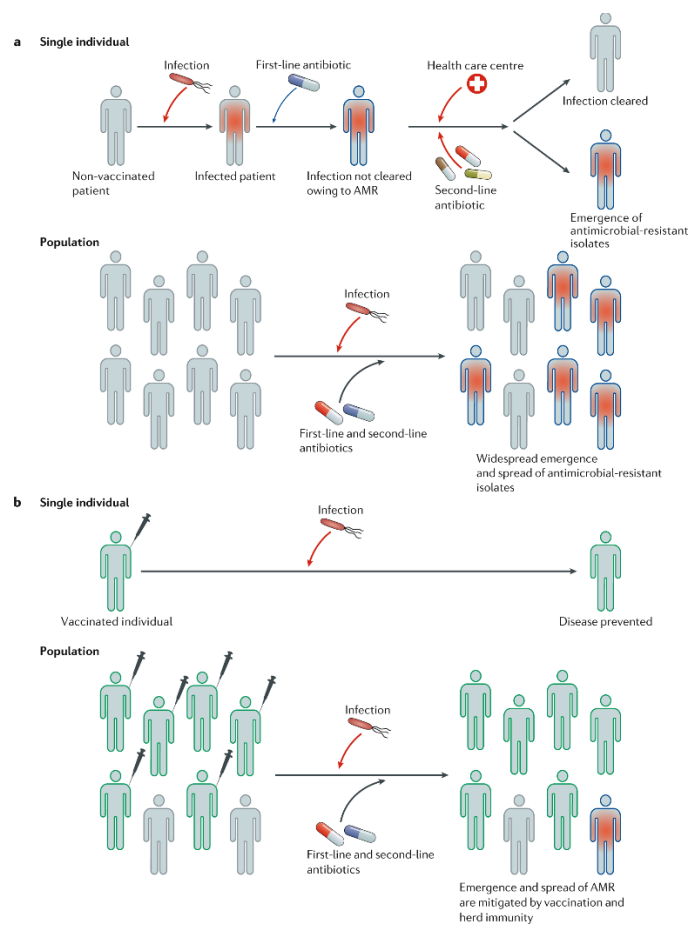
2.2. Desenvolvimentos de vacinas e seus efeitos

Diante dos desafios impostos pela resistência antimicrobiana, torna-se evidente a necessidade de estratégias preventivas que possam reduzir a incidência de infecções e, conseqüentemente, a demanda por tratamentos antimicrobianos. (STOKES et al., 2022) A vacinação é uma opção que se destaca, já que imuniza o paciente antes do contato com a doença, treinando o sistema imunológico para criar anticorpos específicos para determinada infecção. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024a) A Figura 4 ilustra o efeito da vacinação, na escala individual e populacional. A Figura 4a expõe o tratamento ineficaz utilizando antibióticos, demonstrando o surgimento da resistência antimicrobiana. Isso gera a necessidade do uso de um segundo tipo de medicação. Em níveis populacionais, o microrganismo que sofreu mutações será transmitido para outras pessoas, acarretando a disseminação da doença. Já a Figura 4b expõe o efeito da prevenção, fruto da vacinação em massa, evitando a evolução do microrganismo nocivos, e conseqüentemente, a infecção do grupo populacional. Portanto, o desenvolvimento de vacinas se torna essencial para redução do uso

abusivo de antibióticos, desacelerar o ciclo de resistência antimicrobiana, e conseqüentemente, erradicar determinada doença. (MICOLI et al., 2021)

Em tempos normais, o desenvolvimento de uma vacina leva mais de 10 anos, já que se deve ter certeza da sua eficiência e seguridade, completar as aprovações regulatórias e produzir em alta escala, suficiente para distribuição ao público. (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2024) Contudo, em momentos emergenciais, como pandemias e epidemias causadas por microrganismo desconhecidos, a vacinação não é uma opção imediata, tomando entre 1 e 2 anos para ser desenvolvida de forma acelerada. Em cenários como estes, em pouco tempo a transmissão se torna descontrolada e pode causar milhões de mortes. Além disso, a vacinação é limitada em outras esferas, como capacidade de produção menor do que demanda, como vacinas de febre amarela em regiões africanas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024b); sistemas de saúde precários em diversos países, impedindo o tratamento e o diagnóstico correto.

Figura 4 – a) O tratamento com antibióticos de primeira linha pode ser ineficaz no combate à microrganismos resistentes, sendo necessários antibióticos de segunda linha para resolver quadros de infecção. No entanto, o uso desses podem promover o surgimento de novos casos isolados resistentes aos antibióticos de segunda linha. No nível populacional, o surgimento e a disseminação da resistência antimicrobiana (RAM) resultam em dificuldades no tratamento de pacientes infectados. Patógenos resistentes a antimicrobianos causam substancial morbidade e morte. b) Vacinas contra patógenos resistentes a antimicrobianos podem prevenir ou reduzir doenças potencialmente fatais, diminuindo os custos de saúde e reduzir o uso de antibióticos (tanto de primeira quanto de segunda linha), com o potencial de diminuir o surgimento da RAM. Se uma cobertura vacinal suficiente for alcançada em uma população, a proteção indireta evitaria ainda mais a disseminação de cepas resistentes. A redução da carga de doenças também eliminaria a necessidade de antibióticos.



FONTE: MICOLI (2021)

Segundo a OMS, diversas doenças epidêmicas causadas por vírus, bactérias ou fungos estão presentes no mundo, como cólera, HIV, meningite (bacteriana ou fúngica),

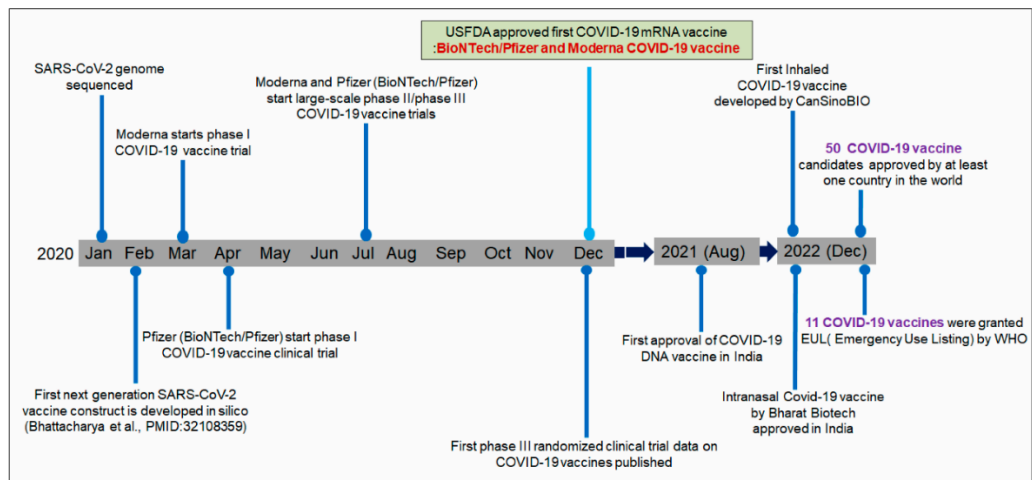
Zika vírus (ZIKV), tuberculose e febre amarela, em que muitas dessas não possuem tratamento preventivo (vacinas) para evitar o agravamento de casos infecciosos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023) Como exemplo o Zika vírus, transmitida pelo mosquito *A. aegypti*, que em 2016 contabilizou mais de 8 mil casos, no Brasil. Hoje é colocada como epidêmica, já que os casos se concentraram em parte das Américas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023) O maior desafio para formulação de uma vacina segura contra o ZIKV é garantir a não interação cruzada com anticorpos produzidos pelo vírus da dengue, já que são muito parecidos. (TEIXEIRA et al., 2024) Assim, outros métodos de contenção de transmissão devem ser adotados, como desenvolvimento de inseticidas capazes de controlar a circulação do vetor da doença.

Em níveis mundiais, no final 2019 surge o SARS-CoV-2, até então pouco conhecido. Coronavírus, da mesma família que provocou a endemia SARS em 2002 iniciada na China e ocasionou mais 700 mortes. Esta foi a primeira pandemia do século XXI, apresentava alta taxa de transmissão e grande capacidade de se espalhar por rotas internacionais. Em pouco tempo, foi controlada e os casos diminuíram. (PEIRIS et al., 2003)

Contudo, anos depois emerge no mesmo país a variação do vírus, SARS-CoV-2. Em pouco tempo diversos países registravam a incidência de uma doença respiratória desconhecida, com alta taxa de transmissão pelo contato com fluidos corporais, o que levou à adoção de medidas protetivas imediatas. (BATTA; KAUR; K. AGRAWAL, 2023) Protocolos de descontaminação de superfícies, uso de máscaras faciais, o fechamento parcial de locais públicos e quarentenas foram exigidos em todo mundo como forma de frear a transmissão do vírus e diminuir a sobrecarga de sistemas de saúde. Neste panorama, a vacina era inexistente, mas se encontravam diversas candidatas em fase I de desenvolvimento, como mRNA Moderna e Pfizer. O desenvolvimento relâmpago permitiu que em menos de um ano as primeiras vacinas fossem aprovadas, como colocado na Figura 5. (CHAKRABORTY; BHATTACHARYA; DHAMA, 2023b;) No entanto, a demanda mundial era extensa, assim a distribuição se tornou restrita. Uma das saídas para essa crise foi o incentivo ao desenvolvimento de vacinas nacionais, como a CoronaVac, pelo instituto Butantan e a AstraZeneca, pela FioCruz. (USO EMERGENCIAL: CONFIRA VOTOS, RELATÓRIO E APRESENTAÇÕES DA REUNIÃO — AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, [s.d.]) Dessa forma, a demanda interna foi suprida, e conseqüente, trouxe benefícios econômicos,

alavancando este setor na indústria nacional. Por fim, a produção em escala e a vacinação em massa permitiu a redução dos casos de infecção por SARS-CoV-2..

Figura 5 – Linha do tempo para desenvolvimento das vacinas para o combate à contaminação do SARS-CoV-2.



FONTE: DHAMA (2023)

2.3. Atuação dos nanomateriais antimicrobianos

A COVID-19 recordou o mundo de quão eficaz é a vacinação em massa. Além disso, nos mostrou como protocolos de contenção de doenças são importantes, principalmente diante de organismos pouco conhecidos e com alta taxa de transmissão. Assim, o desenvolvimento de novas tecnologias que auxiliam na morte de patógenos se tornam essenciais. Neste cenário, nanomateriais são peças-chave, já que seu design permite amplo espectro de atuação contra diferentes microrganismos (ALTAMMAR, 2023) Por exemplo, estratégias de recobrimento de superfícies de materiais dentários com nanocompósitos para combater infecções bacterianas e a posterior formação de biofilmes (ORTEGA-NIETO et al., 2023).

Denomina-se nanopartículas (NPs) aquelas que possuem dimensões de 1-100nm. Em particular, suas propriedades físico-químicas dependem do tamanho e morfologia. Essas diferem das partículas do bulk, apresentando um pequeno volume e uma grande área superficial (ALTAMMAR, 2023). Esse fator implica diretamente na eficiência das NPs em determinados processos, uma vez que a área de contato e a reatividade desses materiais são maximizadas. Dessa forma,

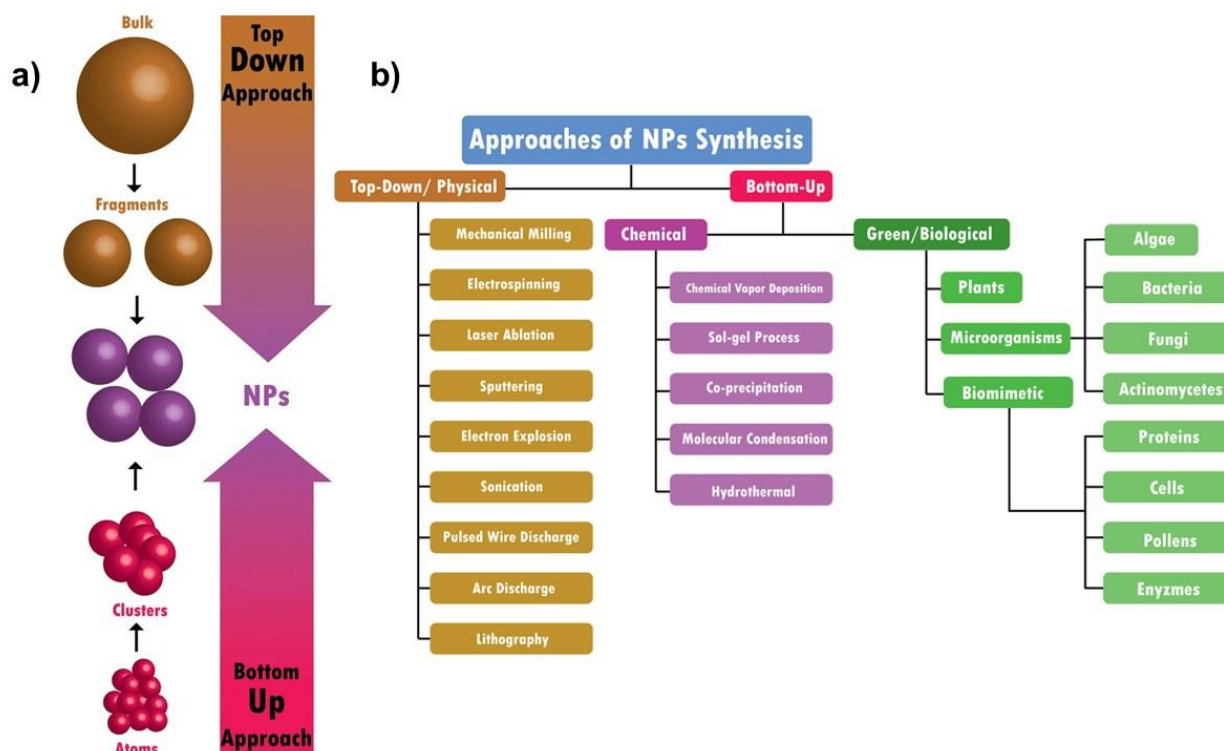
atividades que envolvem processos catalíticos, como ação antimicrobiana são extremamente beneficiadas (ORTEGA-NIETO et al., 2023).

2.3.1. Métodos de sínteses de nanopartículas

Considerando a importância das nanopartículas e suas propriedades únicas, é fundamental compreender os métodos de sínteses. Essas podem ser sintetizadas de forma direta, no qual se obtém somente a nanopartícula ou esta estruturada com outros compostos, metais ou materiais poliméricos.

Existem dois caminhos para síntese de nanopartículas, *top-down* e *bottom-up*, como ilustrado na Figura 6a. O primeiro, pode ser resumido em métodos físicos de síntese, já que consiste na fragmentação de moléculas do *bulk* em partículas nanométricas. Dentre as diversas técnicas, as principais são: *eletrospinning*, *sputtering*, moinho de bolas e ultrassom. (JAMKHANDE et al., 2019) O segundo, *bottom-up*, ocorre a junção de átomos e moléculas para formação de nano estruturas. Podem ser resumidos em métodos químicos ou biológicos. Já as técnicas mais utilizadas são: hidrotermal, coprecipitação e a biossíntese. (ALTAMMAR, 2023). Por fim, a Figura 6b esquematiza as diferentes técnicas associadas aos dois caminhos.

Figura 6 – a) Diferença entre abordagens *top-down* e de *bottom-up*. b) Esquema de diferentes métodos de síntese.



FONTE: ALTAMMAR (2023)

2.3.2. Mecanismo de ação biocida

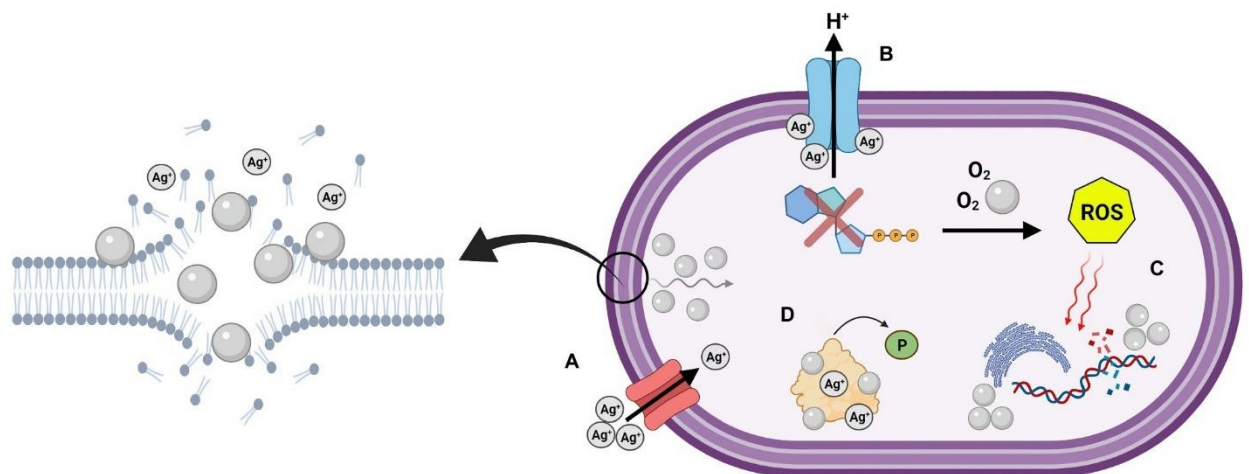
De forma geral, para que as nanopartículas garantam a atividade antimicrobiana deve-se manter contato com superfície do microrganismo, seja pela atração eletrostática, interação de van der Waals ou com receptor. Dessa maneira, NPs atravessam a membrana celular e se juntam ao metabolismo celular, influenciando o formato dessa membrana, como ilustrado na Figura 7 com as nanopartículas de prata. Já dentro da célula, as NPs interagem com componentes básicos, como DNA, ribossomos e enzimas. Assim, as principais rotas de degradação incluem: estresse oxidativo e liberação de íons no meio. (BAIG et al., 2021)

Neste contexto, a primeira rota, o estresse oxidativo promove a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Tais espécies são moléculas ou intermediários reativos que possuem potencial redox positivo e sua produção dependerá do tipo de NPs envolvida no mecanismo. Os 4 tipos de EROs, radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), radical hidroperoxila ($\cdot\text{O}_2\text{H}$) e oxigênio *singlet* ($\cdot\text{O}_2$), levam a oxidação de lipídeos, núcleo, proteínas e outra biomoléculas internas, resultando na disfunção de

processos celulares, e conseqüentemente, na morte celular. (ALTAMMAR, 2023; BAIG et al., 2021)

A segunda rota, liberaçãõ de íons, ocorre quando íons metálicos são liberados e absorvidos pela superfície externa do patógeno. Estes interagem com diferentes grupos funcionais, como grupos amino (-NH), afetando os processos fisiológicos. (BAIG et al., 2021)

Figura 7 – Representação gráfica dos mecanismos antibacterianos das nanopartículas de prata na superfície celular e no citoplasma celular.



FONTE: MCNEILLY (2021)

2.4. Suporte biopolimérico

A incorporação de nanopartículas em uma matriz polimérica produz uma nova classe de materiais denominados nanocompósitos. A junção desses componentes é capaz de melhorar diversas propriedades, como resistência mecânica e eficiência biocida. Neste sentido, nanocompósitos com atividade antimicrobiana podem ser obtidos através da incorporação de NPs com esta propriedade na matriz polimérica; ou o efeito sinérgico da NPs com o polímero garante a capacidade biocida. Assim, este não atua apenas como suporte, mas alavanca para performance do material. Isso se torna vantajoso, pois é possível estender suas aplicações em diversas áreas. (TAMAYO et al., 2016)

Dentre as matrizes poliméricas mais comuns estão os polímeros naturais, celulose e quitosana. Em especial, a quitosana ganha um destaque maior, já que é subproduto

da indústria da pesca, assim se torna uma matriz economicamente viável. Além disso, possui grupos OH e NH₂ associados à sua cadeia polimérica, o que permite a interações com metais, quelantes e outras moléculas. (JAFERNIK et al., 2023)

Nanocompositos de quitosana são muito usados para o design de embalagens que possam aumentar o tempo de prateleira do alimento. Assim, Cardenas et. al., imobilizou nanopartículas de cobre em filmes de quitosana para aplicação em embalagens biocidas. As nanopartículas de cobre aumentaram a ação antimicrobiana dos filmes de quitosana, o que resultou na degradação de diferentes classes de bactérias, *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) e *Salmonella typhimurium* (Gram-negativa). (CÁRDENAS et al., 2009) O combate à organismo mais complexo, como vírus, são bastante explorados na área após os anos de pandemia. Yadav et. al., reportou a fabricação de filmes de quitosana com incorporação de nanopartículas de ZnO e ácido gálico para fabricação de embalagens ativas de frutas. A incorporação de nanopartículas melhorou as propriedades mecânicas dos filmes, além de permitir maior permeabilidade de oxigênio e água. (YADAV; MEHROTRA; DUTTA, 2021)

3. Considerações Finais

Em suma, sabe-se que a resistência antimicrobiana é um fator crescente. Os microrganismos estão em processo acelerado de mutações, o que implica no aparecimento de variantes desconhecidas que não respondem aos medicamentos anteriormente utilizados, e conseqüentemente, na proliferação descontrolada desses. Uma saída para esta crise, é a vacinação em massa da população, permitindo o tratamento preventivo contra esta doença. Contudo, trata-se de uma abordagem específica para cada patógeno, o que torna longo o tempo para desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura. Frente à esta problemática, nanomateriais se apresentam como uma ótima forma de frear a transmissão de organismos pouco conhecidos.

Referências Bibliográficas

ALTAMMAR, Khadijah A. **A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges.** *Frontiers in Microbiology* Frontiers Media S.A., , 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1155622.

ASLAM, Bilal et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, [S. l.], p. 1645–1658, 2018.

ASSIS, M. et al. Ag Nanoparticles/ α -Ag₂WO₄ Composite Formed by Electron Beam and Femtosecond Irradiation as Potent Antifungal and Antitumor Agents. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 9927, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-46159-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46159-y>.

ASSIS, Marcelo et al. Polypropylene Modified with Ag-Based Semiconductors as a Potential Material against SARS-CoV-2 and Other Pathogens. **ACS Applied Polymer Materials**, [S. l.], v. 4, n. 10, p. 7102–7114, 2022. DOI: 10.1021/acsapm.2c00744. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsapm.2c00744>.

BAIG, Nadeem; KAMMAKAKAM, Irshad; FALATH, Wail; KAMMAKAKAM, Irshad. **Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges**. **Materials Advances** Royal Society of Chemistry, , 2021. DOI: 10.1039/d0ma00807a.

BASAK, Shib Sankar; ADAK, Asok. Physicochemical methods for disinfection of contaminated surfaces – a way to control infectious diseases. **Journal of Environmental Health Science and Engineering**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 53–64, 2024. DOI: 10.1007/s40201-024-00893-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40201-024-00893-2>.

BATTA, Irene; KAUR, Tejinder; K. AGRAWAL, Devendra. Distinguishing Swine Flu (H1N1) from COVID-19: Clinical, Virological, and Immunological Perspectives. **Archives of Microbiology & Immunology**, [S. l.], v. 07, n. 04, 2023. DOI: 10.26502/ami.936500125.

BHANDARI, Vasundhara; SURESH, Akash. Next-Generation Approaches Needed to Tackle Antimicrobial Resistance for the Development of Novel Therapies Against the Deadly Pathogens. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.838092. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.838092>.

BRAGA A. R. C. AND TRINDADE, L. G. and Ramos S. P. and Bürck M. and Nakamoto M. M. and Bernardo L. R. and Libero L. O. and Gouveia A. F. and Assis M. Design Ag-Based Semiconductors for Antimicrobial Technologies: Challenges and Future Trends. Em: JAVED RABIA AND CHEN, Jen-Tsung and Khalil Ali Talha (org.). **Nanomaterials for Biomedical and Bioengineering Applications**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. p. 277–300. DOI: 10.1007/978-981-97-0221-3_11. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-97-0221-3_11.

CANAMA, Gibson Jake C.; DELCO, Monica Claire L.; TALANDRON, Rhoel A.; TAN, Noel Peter. Synthesis of Chitosan-Silver Nanocomposite and Its Evaluation as an Antibacterial Coating for Mobile Phone Glass Protectors. **ACS Omega**, [S. l.], v. 8, n. 20, p. 17699–17711, 2023. DOI: 10.1021/acsomega.3c00191. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00191>.

CÁRDENAS, G.; DÍAZ V, J.; MELÉNDREZ, M. F.; CRUZAT C, C.; GARCÍA CANCINO, A. Colloidal Cu nanoparticles/chitosan composite film obtained by microwave heating for food package applications. **Polymer bulletin**, [S. l.], v. 62, p. 511–524, 2009.

CHAKRABORTY, Chiranjib; BHATTACHARYA, Manojit; DHAMA, Kuldeep. SARS-CoV-2 Vaccines, Vaccine Development Technologies, and Significant Efforts in Vaccine Development during the Pandemic: The Lessons Learned Might Help to Fight against the Next Pandemic. **Vaccines**, [S. l.], v. 11, n. 3, 2023. a. DOI: 10.3390/vaccines11030682. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/3/682>.

CHAKRABORTY, Chiranjib; BHATTACHARYA, Manojit; DHAMA, Kuldeep. **SARS-CoV-2 Vaccines, Vaccine Development Technologies, and Significant Efforts in Vaccine Development during the Pandemic: The Lessons Learned Might Help to Fight against the Next Pandemic**. **VaccinesMDPI**, , 2023. b. DOI: 10.3390/vaccines11030682.

DE OLIVEIRA, Regiane Cristina et al. Mechanism of Antibacterial Activity via Morphology Change of α -AgVO₃: Theoretical and Experimental Insights. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [S. l.], v. 9, n. 13, p. 11472–11481, 2017. DOI: 10.1021/acsami.7b00920. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00920>.

FRAGELLI, Bruna D. L.; ASSIS, Marcelo; RODOLPHO, Joice M. A.; GODOY, Krissia F.; LÍBERO, Laura O.; ANIBAL, Fernanda F.; LONGO, Elson. Modulation of cell death mechanisms via α -Ag₂WO₄ morphology-dependent factors. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [S. l.], v. 257, p. 112947, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.112947>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134424001076>.

HETTA, Helal F.; RAMADAN, Yasmin N.; AL-HARBI, Alhanouf I.; A. AHMED, Esraa; BATTAH, Basem; ABD ELLAH, Noura H.; ZANETTI, Stefania; DONADU, Matthew Gavino. Nanotechnology as a Promising Approach to Combat Multidrug Resistant Bacteria: A Comprehensive Review and Future Perspectives. **Biomedicines**, [S. l.], v. 11, n. 2, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11020413. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/2/413>.

IMANI, Sara M.; LADOUCEUR, Liane; MARSHALL, Terrel; MACLACHLAN, Roderick; SOLEYMANI, Leyla; DIDAR, Tohid F. Antimicrobial Nanomaterials and Coatings: Current Mechanisms and Future Perspectives to Control the Spread of Viruses Including SARS-CoV-2. **ACS Nano**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 12341–12369, 2020. a. DOI: 10.1021/acsnano.0c05937. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c05937>.

IMANI, Sara M.; LADOUCEUR, Liane; MARSHALL, Terrel; MACLACHLAN, Roderick; SOLEYMANI, Leyla; DIDAR, Tohid F. Antimicrobial Nanomaterials and Coatings: Current Mechanisms and Future Perspectives to Control the Spread of Viruses Including SARS-CoV-2. **ACS Nano**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 12341–12369, 2020. b. DOI: 10.1021/acsnano.0c05937. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c05937>.

JAFERNIK, Karolina; ŁADNIAK, Agata; BLICHARSKA, Eliza; CZARNEK, Katarzyna; EKIERT, Halina; WIĄCEK, Agnieszka E.; SZOPA, Agnieszka. Chitosan-Based Nanoparticles as Effective Drug Delivery Systems—A review. *Molecules*, [S. l.], v. 28, n. 4, 2023. DOI: 10.3390/molecules28041963. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/4/1963>.

JAMKHANDE, Prasad Govindrao; GHULE, Namrata W.; BAMER, Abdul Haque; KALASKAR, Mohan G. **Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology* Editions de Sante, , 2019. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101174.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **Vaccine Research & Development.** 2024.

KIŞLA, Duygu; GÖKMEN, Gökhan Gurur; AKDEMİR EVRENDILEK, Gulsun; AKAN, Tamer; VLČKO, Tomáš; KULAWIK, Piotr; REŽEK JAMBRAK, Anet; OZOGUL, Fatih. Recent developments in antimicrobial surface coatings: Various deposition techniques with nanosized particles, their application and environmental concerns. *Trends in Food Science & Technology*, [S. l.], v. 135, p. 144–172, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.03.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224423001036>.

LARA, Humberto H.; ROMERO-URBINA, Dulce G.; PIERCE, Christopher; LOPEZ-RIBOT, Jose L.; ARELLANO-JIMÉNEZ, M. Josefina; JOSE-YACAMAN, Miguel. Effect of silver nanoparticles on *Candida albicans* biofilms: an ultrastructural study. *Journal of Nanobiotechnology*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 91, 2015. DOI: 10.1186/s12951-015-0147-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0147-8>.

MCNEILLY, Oliver; MANN, Riti; HAMIDIAN, Mohammad; GUNAWAN, Cindy. **Emerging Concern for Silver Nanoparticle Resistance in *Acinetobacter baumannii* and Other Bacteria.** *Frontiers in Microbiology* Frontiers Media S.A., , 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.652863.

MICOLI, Francesca; BAGNOLI, Fabio; RAPPUOLI, Rino; SERRUTO, Davide. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology*, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 287–302, 2021. DOI: 10.1038/s41579-020-00506-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Zika Virus.** 2023.

MUBEEN, Bismillah et al. Nanotechnology as a Novel Approach in Combating Microbes Providing an Alternative to Antibiotics. *Antibiotics*, [S. l.], v. 10, n. 12, 2021. a. DOI: 10.3390/antibiotics10121473. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/12/1473>.

MUBEEN, Bismillah et al. Nanotechnology as a Novel Approach in Combating Microbes Providing an Alternative to Antibiotics. **Antibiotics**, [S. l.], v. 10, n. 12, 2021. b. DOI: 10.3390/antibiotics10121473. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/12/1473>.

OLMO, Jon Andrade-Del; RUIZ-RUBIO, Leire; PÉREZ-ALVAREZ, Leyre; SÁEZ-MARTÍNEZ, Virginia; VILAS-VILELA, José Luis. Antibacterial Coatings for Improving the Performance of Biomaterials. **Coatings**, [S. l.], v. 10, n. 2, 2020. DOI: 10.3390/coatings10020139. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6412/10/2/139>.

ONUE, Letícia A.; RIBEIRO, Lara K.; GONÇALVES, Mariana O.; LONGO, Elson; PAIVA DE SOUSA, Cristina; ASSIS, Marcelo; CRUZ, Sandra A. Unveiling Antimicrobial Properties and Crystallization Induction in PLA Using α -Ag₂WO₄ Nanoparticles. **ACS Applied Polymer Materials**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 3233–3242, 2024. DOI: 10.1021/acsapm.3c03012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsapm.3c03012>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Resistência antimicrobiana**. 2024.

ORTEGA-NIETO, Clara; LOSADA-GARCIA, Noelia; PRODAN, Doina; FURTOS, Gabriel; PALOMO, Jose M. Recent Advances on the Design and Applications of Antimicrobial Nanomaterials. **Nanomaterials**, [S. l.], v. 13, n. 17, 2023. DOI: 10.3390/nano13172406. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/13/17/2406>.

PEIRIS, Joseph S. M.; PHIL, D.; YUEN, Kwok Y.; OSTERHAUS, Albert D. M. E.; STÖHR, Klaus. **The Severe Acute Respiratory Syndromen engl j med**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: www.nejm.org.

PIRET, Jocelyne; BOIVIN, Guy. Pandemics Throughout History. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 11, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2020.631736. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.631736>.

RIBEIRO, Lara K. et al. Bioactive Ag₃PO₄/Polypropylene Composites for Inactivation of SARS-CoV-2 and Other Important Public Health Pathogens. **The Journal of Physical Chemistry B**, [S. l.], v. 125, n. 38, p. 10866–10875, 2021. DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c05225. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c05225>.

SHINDE, Dasharath B.; PAWAR, Ranjitsinh; VITORE, Jyotsna; KULKARNI, Deepak; MUSALE, Shubham; S. GIRAM, Prabhanjan. Natural and synthetic functional materials for broad spectrum applications in antimicrobials, antivirals and cosmetics. **Polymers for Advanced Technologies**, [S. l.], v. 32, n. 11, p. 4204–4222, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/pat.5457>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pat.5457>.

STOKES, Jonathan; TURNER, Alex James; ANSELM, Laura; MORCIANO, Marcello; HONE, Thomas. The relative effects of non-pharmaceutical interventions on wave one Covid-19 mortality: natural experiment in 130 countries. **BMC Public Health**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 1113, 2022. DOI: 10.1186/s12889-022-13546-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13546-6>.

SUKHAREVA, Ksenia; CHERNETSOV, Vasily; BURMISTROV, Igor. A Review of Antimicrobial Polymer Coatings on Steel for the Food Processing Industry. **Polymers**, [S. l.], v. 16, n. 6, 2024. DOI: 10.3390/polym16060809. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/6/809>.

TAMAYO, Laura; AZÓCAR, Manuel; KOGAN, Marcelo; RIVEROS, Ana; PÁEZ, Maritza. **Copper-polymer nanocomposites: An excellent and cost-effective biocide for use on antibacterial surfaces**. **Materials Science and Engineering C** Elsevier Ltd, , 2016. DOI: 10.1016/j.msec.2016.08.041.

TEIXEIRA, Franciane Mouradian Emidio et al. Enhanced immunogenicity and protective efficacy in mice following a Zika DNA vaccine designed by modulation of membrane-anchoring regions and its association to adjuvants. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 15, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1307546.

TEIXEIRA-SANTOS, Rita; LIMA, Marta; GOMES, Luciana C.; MERGULHÃO, Filipe J. Antimicrobial coatings based on chitosan to prevent implant-associated infections: A systematic review. **Iscience**, [S. l.], v. 24, n. 12, 2021.

THANH LE, Tung; ANDREADAKIS, Zacharias; KUMAR, Arun; GÓMEZ ROMÁN, Raúl; TOLLEFSEN, Stig; SAVILLE, Melanie; MAYHEW, Stephen. **The COVID-19 vaccine development landscape**. **Nature reviews. Drug discovery** NLM (Medline), , 2020. DOI: 10.1038/d41573-020-00073-5.

Uso emergencial: confirma votos, relatório e apresentações da reunião — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol>. Acesso em: 23 jul. 2024.

VERMA, Deepak; OKHAWILAI, Manunya; GOH, Kheng Lim; THAKUR, Vijay Kumar; SENTHILKUMAR, Nangan; SHARMA, Mohit; UYAMA, Hiroshi. Sustainable functionalized chitosan based nano-composites for wound dressings applications: A review. **Environmental Research**, [S. l.], v. 235, p. 116580, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116580>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935123013841>.

WANG, Hongxia; QIAN, Jun; DING, Fuyuan. Emerging Chitosan-Based Films for Food Packaging Applications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 66, n. 2, p. 395–413, 2018. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b04528. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04528>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vaccines and immunization: What is vaccination?** 2024a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Yellow fever – African Region (AFRO)**. 2024b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Dashboard: deaths**. 2024c. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>. Acesso em: 14 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Managing epidemics Key facts about major deadly diseases**. [s.l.: s.n.].

XU, Jiayao et al. Stability of SARS-CoV-2 on inanimate surfaces: A review. **Microbiological Research**, [S. l.], v. 272, p. 127388, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127388>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501323000903>.

YADAV, Srasti; MEHROTRA, G. K.; DUTTA, P. K. Chitosan based ZnO nanoparticles loaded gallic-acid films for active food packaging. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 334, 2021. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127605.

YILMAZ, Gaye Ezgi; GÖKTÜRK, Ilgım; OVEZOVA, Mamajan; YILMAZ, Fatma; KILIÇ, Seçkin; DENIZLI, Adil. Antimicrobial Nanomaterials: A Review. **Hygiene**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 269–290, 2023. DOI: 10.3390/hygiene3030020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-947X/3/3/20>.

ZHANG, Xiao; MA, Guanghui; WEI, Wei. Simulation of nanoparticles interacting with a cell membrane: probing the structural basis and potential biomedical application. **NPG Asia Materials**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 52, 2021. DOI: 10.1038/s41427-021-00320-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41427-021-00320-0>.