

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”

Leonardo da Cruz Rodrigues,



**CONSIDERAÇÕES INICIAIS SOBRE A QUÍMICA E
POTENCIALIDADES MEDICINAIS DA PRATA E SEUS
COMPOSTOS**

Araraquara,
2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” UNESP

Leonardo da Cruz Rodrigues

Considerações iniciais sobre a química e potencialidades medicinais da prata e seus compostos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em química.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Araraquara,
2021

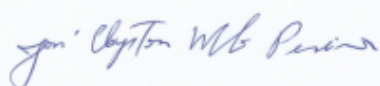
Leonardo da Cruz Rodrigues

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Química
como parte dos requisitos para
obtenção do título de bacharel em
química.

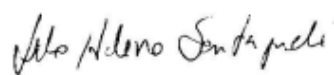
Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira
de Godoy Netto



Prof. Adelino Vieira de Godoy Netto (Orientador)
Instituto de Química/UNESP/Araraquara



Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira
Instituto de Química/UNESP/Araraquara



Profa. Dra. Silvia Helena Santagneli
Instituto de Química/UNESP/Araraquara

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me permitir todas essas vitórias;

Ao professor Adelino, por me orientar e auxiliar em todo o desenvolvimento deste trabalho;

À minha querida família, todos meus familiares sempre me dando apoio em todas as horas que mais precisei;

Aos meus queridos amigos, que sempre estiveram do meu lado em todos os momentos;

A todos os docentes do IQ, por todos os ensinamentos;

À banca examinadora;

Ao pessoal do IQ, sempre me oferecendo ajuda em todos os momentos.

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia”

Robert Collier

RESUMO

A Prata é um metal nobre conhecido desde a antiguidade, muito embora não se saiba exatamente a data de sua descoberta, acredita-se ter sido a terceira, sendo os dois primeiros o Cobre e o Ouro.

A prata apresenta várias propriedades físico-químicas de grande interesse, razão pela qual tem várias aplicações no cotidiano, tais como em espelhos, utensílios domésticos, dispositivos eletrônicos e até mesmo em fins medicinais tais como cateteres, curativos. Apesar de ser considerada um elemento não essencial, a prata e seus derivados apresentam atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, além de ser capazes de destruir microorganismos patógenos causadores da tuberculose, leishmaniose e células tumorais.

Apesar do mecanismo de ação da prata e seus derivados ser complexo, há um conjunto de evidências que apontam o íon Ag^+ como sendo a espécie biologicamente ativa. O íon Ag^+ atua em vários alvos celulares, como proteínas embebidas na membrana celular, mitocôndria, DNA, entre outros.

Os compostos de coordenação de prata vêm sendo estudados sistematicamente devido ao seu potencial uso farmacológico. Dentre os compostos de prata utilizados na prática clínica, destaca-se a sulfadiazina de prata para o tratamento de queimaduras. Outros compostos vem sendo investigados, especialmente aqueles contendo ligantes heterocíclicos, carbenos N-heterocíclicos e fosfinas têm apresentado resultados muito promissores contra microorganismos patogênicos e células tumorais.

As nanopartículas de prata também vêm sendo bastante estudadas e seu uso vem crescendo substancialmente. Particularmente, a prata coloidal, uma suspensão de nanopartículas de prata, há muito vem sendo usada, por exemplo, como germicida em hospitais. Embora a toxicidade da prata seja relativamente baixa em seres humanos, a ingestão de grandes quantidades de prata coloidal causa argiria, além de outros possíveis efeitos colaterais. Nos últimos anos, formulações de prata coloidal vem sendo comercializadas como remédios “cura tudo” sem qualquer evidência científica, resultando em vários casos de intoxicação.

ABSTRACT

Silver is a noble metal known since antiquity, although the exact date of its discovery is not known, it is believed to have been the third, the first two being Copper and Gold.

Silver has several physicochemical properties of great interest, reason by which it has several applications in everyday life, such as in mirrors, household utensils, electronic devices and even in medicinal purposes such as catheters, dressings. Despite being considered a non-essential element, silver and its derivatives have antibacterial, antifungal, antiviral activity, together with its ability of destroying pathogenic microorganisms that cause tuberculosis, leishmaniasis and tumor cells.

Although the mechanism of action of silver and its derivatives is complex, there is a body of evidence that indicates the Ag^+ ion as being the biologically active species. The Ag^+ ion acts on several cell targets, such as proteins embedded in the cell membrane, mitochondria, DNA, among others.

Silver coordination compounds have been systematically studied due to their potential pharmacological use. Among the silver compounds used in clinical practice, silver sulfadiazine stands out for the treatment of burns. Other compounds have been investigated, especially those containing heterocyclic ligands, N-heterocyclic carbenes and phosphines, which have shown very promising results against pathogenic microorganisms and tumor cells.

Silver nanoparticles have also been extensively investigated and their use has been growing substantially. In particular, colloidal silver, a suspension of silver nanoparticles, has long been used, for example, as a germicide in hospitals. Although the toxicity of silver is relatively low in humans, ingesting large amounts of colloidal silver causes argyria and other possible side effects. In recent years, colloidal silver formulations have been marketed as "cure all" remedies without any scientific evidence, resulting in several cases of poisoning.

Sumário

Prata – Histórico	8
Propriedades físicas e químicas da prata	9
Histórico das Propriedades Mediciniais da Prata e seus compostos	15
Efeitos da prata e seus compostos em sistemas biológicos	19
A Argiria	23
O efeito oligodinâmico do íon Ag+	25
A Prata na Medicina atual.....	27
Atividade biológica dos complexos de prata.....	31
As notícias falsas sobre a prata coloidal	36
Considerações Finais:.....	39

1. Prata – Histórico

A Prata é um metal de transição de número atômico $Z = 47$ e está localizada no 5º período da família IB na tabela periódica, juntamente do Ouro e do Cobre. Os 3 metais foram os primeiros a serem descobertos pelo homem e são designados “metais de cunhagem” por, na antiguidade, serem usados na fabricação de moedas. Há um consenso de que a Prata tenha sido o terceiro metal a ser descoberto, muito embora não se saiba exatamente a data de sua descoberta.

De acordo com a literatura, Seu nome tem origem no anglo saxão “Siloflur”, que foi posteriormente chamado “Silabar”. O termo foi posteriormente reformulado para “Silber”, em inglês “Silver” (o nome do metal em inglês). Seu nome em latim é “Argentum” (que significa brilhante), nome dado à ela pelos romanos devido seu brilho característico. (Strohfeldt, Katja, 2015)

Existem relatos de objetos de Prata datados de 5000 a.C. No entanto, a Mineração deste metal começou na Turquia e na Grécia por volta de 3000 a.C. O metal era obtido por um processo chamado Copelação, processo desenvolvido pelos caldeus, que consistia em fundir a mistura metálica, e posterior passagem de um grande fluxo de ar, resultando na oxidação de vários metais presentes nesta liga, tais como Cobre e Chumbo. A prata era isolada pois não sofre oxidação durante o processo.

Por volta dos anos de 1780 a.C. e 1580 a.C., a prata era considerada mais valiosa que o ouro. A partir do momento que este metal passou a ser encontrado mais abundantemente que o ouro, a prata deixou de ser mais valiosa.

Em torno de 1200 a.C., os gregos (principalmente os atenienses) começaram a cunhar, isto é, fabricar moedas a partir do metal, o que foi responsável pela riqueza do povo ateniense. Uma das minas mais importantes foi a de Laurium, na Grécia.

A prata não é um metal muito abundante, sendo encontrada na natureza tanto na forma nativa, quanto na forma de minerais tais como Argentita (Fig 1a), Acantita (Fig 1b), Jalpaita, etc. São exemplos de países produtores do metal: México, Peru, China, Austrália.



Figura 1- Argentita, o Principal Mineral da Prata
Fonte: educalingo.com



Figura 1b 1 - Acantita, outro mineral de Prata

2. Propriedades físicas e químicas da prata

A prata é um metal dúctil, maleável, mole e brilhante, caracterizada pela mais elevada condutividade térmica e elétrica dentre todos os metais. São conhecidos ao todo, 27 isótopos desse metal, dos quais apenas dois não são radioativos e, portanto, encontrados na natureza, que são os isótopos ^{107}Ag e ^{109}Ag (as proporções são aproximadas, na natureza). Os demais isótopos não são estáveis na natureza, sendo sintetizados em laboratórios [Greenwood, Earnshaw, 1997].

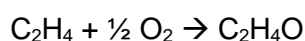
A Tabela 1 apresenta algumas propriedades físicas e químicas da Prata:

Tabela 1-Propriedades da Prata

PROPRIEDADE	
CONFIGURAÇÃO	$[\text{Kr}]4d^{10} 5s^1$
RAIO MÉDIO	144 pm
PONTO DE FUSÃO (°C)	961,8
PONTO DE EBULIÇÃO (°C)	2212
ESTRUTURA	cúbica de empacotamento compacto
ABUNDÂNCIA ISOTÓPICA	^{107}Ag : 51,8
	^{109}Ag : 48,2
DENSIDADE (g.cm ⁻³)	10,5
POTENCIAL PADRÃO DE REDUÇÃO	0,80V
RESISTIVIDADE ELÉTRICA	1,59 uohm/cm
ELETRONEGATIVIDADE	1,9
POTENCIAIS DE IONIZAÇÃO KJ.mol ⁻¹	1º) 730,8
	2º) 2072,6
	3º) 3359,4

Fonte 1: Greenwood N. N, 1997

Devido ao seu elevado potencial de redução (não se oxida facilmente), é utilizada em diversos utensílios domésticos. Além disso, possui a maior reflexibilidade de todos os metais, motivo pelo qual este metal é utilizado na fabricação de espelhos. A prata é encontrada em vários componentes de diversos aparelhos elétricos devido a sua elevada condutividade elétrica. A prata é empregada também como catalisador em diversas reações químicas, sendo duas reações importantes a epoxidação do etileno:

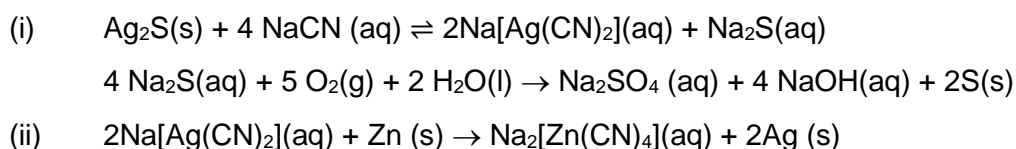


O estado de oxidação mais comum ao íon é o +1, encontrado na maioria dos compostos. No entanto, são conhecidos mais outros dois estados, +2 e +3 que são muito raros e difíceis de serem obtidos. O estado 2+ pode ser alcançado utilizando-se Ag(I) com o ligante e persulfato. No estado de oxidação (II), a prata é uma espécie de elevada capacidade oxidante. Um exemplo de composto no estado de oxidação (II) é o difluoreto de Prata, que é um poderoso oxidante e termicamente instável, decompondo-se em fluoreto de Prata e flúor molecular (Lee, J. D., 1991).



Devido seu elevado potencial redox (que em meio ácido vale +0,80 V), a prata não é atacada por ácidos. Entretanto, dissolve em ácidos oxidantes, água régia e soluções de cianeto na presença de oxigênio ou peróxido. É menos reativa que o cobre, exceto frente ao enxofre ou H₂S. Na presença destas substâncias, a superfície da prata perde o brilho e se tornam escuras devido a formação de Ag₂S. Apesar de não reagir com o ar nas condições ambientes, forma-se uma fina camada de óxido na superfície sob temperaturas elevadas [Cotton F.A.; Wilkinson, G., 1972; Greenwood, Earnshaw, 1997].

A prata ocorre naturalmente na forma elementar bem como na forma de minérios à base sulfetos, arsenetos e cloretos. É extraída pelo tratamento do minério (ex. Ag₂S) com soluções de cianeto na presença de ar (i) e posterior adição de zinco para recuperação do metal bruto (ii). A última etapa envolve a purificação da prata impura pelo processo de refino eletrolítico.



Este metal também é encontrado na lama anódica do eletrorefino de minérios de cobre e chumbo.

Há também um processo chamado Processo Parkes (Thomson, N. R. et al, 1994), que leva esse nome em homenagem a Alexander Parkes (Fig. 2) que o desenvolveu, que consiste de adicionar-se zinco líquido ao Chumbo, metal que possui Prata como contaminante. A Prata, por ter maior afinidade ao Zinco, ligar-se-á ao metal, que ficará numa camada separada ao Chumbo. Em seguida recolhe-se a camada e a aquece a fim de se evaporar o zinco. (Thomson, N. R., 1994)

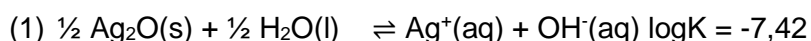


Figura 2 - Alexander Parkes

FONTE: <https://brasilescola.uol.com.br/>

O principal estado de oxidação da prata é o +1, que ocorre na maioria dos seus compostos, cuja coloração branca ou amarela pálida. Apesar do íon Ag^+ encontrar-se solvatado em solução aquosa, a grande maioria dos seus sais são anidros no estado sólido. Fluoreto de prata (AgF), nitrato de prata (AgNO_3), clorato de prata (AgClO_3) e perclorato de prata (AgClO_4) são solúveis em água enquanto que sulfato de prata (Ag_2SO_4) e o acetato de prata (AgCH_3COO) são muito pouco solúveis. Seus sais de oxoânions são de natureza essencialmente iônica. Apesar de compartilhar a mesma estrutura cristalina do sal NaCl , as interações $\text{Ag}\cdots\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) que se estabelecem nos sais insolúveis AgCl e AgBr possuem um caráter covalente considerável. Já as estruturas cristalinas dos pseudo-haletos AgCN e AgSCN é caracterizada pela formação de cadeias cujas ligações são predominantemente covalentes [Cotton F.A.; Wilkinson, G., 1972; Greenwood, Earnshaw, 1997].

Uma grande variedade de compostos binários de prata são conhecidos. Por exemplo, o óxido de prata (Ag_2O) é obtido na forma de um precipitado marrom escuro a partir da adição de hidróxidos alcalinos sobre uma solução de Ag^+ . Trata-se de um óxido muito básico e suas suspensões aquosas são consideravelmente alcalinas:

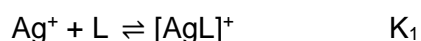


Essas soluções absorvem CO_2 atmosférico para gerar Ag_2CO_3 . O óxido decompõe-se acima de 160°C e é facilmente reduzido em prata metálica pela passagem de H_2 . O Ag_2O é mais solúvel em soluções fortemente básicas do que em água, formando AgOH e $\text{Ag}(\text{OH})_2^-$. A reação entre haletos solúveis em água e uma suspensão de Ag_2O é uma estratégia útil na preparação de hidróxidos, uma vez que os AgX são insolúveis ($\text{X} = \text{haletos}, \text{exceto F}$) [Cotton F.A.; Wilkinson, G., 1972].

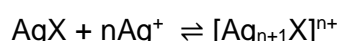
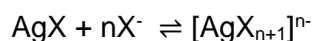
O sulfeto de prata (Ag_2S), composto escuro formado pela ação do H_2S sobre soluções de Ag^+ , é o composto mais insolúvel em água dentre todos os compostos de prata ($\log K_{\text{PS}} \approx -50$). O Ag_2S é a camada escura que se forma frequentemente em peças de prata. Essa película pode ser reduzida pelo contato de alumínio em soluções diluídas de carbonato de sódio.

Dentre os haletos de prata (AgX), o fluoreto de prata é único em formar sais hidratados como, por exemplo, o $\text{AgF} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, obtido pela reação entre Ag_2O em solução aquosa de HF . A adição dos haletos X^- ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) sobre soluções de Ag^+ resultava na precipitação dos outros haletos de prata (AgX), cujas colorações e insolubilidade em água aumentavam na sequência $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$.

O íon Ag^+ forma uma grande variedade de complexos, que existem tanto em solução como no estado sólido. Quando L é um ligante monodentado, as espécies $[\text{AgL}]^+$, $[\text{AgL}_2]^+$, $[\text{AgL}_3]^+$ e $[\text{AgL}_4]^+$ podem existir, porém as constantes K_1 e K_2 são elevadas enquanto que as K_3 e K_4 tendem a ser pequenas. Dessa forma, as espécies principais são normalmente do tipo AgL_2 .



Os haletos insolúveis de prata, como o AgCl , são consideravelmente solúveis em HNO_3 e HCl concentrados. Além disso, esses sais dissolvem em soluções contendo concentrações elevadas de íons haleto bem como em soluções de AgNO_3 ou AgClO_4 em MeCN , dmsO , acetona e outros solventes, resultando na formação de ânions ou cátions complexos:



A estabilidade desses íons complexos aumenta, em geral, na ordem $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$.

O íon Ag^+ apresenta uma grande tendência em formar compostos de coordenação de geometria linear. De acordo com Cotton [Cotton F.A; Wilkinson, G, 1972], este fato pode ser atribuído a pequena diferença de energia entre os orbitais $4d$ preenchidos e o orbital $5s$ vazio, permitindo uma hibridização dos orbitais $4d_{z^2}$ e $5s$, conforme é mostrado a seguir: o par de elétron inicialmente no orbital $4d_{z^2}$ ocupa o orbital híbrido Ψ_1 , fornecendo duas regiões com densidades eletrônicas distintas: i) uma região circular de densidade relativamente elevada a partir da qual os ligantes são repelidos e ii) regiões acima e abaixo desta região circular cuja densidade eletrônica é relativamente baixa e ideais para atrair os ligantes (Fig. 3).

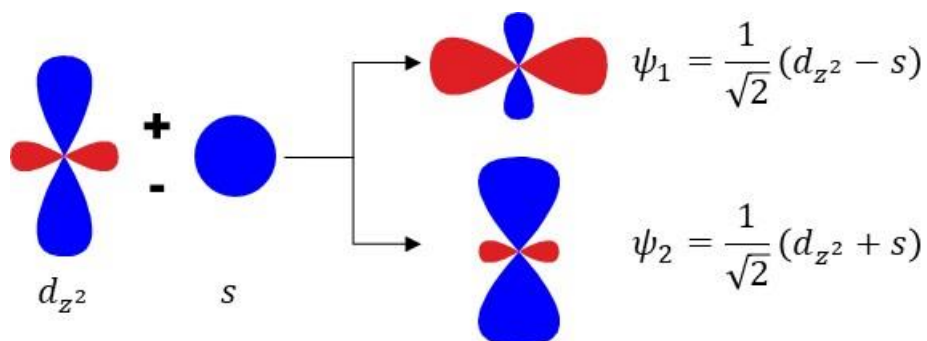


Figura 3- Esquema mostrando os orbitais híbridos, ψ_1 e ψ_2 , formados a partir de um orbital atômico d_{z^2} e um orbital s . FONTE: adaptado de Cotton

Dois orbitais híbridos adequados para formar um par de ligações covalentes distanciados entre si por um ângulo de 180° podem ser formados à partir da mistura entre o orbital híbrido ψ_2 e o orbital atômico $4p_z$ (Fig 4).

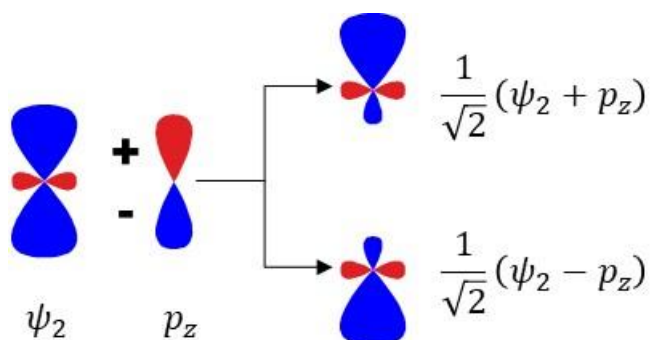


Figura 4- Esquema mostrando os orbitais híbridos formados a partir de um orbital híbrido ψ_2 e um orbital atômico d_{z^2} . FONTE: adaptado de Cotton

O número de coordenação dos complexos de prata depende da natureza do ligante e ânions. Conseqüentemente, uma variedade de geometrias e números de coordenação são conhecidos (Tabela 2).

Tabela 2. Números de coordenação e estereoquímica de complexos de prata (I)

Nº de coordenação	geometria	exemplos
2	linear	$[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$
3	trigonal	$(\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{Pet}_2)\text{AgI}$
4	tetraédrico	$[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_4]^+$
6	octaédrico	$\text{AgF}, \text{AgCl}, \text{AgBr}$

Fonte: Adaptado de Cotton, F. A.; Wilkinson, G. 1972

Uma grande número de complexos de prata contendo ligantes contendo átomos doadores N, P, As, S, Se, etc é descrito na literatura. Alguns desses complexos são de

importância prática. Por exemplo, a dissolução do AgCl em solução aquosa de amônia ocorre devido à formação do íon $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$. O íon $[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$ tem um papel essencial na fixação fotográfica enquanto que a extração da prata depende da formação do complexo $[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$ [Greenwood, N. N; Earnshaw, A; 1997]. Quando ligantes quelantes estão coordenados, os complexos produzidos tendem a ser poliméricos com um número de coordenação maior que 2. Por exemplo, complexos do tipo $[\text{Ag}(\text{L-L})_2]^+$ (L-L = difosfinas, diarsinas) são tetraédricos enquanto que o centro metálico no complexo $[\text{Ag}(\text{quinquepiridina})]\text{PF}_6$ é pentacoordenado e planar. Outros exemplos de complexos tetracoordenados são os haleto-complexos tetranucleares contendo fosfina/arsinas do tipo $[\text{AgXL}]_4$ que adotam uma estrutura na forma de cubano (1) ou cadeira (2). O complexo $[\text{AgI}(\text{PPh}_3)]_4$ adota ambas as estruturas (Fig. 5).

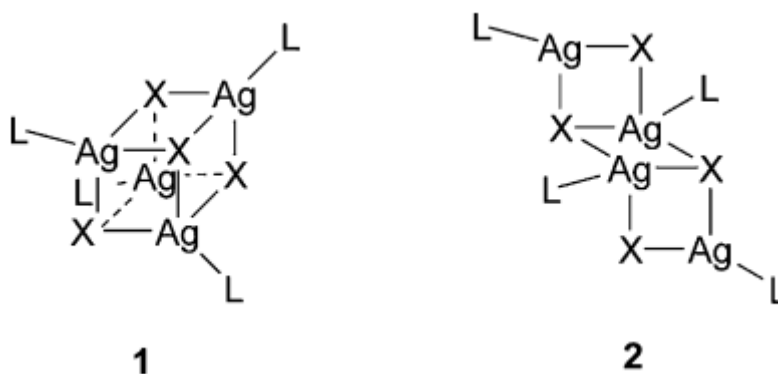


Figura 5 - Esquema estrutural da forma cubano (1) e cadeira (2) encontrada em complexos do tipo $[\text{AgXL}]_4$

Ligantes sulfurados também formam uma número significativo de complexos polinucleares com a prata. O complexo $[\text{Ag}_4(\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{S})_3]^{2-}$ contém o arranjo tetraédrico $\{\text{Ag}_4\text{S}_6\}$ enquanto que o composto vermelho-escuro $\text{Na}_2[\text{Ag}_6\text{S}_4]$ caracteriza-se pela disposição octaédrica dos íons prata. Os complexos $[\text{Ag}(\text{ciclohexanotiolato})]_{12}$ e $(\text{PPh}_3)_4[\text{AgSBU}]_{14}$ são constituídos por anéis de 24 e 28-membros, respectivamente, de átomos alternados de Ag e S [Greenwood, N. N.; Earnshaw, A 1997]. Particularmente, a maior estabilidade termodinâmica dos complexos contendo ligantes fosforados e sulfurados, por exemplo, em relação aos seus análogos nitrogenados é atribuída ao poder polarizante do íon Ag^+ e da elevada polarizabilidade dos átomos doadores macios. De acordo com a teoria ácido-base de Pearson, o íon é considerado macio, e coordenar-se-á preferencialmente com ligantes nitrogenados e sulfurados, de acordo com a literatura [Cotton F.A.; Wilkinson, G., 1972].

3. Histórico das Propriedades Medicinais da Prata e seus compostos

A experiência dos seres humanos com a prata é milenar e onipresente, caracterizado pelo uso do metal como moedas, joias e manuseio de alimentos e bebidas desde o início dos registros históricos. Há evidências de que os humanos aprenderam a separar prata do chumbo antes de 3000 a.C. O uso da prata como moeda e copos para beber é mencionado no primeiro livro do antigo testamento. Além do seu uso em joias e talheres, a prata é usada atualmente em amalgamas dentários, fotografia, desinfecção da água, soldas, equipamentos eletrônicos, entre outros. [Barillo; Marx. 2014]. Particularmente, o foco principal do presente texto visa focar as propriedades biológicas e medicinais da prata e seus compostos.

O uso de recipientes de prata para preservar água e outras bebidas por longos períodos era uma prática comum nas civilizações antigas, como os Gregos (segundo descrição de Heródoto) ou os Romanos, que mantinham o vinho em contêineres de prata para evitar a decomposição. Antes mesmo de suas propriedades antimicrobianas serem conhecidas, utensílios a base do metal já eram utilizados para se conservar água, tendo relatos de que, Alexandre, o Grande usava jarros do metal para transportar água durante a Guerra da Pérsia. O conhecimento empírico adquirido dessas propriedades da prata provavelmente deve ter resultado no costume de usar facas e talheres de prata pelos ricos ao longo do tempo (Medici, 2019).

Na Idade Média, Theophrastus Paracelsus recomendava o metal para tratamento de doenças do cérebro, baço e fígado, tendo o metal sido citado tanto no *Papyro Ebbbers* quanto nos Escritos Hipocráticos (Medici, 2019).

Na era das explorações e conquista de novos territórios, como a Austrália e o oeste dos E.U.A., colonizadores e desbravadores adotavam o hábito parecido de evitar a deterioração adicionando talheres ou moedas de prata em barris de água ou leite (Medici, 2019).

Na Medicina, a prata tem sido usada para diferentes propósitos. No início do séc. XIX, os médicos suturavam cortes cirúrgicos com fios de prata, e uma folha de prata era aplicada sobre ferimentos dos soldados durante a I Guerra para evitar a infecção e facilitar a cicatrização (Medici, 2019).

A prata coloidal foi muito utilizada na Medicina no início do século XX como, por exemplo, germicida em hospitais. Periódicos da área da medicina descreviam a eficácia das dispersões coloidais de prata como bactericidas sem efeitos colaterais. Um artigo da Lancet em 1918 reportou que uma preparação de prata coloidal foi administrada pela via intravenosa sem provocar qualquer irritação nos rins e sem pigmentação da pele (Sanderson-Wells, 1918). O uso deste remédio, aparentemente efetivo e seguro, perdeu

popularidade durante a era dos antibióticos. Assim mesmo, muitos médicos ainda prescreviam a aplicação nasal de prata coloidal para resfriados e alergias ou como colírio para o tratamento de infecções oculares. Recentemente, a prata coloidal tem atraído novamente atenção como droga “alternativa” capaz de curar uma variedade de patologias e doenças, a maioria das quais são supostas e não foram verificadas cientificamente (Medici, 2019).

Os sais de prata foram usados no passado como agentes antibacterianos não somente no tratamento de conjuntivite, gastroenterite, gonorreia e sífilis, mas também para tratar doenças mentais e vício pela nicotina. A 1ª edição do Merck Index (1889) listou ao menos 18 sais de prata para fins farmacêuticos. O uso do nitrato de prata era um dos mais populares. Conhecido por *lapis infernalis* (ou caustico lunar pelos alquimistas), seu uso mais antigo data de 69 a.C., quando foi descrito na farmacopeia romana (Hill, 1935). O médico Carl Codré foi responsável, por volta de 1880, por introduzir o uso de solução de AgNO_3 a 2% para o tratamento da oftalmia neonatal (prática que era comumente utilizada na África até poucos anos atrás). O nitrato de prata também era aplicado no tratamento de queimaduras sob a forma de uma solução 0,5% [Bellinger, 1970] ou na eliminação de verrugas da pele com relativo sucesso (Medici, 2019).

Os proteínatos de prata também apresentavam propriedades medicinais muito interessantes, como é o caso do Protargol (combinação de Prata 8% com albumina), que antigamente era usado para tratamento da gonorreia antes do aparecimento dos antibióticos (fig. 6). Atualmente esse proteínato é utilizado como corante em várias técnicas de microscopia. O Argirol é outro exemplo de um proteínato de prata introduzido em 1902 para combater a gonorreia e seu uso persiste até hoje. O Argyrol também foi usado para tratar infecções locais na membrana mucosa de órgãos ou para evitar cegueira provocada por gonorreia e outras condições oftalmológicas em recém nascidos (Medici, 2019) .

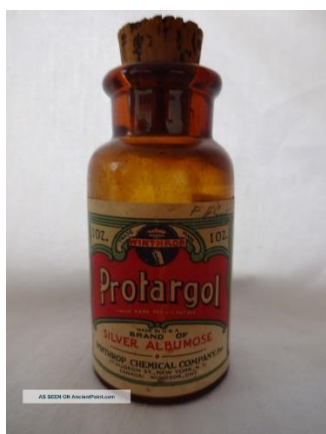


Figura 6 - Protargol: Mistura de albumina com 8% Ag

FONTE:
http://ancientpoint.com/imgs/a/k/o/g/y/antique_winthrop_apothecary_medicine_poison_silver_protargol_cork_bottle_1_lgw.jpg

A sulfadiazina de prata é um complexo no qual o antibiótico sulfadiazina está coordenado ao íon Ag^+ (Fig. 7).

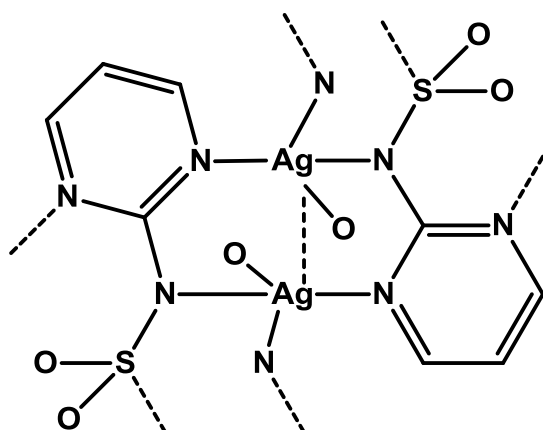


Figura 7 – Fórmula estrutural da sulfadiazina de prata

Descoberta nos anos 60 (sec. XX), a sulfadiazina de prata foi rapidamente empregada para uso tópico no tratamento de queimaduras e menos frequentemente no tratamento de lesões da pele em geral. É usada na forma de um creme 1 %, como uma terapia auxiliar para evitar ou tratar sepsis em queimaduras de 2º e 3º grau após medidas de reanimação. Uma formulação de creme contendo sulfadiazina de prata e enrofloxacin é comumente empregada na prática veterinária como uma emulsão antibacteriana-antimicótica. A Organização Mundial de Saúde inclui a sulfadiazina de prata na lista dos medicamentos essenciais e ainda comercialmente disponível e recomendado, independentemente das críticas duradouras sobre sua eficácia e efeitos colaterais. De fato, sua eficiência em promover a cicatrização ou impedir a infecção, especificamente das queimaduras, foram questionadas por duas revisões sistemáticas Cochrane e uma série de estudos desde de 2010 e 2013, respectivamente, cujas conclusões afirmaram que as evidências coletadas não eram suficientes para estabelecer a eficácia da sulfadiazina de prata nesses tratamentos (Storm-Versloot,2010; Wasiak,2013) (Medici, 2019). Outras revisões seguintes também questionaram a qualidade dos testes eram limitadas e novos estudos evidenciaram possíveis efeitos colaterais mais severos em relação aqueles conhecidos como queimação, dor, irritação no local da aplicação, argiria localizada bem como aos efeitos associados ao uso de antibióticos sulfamidicos. Por exemplo, leucopenia e toxicidade a medula óssea demonstram ser efeitos colaterais importantes (Caffee, 1982; Choban, 1987; Gamelli, 1993). Contudo, esses resultados também foram colocados sob escrutínio, deixando a questão controversa (Thomson, 1989; Fuller, 2009). Apesar de todas as discussões e apesar da ausência de estudo comparativos controlados, sulfadiazina de prata ainda é considerada por muitos médicos como um dos fármacos anti-infecciosos de uso tópico indispensáveis no tratamento de queimaduras (Castellano et al, 2007;). Cabe destacar

ainda que seu uso posterior no tratamento de queimadura e na prevenção de infecções ainda são objetos de estudo.

Motivado pelo enorme sucesso da arsefenamina (Salvarsan ou composto 606) na quimioterapia da sífilis em meados de 1910, a arsefenamina de prata foi usada pela primeira vez no início do séc. XX para o tratamento dessa doença [Cannon, 1934], mas seu uso foi abandonado algumas décadas depois com o advento da penicilina. Além disso, um número significativo de casos de argiria entre os pacientes tratados com a arsefenamina de prata pode ter acelerado seu desuso da prática médica (Hill, 1939).

O acetato de prata é utilizado principalmente como um pesticida, mas também tem sido empregado em gomas de mascar e pastilhas para dissuadir fumante a parar de fumar (Fig. 8).



Figura 8 – gomas de mascar à base de acetato de prata

FONTE: Science Museum Group. Pack of Tabmint anti-smoking chewing gum, Denmark, 1974-1984. 1987-799/159 Science Museum Group Collection Online. Accessed September 7, 2021. <https://collection.sciencemuseumgroup.org.uk/objects/co193405/pack-of-tabmint-anti-smoking-chewing-gum-denmark-1974-1984-chewing-gum>

Surgiu pela primeira vez na Europa com uma pastilha sem prescrição médica no início dos anos 70, enquanto que alguns anos depois foi vendido também na forma de chicletes. Ao entrar em contato com a fumaça, o acetato de prata produz um gosto metálico repulsivo na boca do fumante, desencorajando o consumo do cigarro (Jensen, 1991; Rose, 2010). Quando administrado sob a forma de pastilhas contendo 2,5 mg de prata para um grupo de 500 fumantes adultos durante um período de 3 meses, este composto apresentou uma eficácia modesta. Estendendo-se o período para 12 meses, qualquer tentativa de dissuasão falhou. De acordo um trabalho de revisão, os testes existentes demonstraram evidências limitadas para um possível efeito do acetato de prata na interrupção do hábito de fumar e que a eficiência das suas preparações poderia ser mais baixa em relação a terapia de substituição da nicotina, provavelmente devido ao fato de que um estímulo desagradável não é desencoraja efetivamente o hábito. Um paciente viciado por pílulas antifumo durante 40 anos desenvolveu argiria e ataques epiléticos. Similarmente, uma mulher que admitiu ter consumido, durante 2 anos e meio, doses elevadas de pastilhas antifumo à base de acetato de prata um caso de argiria também desenvolveu argiria em 1980. Os sintomas de argiria apareceram após os primeiros 6 meses de exposição e a quantidade de prata total acumulada em seu corpo foi em torno 6,4 g. (Medici, 2019).

4. Efeitos da prata e seus compostos em sistemas biológicos

A prata é um metal não-essencial e é tóxica para vários microorganismos. A prata é encontrada em vários tipos de alimentos, como na farinha (até 0,3 ppm), farelo de aveia (~1 ppm), peixe (10 ppm), leite (50 ppb), carnes (40 ppb) [Emsley, J. 2011]. Em geral, o teor de prata nos alimentos varia no intervalo de 10–100 µg/kg. A ingestão diária de prata pelos humanos pode ser superior a 20–80 µg dependendo da dieta no entanto apenas 10 % do metal ingerido é absorvido sendo o restante do metal foi absorvido pelas células do sistema gastrointestinal que posteriormente foram descamadas e eliminadas pelo intestino. Essas conclusões foram obtidas a partir de estudos envolvendo a administração oral, intravenosa ou intraperitoneal de prata radioativa (^{110m}Ag) em diferentes mamíferos (macacos, cachorros, camundongos e ratos) revelaram que 90 % do radioisótopo é eliminado pelas fezes e somente 10 % da dose oral foi absorvida. Observou-se que a retenção corpórea total em macacos, ratos e camundongos foi relativamente baixa (menor de 1 % da dose inicial após 1 semana da dose inicial), enquanto que a quantidade retida em cães foi menor que 10 % da dose inicial. Após administração intravenosa, a prata foi encontrada, em ordem decrescente de concentração, no baço, fígado, medula óssea, pulmões, músculos e pele. Outros estudos apontam que os sais de prata podem ser absorvidos através dos sistema gastrointestinal, pulmões e pelos epitélios da pele, conjuntivas e mucosa nasal. Uma vez absorvida, a prata pode acumular e ser armazenada nas células do baço, fígado, mucosas, pele, em membranas basais (ex. glomérulos renais), possivelmente na medula óssea e provavelmente nos músculos. Existe a possibilidade da prata atravessar barreira hemato-encefálica e acumular nos neurônios e glia (Medici 2019).

A concentração de prata no sangue em pessoas expostas ao metal por razões ocupacionais é encontrada na faixa de 0,1 - 23 µg/L. Já pessoas que não foram expostas ao metal, o intervalo encontrado foi de 0,1 - 0.2 µg/L (Armitage, 2001).

A prata metálica sob a forma de nanopartículas (NP) podem ser absorvidas pelo organismo por ingestão ou inalação. Uma vez na corrente sanguínea, as AgNP são internalizadas por um mecanismo que requer diferentes rotas que depende do tipo de células. A cinética de internalização, localização intracelular e exocitose também dependem das dimensões da AgNP e características da superfície bem como na sua habilidade em formar agregados.

Após a internalização, as nanopartículas podem atingir alvos intracelulares (ex. retículo endoplasmático, mitocôndrias, citoesqueleto e o núcleo), e perturbá-los de diferentes maneiras. Diferentemente de outros metais pesados, como o cádmio, mercúrio ou chumbo, não há evidências se a prata possui um efeito venenoso

acumulativo, mas sua concentração pode aumentar nos tecidos e órgãos após exposição prolongada.

Uma vez internalizada, sabe-se que os íons Ag^+ são depositados nos tecidos na forma de sulfetos/selenetos ou como prata metálica após redução. Apesar dos avanços significativos sobre o comportamento da prata dentro do organismo, mais informações sobre sua biotransformação ainda precisam ser obtidas.

Na sua forma metálica, a prata é insolúvel em água. Contudo, quando exposta a ação de um meio oxidante apropriado (condição que pode ser encontrada em fluídos corpóreos), a prata elementar forma o íon biologicamente ativo Ag^+ . Este íon também pode ser originado em solução a partir da dissociação em água dos sais de prata solúveis. A solubilidade dos sais de prata em água depende fundamentalmente da natureza do ânion. O nitrato de prata (AgNO_3) é muito solúvel (122 g/100 mL H_2O) enquanto que o acetato de prata (AgCH_3COO) é pouco solúvel (1,02 g/100 mL H_2O), $K_{\text{PS}} = 1,94 \times 10^{-3}$). Os sais cloreto de prata (AgCl , $K_{\text{PS}} = 1,8 \times 10^{-10}$), fosfato de prata (Ag_3PO_4 , $K_{\text{PS}} = 2,7 \times 10^{-18}$), sulfeto de prata (Ag_2S , $K_{\text{PS}} = 8,0 \times 10^{-51}$) e seleneto de prata (Ag_2Se , $K_{\text{PS}} = 1,0 \times 10^{-53}$) são praticamente insolúveis e, conseqüentemente, resultam em menos efeitos tóxicos. Face o exposto, é possível compreender o que aconteceria na eventual ingestão de uma grande quantidade de íons Ag^+ . Excluindo-se a possibilidade da ingestão dessa quantidade ser fatal, grande parte seria convertida em $\text{AgCl}(s)$ pela ação do ácido clorídrico presente no estômago bem como dos sais KCl e NaCl existentes no suco gástrico. Graças ao efeito do íon comum em função da concentração elevada de íons cloreto, a formação de AgCl ainda é mais favorecida. Por outro lado, tal concentração de cloreto também pode favorecer a formação do íon complexo solúvel AgCl_2^- (Forbes, 1911). Por fim, a interação da prata com moléculas sulfuradas presentes no meio (ex. bolo alimentar, mucosa gástrica, etc) também contribui para a diminuição da concentração do íon Ag^+ (Medici, 2019).

No caso da ingestão de prata metálica nanométrica, um parte será parcialmente dissolvida pelo ácido estomacal para gerar Ag^+ , o qual sofrerá todas as transformações descritas acima. O metal não dissolvido é conduzido ao intestino e corrente sanguínea, para ser transportado para todas as partes do corpo ou ser excretado.

Wu et al. 2018 descreveram um estudo simulando o destino dos íons Ag^+ e de AgNP originados de um suplemento alimentar comercial pelo trato gastrointestinal. O pH neutro e a presença de biomoléculas na saliva evitou a dissolução ou a agregação de nanopartículas enquanto que as biomoléculas complexaram aos íons Ag^+ . Já o pH ácido e presença de íons cloreto no estômago resultou na dissolução das nanopartículas. Ao quantificar a quantidade de prata dissolvida após a refeição, verificou-se que 72 % das AgNP (em massa) foram dissolvidas em íons Ag^+ , dos quais

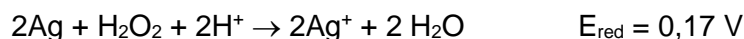
76 % formaram adutos Ag-biomoléculas e 26 % foram convertidas em AgCl. Em jejum (antes da refeição), 76 % das AgNP (em massa) foram dissolvidas em íons Ag^+ , dos quais 82 % complexaram-se com biomoléculas e 18 % foram transformados em AgCl. As condições do intestino delgado previne a dissolução ou agregação das nanopartículas, enquanto que os íons Ag^+ encontram-se na forma de adutos Ag-biomoléculas. (Medici, 2019).

Os íons Ag^+ têm afinidade elevada por proteínas, especialmente albumina, metalotioneínas e macroglobulinas. Além disso, esses íons também possuem afinidade pela glutathione reduzida. Logo, os íons Ag^+ formam complexos estáveis com essas biomoléculas não somente no trato gastrointestinal, mas também no sangue ou no interior das células. Nos estágios finais, o íon Ag^+ combina-se com sulfetos e/ou selenetos formando depósitos escuros insolúveis. (Medici, 2019).

A presença de uma variedade de agentes oxidantes e redutores no meio biológico desempenham um papel importante nos estados de oxidação da prata no meio biológico. O potencial padrão de redução o par Ag^+/Ag é 0,7994 V (pH < 6) enquanto que em pH básico, o íon Ag^+ reage com OH^- formando AgOH (s). O hidróxido de prata é instável e tende a formar, com o passar do tempo, o óxido de prata insolúvel, Ag_2O . Assim, em pH básico, o par $\text{Ag}_2\text{O}/\text{Ag}$ (0,34 V) também deve ser levado em consideração. O potencial padrão de redução do para AgCl/Ag é 0,222 V em soluções levemente ácidas, como aquelas encontradas no interior de vacúolos e lisossomos.



Nessas organelas, a prata metálica também pode ser oxidada em íons prata mediante a ação do peróxido de hidrogênio existente no seu interior.



A toxicidade de um determinado metal depende fundamentalmente da sua biodisponibilidade e é determinada pela sua solubilidade, estado de oxidação, capacidade de se ligar a biomoléculas, excreção e rotas de desintoxicação. As doses letais de prata foram avaliadas para suas formas solúveis e insolúveis para uma variedade de mamíferos mas não para seres humanos. Cabe destacar que a dose letal (DL) é usada para calcular o índice terapêutico (IT). Em teoria, quanto maior o valor de IT, maior a margem de segurança de um fármaco:

$$IT = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

onde LD₅₀ é a dose letal necessária para matar 50% dos animais testados e ED₅₀ é a dose necessária para produzir uma resposta terapêutica efetiva em 50% dos animais testados.

Os efeitos tóxicos dos íons Ag⁺ e AgNP na saúde dos humanos tem sido objeto de constante estudo e avaliação. Sem dúvida, os compostos solúveis são sempre mais tóxicos que os insolúveis (Medici, 2019).

Por exemplo, a dose letal estimada do AgNO₃ para seres humanos deve ser no mínimo 10 g enquanto que outros estudos consideram que o DL₅₀ estimado seja de 28 mg/kg. Os efeitos sistêmicos de uma dose letal são antecipados por uma gastroenterite hemorrágica grave. Evidências sugerem que os íons prata inicialmente estimulam e depois deprimem estruturas do tronco encefálico. Um aumento na pressão sanguínea é resultado do estímulo dos núcleos vasomotores centrais. Ao mesmo tempo, desenvolve-se bradicardia após excitação do nervo vago e, por fim, a depressão respiratória induz a morte. (Medici, 2019).

A desnaturação de proteínas é causada pela interação entre essas biomoléculas e íons Ag⁺, sendo provavelmente a causa dos efeitos corrosivos e cáusticos do AgNO₃ sobre as mucosas internas. Cabe destacar ainda que este sal é um agente oxidante forte, capaz de produzir radicais superóxido e peróxido de hidrogênio bem como oxidar biomoléculas. Por outro lado, íons Ag⁺ por si só demonstram estar relacionados a uma capacidade proliferativa diminuída, perda na identidade celular e modificações degenerativas no núcleo e organelas do citoplasma. Por outro lado, nitratos atuam como vasodilatadores, podendo conduzir a hipotensão ou colapso circulatório. Além disso, os nitratos são capazes de interagir com oxiemoglobina, resultando em meta-hemoglobina que pode rapidamente acarretar cianose e morte por hipóxia. A ingestão de AgNO₃ não é muito comum e existem poucos casos descritos. O resultado do envenenamento por AgNO₃ depende da rapidez do tratamento médico. Danos moderados e graves, como queimaduras e erosões, nas mucosas oral, esofágica e estomacal foram observados em função das propriedades causticas do AgNO₃ assim como devido ao seu efeito de

indução de vômitos, da síndrome da angústia respiratória e colapso dos pulmões. O obtido foi observado em ocasiões raras (Medici, 2019).

Já o LD₅₀ do sal pouco solúvel acetato de prata é de 36,7 mg/kg em camundongos. Doses baixas de AgCH₃COO em camundongos causam ataxia, hiperexcitabilidade, dificuldade na respiração, depressão do sistema nervoso central e até mesmo a morte. Apesar do acetato de prata ter sido usado no tratamento da dependência de nicotina, o FDA recomendou que sua ingestão fosse limitada para cerca de 750 mg por um curto período de tempo devido a sua toxicidade. O LD₅₀ do sal insolúvel cloreto de prata (AgCl) é maior que 10 g/kg de camundongos (via administração oral), mostrando que é bem menos tóxico que o AgNO₃. (Medici, 2019.)

5. A Argiria

Uma vez acumulado nos tecidos, especialmente na pele, os íons prata podem ser reduzidos em nanopartículas metálicas pela luz solar e ação de outros agentes redutores. Outra possibilidade envolve a precipitação desses íons na forma de depósitos escuros à base de sulfetos e selenetos, corando a epiderme em diferentes tonalidades de cinza-azulado. Essa mancha na pele é denominada argiria (ou argirose quando localizado nos olhos) e é resultados pela inalação e/ou ingestão prolongada de compostos de prata. Essas manchas são consideradas uma condição meramente estética uma vez que não há evidências que as mesmas produzam qualquer efeito tóxico no organismo. Entretanto, essas manchas são permanentes e não podem ser removidas mediante terapia de quelação, dermoabrasão e outros tratamentos (Medici, 2019).

A argiria vem sendo documentada desde o século XIX quando o uso medicinal de sais e proteínatos de prata começou a se popularizar. A argiria localizada é causada pelo contato ocupacional ou medicinal com a prata, e pode ser desenvolvida nas áreas de tratamento/exposição nas mãos e olhos sob a forma manchas acinzentadas (Fig 9a). A argiria generalizada resulta na pigmentação generalizada após ingestão ou absorção de grandes quantidades pelas mucosas (fig. 9b).



Figura 9a - Argiria localizada



Figura 9b - Argiria generalizada

FONTE: Por Rabbitslayer21 em Wikipédia em inglês - Transferido de en.wikipedia para a wiki Commons., Domínio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3874958>

FONTE: By Herbert L. Fred, MD and Hendrik A. van Dijk - <http://cnx.org/content/m14962/latest/>, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=37018555>

No caso da argiria generalizada, a prata é absorvida, transportada pela corrente sanguínea e depositada em várias partes do corpo, acarretando na pigmentação de órgãos internos e extensas áreas da pele, unhas e olhos.

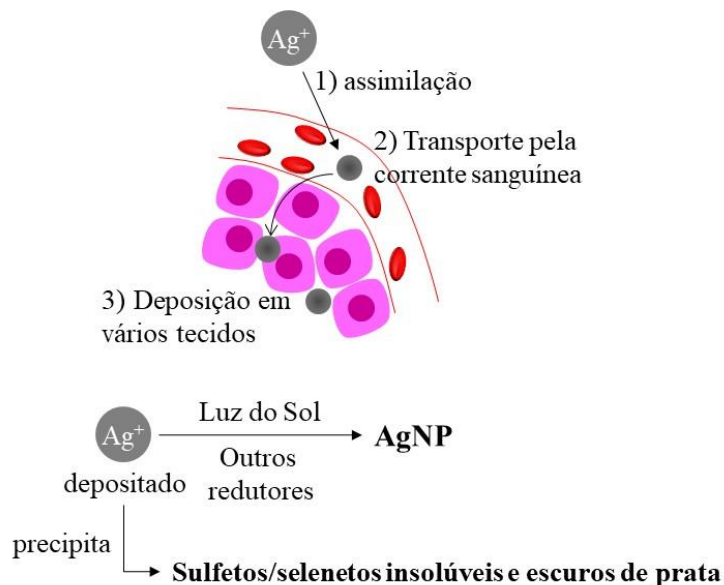


Figura 10 - Assimilação, Transporte e Deposição de Diversas Formas de Prata no Organismo

Na pele, a prata pode se depositar como grânulos escuros extracelulares na camada superior da derme e entre os feixes de fibrilas colágenas. Além disso, esses grânulos também foram encontrados na mucosa intestinal e no cérebro de pacientes acometidos pela argiria. Sintomas neurológicos observados nesses pacientes, como ataque epilético, são efeitos incomuns da intoxicação por prata, mas assim mesmo existem poucos casos descritos. (Medici, 2019).

Os casos de argiria generalizada foram muito mais comuns no passado, quando a ingestão e aplicação prolongada de prata coloidal e proteínatos de prata era recomendada nos mais diversos tratamentos de doenças e infecções. Entretanto, novos casos de argiria generalizada vem surgindo nos últimos anos com o interesse recente na prata coloidal como alternativa aos antibióticos clássicos e como um remédio “curatudo”. Por exemplo, um homem adquiriu a coloração azul-acinzentada após 10 anos bebendo soluções de prata coloidal para tratar dermatite. O homem faleceu em 2013 de ataque cardíaco e derrame. Apesar de vários estudos sobre a toxicidade da prata em humanos afirmar que a prata não induz efeitos no sistema cardiovascular, essas observações foram obtidas a partir de amostras de trabalhadores expostos a diversas formas de prata por inalação ou contato ou de pacientes sob tratamento à base de prata. Nenhum dos casos acima envolveu um histórico de ingestão diária e por longo período de prata coloidal como o homem citado acima, que também sofreu um enorme acúmulo do metal no interior do seu corpo. É bem estabelecido que o acúmulo e excesso de ferro no coração é considerado como a principal causa de ataques cardíacos da maioria dos pacientes acometidos por talassemia. Logo, não se pode excluir que o acúmulo de qualquer outro metal no coração pode resultar em efeitos similares na interrupção da condução elétrica cardíaca (Medici, 2019).

As nanopartículas de prata (AgNP) constituem de outra forma de prata muito usada na medicina do século passado e agora redescoberta como uma alternativa aos antibióticos-padrão. Sua eficácia na destruição de bactérias é maior em relação aos sais e complexos de prata por motivos diversos. As AgNP possuem uma área superficial elevada permitindo um contato mais efetivo com a membrana externa das bactérias. Uma vez aderidas nas membranas bacterianas, as AgNP provocam sua despolarização acompanhada pela perda da integridade (Medici, 2019).

6. O efeito oligodinâmico do íon Ag⁺

Os íons Ag⁺ possuem atividade antimicrobiana em concentrações bem baixas. A eficiência antimicrobiana da prata foi avaliada a partir da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), método que indica a concentração mais baixa de um agente antimicrobiano que inibirá visivelmente o crescimento de um microorganismo. Em estudos distintos, o CIM da prata apresentou um variação significativa entre os valores obtidos. Variações de 10 vezes no CIM (8-80 mg Ag/mL) para *Staphylococcus aureus* e 8-70 mg Ag/mL para *Pseudomonas aeruginosa* foram descritas para inibir o crescimento da concentração de bactérias de 10⁵-10⁷ unidade

formadoras de colônia (CFU/ml). A eficácia de baixíssimas doses de íons metálicos contra essas concentrações bacterianas elevadas é explicada pelo “efeito oligodinâmico” (do grego *oligos*: poucos; *dynamis*: força, poder, capacidade). Descrito em 1895 pelos estudos sistemáticos de von Nageli sobre efeitos antibacterianos dos metais, o termo surge da observação de que o efeito letal sobre as bactérias é observado sob baixíssimas concentrações de prata e outros metais. Em 1809, Thiele e Wolf demonstraram pela primeira vez o fenômeno oligodinâmico ao adicionar prata sobre uma placa de agar inoculada com bactéria. Após a incubação, nenhum sinal de crescimento bacteriano ao redor da prata metálica foi notada. Uma observação importante obtida durante a execução desses experimentos foi percebida que, ao limpar a superfície metálica por meios químicos e mecânicos, a prata perdia sua eficiência antimicrobiana. Tal fato conduziu a conclusão que prata de alta qualidade (> 99 %) é desprovida de atividade, enquanto que superfícies de prata oxidada liberam íon Ag^+ , responsável pelo efeito oligodinâmico observado. Para a maioria dos microorganismos, concentrações da ordem de 1 ppm (ou menos) são suficientes para causar um efeito antimicrobiano (Barillo; D; Marx, D.; 2014).

Considerando um cenário com os resultados de MIC acima, 8 mg/mL de Ag^+ (a menor concentração do intervalo descritos de MIC) combinado com 10^7 CFU/mL (a mais elevada concentração de bactérias formadoras de colônia) ainda resultaria em uma elevada relação íon prata: bactéria, conforme é descrito abaixo:

$$\frac{8.10^{-6}gAg^+}{mL} \times \frac{1mol Ag^+}{107,86} \times \frac{6,02.10^{23}Ag^+}{molAg^+} = 4,46 \times 10^{16} Ag^+/mL$$

Sabendo-se que cada mL da solução contem 1×10^7 CFU/mL, a relação íon prata: bactéria seria:

$$\frac{4,46 \times 10^{16} Ag^+ ions/mL}{10^7 bacteria/mL} = 4,46 \times 10^9 \text{ íons/célula}$$

Assim, a vantagem oligodinâmica proporciona mais de um bilhão de íons prata para cada bactéria presente em solução, concordando com a experiência clínica. Em 1937, Clarke notou que bactérias, tripanossomas e leveduras são mortas em concentrações de 10^5 - 10^7 de íons Ag^+ por célula (Barillo; D; Marx, D.; 2014). Quando visto sob outro ponto de vista, a maioria dos microorganismos patogênicos são destruídos em concentrações de Ag^+ no intervalo de 5 – 40 ppm, enquanto que a concentração de 60 ppm é suficiente para matar *Staphylococcus epidermis* resistente à meticilina. (Barillo; Marx; 2014)

7. A Prata na Medicina atual

Vários fármacos de prata usados no passado, ainda são prescritos sem receita médica para seus usos convencionais. Contudo, alguns deles estão sendo aprimorados atualmente ou testados para novas aplicações. Por exemplo, o fluoreto de prata tem atraído interesse renovado na prevenção das cáries e no tratamento da hipersensibilidade dos dentes. O nitrato de prata vem sendo testado no tratamento de cistos e abscessos ou em experimentos antifúngicos, sendo ativo contra duas linhagens micotoxigênicas de espécies patogênicas (*Aspergillus flavus* OC1 e *Penicillium vulpinum* CM1) e fungos oculares (*Fusarium spp.* e *Aspergillum spp.*) (Medici 2019). Os íons prata vem sendo incorporados em cateteres e tecidos para recobrimento de ferida cirúrgica. Enquanto isso, novos compostos de prata e formulações vem surgindo como fármacos promissores para tratamentos futuros. As nanopartículas de prata estão ocupando uma posição de destaque na área médica e de outras área tecnológicas. Já os complexos de prata também vêm recebendo considerável interesse pelas suas propriedades antimicrobianas e capacidade de matar células tumorais *in vitro* (Medici, 2019) .

Os mecanismos pelos quais a prata exerce seus efeitos tóxicos contra bactérias, fungos, protozoários e células tumorais são complexos e vem sendo elucidados apenas recentemente, dependendo fundamentalmente no tipo de composto de prata envolvido e seu alvo celular. Contudo, as evidências apontam que a espécie ativa é sempre o íon Ag^+ , liberado no organismo a partir de sais de prata, complexos ou nanopartículas. Os mecanismos envolvidos na sua citotoxicidade estão associados a uma série de efeitos que o íon Ag^+ induz nas bactérias ou células tumorais. (Medici, 2016; Ebrahiminezhad, 2016).

a) **inibição da troca de íons:** O íon Ag^+ inibe a absorção e troca de fosfato em micróbios e provoca efluxo do fosfato acumulado, assim como do manitol, succinato, glutamina e prolina [Ebrahiminezhad et al. 2016]. Os íons Ag^+ também provocam a liberação de íons K^+ das bactérias. Assim, a membrana citoplasmática bacteriana representa um alvo importante da ação do íons Ag^+ . Este íon é capaz ainda de causar o colapso da força próton-motriz microbiana. Considerando a importância do gradiente de prótons transmembranar no metabolismo dos micróbios, é plausível que a interrupção da força próton-motriz resulte inevitavelmente na morte celular [Ebrahiminezhad et al. 2016;].

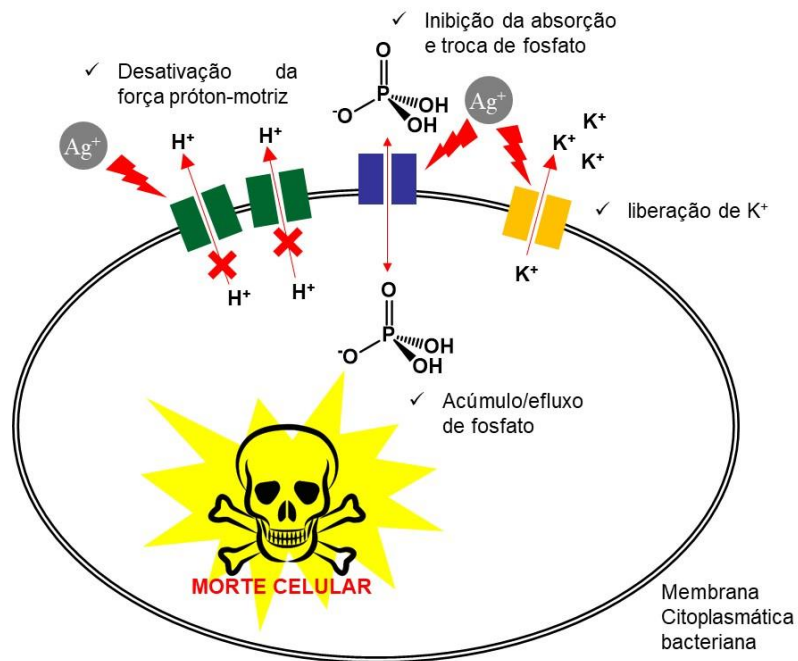


Fig. 11 inibição da troca de íons induzida pelo íon Ag^+

FONTE: Autor

b) **formação de adutos com o DNA:** O fato do íon Ag^+ formar adutos com as bases do DNA poderia inibir a ação de enzimas importantes do microorganismo, como as DNases (Fig. 12) [Ebrahiminezhad et al. 2016].

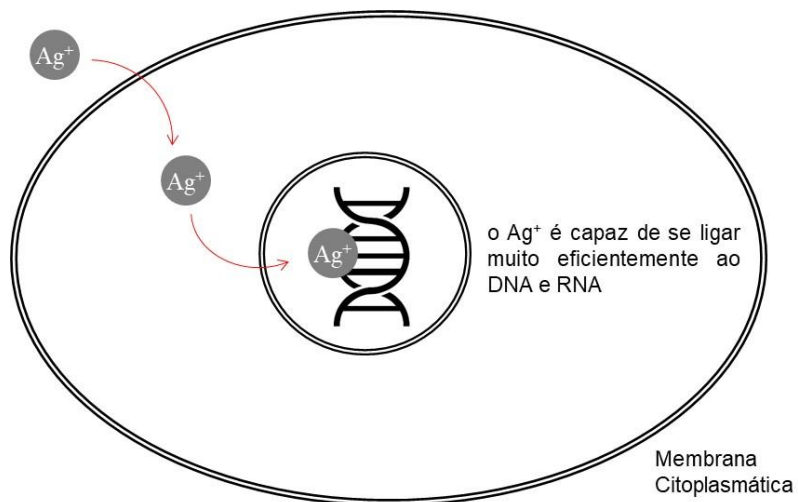


Fig. 12 formação de adutos Ag-DNA

FONTE: Autor

c) **inibição de enzimas e desnaturação de proteínas:** O íon Ag^+ formar complexos com os grupos funcionais doadores de elétrons dos resíduos de aminoácidos como os grupos tiól, carboxilato, fosfato, hidroxila, amino, imidazol e indol, resultando na desativação da enzima (Fig 13).

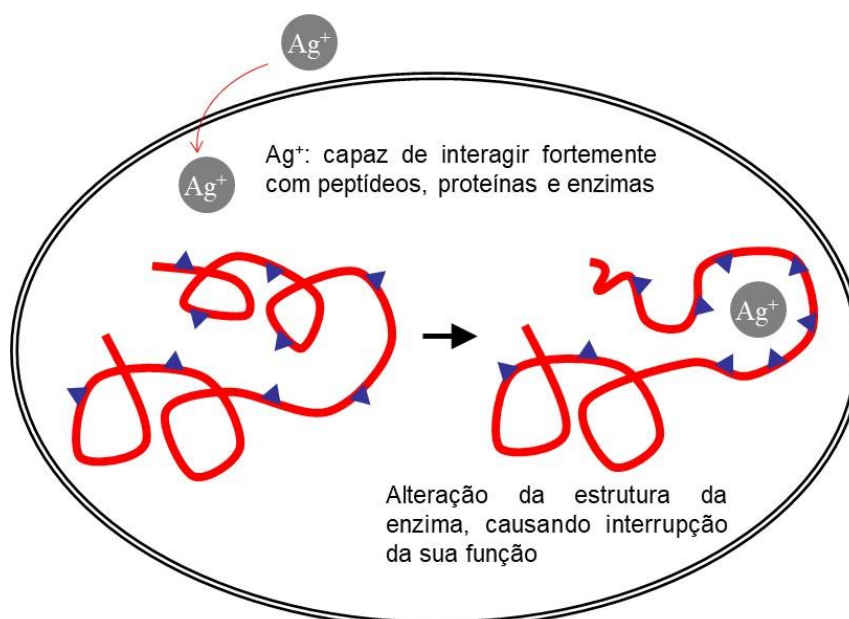


Fig. 13 inibição de enzimas e desnaturação de proteínas pelo íon Ag⁺

FONTE: Autor

Apesar das principais interações envolver os grupos sulfidrilas (-SH) [Ebrahiminezhad et al. 2016], outros alvos são também possíveis. Aminoácidos, como a cisteína, e outras moléculas sulfuradas, como o tioglicolato de sódio, neutralizam a atividade da prata contra bactérias (Ebrahiminezhad et al, 2016). Por outro lado, aminoácidos contendo ligação dissulfeto, aminoácidos não-sulfurados e outros compostos sulfurados (ex. cistationina, ácido cisteico, L-metionina, taurina, bissulfato de sódio e tiosulfato de sódio) são incapazes de inibir a bioatividade dos íon Ag⁺. Esses resultados indicam que a interação entre íons prata e grupos tiois encontrados em proteínas enzimas desempenham um papel importante na sua ação antimicrobiana, embora outros componentes celulares possam também estar envolvidos (Fig. 14) (Ebrahiminezhad et al, 2016).

A interação da prata com essas biomoléculas pode também alterar suas estruturas, causando interrupção de suas funções, especialmente nas oxidações enzimáticas do fumarato, glicerol, glicose e succinato do metabolismo do microorganismo, além de perturbar a lipoxigenase (Banti, 1994) e a selenoenzima tioredoxina redutase (Pellei, 2012). Além de interagir com grupos funcionais de enzimas, os íons prata podem também deslocar cofatores metálicos dos seus respectivos sítios em várias enzimas (Ebrahiminezhad et al, 2016).

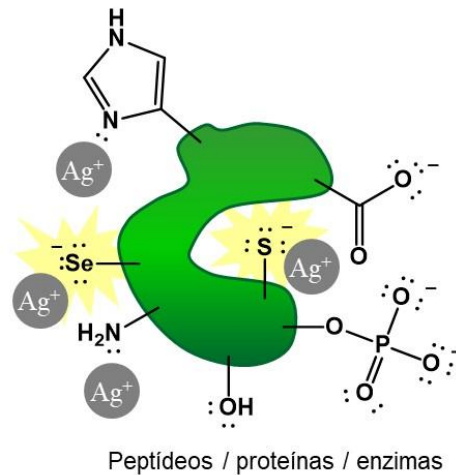


Fig. 14 interação entre íons prata e grupos tióis

FONTE: Autor

d) Encolhimento e ruptura da membrana celular e mitocondrial

Após exposição ao íon prata, a membrana citoplasmática sofre um encolhimento e se torna separada da parede celular, ocasionando a liberação do conteúdo celular a partir da ruptura da parede celular. Esse fato sugere o possível mecanismo antibacteriano da prata responsável pela inibição do crescimento populacional do microorganismo, bem como pela resposta celular das bactérias gram-positivas e gram-negativas frente ao tratamento pelo íon Ag^+ . Apesar dos mecanismos antibacterianos da prata ainda não serem totalmente compreendidos, vários estudos têm mostrado que a interação entre a prata e compartimentos da membrana bacteriana resulta em modificações estruturais na membrana e atividade metabólica intracelular capaz de levar a morte celular (Ebrahiminezhad et al, 2016). A desestabilização da membrana celular e interrupção dos processos de síntese de ATP são observados, uma vez que o íon Ag^+ pode se coordenar a grupos tióis de proteínas e enzimas embebidas na superfície celular. A atração eletrostática entre os íons Ag^+ e as membranas celulares bacterianas carregadas negativamente resulta na ligação do Ag^+ camada fosfolipídica e induz um vazamento considerável de íons H^+ (Medici, 2019). Cabe destacar ainda que a prata é capaz de perturbar a homeostase mitocondrial, causando seu desequilíbrio e despolarização da membrana (Medici, 2019).

e) Indução de bactérias viáveis mas não culturáveis

Os íons Ag^+ induzem os microorganismos a entrarem em um estado de atividade metabólica muito baixa e de interrupção da divisão, apesar de vivos. Neste estado, aa

células tornam-se menores já que não podem contar com uma rotina normal para respiração, transporte e síntese de macromoléculas. Essa condição pode manter a vida celular suspensa até mesmo por meses, mas usualmente resulta na morte celular (Konigs, 2015).

f) efeito Zumbi

Bactérias mortas pela prata atuam como “esponjas”, tornando-se reservatórios de Ag e transmitem os íons Ag^+ para bactérias vivas e, conseqüentemente, transferem seu efeito tóxico para os microorganismos vivos (Wakshlak, 2015).

8. Atividade biológica dos complexos de prata

Compostos de coordenação de prata (I) são considerados muito promissores do ponto de vista de desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que vários estudos têm demonstrado a sua ação antibacteriana, antimicótica, antiparasitária, antitumoral [Medici, 2016] e antimalárica (Médici, 2019 apud M. Rai, 2017). A eficácia desses complexos contra microorganismos patogênicos e células tumorais depende de uma série de fatores, tais como lipofilicidade, tendências redox, estabilidade / solubilidade em água e taxa de liberação dos íons Ag^+ . Tais fatores são ajustados pelas características dos ligantes e suas propriedades eletrônicas e estéricas adequadas (Fig. 15).

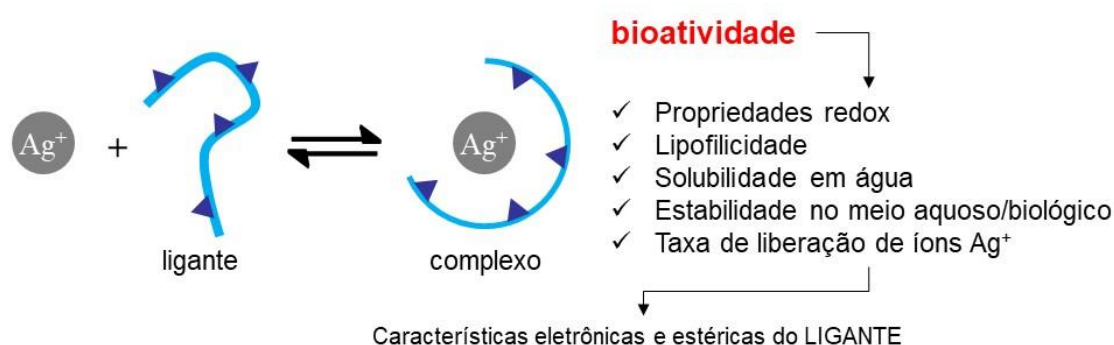


Fig. 15 Importância da escolha do ligante no planejamento de complexos de prata bioativos

FONTE: Autor

É importante salientar que mesmo um composto de prata planejado para fins medicinais pode perder parte ou toda sua bioatividade quando transferida para condições in vivo devido a formação de $AgCl$ ou a ligação do complexo com biomoléculas. Esse problema pode ser resolvido, pelo menos em parte, pela

incorporação do complexos de prata em nanopartículas/lipossomas biocompatíveis para fins de *drug delivery*.

Uma grande variedade de ligantes tem sido empregada na síntese de complexos de prata para fins terapêuticos. Dentre eles, destacam-se os ligantes N-heterocíclicos (ex. fenantrolinas, piridinas, polipiridinas), carbenos N-heterocíclicos (NHC), fosfinas e até fármacos como ligantes (Fig 16) (Médici, 2016).

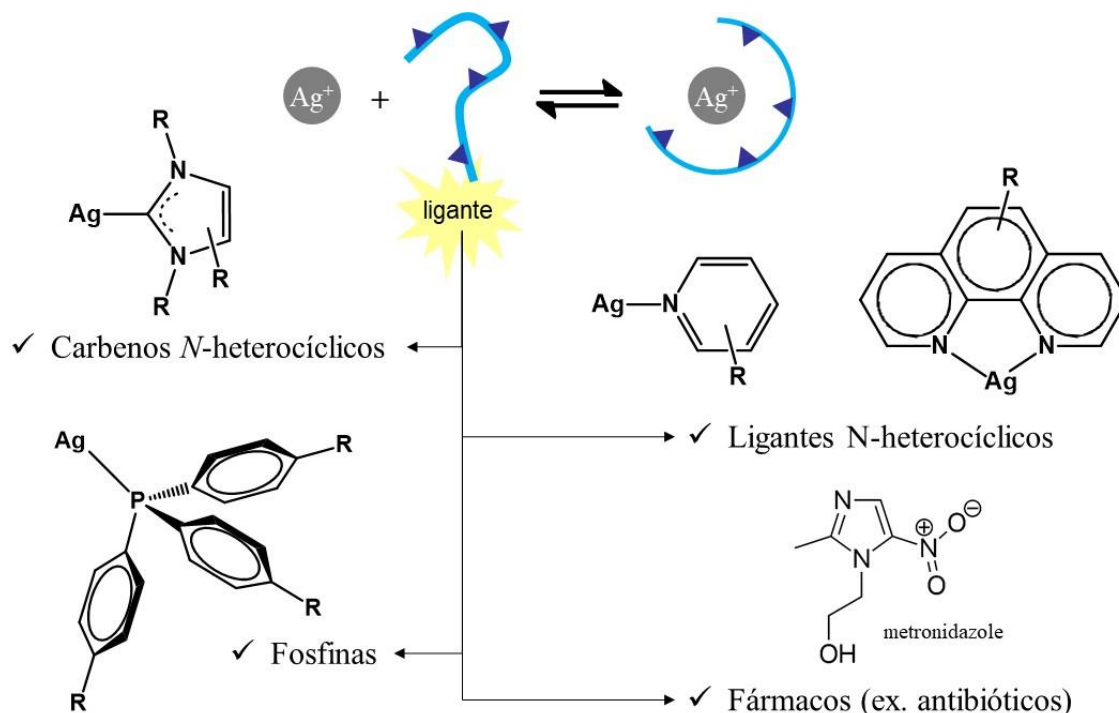


Fig. 16 Os tipos mais comuns de ligantes usados na síntese de compostos de prata bioativos

FONTE: Autor

a) Ligantes Heterocíclicos: Vários ligantes heterocíclicos vêm sendo testados a fim de se desenvolverem novos complexos, tanto com a Prata quanto com outros metais. São exemplos de compostos heterocíclicos os derivados da fenantrolina, piridina, bipyridina.

A 1,10-Fenantrolina, cuja fórmula estrutural é mostrada abaixo (Fig 17), é amplamente usada como ligante para diversos íons metálicos, incluindo a prata. Vários compostos de prata contendo fenantrolina e seus derivados vêm sendo desenvolvidos e testados. Uma vez que possui estrutura rígida e bastante rica em elétrons pi, consegue interagir com o DNA por meio de intercalação, que por sua vez é uma maneira muito eficaz de interação com o ácido nucleico.

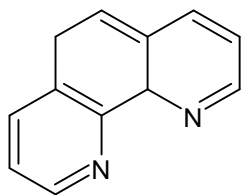


Fig. 17 Fórmula estrutural da 1,10-fenantrolina

FONTE: Autor

b) Ligantes NHC (Carbenos N Heterocíclicos): Contém em sua estrutura um carbono não hibridizado que é estabilizado pelo nitrogênio adjacente que lhe fornece elétrons π - π . Essa classe de ligantes pode formar complexos estáveis com a prata devido à forte ligação Ag – C, assim como com outros diversos metais. Esses complexos são bastante estáveis em relação à umidade e ao ar. Foram sintetizados de diversas formas para diversos fins, tais como fins catalíticos e, recentemente, para fins medicinais, e também como antibióticos. O primeiro ligante NHC estável foi isolado em 1991 por Arduengo et al. A primeira classe dos complexos de Ag-NHC foi desenvolvida por Youngs e colaboradores, no ano de 2004, e o resultado obtido foi muito satisfatório. A dose letal contra várias bactérias (dentre as quais *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* etc.) foi bem menor que a AgNO_3 . (X. Liang et al). A maioria dos ligantes NHC tem sua estrutura baseada no imidazol, cuja fórmula é dada abaixo, e são preparados a partir da desprotonação do mesmo:

Geralmente a alteração das cadeias laterais ligadas ao nitrogênio resulta em modificações eletrônicas e estéricas na molécula, o que pode afetar diversas propriedades, tais como sua estabilidade, solubilidade e lipofilicidade. É importante frisar que à medida que a lipofilicidade do complexo aumenta, a facilidade de penetração através da membrana lipídica aumentando-se assim a atividade antibacteriana).

Um grande desafio durante o planejamento de complexos de Prata para fins medicinais diz respeito à liberação do íon por um processo mais lento. Como mencionado anteriormente, esses compostos são fortes doadores σ , o que pode favorecer a liberação mais lenta do íon, processo esse associado à degradação do complexo. Para minimizar esse problema, substituintes eletronegativos são adicionados nos arcaços moleculares do ligante imidazólico. (MÉDICI et al. 2016).

c) Coordenação com Fosfinas: Fosfinas são uma classe de compostos que consistem de um átomo de fósforo ligado a três radicais, podendo ou não ser hidrogênio (fig. 18). Esquemáticamente, temos:

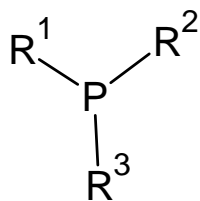


Fig. 18 Fórmula estrutural de uma fosfina

FONTE: Autor

Essa classe de compostos vem sendo amplamente utilizada para diversos fins, tais como na catálise ou fins até mesmo medicinais. Uma propriedade interessante é que podem ser doadores σ e aceitadores π . Suas propriedades eletrônicas e estéricas, definidas pelas características dos grupos R_1 , R_2 e R_3 , também são importantes e definirão várias propriedades dos complexos. Por exemplo, o tamanho dos ligantes influencia na reatividade do centro metálico. O ângulo cônico de Tolman, que quantifica as propriedades estéricas da fosfina, também é essencial na modulação. Um exemplo de fosfina amplamente utilizada é a trifenilfosfina, cuja estrutura é dada abaixo (Fig. 19). Esta molécula tem sido amplamente utilizada juntamente com outros ligantes a fim de se desenvolverem novos complexos bioativos:

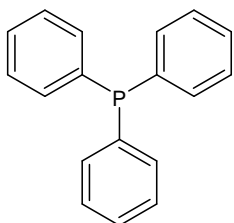


Fig. 19 Fórmula estrutural da trifenilfosfina

FONTE: Autor

Outra estratégia muito utilizada é combinar o íon metálico bioativo com um fármaco já aprovado (ex. metronidazol, vancomicina, etc) ou com uma molécula que já tenha uma propriedade biológica (ácido salicílico, tiossemicarbazonas, cumarina, etc) (Médici, 2016). Desse modo, é esperado que o efeito sinérgico desses dois componentes resulte em um aumento da potência do complexo resultante.

Além da sua atividade contra vários microorganismos patogênicos, os complexos de prata também apresentaram efeitos antiproliferativos contra um número significativo de linhagem de células tumorais. Tal fato sugere que os complexos de prata exercem seus efeitos em células tumorais por mecanismos semelhantes aos observados contra microorganismos. Logo, os complexos de prata demonstram possuir mecanismos de ação diferentes daqueles associados a citotoxicidade da cisplatina (Medici et al 2016).

Apesar da sua ação *in vitro* contra células tumorais ser bem conhecida pela comunidade científica, os estudos sobre a atividade de complexos de prata em modelos *in vivo* ainda são raros. Poucos trabalhos foram descritos na literatura sobre os efeitos dos compostos de prata em camundongos com implante tumoral xenográfico de células

tumorais (Jin et al. 2015). Apesar dos compostos organometálicos contendo os ligantes NHC serem os mais promissores e ativos neste sentido, há exceções. Por exemplo, o composto acetato(1-metil-3-(p-cianobenzil)benzimidazol-2-ilideno)prata(I) apresenta excelente atividade in vitro. Quando administrado em camundongos NMRI:nu/nu portadores do tumor CAKI-1 (Fichtner et al, 2012), quase nenhum efeito foi observado na formação tumor. Além disso, o composto demonstrou ser tóxico para o hospedeiro, causando perda de massa corpórea e finalmente o óbito do animal.

Até o momento, praticamente nada se sabe sobre os possíveis efeitos colaterais que podem ser originados a partir da administração de complexos de prata em humanos, mesmo sabendo-se que o íon Ag^+ por si só é ainda considerado muito pouco tóxico para humanos e outros mamíferos. É importante salientar que durante um teste in vivo, a biodisponibilidade dos íons prata incorporados no complexo pode diminuir in vivo devido à formação do $AgCl$ ou até mesmo complexação da Prata com proteínas. (Medici, 2019).

9. As notícias falsas sobre a prata coloidal

Conforme destacado anteriormente, a argíria é quase sempre associada a ingestão oral de derivados de prata, em especial prata coloidal. Apoiadores da prata coloidal afirmam ou fazem propaganda que essa formulação pode tratar ou curar 650 doenças diferentes, eliminar todos os organismos patogênicos do corpo humano em 6 minutos ou menos, e matar patógenos como o Hanta, Ebola e bactérias comedoras de carne [Medici, 2019; US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration].



Fig. 20 Prata coloidal

FONTE: By Silverliving - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44920053>

Outros adeptos afirmam que a prata coloidal pode ser usada para tratar HIV, câncer, tuberculose, malária, lúpus, sífilis, escarlatina, herpes-zóster, tifo, tétano, peste bubônica, cólera, verrugas, síndrome de Ménière, hemorroidas, micose, prostatismo e apendicite. Apoiadores da prata coloidal também afirmam que a sua ingestão cura a acne e outras infecções da pele, diminui a secreção nasal, dentre outros problemas [US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration].

O Instituto Nacional de Saúde (*National Institutes of Health*) e o Centro Nacional de Medicina Complementar e Alternativa (*National Center for Complementary and Alternative Medicine*) dos E.U.A. estabeleceram que a prata coloidal não é segura ou efetiva no tratamento de qualquer doença ou condição [NCCAM, 2013]. A Farmacopéia Americana e o Formulário Nacional (National Formulary, NF) não listam produtos à base de prata coloidal desde 1975 [Waddera, 2005]. Além da argíria, o consumo de grandes quantidades de prata coloidal pode resultar em coma, edema pleural, granulocitopenia e ou hemólise [Waddera, 2005]. A administração oral da prata coloidal pode interferir também com a absorção de certos antibióticos, como a penicilina [NCCAM, 2013].

Em 1996, o FDA (US Food and Drug Administration) propôs normas regulando produtos à base de prata coloidal vendidos sem prescrição médica. Três anos mais tarde, o FDA proibiu a venda de supostos remédios comercializados sem orientação

médica contendo prata coloidal e sais de prata, uma vez que não há evidências científicas à respeito da sua segurança e eficiência [NCCAM, 2013]. Apesar da restrição federal dos E.U.A., efeitos colaterais e ausência de bases científicas que suportem o seu uso, produtos à base de prata coloidal continuam populares e amplamente disponíveis para aquisição pela internet. Ainda é possível vender esses produtos na forma de “suplementos alimentares” sem constar alegações de saúde sobre os mesmos (Medici, 2019).

No Brasil, a situação não é diferente. É possível encontrar prata coloidal à venda em vários sítios da internet em que os adeptos do seu uso afirmam os mesmos supostos benefícios para a saúde. Além disso, o compartilhamento de notícias falsas sobre a suposta capacidade da prata coloidal na cura de pacientes acometidos pela COVID-19 também se intensificaram durante o período da pandemia, conforme foi publicado na matéria de março de 2020 intitulada “*Coronavírus: da prata coloidal a água com vinagre, o perigo das falsas curas compartilhadas na internet*”

Alicerçada em notificações emitidas pelo Comitê Consultivo sobre Efeitos Colaterais de Fármacos (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee, ADRAC*), a OMS emitiu um boletim alertando sobre riscos à saúde associados à ingestão crônica de prata coloidal. Tal boletim foi divulgado no site da ANVISA:

Austrália. O ADRAC recebeu quatro notificações de toxicidade por prata (argyria) após a ingestão de produtos caseiros contendo prata coloidal (minúsculas partículas de prata metálica suspensas em líquido) preparadas com um “gerador de prata coloidal”:

- Um garoto de cinco anos de idade, que ingeriu prata coloidal diariamente por vários meses, apresentou coloração acinzentada da pele e língua, e função hepática anormal.
- Um homem idoso, que ingeriu prata coloidal diariamente por seis meses, necessitou de internação hospitalar por fadiga debilitante acompanhada de coloração azulada da pele, cardiomiopatia dilatada, amnésia e fala incoerente.
- Um homem idoso, que consumiu um líquido produzido por um “gerador de prata coloidal” por mais de quatro anos, apresentou coloração acinzentada da pele.
- Um homem adulto, que ingeriu prata coloidal de produção caseira diariamente por três anos, além de aplicá-la topicamente após barbear-se, apresentou coloração generalizada da pele.

Não existem produtos contendo prata coloidal aprovados para comercialização na Austrália. O ADRAC alerta que, com a exceção de formulações tópicas de prata, não há evidências que embasem a segurança ou eficácia a não ser pelo método de fabricação; que a prata não oferece nenhum benefício nutricional e que sua bem estabelecida toxicidade pode ocorrer com todas as formas do metal, inclusive sais de prata ou colóides. A argyria é a principal toxicidade associada com a ingestão crônica ou absorção tópica da prata, inclusive das formas coloidais da prata. Ela é caracterizada por uma coloração cinza-azulada irreversível da camada

subepitelial da pele. E mais tarde, toda a pele, tecidos profundos, membranas mucosas, unhas, conjuntiva, córnea e cristalino podem ser afetados. A coloração pela argyria pode ser diagnosticada erroneamente como cianose, metemoglobinemia ou hemocromatose. Outras toxicidades associadas com a ingestão da prata podem incluir: neuropatias periféricas, convulsões e alterações hematológicas, cardíacas, hepáticas ou nefrotóxicas. O ADRAC não recebeu notificações de argyria associadas com bens terapêuticos legitimados contendo formulações de prata que continuam apropriados, como, por exemplo, nitrato de prata tópico para conjuntivite neonatal ou sulfadiazina de prata para queimaduras.

Referência: Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(5): 19, October 2007

A ANVISA vem adotando medidas preventivas e suspendendo a venda de supostos remédios à base de prata, uma vez comprovada a divulgação e comercialização sem registro ou cadastro junto ao órgão sanitário, por meio de sítios da internet. Entretanto, uma busca rápida na internet sobre a aquisição de prata coloidal ainda mostra uma série de sítios de drogarias e lojas de e-comércio oferecendo o produto com os supostos benefícios já descritos anteriormente.

10. Considerações Finais:

A Prata é um metal que vem acompanhando o desenvolvimento da humanidade desde os tempos primordiais, sendo utilizada para diversos fins especialmente medicinais e/ou de purificação e esterilização.

Apesar de sua química de coordenação estar bem estabelecida, o potencial uso de seus compostos na medicina ainda está sendo explorado. Neste contexto, a Prata e seus compostos vêm ocupando um lugar de destaque no campo medicinal, no que diz respeito a se desenvolverem novos compostos no combate a várias doenças, tais como câncer, tuberculose, doenças causadas por helmintos, em que se utilizam vários compostos do íon para combater-se as mesmas, razão pela qual se utilizam os mesmos em vários dispositivos associados à saúde humana, tais como cateteres e curativos.

Apesar de seus efeitos antimicrobianos promissores, há ainda cuidados a serem tomados, desde o risco de ocorrer argiria, uma doença causada pela descoloração da pele decorrente do acúmulo de Prata nos organismos até mesmo os impactos ambientais devido à utilização da Prata. Além da Argiria, ainda se faz necessário aumentar-se os conhecimentos dos efeitos colaterais que a Prata e seus derivados podem causar no organismo humano para que assim seja possível obter novos candidatos a fármacos à base de Prata que sejam eficazes e seletivos.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Armitage, S. A.; White, M. A.; Wilson, H. K. The determination of silver in whole blood and its application to biological monitoring of occupationally exposed groups. *Ann. Occup. Hyg.* 1996, 40, 331–338.

Browning, E. *Toxicity of Industrial Metals*; Butterworth & Co.: London, 1961.

Chen, X.; Yang, Q.; Chen, J.; Zhang, P.; Huang, Q.; Zhang, X.; Yang, L.; Xu, D.; Zhao, C.; Wang, X.; Liu, J. Inhibition of proteasomal deubiquitinase by silver complex induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018, 49, 780–797

Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry: A Comprehensive Text*. 3ª Edição, 1972.

Crisponi, G.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Peana, M.; Medici, S.; Zoroddu, M. A. Toxicity of nanoparticles: etiology and mechanisms. In *Antimicrobial Nanoarchitectonics: From Synthesis to Applications*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; pp 511–546.

Dietl, H. W.; Anzil, A. P.; Mehraein, P. Brain involvement in generalized argyria. *Clin. Neuropathol.* 1984, 3, 32–36

Ebrahiminezhad, A.; Raee, M. J.; Manafi, Z.; Jahromi, A. S.; Ghasemi, Y. Ancient and novel forms of silver in medicine and biomedicine. *J. Adv. Med. Sci. Appl. Technol. (JAMSAT)* 2016, 2, 122–128

Emsley, J. *Nature's Building Blocks: An AZ Guide to the Elements*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 2011.

Feng, Q. L. et al. A Mechanistic study of the antibacterial effects of Silver ions on *Escherichia coli*

Fichtner, I.; Cinatl, J.; Michaelis, M.; Sanders, L. C.; Hilger, R.; Kennedy, B. N.; Reynolds, A. L.; Hackenberg, F.; Lally, G.; Quinn, S. J.; McRae, I.; Tacke, M. In vitro and in vivo investigations into the carbene silver acetate anticancer drug candidate SBC1. *Lett. Drug Des. Discovery* 2012, 9, 815–822.

Garrison, Jered C.; Youngs, Willey J.; Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application; *Chem. Rev.* 2005, 105, 3978–4008.

Grochala, W.; Mazej, Z. 2015; Chemistry of Ag(II): A Cornucopia of Peculiarities. *Phil. Trans. R. Soc. A* 373: 20140179.

Ham, K. N.; Tange, J. D. Silver deposition in rat glomerular basement membrane. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1972, 50, 423–434

Hamilton, E. I.; Minski, M. J. Abundance of the chemical elements in man's diet and possible relations with environmental factors. *Sci. Total Environ.* 1973, 1, 375–394

Hill, W. R.; Pillsbury, D. M. *Argyria: The Pharmacology of Silver*; Williams & Wilkins Company: Baltimore, MD, 1939.

Hu, Xile et al. Silver Complexes of a novel tripodal N-Heterocyclic Carbene Ligand: Evidence for Significant Metal-Carbene π -interaction

Jin, X.; Tan, X.; Zhang, X.; Han, M.; Zhao, Y. In vitro and in vivo anticancer effects of singly protonated dehydronorcantharidin silver coordination polymer in CT-26 murine colon carcinoma model. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 4477–4480

Kanai, A.; Yamaguchi, T.; Nakajima, A. [The analytical electron microscopic study of the corneal and conjunctival deposits of pigments and other substances. Part 2: Conjunctival argyrosis (author's transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1976, 80, 385–389.

Konigs, A. M.; Flemming, H. C.; Wingender, J. Nanosilver induces a non-culturable but metabolically active state in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front. Microbiol.* 2015, 6, 395

Lansdown, A. B. G. Silver 2: toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *J. Wound Care* 2002, 11, 173–177

Lansdown, A. B. G. Silver in Health Care: Antimicrobial Effects and Safety in Use. In: *Biofunctional Textiles and the Skin*; Editora: G. Burg; Vol. 33; 2006, pags 17-34.

LEE, J.D. *Química Inorgânica Não Tão Concisa*. 4ªEdição; 1991.

Li, S.; Zhang, S.; Jin, X.; Tan, X.; Lou, J.; Zhang, X.; Zhao, Y. Singly protonated dehydronorcantharidin silver coordination polymer induces apoptosis of lung cancer cells via reactive oxygen species- mediated mitochondrial pathway. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 86,1–11

Marloye, Mickael; Berger, Gilles; Gelbcke, Michel; et al. A Survey of the mechanism of anticancer transition metal complexes. *Future Medicinal Chemistry*,

Marx, David E., Barillo, David J., Silver in medicine: The basic science, burns 40s (2014) s9 – s18.

Medici, Serenella et al. Medical Uses of Silver: History, Myths and Scientific Evidence. *J. Med. Chemistry*, 2019. 62, 5923-5943.

Medici, Serenella et al. Silver Coordination Compounds: A New Horizon in Medicine. *Coordination Chemistry Reviews* 327-328 (2016) 349–359.

Medici, S.; Peana, M.; Crisponi, G.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Remelli, M.; Zoroddu, M. A. Silver coordination compounds: a new horizon in medicine. *Coord. Chem. Rev.* 2016, 327–328, 349–359.

Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A. Noble metals in medicine: latest advances. *Coord. Chem. Rev.* 2015, 284, 329–350.

Medici, S.; Peana, M. F.; Zoroddu, M. A. Noble metals in pharmaceuticals: applications and limitations. In *Biomedical Applications of Metals*; Rai, M., Ingle, A. P., Medici, S., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; pp 3–48

National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). Colloidal silver – NCCMA publication # D209. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health; March 2013, Available from: <http://nccam.nih.gov/health/silver> [accessed 09.03.13].

National Research Council. Drinking Water and Health; The National Academies Press: Washington, DC, 1982; Vol. 4, p 299

Nebioglu, Aysegul Kascatan et al.; N-Heterocyclic carbene-silver complexes: A New Class of Antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews* 251 (2007) 884–895

Panyala, N.; Pena-Mendze, E.; Havel, J. Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health? *J. Appl. Biomed.* 2008, 6, 117–129

Rungby, J.; Danscher, G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. *Acta Neuropathol.* 1983, 60,92– 98

Souza, Gustavo Duarte de et al. Prata: Breve Histórico, Propriedades e Aplicações. *Educación Química*, Volume 24; Janeiro,2013. Páginas 14-16.

Storm-Versloot, M. N.; Vos, C. G.; Ubbink, D. T.; Vermeulen, H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, CD006478.,

Strohfeltd, A. Katja. *Essentials of inorganic chemistry : for students of pharmacy, pharmaceutical sciences and medicinal chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd; 2015.

Thompson, v. R. Silver. Chapter 28. P. 79-128. In: j. C. Bailar jr., h. J. Emeléus, ronald nyholm, a. F. Trotman-dickenson (ed.) *The chemistry of copper, silver and gold*. Pergamon texts in inorganic chemistry– vol 17, pergamon press, 1973

US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 21 CFR part 310. Over-the-counter drug products containing colloidal silver ingredients or silver salts: proposed rule. *Fed Regist* 1996;61(October):200. 53685–53688

Voldrich, Z.; Holub, M.; Plhon, F. [Isolated case of general argyrosis after long-term administration of targesine nasal drops]. *Cesk. Otolaryngol.* 1975, 24, 374–376

Wadhwa A, Fung M. Systemic argyria associated with ingestion of colloidal silver. *Dermatol Online J* 2005;11(1):12.

Wasiak, J.; Cleland, H.; Campbell, F.; Spinks, A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013,

Washlack, R. B.; Pedahzur, R.; Avnir, D. Antibacterial activity of silver-killed bacteria: the “zombies” effect. *Sci. Rep.* 2015, 5, 9555

Wu, W.; Zhang, R.; McClements, D. J.; Chefetz, B.; Polubesova, T.; Xing, B. Transformation and speciation analysis of silver nanoparticles of dietary supplement in simulated human gastro- intestinal tract. *Environ. Sci. Technol.* 2018, 52, 8792–8800

Zoroddu, M. A.; Medici, S.; Ledda, A.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Peana, M. Toxicity of nanoparticles. *Curr. Med. Chem.* 2014, 21, 3837–3853.

Mori, Leticia. Coronavírus: Da Prata Coloidal À Água com Vinagre, O Perigo das Falsas Curas Compartilhadas Na Internet. Disponível em <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/bbc/2020/03/20/coronavirus-da-prata-coloidal-a-agua-com-vinagre-o-perigo-das-falsas-curas-compartilhadas-na-internet.htm?next=0001H2491U11N>> Acesso em 30 de novembro de 2021.

Prata, www.tabelaperiodica.com, 2012. Disponível em <https://www.tabelaperiodicacompleta.com/elemento-quimico/prata/>> Acesso em 03 de Setembro, 2021.

Ref B: [<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-1.041-de-8-de-abril-de-2020-252080799>]

Ref C: [<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-2.817-de-8-de-outubro-de-2019-221052665>]

Ref D:

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2895105/boletim_OMS_05_07.pdf/41910757-4a99-4f62-9200-dd4a78e2d258?version=1.0]

https://www.science.org/content/article/silver-turns-bacteria-deadly-zombies-rev2?fbclid=IwAR18_vLhG99A_8O2yW7pUhfciujlDkRc0RqZKHWtqkGJqZYXxZ6Cm1W5TQs