

NATASHA LIEN DE ALMEIDA IBANEZ

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE ASSOCIAÇÕES DE COMPOSTOS
ANTIBACTERIANOS: ESTUDO *in vivo***

RESUMO

A resistência antimicrobiana representa um dos principais desafios da saúde pública global, comprometendo a eficácia de antibióticos amplamente utilizados, como a amoxicilina. Diante da escassez de novas moléculas e do avanço de microrganismos multirresistentes, a associação de antibióticos com compostos naturais bioativos surge como uma estratégia promissora para potencializar a ação terapêutica e reduzir efeitos adversos. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a segurança de associações de compostos antibacterianos contendo amoxicilina, nisina, curcumina, sericina e nanocelulose bacteriana, por meio de exposição oral repetida, em ratos Wistar, conforme as diretrizes da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) 407. Foram utilizados 48 animais (n=12/grupo, sendo 6 machos e 6 fêmeas), mantidos em microisoladores ambientais, com água e ração *ad libitum*, distribuídos em quatro grupos experimentais: C (controle), N (nisina), NC (nisina + curcumina) e NCS (nisina + curcumina + sericina). Com exceção do controle, todos os grupos receberam formulações contendo amoxicilina (3 mg/mL) e nanocelulose bacteriana (5%), associadas aos compostos correspondentes: nisina (1,25 mg/mL), curcumina (4 mg/mL) e sericina (1 mg/mL). As formulações foram administradas por gavagem (1 mL/dia) durante 28 dias consecutivos, e os animais foram submetidos a análises hematológicas, bioquímicas, oxidativas e histológicas, considerando também o dimorfismo sexual. As associações demonstraram perfil de segurança satisfatório, sem indícios de toxicidade sistêmica, e as variações observadas foram leves e compatíveis com respostas fisiológicas adaptativas. A combinação nisina + curcumina (NC) destacou-se por apresentar o melhor equilíbrio bioquímico e oxidativo, sendo considerada a formulação mais segura entre as analisadas, resultado atribuído ao papel antioxidante e modulador da curcumina frente aos possíveis efeitos pró-oxidantes da nisina associada à amoxicilina. Já a formulação com sericina (NCS) exerceu influência discreta sobre parâmetros hematológicos e lipídicos, sem comprometimento tecidual, reforçando sua biocompatibilidade e ação regulatória. Em conjunto, os resultados indicam que as formulações não são inerentemente tóxicas, e que a adição dos

compostos naturais à amoxicilina atua de forma moduladora, atenuando possíveis efeitos oxidativos e estruturais. Conclui-se que as associações avaliadas são seguras e bem toleradas nas condições experimentais testadas, representando um potencial promissor para o desenvolvimento de terapias antibacterianas mais seguras e fisiologicamente equilibradas.

Palavras-chave: amoxicilina; celulose bacteriana; curcumina; nisina; sericina.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance represents one of the main challenges to global public health, compromising the efficacy of widely used antibiotics such as amoxicillin. Given the scarcity of new molecules and the rise of multidrug-resistant microorganisms, the combination of antibiotics with natural bioactive compounds has emerged as a promising strategy to enhance therapeutic efficacy and reduce adverse effects. In this context, the present study aimed to evaluate the safety of antibacterial associations containing amoxicillin, nisin, curcumin, sericin, and bacterial nanocellulose through repeated oral exposure in Wistar rats, following the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 407 guidelines. A total of 48 animals (n = 12/group, 6 males and 6 females) were maintained in environmental microisolators with food and water ad libitum and distributed into four experimental groups: C (control), N (nisin), NC (nisin + curcumin), and NCS (nisin + curcumin + sericin). Except for the control, all groups received formulations containing amoxicillin (3 mg/mL) and bacterial nanocellulose (5%) combined with the corresponding compounds: nisin (1.25 mg/mL), curcumin (4 mg/mL), and sericin (1 mg/mL). The formulations were administered by gavage (1 mL/day) for 28 consecutive days, and animals were subjected to hematological, biochemical, oxidative, and histological analyses, also considering sexual dimorphism. The associations demonstrated a satisfactory safety profile, with no evidence of systemic toxicity, and the variations observed were mild and consistent with adaptive physiological responses. The nisin + curcumin (NC) combination stood out for presenting the best biochemical and oxidative balance, being considered the safest formulation among those analyzed, a result attributed to the antioxidant and modulatory role of curcumin against possible pro-oxidant effects of nisin associated with amoxicillin. The formulation containing sericin (NCS) exerted a mild influence on hematological and lipid parameters without tissue impairment, reinforcing its biocompatibility and regulatory action. Overall, the results indicate that

the formulations are not inherently toxic and that the addition of natural compounds to amoxicillin acts in a modulatory manner, attenuating possible oxidative and structural effects. It is concluded that the evaluated associations are safe and well-tolerated under the experimental conditions tested, representing a promising potential for the development of safer and physiologically balanced antibacterial therapies.

Keywords: amoxicillin; bacterial cellulose; curcumin; nisin; sericin.