

SISTEMAS LIPOSSOMAIS PARA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS: artigo de revisão¹

LIPOSOMAL SYSTEMS FOR ANTIBIOTIC ADMINISTRATION: review article

Narlen Laine Barbosa Tolentino²

Gustavo Parreira Araújo³

RESUMO

Introdução. A humanidade, por milhares de anos, sofreu com doenças infecciosas sem que houvesse um tratamento adequado. No século XX, foi descoberto o primeiro antibiótico para tratamento de infecções bacterianas, a penicilina, que foi usada com sucesso no tratamento de infecções durante a segunda guerra mundial. Isso impulsionou o investimento em pesquisas e desenvolvimento de novas entidades químicas com propriedades antibióticas. Entretanto, o uso indiscriminado e tratamentos incompletos, associados à capacidade das bactérias sofrerem mutações promoveu o aumento da resistência bacteriana a diversos antibióticos disponíveis comercialmente. A dificuldade do desenvolvimento de novos antibióticos têm levado à condução de pesquisas a fim de buscar novas formas farmacêuticas para administração de moléculas já conhecidas. Dentre as possibilidades nanotecnológicas de administração de fármacos, os lipossomas merecem destaque por permitirem o aumento na eficácia do fármaco, redução da toxicidade, além de ser possível obter autodirecionamento terapêutico. **Objetivo.** Neste trabalho, abordaremos uma revisão acerca do uso de lipossomas na entrega de antibióticos, suas vantagens terapêuticas e desafios tecnológicos para sua obtenção. **Metodologia.** Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Science Direct, Google Acadêmico, Medline e PubMed e por conseguinte a discussão da literatura. **Resultados e discussão.** A possibilidade de manipular as diversas propriedades dos lipossomas, como tamanho, composição da camada lipídica, fluidez da membrana lipossomal, carga superficial, direcionamento e/ou liberação modificada entre outros, permite obter maior eficácia e segurança na entrega de antibióticos. **Conclusões.** As evidências *in vitro* e *in vivo* comprovam os benefícios significativos da aplicação de lipossomas como sistemas de transporte de antibióticos.

Palavras-chave: resistência bacteriana; nanotecnologia; lipossomas, nanopartículas.

ABSTRACT

Introduction. Humanity for thousands of years suffered from infectious diseases without proper treatment. In the 20th century, the first antibiotic to treat bacterial infections, penicillin, was discovered and was used successfully to treat infections during World War II. This boosted investment in research and development of new chemical entities with antibiotic

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Inhumas FacMais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2021/2.

² Acadêmica do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade de Inhumas. E-mail: narlemtolentino@aluno.facmais.edu.br.

³ Professor Orientador. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Docente da Faculdade de Inhumas. E-mail: gustavoaraujo@facmais.edu.br

properties. However, the indiscriminate use and incomplete treatments, associated with the ability of bacteria to mutate, promoted an increase in bacterial resistance to several commercially available antibiotics. The difficulty in developing new antibiotics has led to research being carried out in order to seek new pharmaceutical forms for the administration of already known molecules. Among the nanotechnological possibilities of drug administration, liposomes are noteworthy for allowing an increase in the drug's efficacy, reduction of toxicity, in addition to being possible to obtain therapeutic self-direction. **Objectives.** In this work, we will address a review of the use of liposomes in the delivery of antibiotics, their therapeutic advantages and technological challenges for obtaining them. **Methodology.** A bibliographic survey was carried out in Science Direct, Academic Google, Medline and PubMed databases and, consequently, the literature was discussed. **Results and discussion.** The possibility of manipulating the different properties of liposomes, such as size, composition of the lipid layer, fluidity of the liposomal membrane, surface charge, targeting and/or modified release, among others, allows for greater efficacy and safety in the delivery of antibiotics. **Conclusions.** In vitro and in vivo evidence supports the significant benefits of applying liposomes as antibiotic delivery systems.

Keywords: antibiotics; antibiotics resistance; nanotechnology; liposome; nanoparticles.

1 INTRODUÇÃO

Por milhares de anos, a humanidade foi carente de conhecimentos sobre causas e mecanismos de prevenção de infecções, ademais, não havia medicamentos antibióticos e vacinas para combater e tratar tais enfermidades (MOHR, 2016; ALMEIDA, 2014). Em 1928, a descoberta da penicilina possibilitou uma revolução na terapia contra doenças infecciosas. Com o advento da Segunda Guerra Mundial, foi observado um rápido crescimento na descoberta e no desenvolvimento de novas moléculas com propriedades antibióticas (PEREIRA; PITA, 2018; MOHR, 2016; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010) e podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação (BAPTISTA, 2013). Entretanto, alterações no material genético bacteriano fazem com que as bactérias adquiram resistência aos tratamentos disponíveis (MUNITA; ARIAS, 2016).

Apesar de novas opções terapêuticas terem sido desenvolvidas recentemente, é notório que nos últimos anos ocorreu uma redução drástica na identificação de novos protótipos, seguido do aumento na incidência de resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis comercialmente (ROCHA; PITA, 2019; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (2011), a resistência antimicrobiana está entre os dez principais problemas relacionados à saúde pública, além de ser uma ameaça global. Ainda segundo a OMS (2015), mortes relacionadas à resistência microbiana já chegam a 700.000 por ano e a ausência de ações eficazes pode fazer esse número subir para 10 milhões por ano, até 2050.

Todos esses fatores geram um grande apelo para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, seja por meio da descoberta de novas entidades químicas ou a partir do aprimoramento de tecnologias no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para entrega de fármacos já conhecidos, como a nanotecnologia (MAKABENTA, 2021; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Diferentes aplicações nanotecnológicas têm sido desenvolvidas para superar os problemas acima elencados, além de visar melhorias

relacionadas à biodisponibilidade e toxicidade dos fármacos, com destaque especial aos lipossomas (MAKABENTA, 2021; RICO, 2018; CHEN *et al.*, 2016).

Lipossomas foram recentemente descritos como alternativas promissoras para melhorar a administração oral de fármacos (ARIAS, 2013) e podem ser descritos como vesículas de formato esférico, constituídos por uma ou mais bicamadas concêntricas de fosfolipídios e esteróis (APOLINÁRIO *et al.*, 2017) capazes de carrear tanto fármacos hidrofílicos em seu interior quanto lipofílicos adsorvidos na bicamada lipídica (WANG *et al.*, 2020; DRULIS-KAWA; DOROTKIEWICZ-JACH, 2010). Diversos estudos destacam que os lipossomas podem melhorar a farmacocinética e biodistribuição dos fármacos com melhores resultados de atividade antibacteriana, maior seletividade ao alvo e menor toxicidade (WANG *et al.*, 2020; GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020; DRULIS-KAWA; DOROTKIEWICZ-JACH, 2010).

Objetivo deste trabalho é realizar um levantamento bibliográfico de artigos publicados nos últimos 10 anos que correlacionam a aplicação de lipossomas no carreamento de fármacos antibióticos e apresentar evidências científicas relacionadas à eficácia desses sistemas comparados com os fármacos convencionais, além de obter dados quanto a sua aplicação na diminuição da resistência bacteriana e citotoxicidade. Esperamos atrair atenção para o tema e contribuir para a descoberta de hipóteses para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármaco.

2 METODOLOGIA

Revisão sistemática, a partir de artigos científicos publicados em revistas científicas. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Science Direct, Google Acadêmico e PubMed com uso dos descritores: antibióticos, resistência bacteriana, nanotecnologia e lipossomas. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos de revisão, editoriais, monografias, trabalhos de mestrado, trabalhos de doutorado e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, com delimitação de periodicidade de publicação entre 2010 a 2021. A coleta de dados seguiu a leitura inicial exploratória de todo o material selecionado, verificando-se a relevância para este trabalho. Em seguida, após a seleção dos textos, realizou-se a análise, interpretação, ordenação e sumarização das informações contidas nas fontes.

3 ANTIBIÓTICOS

No século XVII, Antonie van Leeuwenhoek utilizou um microscópio artesanal e visualizou, pela primeira vez, microestruturas vivas e denominou-as como bactérias. Somente no século XIX, através dos experimentos de Louis Pasteur, hipotetizou-se que esses microrganismos poderiam ser responsáveis por processos infecciosos (GOULD, 2016; MOHR, 2016; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Na metade do século XIX, o cientista Robert Koch identificou bactérias responsáveis por causar patologias como tuberculose, cólera e febre tifóide (GOULD, 2016; MOHR, 2016; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Por milhares de anos, a humanidade foi carente de conhecimentos sobre causas e mecanismos de prevenção de infecções, ademais, não havia medicamentos antibióticos e vacinas para combater e tratar tais enfermidades (MOHR, 2016; ALMEIDA, 2014). Em decorrência disso, a humanidade sofreu com epidemias causadas por patógenos, por exemplo, a epidemia de cólera entre 1853-1856, a peste bubônica em 1899 e de tifo exantemático, gripe pneumônica e varíola em 1918, resultando em milhares de mortos (MOHR, 2016; ALMEIDA, 2014).

Em 1893, o médico e cientista italiano Bartolomeu Gosio descobriu e isolou o ácido micofenólico, encontrado em cepas de *Penicillium brevicompactum*, que foi utilizado para inibir *Bacillus anthracis*, considerado como o primeiro antibiótico de origem natural (KRAWEHL; STADLER, 2016; MOHR, 2016).

Em 1910, o primeiro antibiótico sintético, denominado salvarsan, composto por 30% de arsênio, foi desenvolvido por Paul Ehrlich para o tratamento da sífilis. Aproximadamente dois terços dos pacientes que utilizaram salvarsan obtiveram a cura, entretanto, efeitos indesejados, como problemas de hipersensibilidades devido ao envenenamento por arsênio foram observados (PEREIRA; PITA, 2018; MOHR, 2016; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Em 1928, ocorreu o grande marco na área farmacêutica ao ser descoberto, por Alexander Fleming, a penicilina, isso possibilitou uma revolução na terapia contra doenças infecciosas. Com o advento da Segunda Guerra Mundial, foi observado um rápido crescimento na descoberta e no desenvolvimento de novas moléculas com propriedades antibióticas (PEREIRA; PITA, 2018; MOHR, 2016; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). São classificados de acordo com seu mecanismo de ação: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese ou dano na membrana citoplasmática, inibição da síntese proteica nos ribossomos, alteração na síntese dos ácidos nucleicos e alteração do metabolismo celular (BAPTISTA, 2013).

3.1 Mecanismo de ação dos antibióticos

3.1.1 Inibição da síntese da parede celular

A parede celular das bactérias é composta por uma camada rígida de peptidoglicanos que circunda a membrana citoplasmática. Antibióticos que possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular atuam de forma a impedir a ligação cruzada entre os peptidoglicanos, interferindo nos estágios finais de síntese da parede celular, enfraquecendo sua estrutura e causando lise (ou quebra), e conseqüentemente, morte do microorganismo, representado na **Figura 1** (TORTORA, 2017; BAPTISTA, 2013). Como exemplos de antibióticos que interferem na síntese da parede celular, pode-se citar os lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e monobactâmicos (BAPTISTA, 2013).

3.1.2 Inibidores da síntese da membrana citoplasmática

A membrana celular é formada por uma bicamada lipídica, composta majoritariamente por fosfolipídios e proteínas. Os antibióticos classificados como polimixina têm a capacidade de interagir com as moléculas de polissacarídeos presentes na membrana externa (**Figura 1**), provocando mudanças na permeabilidade, tornando possível a entrada do fármaco, o que leva à morte do microorganismo (TORTORA, 2017; ROCÍO; MAYARA, 2014; BAPTISTA, 2013).

3.1.3 Inibidores da síntese proteica nos ribossomos

Ribossomos são estruturas celulares responsáveis por realizar a síntese de proteínas a partir de uma mensagem de RNA (NELSON; COX, 2014). Os ribossomos possuem em sua constituição organelas celulares formadas por subunidades 30s e 50s necessárias para a

manutenção do crescimento bacteriano. Diversos fármacos antibióticos atuam nessas estruturas (**Figura 1**). O fármaco cloranfenicol é responsável pela inibição da formação de ligações peptídicas das cadeias de polipeptídeos que ocorre na porção 50s. Já os aminoglicosídeos são responsáveis pela interferência nas etapas iniciais da síntese proteica, alterando essa conformação da porção 30s. Outras classes de antibióticos como tetraciclínas, anfenicóis, macrolídeos, lincosamidas e oxazolidinonas se ligam nas subunidades 30s e 50s, levando a leitura incorreta do código genético impresso no mRNA (TORTORA, 2017; BAPTISTA, 2013).

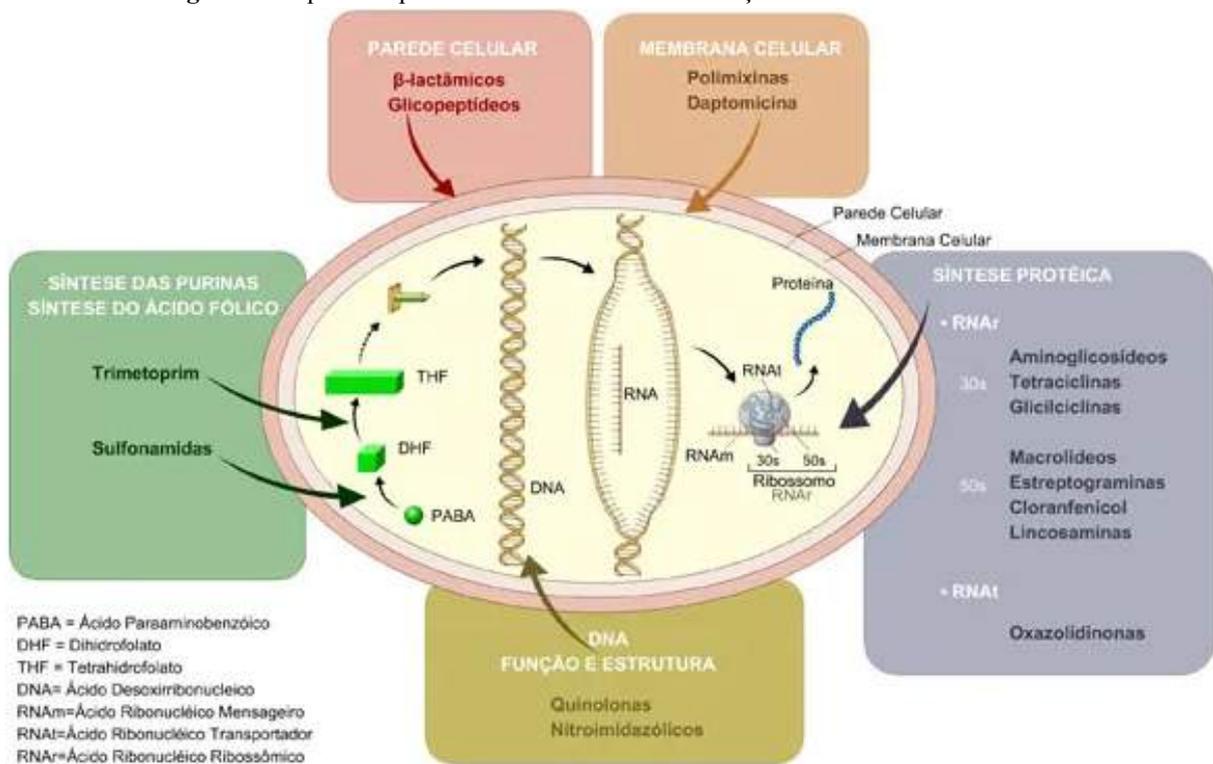
3.1.4 Alteração da síntese dos ácidos nucleicos

Os ácidos são formados por nucleotídeos, responsáveis pelo armazenamento, transmissão e tradução das informações genéticas (**Figura 1**). Os antibióticos Fluoroquinolonas e a rifampicinas atuam interferindo nos processos de replicação e transcrição do DNA (BAPTISTA, 2013).

3.1.5 Alteração do metabolismo celular

O ácido fólico é essencial para o crescimento bacteriano e alguns antibióticos são capazes de inibir, por competição, a conversão do ácido para-aminobenzóico (PABA) em diidropteroato, uma molécula essencial para a síntese de ácido fólico. O ácido fólico, por sua vez, é uma importante coenzima essencial para a síntese de proteínas, DNA e RNA (**Figura 1**). São exemplos de fármacos antibióticos com esse mecanismo de ação, as sulfonamidas (TORTORA, 2017; BAPTISTA, 2013).

Figura 1. Esquema representativo do mecanismo de ação de diferentes antibióticos



Fonte: Baptista (2013)

3.2 Resistência bacteriana a antibióticos

De acordo com Melo *et al.* (2012), a expressão “resistente” está relacionada à capacidade que o microrganismo tem de crescer *in vivo*, mesmo na presença do antibiótico. A resistência ao antibiótico é muito comum em espécies bacterianas. Alterações no seu material genético fazem com que a bactéria adquira essa resistência, o que pode ocorrer de duas formas: a partir da indução de mutação no DNA nativo ou quando recebe o DNA de outras espécies por meio de transferência horizontal de genes (MUNITA; ARIAS, 2016).

Entre as décadas de 1940 a 1980, houve a descoberta de diversos antibióticos, com diferentes mecanismos de ação, aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), destinados ao tratamento de diferentes infecções, alguns desses antibióticos estão descritos no **Quadro 1**.

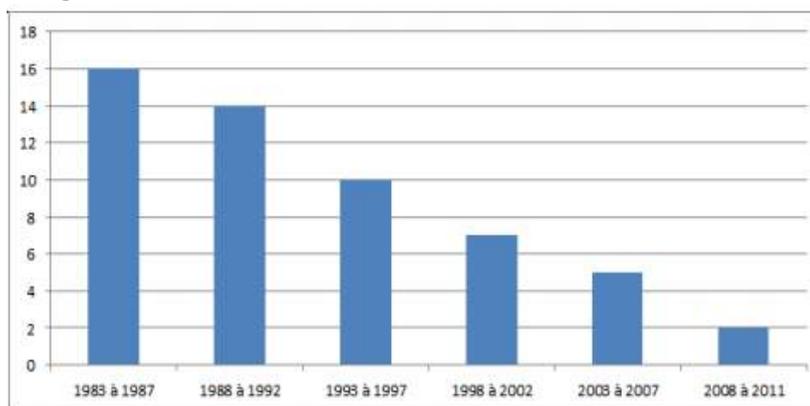
Quadro 1. Ano de desenvolvimento de diferentes antibióticos e seu respectivo mecanismo de ação.

Ano	Desenvolvimento do Antibióticos	Mecanismo de Ação
1942	Penicilina	Inibidor da síntese da parede celular
1947	Estreptomicina	Inibidor da síntese proteica nos ribossomas 30s
1952	Tetraciclina	Inibidor da síntese proteica nos ribossomas 50s
1958	Vancomicina	Inibidor da síntese da parede celular
1959	Meticilina	Inibidor da síntese da parede celular
1967	Gentamicina	Inibidor da síntese proteica nos ribossomas 30s
1981	Cefotaxima	Inibidor da síntese da parede celular
1984	Imipenem: 1º Carbapenem	Inibidor da síntese da parede celular
2000	Linezolida: 1º oxazolidinona	Inibidor da síntese proteica nos ribossomas 50s

Fonte: Adaptado de Guimarães, Momesso, Pupo 2010; Huh, Kwon, 2011; Baptista (2013).

Apesar de novas opções terapêuticas antimicrobianas terem sido desenvolvidas entre 2009 e 2017, como ceftolozana-tazobactam, daptomicina, linezolida, ceftarolina, ceftobiprole, letavacina, dalbavacina, tiazolidina, oritavacina, ceftazidima-avibactam, bezloxumab e delafloxacim, é notório que nos últimos anos, ocorreu uma redução drástica na identificação de novos protótipos (**Figura 2**), seguido do aumento na incidência de resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis comercialmente (ROCHA *et al.*, 2019; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Figura 2. Descobertas de antimicrobianos nos EUA entre 1983 a 2011.



Fonte: Adaptado de Rocha *et al.* (2019).

Segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (2011), a resistência antimicrobiana está entre os dez principais problemas relacionados à saúde pública, além de ser uma ameaça global, pois o uso irracional e excessivo dos antimicrobianos tem sido um dos fatores determinantes para o aparecimento de patógenos resistentes. Ainda segundo a OMS (2015), mortes relacionadas à resistência microbiana já chegam a 700.000 por ano e a ausência de ações eficazes pode fazer esse número subir para 10 milhões por ano, até 2050. Vale ressaltar que o acesso de parte da população a esses medicamentos, muitas vezes, sem receituário médico, pode agravar esse quadro de surgimento de resistência bacteriana, devido ao uso incorreto e/ou incompleto da medicação (FREIRE, 2014; NICOLINI *et al.*, 2010). Outro problema, são erros técnicos por parte dos prescritores, relacionados à duração do tratamento, dosagem, intervalo entre doses e via de administração incorreta, podendo comprometer a terapêutica do paciente (FREIRE, 2014; NICOLINI *et al.*, 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 20 de 05 de Maio de 2011 que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, determina, em seu Art. 2º que antimicrobianos registrados na ANVISA só podem ser dispensados mediante retenção de receita (BRASIL, 2011). A RDC 20/2011 foi reconhecida pelos profissionais como uma medida de vigilância sanitária de extrema importância para a melhoria na qualidade de assistência prestada para a população. Infelizmente, a formalização da política em uma regulamentação não garante, por si só, seu efetivo cumprimento. Nesse sentido, são necessárias medidas mais extremas, como programas de educação sanitária para profissionais e para a população e um reforço da fiscalização por parte das agências sanitárias (SAMPAIO; SANCHO; FERRO DO LAGO, 2018).

O aparecimento de resistência bacteriana leva à necessidade de desenvolvimento de novas opções terapêuticas, seja por meio da descoberta de novas entidades químicas ou a partir do aprimoramento de tecnologias no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para entrega de fármacos já conhecidos, como a nanotecnologia (MAKABENTA, 2021; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

3.3 Novas tecnologias de administração de antibióticos

Diversas aplicações nanotecnológicas têm sido desenvolvidas para superar os problemas acima elencados, além de visar melhorias relacionadas à biodisponibilidade e toxicidade dos fármacos. Têm sido desenvolvidas pesquisas com nanopartículas metálicas,

nanomateriais a base de carbono, polímeros, nanocompósitos, nanoemulsões, com destaque especial aos lipossomas (MAKABENTA, 2021; RICO, 2018; CHEN *et al.*, 2016). Lipossomas foram recentemente descritos como alternativas promissoras para melhorar a administração oral de fármacos e a distribuição pela epiderme, derme e hipoderme (ARIAS, 2013).

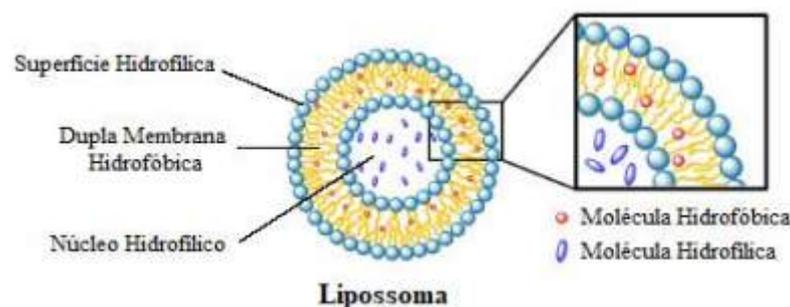
3.3.1 Lipossomas

Em meados dos anos 60, Alec D. Bangham e colaboradores (1964) identificaram que manchas de lecitina de ovo reagem com água formando, espontaneamente, estruturas. Tais estruturas foram analisadas em um microscópio eletrônico, nas quais, foram visualizadas uma infinidade de vesículas. Esse foi o primeiro relato descrito de estruturas lipossomais (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020; RICO, 2018; MIRANDA, 2014; AKBARZADECH *et al.*, 2013; WAGNER; VORAUER-UHL, 2011; MAZZONETTO, 2011).

Lipossomas podem ser definidos como vesículas de formato esférico, constituídos por uma ou mais bicamadas concêntricas de fosfolipídios e esteróis (APOLINÁRIO *et al.*, 2017). Esses fosfolipídios podem ser de origem natural (fosfatidiletanolamina de ovo e fosfatidilcolina) ou sintética (fosfatidilserina e fosfatidilglicerol) (WANG *et al.* 2020; DRULIS-KAWA; DOROTKIEWICZ-JACH, 2010).

Quando presente em meio aquoso, fosfolipídios formam espontaneamente vesículas fechadas, devido às interações hidrofílicas da região polar, bem como interações hidrofóbicas da região apolar, isso permite que os lipossomas apresentem exterior e núcleo hidrofílicos cercados por uma membrana lipofílica (**Figura 3**) (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020; RICO, 2018; MIRANDA, 2014; AKBARZADECH *et al.*, 2013; WAGNER; VORAUER-UHL, 2011; MAZZONETTO, 2011). Tal camada lipídica, além de mimetizar a membrana celular, é capaz de incorporar tanto fármacos hidrofílicos em seu interior, quanto lipofílicos retidos na bicamada lipídica (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020; SOUTO *et al.*, 2020; HUH; KWON, 2011). Todos esses fatores tornam essa tecnologia muito atraente para administração de antibióticos (HUH; KWON, 2011).

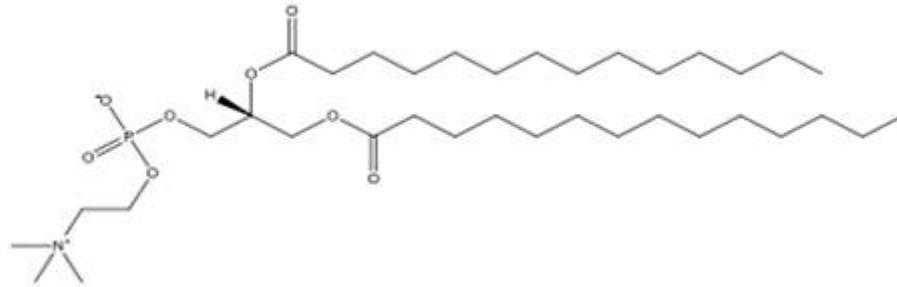
Figura 3. Representação esquemática da estrutura de um lipossoma.



Fonte: Adaptado de Rico (2018).

Os fosfolipídios mais utilizados para a obtenção de lipossomas são as fosfatidilcolinas, por serem estruturas biocompatíveis, biodegradáveis e constituintes naturais das membranas celulares, tornando-a menos tóxicas (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020; SOUTO *et al.*, 2020; BORGES, 2018). Elas são estruturas anfipáticas compostas por uma região polar e uma apolar (**Figura 4**).

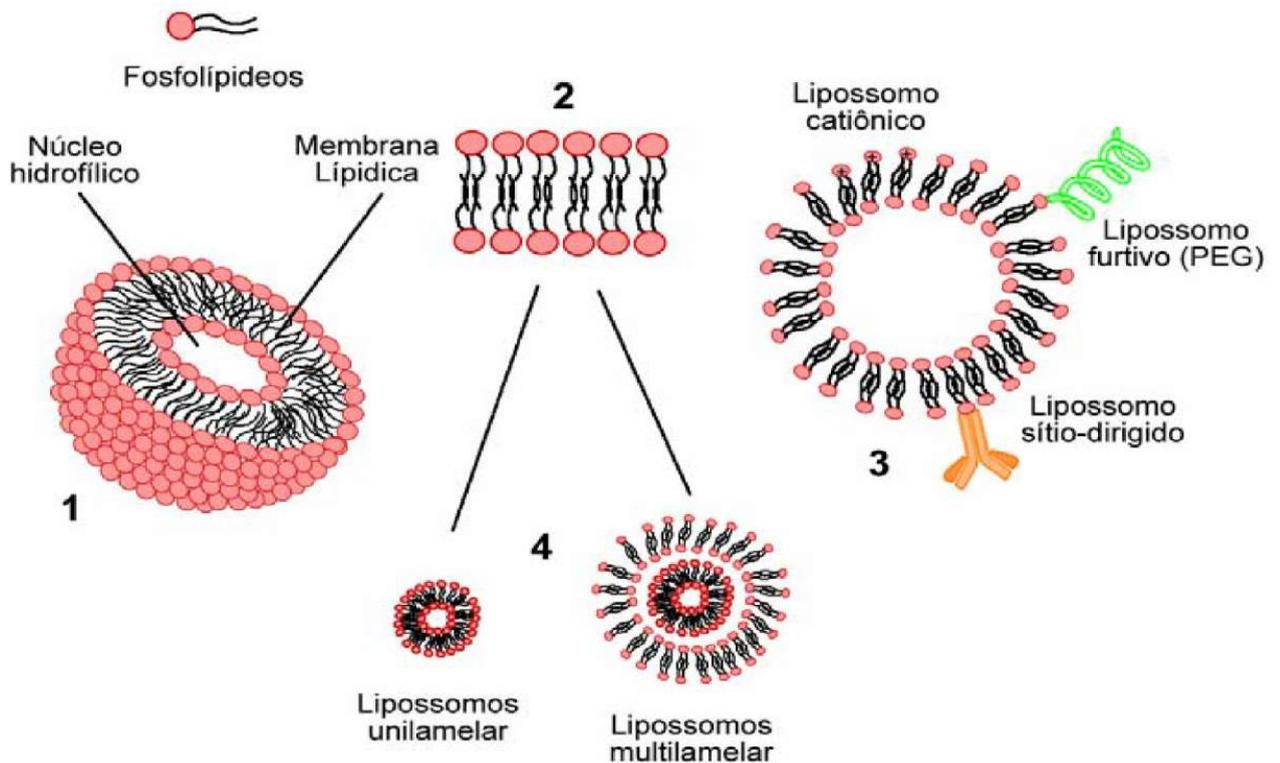
Figura 4. Estrutura da fosfatidilcolina.



Fonte: Adaptado de Borges (2018).

Os lipossomas podem ter sua estrutura modificada de acordo com os objetivos terapêuticos, como alterar os tipos de lipídios usados, o número de lamelas e sua carga superficial (positiva, negativa ou neutra) (DRULIS-KAWA; DOROTKIEWICZ-JACH, 2010) (**Figura 5**).

Figura 5. 1) Estrutura dos lipossomos constituídos por fosfolípidos. 2) Bicamadas lipídicas. 3) Lipossomos com modificações na superfície (pegulados, com carga e com anticorpos) 4) Tipos de lipossomos de acordo com o número de camadas



Fonte: Apolinário *et al.*, 2017.

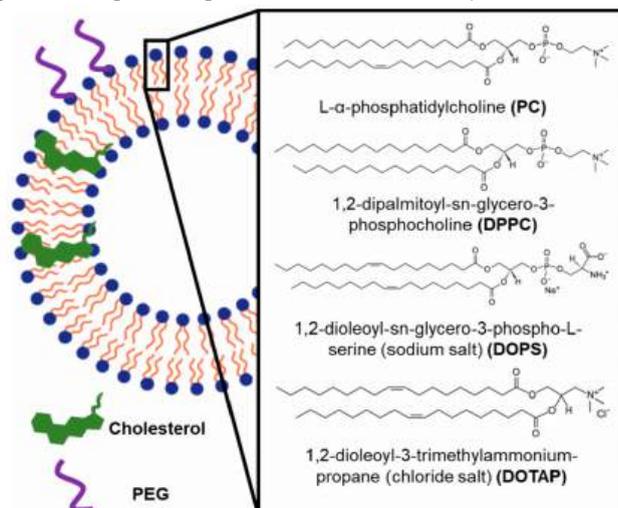
Os lipossomas unilamelares possuem uma única esfera de bicamada fosfolipídica, com tamanhos que variam entre 25 e 100 nm (MIRANDA, 2014; AKBARZADECH *et al.*, 2013; ARIAS, 2013), enquanto os lipossomas multilamelares (50 nm a 10 µm) possuem várias vesículas unilamelares pequenas que se aglomeram no interior umas das outras (ARIAS, 2013). A carga superficial (positiva ou negativa) pode ser incorporada na superfície lipossomal para evitar a agregação das vesículas, aumentando sua estabilidade em suspensão (HUH; KWON, 2011). O encapsulamento de fármacos em vesículas lipossomais melhora a

farmacocinética e também protege os fármacos contra a atividade hidrolítica de enzimas e desativação química e imunológica (DRULIS-KAWA; DOROTKIEWICZ-JACH, 2010). Gregory Gregoriadis, em 1971, pela primeira vez propôs o uso de lipossomas como “*drug delivery*”. *Drug delivery* pode ser definido como um processo ou método de administração de fármacos com objetivo de obter efeito terapêutico esperado. Os sistemas *drug delivery* podem oferecer liberação controlada do agente terapêutico, bem como, a distribuição direcionada dessas substâncias para o local de ação, garantindo melhor eficácia e segurança (MOULTON; WALLACE, 2014). No final dos anos 70, ocorreram os primeiros estudos sobre a cinética de biodistribuição dos lipossomas no organismo, nos quais, demonstrou-se que eles podem alterar a distribuição “*in vivo*” do fármaco, além de promover sua absorção celular (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020).

A maioria das pesquisas recentes que avaliaram o emprego de lipossomas para *drug delivery* foram realizadas com vesículas unilamelares de 50-150 nm, uma vez que esse tamanho tem se mostrado promissor na eficiência de encapsulação, com boa estabilidade e tamanho apropriado para atravessar membranas vasculares (APOLINÁRIO *et al.*, 2017).

A primeira geração de lipossomas era caracterizada por lipossomas constituídos apenas de fosfolipídios naturais, como a lecitina e 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC). Entretanto, essas estruturas apresentam alguns inconvenientes, como vazamento do conteúdo interno das vesículas e bioacumulação hepática e no baço, o que reduzia a biodisponibilidade e potencialmente aumentaria a toxicidade (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020; RICO, 2018; MIRANDA, 2014; AKBARZADECH *et al.*, 2013; WAGNER; VORAUER-UHL, 2011; MAZZONETTO, 2011). Posteriormente, com o objetivo de contornar esses desafios, foi investigada a adição de colesterol e verificou-se que sua presença reduzia o vazamento dos lipossomas. Lipídeos sintéticos foram incorporados, como o DOPS, para a obtenção de lipossomas carregados negativamente, e lipídeos induzidos por carga, para promover liberação do fármaco após variações do pH local (**Figura 6**) (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020).

Figura 6. Esquema representativo da constituição dos fosfolipídios.



Fonte: Adaptado de Gonzalez -Gomez; Hosseinidoust (2020).

Infelizmente, após administração, os lipossomas são rapidamente eliminados do sangue pelo sistema fagocítico mononuclear, dessa forma, diversas técnicas têm sido estudadas a fim de aumentar seu tempo de circulação sanguínea (HUH; KWON, 2011) e/ou adicionar algum elemento que figure direcionamento ativo ou passivo (ARIAS, 2013).

A adição de polímeros hidrofílicos como poloxâmeros, poloxaminas, polissacarídeos ou polietilenoglicol (peguilação - **Figura 6**) por conjugação química ou adsorção física na superfície lipossomal se mostrou eficaz para o aumento da estabilidade *in vivo* ao evitar interação do lipossoma com elementos do sangue, ou seja, prolongou o tempo de circulação (ARIAS, 2013) e também possibilitou entrega direcionada de antimicrobianos após inclusão de ligantes de direcionamento, como anticorpos, segmentos de anticorpo, aptâmeros, peptídeos (APOLINÁRIO *et al.*, 2017; HUH; KWON, 2011). O aumento no tempo de meia vida dos lipossomas (lipossomas furtivos) é vantajoso, uma vez que a obtenção de uma liberação gradual e sustentada de antibióticos reduz a necessidade de muitas administrações diárias (WANG *et al.* 2020; DRULIS-KAWA; DOROTKIEWICZ-JACH, 2010).

Foram desenvolvidos também, mecanismos de direcionamento molecular específico (interações ligante-receptor ou anticorpo-antígeno) como aptâmeros (ligantes de ácido nucleico: oligonucleotídeos de DNA ou RNA), anticorpos monoclonais (formando os chamados imunolipossomas), peptídeos e até mesmo grupos de carboidratos. A inclusão de tais componentes na superfície do lipossoma pode aumentar a interação com os tecidos e células-alvo. Tal efeito teria potencial benéfico direto ao obter melhor distribuição sistêmica e, conseqüentemente, menor toxicidade do fármaco (ARIAS, 2013).

Alternativamente, foram investigados materiais que, ao serem adicionados aos lipossomas, são capazes de interagir com estímulos externos e alterar suas propriedades físicas (por exemplo, inchaço). A liberação do fármaco pode ocorrer por difusão simples ou por mudanças ambientais no local da doença, como temperatura, atividade enzimática, gradiente magnético, pH, etc. Isso permite que o lipossoma se acumule na célula-alvo, tecido e/ou órgão antes de permitir a liberação do fármaco, de maneira local, com biodistribuição controlada, melhor efeito terapêutico e menor toxicidade. De forma semelhante, lipossomas responsivos magneticamente (magnetolipossomas) após a inclusão, por exemplo, de óxido de ferro na vesícula lipídica, têm atraído grande interesse na área de farmacoterapia, uma vez que podem se acumular no local da doença seguindo um gradiente magnético externo (ARIAS, 2013).

Quando uma terapia com antibióticos se faz necessária, os fármacos convencionais precisam passar por diferentes camadas de tecido/ órgãos até chegar ao local da infecção, o que leva a sua ampla distribuição pelo corpo, para isso, são prescritas altas doses do antibiótico, elevando o risco de intoxicação. Por esses e pelos benefícios elencados no decorrer deste tópico, os lipossomas são tão amplamente investigados para a encapsulação e administração de antibióticos (GONZALEZ-GOMEZ; HOSSEINIDOUST, 2020). Alguns autores, inclusive, correlacionam a diminuição da dose total administrada, com formulações lipossomais, com um impacto direto positivo na redução da evolução de mutantes resistentes a antibióticos no paciente.

Outro fator que merece destaque, é que a redução geral do uso de antibióticos diminuiu seu conteúdo nas águas residuais municipais e hospitalares, que é um dos fatores que impulsionam a resistência aos antibióticos no ambiente (HOCQUET; MULLER; BERTRAND, 2016).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo recente, Alhajlan, Alhariri e Omri (2013) investigaram a eficácia e segurança de claritromicina lipossomal com diferentes cargas de superfície contra isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* dos pulmões de pacientes com fibrose cística. A formulação lipossomal carregada positivamente foi composta de DDAB (didecildimetilamonio), DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) e colesterol em uma proporção de

4:2:1; a formulação lipossomal carregada negativamente foi composta de DCP (dicetil fosfato), DPPC e colesterol em uma proporção de 4:2:1; e a formulação lipossomal sem carga foi composta de DPPC e colesterol na proporção de 6:1. As formulações lipossomais foram obtidas pelo método de desidratação-reidratação. Os autores observaram que a eficiência de encapsulação da claritromicina dobrou (30,37%) quando a carga lipossomal superficial foi negativa, comparado com o lipossoma neutro (15,96%), em contrapartida, foi diminuída consideravelmente com carga positiva (5,7%). Lipossomas carregados negativamente apresentaram melhores resultados de taxa de retenção de claritromicina (94,15% à 4°C), e apresentou melhora estatisticamente significativa ($P < 0,001$) em sua estabilidade, comparado com lipossomas carregados positivamente (taxa de retenção: 60,13% à 4°C). Os ensaios mostraram que as cepas altamente resistentes de *P. aeruginosa* tornaram-se suscetíveis à claritromicina encapsulada em lipossomas e as formulações testadas se mostraram eficazes na redução do crescimento bacteriano dentro do biofilme. A claritromicina lipossomal carregada positivamente afetou o biofilme de *P. aeruginosa* mais do que outras formulações, erradicando completamente a população bacteriana em concentrações mais baixas, isso pode ser devido à atração entre as cargas opostas da membrana bacteriana e a formulação lipossomal. As formulações também demonstraram sucesso na atenuação da produção do fator de virulência. A exposição de células de pulmão humano A549 à claritromicina livre reduziu a viabilidade celular após 72h de tratamento e, após o mesmo período de tratamento, a claritromicina lipossomal carregada negativamente e sem carga protegem as células contra a citotoxicidade da claritromicina. Tais dados corroboram recentes descobertas de que lipossomas constituem-se em uma estratégia útil para aumentar a eficácia e segurança de antibióticos.

Em outro trabalho, a eficácia superior da antibioticoterapia administrada em formulações lipossomais foi corroborada. Yang *et al.* (2015) avaliaram a viabilidade de lipossomas revestidos com quitosana (c-Lips) para a distribuição intravenosa de cloridrato de vancomicina (VANH). Os autores desenvolveram hydrochloride lipossomas de vancomicina (VANH-Lips) pelo método de evaporação de fase reversa, em seguida, nanossuspenderam a formulação envolta em solução de quitosana (c-VANH-Lips) pelo método de deposição eletrostática. Por ser bioadesivo, biodegradável, biocompatível e de baixa toxicidade, a quitosana pode ser um bom componente para a encapsulação, aumento da estabilidade e melhora do direcionamento do lipossoma. Os c-VANH-Lips apresentaram tamanho médio de 220,40 nm, índice de polidispersão de 0,21 e potencial zeta positivo 25,7 mV. A eficiência de encapsulação foi de 32,65%. Devido ao encapsulamento em quitosana, foi possível obter, *in vitro*, um perfil de liberação sustentada, o que pode ser justificado pela menor exposição dos lipídios e, conseqüentemente, o vazamento e a liberação repentina do fármaco foram relativamente mais lentos em comparação com o VANH-Lips. A superfície com carga positiva e o reduzido tamanho de partícula dos c-VANH-Lips diminuíram o efeito fagocitário do sistema fagocitário mononuclear e prolongou o tempo de circulação no corpo, o que permite melhorar o efeito terapêutico da VANH. *In vivo*, após injeção intravenosa em camundongos, c-VANH-Lips mostrou um tempo de retenção mais longo e valores de AUC mais altos em comparação com os grupos controle, além disso, foi observada menor bioacumulação renal da c-VANH-Lip, o que pode reduzir a nefrotoxicidade de VANH ao passo que aumentou a concentração de VANH no pulmão, com potencial de aumentar os efeitos terapêuticos na infecção pulmonar na prática clínica.

Um novo sistema de direcionamento de fármaco contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi desenvolvido com daptomicina por Jiang e colaboradores (2016). A daptomicina foi conjugada com N-hidroxissuccinimida-polietilenoglicol-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina para sintetizar um composto de direcionamento

(Dapt-PEG-DSPE) que poderia ser ancorado na superfície dos lipossomas, enquanto outras moléculas de daptomicina foram encapsuladas dentro dos lipossomas. Os experimentos *in vivo* em modelo animal (camundongos infectados) evidenciaram o sucesso tanto no direcionamento específico dos lipossomas quanto nos resultados de eficácia, quando comparados com os grupos controle.

Colzi e colaboradores (2015) desenvolveram lipossomas derivados de microrganismos procariotos (PD) e avaliaram sua absorção, resistência à degradação enzimática das penicilinas e eficácia contra *Escherichia coli*. Duas formulações lipossomais foram usadas como referência, uma contendo lipossomas sintéticos catiônicos (StdL1) e outra contendo lipossomas naturais zwitteriônicos (StdL2). Os lipossomas contendo fosfolípídeos bacterianos (lipossomas-PD) foram obtidos a partir de culturas bacterianas. As bactérias foram adicionadas a etanol, aquecidas à 30°C por 48h até evaporação completa do solvente, em seguida, foi realizada extração lipídica do material seco. Os lipossomas-PD foram carregados com Ampicilina (Amp) ou Penicilina G (PenG). Três cepas bacterianas diferentes foram testadas, sendo denominadas de CCY-lipo, V122-lipo e 42OL-lipo. O uso de material lipídico não convencional (derivado de procariotos) para formular lipossomas foi provado ser uma estratégia eficiente para distribuição de antibióticos em comparação com formulações padrão. Observou-se redução de concentração inibitória mínima (CIM) contra células de *E. coli* com todos os lipossomas PD carregados com PenG em relação ao antibiótico livre. Nos estudos de avaliação de eficácia, os lipossomas 42OL-lipo foram os mais eficazes (redução da CIM de 16 vezes), seguido por V122-lipo (redução da CIM de 8 vezes) e CCY-lipo (redução da CIM de 2 vezes). A caracterização físico-química mostrou que as características estruturais desses lipossomas recém-preparados eram as de vesículas unilamelares (200 a 300 nm) dos lipossomas carregados entre as três cepas bacterianas. Não foram encontradas correlações entre o tamanho do lipossoma e a atividade antimicrobiana. Os autores não observaram aumento na eficácia antimicrobiana dos lipossomas carregados com ampicilina em comparação com o fármaco livre, o que pode ser explicado pela permeabilidade maior (4x) da Amp comparada com a PenG e pela maior resistência bacteriana à PenG livre do que a Amp livre. Por fim, os autores destacaram que lipossomas obtidos de lipídeos de procariotos provou ser uma estratégia eficiente para distribuição de antibióticos, entretanto, a extensão da inibição do crescimento bacteriano depende dos microrganismos dos quais os lipossomas são derivados.

Irfan Alam, Paget e Ali El Kordy (2016) avaliaram a atividade antibacteriana da furazolidona contra *Helicobacter Pylori* em lipossomas mucoadesivos contendo quitosana. Por ser de baixa toxicidade, biocompatível e mucoadesivo, a quitosana formulada em preparação para administração local pode diminuir os efeitos colaterais da furazolidona. Após avaliação de liberação *in vitro*, confirmou-se liberação sustentada do fármaco, de 6 horas. A formulação otimizada era composta por 5 mg de fármaco, uma dose que se mostrou eficaz contra a bactéria ao mesmo tempo que, por ser de administração local, pode evitar efeitos colaterais associados a altas doses.

Vanić e colaboradores (2019) avaliaram a eficácia da azitromicina encapsulada em lipossomas para administração na mucosa vaginal contra cepas de *Escherichia coli* e *Chlamydia trachomatis*. Um fato que merece destaque, é que todos os lipossomas contendo azitromicina foram biocompatíveis com as células cervicais. Além disso, os lipossomas se mostraram eficientes contra *E. coli* com valores de IC₅₀ (concentrações que inibem a viabilidade do biofilme em 50%) até 8 vezes menores que os do controle (azitromicina livre). Tais achados confirmam o potencial dos lipossomas para terapia cervicovaginal localizada.

Atualmente, uma das formulações lipossomais disponibilizadas comercialmente, é o AmBisome[®], comercializado na forma de pó liofilizado estéril para solução para infusão,

indicado para o tratamento de infecções fúngicas severas oportunistas. A formulação inicial foi o desoxicolato de anfotericina B (DAmB), desenvolvida na década de 1950. Durante anos, o DAmB foi o único agente antifúngico disponível para o tratamento de doenças fúngicas invasivas, entretanto, os registros relacionados à alta nefrotoxicidade desencadearam interesse em buscar novas alternativas e solucionar o problema. A estrutura lipídica unilamelar do AmBisome[®] tem três componentes principais, a fosfatidilcolina de soja hidrogenada, que não é prontamente hidrolisada à temperatura corporal, a diestearoil fosfatidilglicerol, que possui sua cadeia de ácido graxo semelhante em comprimento ao da região hidrofóbica da anfotericina B e tem uma carga líquida negativa e, sob condições adequadas (ligeiramente ácido) o grupo positivo amino da anfotericina B forma um complexo iônico com o diestearoil fosfatidilglicerol, promovendo retenção da anfotericina B na bicamada lipossomal. O terceiro componente, colesterol, se liga à anfotericina B e facilita ainda mais sua retenção na bicamada do lipossoma. A anfotericina B lipossomal (AmBisome[®]) é uma formulação que tem sido usada por quase 20 anos, ela manteve a atividade antifúngica da anfotericina B após incorporação na bicamada lipídica lipossomal e demonstrou consistentemente ter menor nefrotoxicidade e toxicidade infusional do que outras formulações de anfotericina B (STONE *et al.* 2016).

De forma geral, os artigos que avaliaram os lipossomas para *drug delivery* de antibióticos são unânimes em destacar suas vantagens quando comparados aos antibióticos convencionais. A grande maioria dos autores concorda que os lipossomas promovem, além de melhor eficácia, menor toxicidade e possibilidade de incorporar autodirecionamento para o órgão alvo. Poucos estudos correlacionaram os benefícios dessa tecnologia com uma diminuição real da resistência bacteriana, este seria um bom foco para pesquisas futuras.

Outro ponto que merece destaque, é que a grande maioria dos artigos avaliaram a eficácia das formulações apenas em ensaios *in vitro* ou *in vivo* em modelos animais. Durante o levantamento bibliográfico, foi notória a necessidade de avançar com os estudos a fim de viabilizar que mais formulações lipossomais, de fato, sejam disponíveis para as terapias antimicrobianas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta dos lipossomas como transportadores propiciou o desenvolvimento de vários sistemas de entrega de fármacos. A possibilidade de manipular as diversas propriedades dos lipossomas, como tamanho, composição da camada lipídica, fluidez da membrana lipossomal, carga superficial, entre outros, permite obter maior eficácia na entrega desses fármacos, além de permitir direcionamento e/ou liberação modificada.

A grande maioria dos estudos envolvendo encapsulamento de antibióticos em lipossomas se concentra em avaliar a eficácia da terapia quando administrada nesse tipo de formulação, entretanto, é possível encontrar estudos que avaliaram o impacto dessas formulações na diminuição da toxicidade do antibiótico, bem como no direcionamento a órgãos específicos, ou seja, melhorias na farmacocinética. As evidências *in vitro* e *in vivo* comprovam os benefícios significativos da aplicação de lipossomas como sistemas de transporte de antibióticos, entretanto, a maioria dos trabalhos se concentra em obter resultados *in vivo* em modelos animais. É necessário expandir esses estudos para modelos em humanos, de forma a ampliar o uso dessa tecnologia nos medicamentos disponíveis comercialmente.

Por fim, a quantidade de artigos publicados ressalta a importância que esse tema tem recebido da comunidade científica.

5 REFERÊNCIAS

AKBARZADECH, A. *et al.* Liposome: classification, and applications. **Nanoscale Research Letters**,[s.l], v. 8, n. 102, p. 1-9, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>. Acesso: 8 de abril de 2021.

ALHAJLAN, M.; ALHARIRI, M.; OMRI, A. Efficacy and safety of liposomal clarithromycin and its effect on *pseudomonas aeruginosa* virulence factors. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Ontario, Canada, v. 57, n. 6, p. 2694-2704. 2013. Disponível em : [10.1128/AAC.00235-13](https://doi.org/10.1128/AAC.00235-13). Acesso em : 18 de agosto de 2021.

ALMEIDA, M. A. P. As epidemias nas notícias em Portugal: cólera, peste, tifo, gripe e varíola, 1854-1918. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 687-708, 2014. Disponível em : <https://doi.org/10.1590/S0104-59702014000200012>. Acesso em: 8 de abril de 2021.

APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Polimerossomos versus lipossomos: a evolução da “bala mágica”. **Química Nova**, [s.l], v. 40, p. 810-817, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170054>. Acesso: 11 de outubro de 2021.

ARIAS, J. L. Liposomes in drug delivery: a patente review (2007- presente). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**,[s.l], v.23, ed. 11, p. 1399-1414, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/13543776.2013.828035>. Acesso em: 23 de maio de 2021.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 20 de 05 Maio de 2011**. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Brasília, DF: ANVISA, 2011. Disponível em : <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-471-de-23-de-fevereiro-de-2021-304923190>. Acesso em: 29 de maio de 2021.

BORGES, C. R. L. de A. **Influência da composição lipídica nas interações moleculares e propriedades biológicas de lipossomos contendo genisteína**. 2018. Tese (Doutorado em Química) - Pós Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2018. Disponível em : <http://repositorio.furg.br/handle/1/8302>. Acesso em: 04 de abril de 2021.

CHEN, G. *et al.*. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. **Chemical Reviews**,[s.l], v. 116, n. 5, p. 2826-2885, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00148>. Acesso em :23 de abril de 2021.

COLZI, I. *et al.* Antibiotic delivery by liposomes from prokaryotic microorganisms: *similia cum similibus works better*. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**,[s.l], p. 1-35. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.013>. Acesso em: 05 de outubro de 2021.

DRULIS-KAWA, Z.; DOROTKIEWICZ-JACH, A. Liposomes as delivery systems for antibiotics. **International Journal of Pharmaceutics**,[s.l],v. 387, n. 1-2, p. 187-198, 2010.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.11.033>. Acesso em: 23 de maio de 2021.

FREIRE, T. J. M. **Resistência microbiana e alternativas terapêuticas**: uma revisão da literatura. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia Curso de Bacharelado em Farmácia), Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2014. Disponível em : <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/9410> Acesso em : 26 de abril de 2021.

GONZALEZ GOMEZ, A.; HOSSEINIDOUST, Z. Liposomes for Antibiotic e Encapsulation and Delivery. **Doenças infecciosas ACS**,[s.I], v. 6, n. 5, pág. 896-908, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00357>. Acesso em: 23 de maio de 2021.

GOULD, K. Antibiotics: from prehistory to the present day. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.I], n.71, p. 572-575, 2016. Disponível em: [doi:10.1093/jac/dkv484](https://doi.org/10.1093/jac/dkv484). Acesso em: 04 de abril de 2021.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, [s.I], v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>. Acesso em: 20 de abril de 2021.

HOCQUET, D.; MULLER, A.; BERTRAND, X. What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. **Journal of Hospital Infection**,[s.I], v. 93, n. 4, p. 395-402, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.01.010>. Acesso em: 11 de outubro de 2021.

HUH, A. J. KWON, Y. J. “Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. **Journal of Controlled Release**, [s.I],v. 156, n. 2, p. 128-145, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002> . Acesso em: 04 de abril de 2021.

ALAM, M. I.; PARGET, T.; ELKORDY, A. A. formulation and advantages of furazolidone in liposomal drug delivery systems. **Finance Research Letters**,[s.I], p 1-31. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.017>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

JIANG, H. *et al.* self-enhanced targeted delivery of a cell wall-and membrane-active antibiotic, daptomycin, against staphylococcal pneumonia. **Acta Pharmaceutica Sinica B**,[s.I], v. 6, ed. 4, p. 319-328. 2016. Disponível em :<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.05.010> Acesso em : 25 de outubro de 2021.

KARWEHL, S.; STADLER, M. Exploitation of Fungal Biodiversity for Discovery of Novel Antibiotics. **How to Overcome the Antibiotic Crisis**,[s.I], p. 303–338. 2016. Disponível em: [DOI 10.1007/82_2016_496](https://doi.org/10.1007/82_2016_496). Acesso em: 23 de abril de 2021.

MAKABENTA, J. M. V. *et al.* Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. **Nature Reviews Microbiology**,[s.I], n. 19 p. 1-14, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0420-1>. Acesso em: 04 de abril de 2021.

MAZZONETTO, D. M. Tecnologia dos Lipossomas e suas Áreas de Aplicação. **REPINS FAEMA**,[s.I], p. 1-27, 2011. Disponível em:

<http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/1267>. Acesso em: 29 de maio de 2021.

MELO, V. V.; DUARTE, I. P.; SOARES, A. Q. **Guia Antimicrobianos**. Universidade Federal de Goiás Hospital das Clínicas Coordenação de Farmácia Residência Multiprofissional em Saúde Eixo Específico: Farmácia, 1. ed, Goiânia, 2012. Disponível em : https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1415789307Guia_de_Antimicrobianos_do_HC-UFG.pdf . Acesso em : 04 de abril de 2021.

MIRANDA, A. A. A. **Aplicações da nanotecnologia em doenças do foro neurológico: vantagens e desafios**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em : <http://hdl.handle.net/10316/89174> . Acesso em : 30 de maio de 2021.

MOHR, K. I. History of Antibiotics Research. Em: Stadler M., Dersch P. (eds) How to Overcome the Antibiotic Crisis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**,[s.l], v. 398, p. 237-272, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1007/82_2016_499. Acesso em: 04 de abril de 2021.

MOULTON, S. E e WALLACE, G. G. Sistemas de distribuição de drogas à base de polímeros fabricados tridimensionais (3D). **Journal of Controlled Release**,[s.l], 193. Disponível em: doi <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.07.005>. Acesso em: 04 de abril de 2021.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanism of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**,[s.l], v.4 n. 2 p. 481-511, 2016. Disponível em: [10.1128 / microbiolspec.VMBF-0016-2015](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015). Acesso em: 04 de abril de 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed., Porto Alegre: Artmed, 2014.

NICOLINI, P. *et al.* Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, p. 689-696, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2008.v13suppl0/689-696/pt/>. Acesso em: 20 de maio de 2021.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Dia Mundial da Saúde, – 7 de abril de 2011. Disponível em: <http://www.who.int/world-health-day/2011/es/> Acesso em: 12 de abril de 2021.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Dia Mundial da Saúde, – Boletim da Organização Mundial da Saúde; 93: 66. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.152710> Acesso em: 12 de Abril de 2021.

PEREIRA, A. L.; PITA, J. R.. Alexander Fleming (1881-1955): da descoberta da penicilina (1928) ao prêmio Nobel (1945). **História: Revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto**,[s.l], v. 6, p. 129-151. 2018. Disponível em: <https://ojs.letras.up.pt/index.php/historia/article/view/3787>. Acesso em: 04 de abril de 2021.

RICO, J. A. M. **Nanotecnologia na terapêutica do cancro do pulmão de não pequenas células: A aplicação de lipossomas**. 2018. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologias. Universidade do Algarve, Faro, 2018. Disponível em : <http://hdl.handle.net/10400.1/12365>. Acesso em : 30 de abril de 2021.

- ROCHA, M. A.; PRADO, R.; TAKETANI, N. F. Malacidinas: uma nova classe de antibióticos e seu potencial terapêutico. **Ensaio USF**, [s.l],v. 3, n. 2, p. 14-22, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.24933/eusf.v3i2.148>. Acesso em: 04 de abril de 2021.
- ROCIO, L. N. M; MAYRA, H. E. R. Estructura Bacteriana. **Revista de actualización clínica**,[s.l], v. 49, p. 2589-2593. 2014.
- SAMPAIO, P. S.; SANCHO,L. G; FERRO DO LAGO; R. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, 26 n.1, p.15-22. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201800010185> Acesso em: 12 de outubro de 2021.
- SOUTO, E. B. *et al.* Nanomaterials for skin delivery of cosmeceuticals and pharmaceuticals. **Applied Sciences**,[s.l], v. 10, n. 5, p. 1594. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/app10051594>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.
- STONE, N.R.H. *et al.* Liposomal Amphotericin B (AmBisome): A review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, clinical Experience and Future Directions. **Springer International Publishing Switzerland**. [s.l], p. 1-26. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0538-7>. Acesso em : 06 de novembro de 2021.
- TORTORA, G. J. **Microbiologia**. In: Gerard J. Tortora, Berdell, R. Funke, Christine L. Case; ed.12. – Porto Alegre: Artmed, 2017.
- VANIC. Z. *et al.* Azithromycin- liposome as a novel approach for localized therapy of cervovaginal bacterial infection. **International journal of nanomedicine**, [s.l], ed. 14 p 5957-5976. 2019. Disponível em: [10.2147 / IJN.S211691](https://doi.org/10.2147/IJN.S211691). acesso em : 26 de outubro de 2021.
- WAGNER, A.; VORAUER-UHL, K. Liposome Technology for Industrial Purposes. **Journal of Drug Delivery**, Viena, Áustria, v. 2011, p. 1-9, 2011. Disponível em: [10.1155/2011/591325](https://doi.org/10.1155/2011/591325). Acesso em: 23 de maio de 2021.
- WANG, Da-Yuan *et al.* Lipid-based antimicrobial delivery-systems for the treatment of bacterial infections. **Frontiers in Chemistry**, [s.l], v. 7, n. 872, p. 1-15, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00872>. Acesso em: 23 de maio de 2021.
- YANG, Z. *et al.*. Chitosan coated vancomycin hydrochloride liposomes characterizations and evolution . **International Journal of Pharmaceutics**, [s.l], v. 495 p. 508-515. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.085>. Acesso em: 05 de novembro de 2021.