

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Stephanny de Araujo

**IMPREGNAÇÃO DE
NANOPARTÍCULAS DE PRATA
EM CATETERES: UMA BREVE
REVISÃO DA LITERATURA**

Rio de Janeiro

2020

STEPHANNY DE ARAUJO

**IMPREGNAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA EM
CATETERES: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadoras: Prof^a Dr^a Débora Leandro Rama Gomes (IFRJ) e Prof^a Dr^a Glauciene Paula de Souza Marcone (IFPB).

Rio de Janeiro

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 nº 6321

A663

Araujo, Stephanny de.

Impregnação de nanopartículas de prata em cateteres: uma breve revisão da literatura. / Stephanny de Araújo, 2020.
43f. :il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

Orientadoras: Débora Leandro Rama Gomes e Glauciene Paula de Souza Marcone.

1. Nanopartículas de prata. 2. Biofilme. 3. Impregnação. 4. Cateter. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Gomes, Débora Leandro Rama. III. Souza, Glauciene Paula de. IV. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

STEPHANNY DE ARAUJO

**IMPREGNAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA EM CATETERES: UMA
BREVE REVISÃO DA LITERATURA**

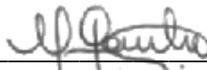
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
necessários para a obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Data da aprovação: 22/06/2021.

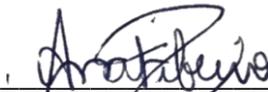
Banca Examinadora:



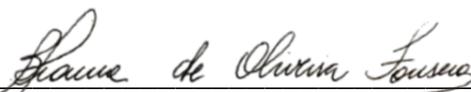
Profª Drª Débora Leandro Rama Gomes
(Orientadora Interna – IFRJ)



Profª Drª Glauciene Paula de Souza Marccone
(Orientadora Externa – IFPB)



Profª Drª Ana Ferreira Ribeiro
(Membro Interno da Banca – IFRJ)



Enfª M. Sc. Bianca de Oliveira Fonseca
(Membro Externo da Banca – HFL)

Rio de Janeiro

2020

AGRADECIMENTOS

A graduação me proporcionou uma experiência única e incrível, durante os cinco anos de graduação não aprendi somente o conteúdo específico à minha futura profissão, mas também aprendi a ser uma pessoa melhor. Usufruir de um ensino público de qualidade é uma grande honra e fazer parte desta instituição de ensino será um orgulho que levarei por toda vida. A caminhada foi longa e nem sempre os momentos foram fáceis, no entanto as companhias e o carinho que tive de pessoas especiais nestes longos anos fizeram enorme diferença. Agradeço em especial a todos aqueles que contribuíram para que eu chegasse até aqui concluindo mais esta etapa.

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida, pelas inúmeras bênçãos e vitórias concedidas e por me permitir vivenciar essa enorme conquista. Sem Deus nada disso seria possível.

Gostaria de agradecer aos meus pais Anderson e Elisangela e ao meu irmão Gabriel, pessoas às quais eu devo tudo o que sou. Aqueles que me ensinaram os reais valores da vida. Agradeço por todo cuidado, zelo, amor, conselhos e incentivos para que eu estudasse e chegasse onde cheguei. Sem vocês essa conquista não seria possível, vocês fazem parte de toda minha história e serei eternamente agradecida. Essa conquista é de todos nós!

Gostaria de agradecer ao meu namorado Caíque, que sempre me apoiou e afirmou o quanto eu era capaz mesmo quando eu duvidava disso. Aquele que tantas vezes cedeu o ombro para que eu chorasse, sempre dizendo as palavras certas para me acalmar. Te agradeço por ser meu amor, amigo e incentivador. Obrigada por segurar a minha mão em todos os momentos e pela parceria de sempre, você foi fundamental do início ao fim desta etapa da minha vida. Essa conquista é nossa!

Gostaria de agradecer aos meus avós por todo incentivo e por todas as vezes que se orgulharam por ter uma futura farmacêutica como neta. Em especial à minha avó Marilza, que nos deixou pouco antes da minha formatura e que no nosso último encontro me disse que era bom ter uma neta farmacêutica, apesar de eu ainda nem ser uma. Tenho certeza que você se orgulharia muito dessa conquista vó, espero ter te dado muito orgulho.

Agradeço às minhas orientadoras Débora Rama e Glauciene Marcone, por todo suporte e orientação na criação deste trabalho. Agradeço à Débora também pela

oportunidade de participar do projeto de iniciação científica e por ter acompanhado minha caminhada desde o início da faculdade.

Agradeço ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica fornecida para a realização desta pesquisa.

Gostaria de agradecer ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro e aos professores que fizeram parte desta jornada, contribuindo para minha formação. Não poderia ter tido professores melhores.

Agradeço à minha amiga Beatriz que sempre esteve disposta a me ajudar, foi uma grande parceira nos estágios e em diversos outros momentos. Sou grata pela sua amizade e agradeço por ter sido uma grande incentivadora nesta reta final, me incentivando sempre e dizendo o quanto eu era capaz.

Agradeço às primeiras amigas que fiz na graduação, Bruna, Dinah, Karina e Vitória. Vivenciamos muitos momentos divertidos e compartilhamos muitas histórias juntas. Agradeço por todos os conselhos que me deram e por todas as gargalhadas que me tiraram, vocês foram fundamentais para que essa trajetória fosse mais leve.

Agradeço aos meus amigos de turma por termos compartilhado esses cinco anos juntos dividindo alegrias e dificuldades. Sou grata por toda ajuda e por terem tornado esta trajetória mais leve. Com certeza cada um impactou de forma positiva a vida do outro e essa caminhada teria sido muito mais difícil se não tivéssemos uns aos outros.

*Os sonhos não determinam o lugar onde iremos
chegar, mas produzem a força necessária para tirar-
nos do lugar que estamos.*
Augusto Cury

ARAUJO, S. Impregnação de nanopartículas de prata em cateteres: uma breve revisão da literatura. 43 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro, RJ, 2020.

RESUMO

Biofilmes são definidos como agregados bacterianos aderidos a uma superfície e envolta por substâncias que fornecem aos micro-organismos resistência e sobrevivência local. As superfícies nas quais os biofilmes são formados podem ser superfícies médicas, como cateteres, as quais podem provocar infecções difíceis de serem tratadas. A atual resistência bacteriana e a falta de novos medicamentos para combater bactérias resistentes, corroboram para o estudo de novas alternativas que sejam passíveis de prevenir essa colonização bacteriana. As nanopartículas de prata (NPAg) têm sido alvo de muitos estudos que comprovam sua atividade letal contra diferentes espécies de micro-organismos. Através de uma breve revisão da literatura, buscou-se compreender se a impregnação de NPAg em cateteres pode contribuir para a prevenção da formação de biofilme bacteriano nessas superfícies, sendo analisados os métodos de impregnação, assim como as concentrações utilizadas. Os resultados obtidos nesta breve revisão da literatura mostraram que a nanop prata impregnada em cateteres apresentou atividade antibiofilme satisfatória contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Foi possível concluir que estudos utilizando impregnação de NPAg em cateteres como agente antimicrobiano e antibiofilme demonstraram bons resultados, sendo necessário futuros estudos a respeito da sua possível utilização.

Palavras-chave: nanopartículas de prata; biofilme; impregnação; cateter.

ARAÚJO, S. Impregnation of silver nanoparticles in catheters: a brief review of the literature. 43 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro, RJ, 2020.

ABSTRACT

Biofilms are defined as a bacterial aggregate adhered to a surface and soothed by substances that provide microorganisms with resistance and local survival. The surfaces on which biofilms are formed can be medical surfaces, such as catheters, which can cause infections that are difficult to treat. The current bacterial resistance and the lack of new drugs to fight resistant bacteria corroborate the study of new alternatives that are likely to prevent this bacterial colonization. Silver nanoparticles (NPAg) have been the target of many studies that prove their lethal activity against different species of microorganisms. Through a brief review of the literature, we sought to understand whether the impregnation of NPAg in catheters can contribute to the prevention of bacterial biofilm formation on these surfaces, analyzing the impregnation methods, as well as the concentrations used. The results obtained in this brief review of the literature showed that nanosilver impregnated in catheters presented satisfactory antibiofilm activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. It was possible to conclude that studies using NPAg impregnation in catheters as an antibiofilm agent showed good results, requiring further studies regarding its possible use.

Keywords: silver nanoparticles; biofilm; impregnation; catheter.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 OBJETIVOS.....	11
1.1.1 Objetivo geral	11
1.1.2 Objetivos específicos	11
2 DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1 METODOLOGIA.....	12
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
2.2.1 Nanotecnologia	12
2.2.2 Prata	14
2.2.3 Nanopartículas de prata (NPAg)	15
2.2.4 Mecanismos de ação das NPAg.....	17
2.2.5 Biofilmes bacterianos	19
2.2.6 Infecções associadas a dispositivos médicos	21
2.2.7 Atividade antibiofilme de NPAg	24
2.2.8 Atividade antibiofilme de cateteres impregnados com NPAg.....	27
2.2.9 Métodos de impregnação de nanoprata em cateteres	35
3 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é utilizada para designar sistemas e processos que dão origem a materiais ou serviços oriundos da matéria em nanoescala, possibilitando a manipulação, controle e fabricação dos mesmos na faixa de medida equivalente a bilionésima parte do metro (10^{-9} m = 1 nm), denominada de nanômetro (ALVES, 2013; BAYDA *et al.*, 2019). A matéria quando manipulada em nanoescala adquire especificidades como tolerância à temperatura, variação de cor, mudança na reatividade química, condução elétrica e aumento na intensidade de suas interações (LACAVA; MORAIS, 2004).

A nanotecnologia permite a criação de novos materiais, e dispositivos partindo-se de átomos e moléculas, cuja aplicabilidade pode ocorrer em diversas áreas, como medicina, engenharia e eletrônica, modificando as características dos materiais e sendo útil até mesmo no desenvolvimento de novas alternativas antimicrobianas que proporcionam o desenvolvimento de novos compostos com melhor atividade (BAYDA *et al.*, 2019; DURÁN *et al.*, 2010; FERREIRA; RANGEL, 2009).

O biofilme microbiano consiste em bactérias que se aderem à uma superfície e são envoltas por uma matriz polimérica. Micro-organismos sensíveis a antimicrobianos, tornam-se menos susceptíveis aos mesmos quando protegidos pelo biofilme, adquirindo resistência e ocasionando dificuldade no tratamento de infecções. Aproximadamente 50% das infecções hospitalares persistentes ocorrem em pacientes que utilizam dispositivos médicos, como cateter, marcapasso, válvulas cardíacas, dentre outros (ALGBURI *et al.*, 2017; MENOITA *et al.*, 2012; ROY *et al.*, 2017; TRENTIN; GIORDANI; MACEDO, 2013).

As superfícies abióticas são propensas à colonização bacteriana e formação de biofilme. Infecções associadas ao biofilme são mais difíceis de serem tratadas e podem acarretar inúmeros riscos ao paciente, como redução da eficácia de dispositivos médicos e infecções que podem evoluir para sepse e morte. Além disso, o combate à micro-organismos presentes no biofilme torna-se mais difícil pelo fato de serem mais resistentes a altas concentrações de antimicrobianos quando comparados a bactérias planctônicas (ANSARI *et al.*, 2015).

Além de o biofilme promover maior resistência bacteriana frente aos antimicrobianos e resposta imune do paciente, o uso irracional de antimicrobianos também é um fator contribuinte à essa resistência que é considerada um problema

de saúde pública e uma grave ameaça global. O Brasil, por exemplo, esteve entre os países com maiores índices de consumo de antibióticos entre 2000 e 2010, sendo em 2018 o 17º país dentre os 65 analisados que mais utilizaram antibióticos, dado que causa bastante preocupação (ALGBURI *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2019; PORTELA, 2019; VIEIRA; VIEIRA, 2017).

As nanopartículas de prata (NPAg) exibem múltiplos efeitos na estrutura celular bacteriana, podendo potencializar a ação de antimicrobianos (THOMAS *et al.*, 2014). Cabe destacar que o tamanho mínimo dos nanomateriais também representa um fator positivo, visto que possuem propriedades exclusivas, como maior área reativa e maior capacidade de ultrapassar células e tecidos, o que justifica sua impregnação em superfícies médicas abióticas (WILCZEWSKA *et al.*, 2012).

Por meio de uma breve revisão da literatura científica, buscou-se compreender se a impregnação de nanop prata em cateteres pode contribuir para a prevenção da formação de biofilme bacteriano, uma vez que estudos apontam que a prata pode exercer atividade biocida em diferentes micro-organismos. Além disso, o fato de este metal mostrar-se atóxico em pequenas concentrações sugere que o mesmo possa ser impregnado em cateteres a fim de se analisar sua atividade antibiofilme (NAIK; KOWSHIK, 2017).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma breve revisão da literatura científica sobre a impregnação de NPAg em cateteres, a fim de analisar seu potencial como agente antibiofilme e seu uso na prevenção de infecções bacterianas relacionadas a dispositivos médicos.

1.1.2 Objetivos específicos

- Caracterizar as NPAg e seus mecanismos de ação;
- Abordar a formação de biofilmes bacterianos e as infecções associadas a dispositivos médicos;
- Examinar a atividade antibiofilme de NPAg;
- Investigar a atividade antibiofilme de cateteres impregnados com NPAg;
- Pesquisar os métodos de impregnação de nanop prata em cateteres.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica com levantamento de dados da literatura científica do período de 2008 a 2021, utilizando também bibliografias de anos anteriores que se demonstraram fundamentais ao presente estudo.

Este levantamento bibliográfico foi realizado por meio de buscas por documentação indireta, no período de março a maio de 2021, utilizando os bancos de dados do *American Society of Microbiology Journals*, LILACS, Periódicos CAPES, *Pubmed* e *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, utilizando as seguintes palavras-chave com ou sem combinações entre si, tanto em português como em inglês: *nanoprata, nanopartículas de prata, biofilme, superfícies, cateter, nanotecnologia, revestimento e impregnação*. Além dos artigos encontrados nos bancos de dados, também foram consultados teses, livros, revistas e sites.

Após breve leitura, como critério de exclusão, foram desconsiderados artigos que não se aplicavam ao tema e artigos que se repetiam nas diferentes bases de dados.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

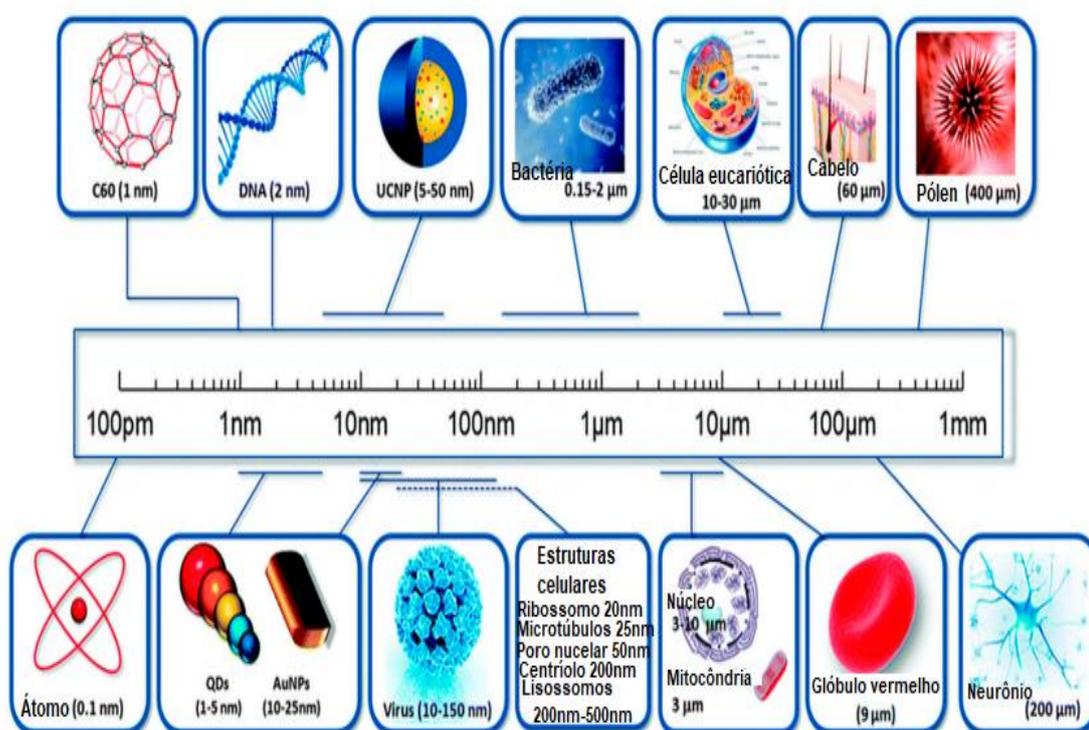
2.2.1 Nanotecnologia

As nanopartículas são caracterizadas por apresentarem tamanho demasiadamente pequeno, ordenado entre 1-100 nm e antagonicamente ao seu tamanho, apresentam extensa área superficial. Essas características das nanopartículas, proporcionam a elas especificidades em propriedades mecânicas, ópticas, magnéticas e químicas. Devido as suas especificidades, a nanotecnologia demonstra boas perspectivas para estudos futuros, visto que novos sistemas e dispositivos podem ser criados baseando-se nessa nanotecnologia e ser empegados em diversas áreas como na engenharia, medicina, química, entre outras (BAYDA *et al.*, 2019; NOGUEIRA; PAINO; ZUCOLOTTO, 2013).

A utilização do prefixo 'nano' refere-se à unidade de medida denominada nanômetro, que equivale a 10^{-9} m, equivalente à bilionésima parte de um metro. A Figura 1 compara o tamanho de diversas espécies, onde as unidades de medida

variam do milímetro (mm) até o picômetro (pm). Esta figura mostra a visível discrepância de tamanho entre as unidades de medida, comprovando o fato de a nanopartícula ser extremamente pequena. É possível notar que uma célula eucariótica, uma bactéria e um vírus, apresentam respectivamente os tamanhos de 10 a 30 μm , 0,15 a 2 μm e 10 a 150 nm, enquanto que uma nanopartícula de ouro apresenta o tamanho de 10 a 25 nm, confirmando seu tamanho ínfimo (BAYDA *et al.*, 2019).

Figura 1 – Comparação entre unidades de medidas.



Fonte: Adaptado de BAYDA *et al.*, 2019.

Partículas metálicas pertencentes à escala nanométrica de tamanho apresentam propriedades específicas, como maior atividade catalítica devido sua superfície ser muito ativa, demonstrando assim, serem diferenciadas quando comparadas ao metal em estado iônico ou a granel (MORONES *et al.*, 2005).

2.2.2 Prata

A prata foi um dos primeiros metais a serem descobertos pelo homem, uma vez que podia ser encontrada na natureza sob a forma de elemento puro, facilitando assim, sua manipulação, além de ser facilmente encontrada, sendo obtida principalmente por meio do refino de outros metais, como Cu, Pb e Zn. As principais características desse metal são sua cor brilhante, maleabilidade e seu poder como condutor elétrico (SOUZA *et al.*, 2013). Assim, apresenta especificidades atraentes como particularidades materiais, custo pequeno e facilidade de aquisição devido à sua grande abundância na natureza (LEE; JUN, 2019).

Íons e compostos provenientes da prata podem existir sob diferentes conformações (elementar, iônica, nanopartícula e coloidal) e exercer atividade biocida em bactérias, fungos e vírus. Devido à essa sua propriedade, esse metal é empregado há tempos na medicina como um agente antimicrobiano de amplo espectro. Seu uso é preconizado devido à sua característica não tóxica ao organismo quando exposto a pequenas concentrações. Apesar de seu uso tópico e em superfícies não promover risco de intoxicação, a utilização deste metal via oral, requer cuidados, pois pode ocorrer acúmulo no organismo, levando a um quadro de toxicidade. Além disso, há hipóteses de que a prata possa atuar também como agente antiplaquetário, antioxidante, cicatrizante, entre outros (NAIK; KOWSHIK, 2017).

A alta atividade biocida deste metal está associada a aspectos como tamanho, forma, comportamento de agregação, estabilização coloidal, entre outros (PRASHER; SINGH; MUDILA, 2018). Esta atividade antimicrobiana da prata é confirmada por estudos, assim como realizado por Wilks *et al.* (2021) que demonstraram que cateteres impregnados com prata são capazes de reduzir a quantidade de micro-organismos presentes na urina assim como sugerem que a prata exerce efeito bacteriostático em bactérias VBNC (bactérias viáveis, mas não cultiváveis) quando comparados com cateteres não tratados com o metal.

Contudo, a prata iônica apresenta a desvantagem de ser facilmente complexada e precipitada resultando na sua inativação, dessa forma o uso deste metal sob outras conformações tem sido alvo de diversos estudos (HWANG *et al.*, 2012).

2.2.3 Nanopartículas de prata (NPAg)

As NPAg têm se tornado cada vez mais alvo de estudos por apresentarem propriedades atraentes como custo de produção acessível, boa estabilidade química e potente atividade biocida contra diversos tipos de micro-organismos (DURÁN *et al.*, 2019). O tamanho ínfimo da NPAg demonstra propriedades exclusivas, proporcionando um aumento em sua área superficial reativa, assim como sua capacidade de atravessar células e tecidos, tornando-as passíveis de serem empregadas em superfícies abióticas (WILCZEWSKA *et al.*, 2012).

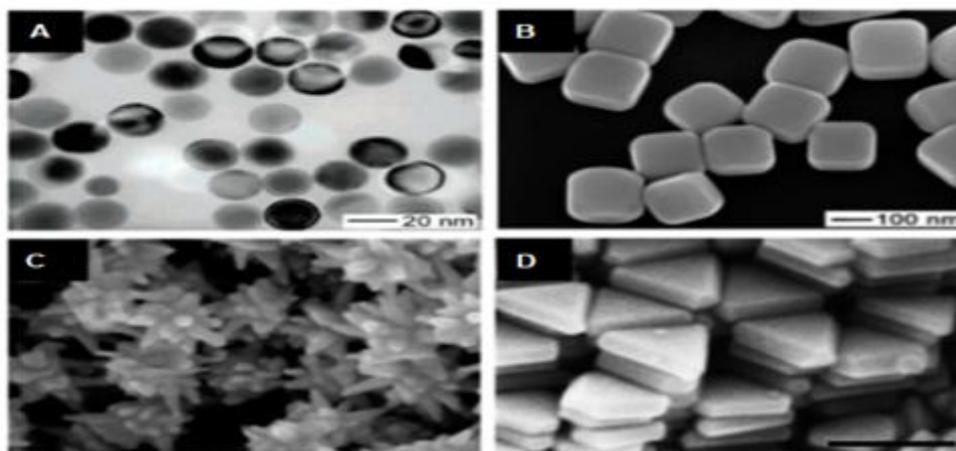
As NPAg apresentam atividade antimicrobiana, causando ínfimos danos ao organismo humano. Sendo assim, podem ser aplicadas em diversas áreas a fim de atuar como agente bactericida e prevenir a formação de biofilme bacteriano. Visto a necessidade de novos métodos e substâncias antimicrobianas perante o atual cenário de resistência bacteriana, as NPAg têm ganhado grande ênfase nos estudos relacionados a tal atividade (PALADINI; POLLINI, 2019; RAMASAMY; LEE, 2016).

Além disso, foi demonstrado que a nanop prata também podem atuar contra parasitas, como helmintos, filarias e larvas, isso porque eles atuam promovendo apoptose celular e geram espécies reativas de oxigênio, causando danos à estrutura desses organismos. Além de bactérias e parasitas, também foi demonstrado atividade da NPAg contra vírus, como o da Hepatite B e contra fungos, como *Candida albicans* (XU *et al.*, 2020).

A atividade antimicrobiana deste metal está diretamente relacionada à sua forma, dado que a prata metálica apresenta fraca atividade antimicrobiana, se deteriorando mais rápido, enquanto que as NPAg apresentam forte ação antimicrobiana, principalmente NPAg com tamanhos menores que 10 nm (KNETSCH; KOOLE, 2011; DURÁN *et al.*, 2010). As NPAg sintetizadas em tamanhos menores apresentam maior capacidade de adentrar células bacterianas, sendo conseqüentemente mais propensas a desenvolver efeitos tóxicos, uma vez que irão apresentar maior área de contato e maior interação com a superfície celular bacteriana (DURÁN *et al.*, 2019).

NPAg sob diferentes conformações podem ser sintetizadas por meio do controle de reações químicas, podendo ser encontradas sob as formas de prismas, esferas, cubos, estrelas, dentre outras. Na Figura 2, é possível verificar as possíveis morfologias da nanop prata por meio da microscopia eletrônica de varredura (LEE; JUN, 2019).

Figura 2 – Exemplos das diferentes morfologias das NPAg.



Legenda: (A) NPAg no formato esférico; (B) NPAg no formato cúbico; (C) NPAg no formato estrelado e (D) NPAg na forma triangular.

Fonte: Adaptado de LEE; JUN, 2019.

As NPAg apresentam características específicas que estão diretamente relacionadas ao seu tamanho, à forma pela qual são sintetizadas, seu estado de agregação, dentre outras especificidades. A síntese de NPAg pelo método de química verde, utilizando micro-organismos e plantas é uma alternativa à síntese química de NPAg coloidais, que apesar de apresentarem ótimas características como partículas de tamanho uniforme e estabilidade de dispersão, proporciona muitos resíduos. Essas características podem influenciar diretamente no seu poder de ação e na sua toxicidade, como sua atividade antibacteriana, isso ocorre pelo fato de que NPAg menores apresentam maior área superficial reativa e conseqüentemente interagem melhor com células bacterianas. A partir disso, é possível mensurar que a atividade bacteriana da NPAg se relaciona tanto com o seu tamanho, quanto à sua morfologia (CHUTRAKULWONG *et al.*, 2020; DURÁN *et al.*, 2019).

A síntese de NPAg pelo método de química verde apresenta-se como uma alternativa à síntese química, diminuindo a utilização de produtos que podem ser tóxicos, além de apresentar-se como um método mais econômico. A síntese de nanop prata através de micro-organismos ou plantas ocorre por meio da expressão de enzimas que irão promover a redução de íons metálicos e formação de NPAg (BARAPATRE; AADIL; JHA, 2016).

2.2.4 Mecanismos de ação das NPAg

A ação da nanop prata na célula bacteriana ocorre através da atração eletrostática por cargas opostas. Bactérias Gram-positivas apresentam espessa camada de peptidoglicano e ácidos teicóicos carregados negativamente e bactérias Gram-negativas apresentam uma camada de peptidoglicano mais fina e membrana fosfolipídica externa com lipopolissacarídeos carregados negativamente. (GÓMEZ-NÚÑEZ *et al.*, 2020).

Diversos mecanismos de ação já foram propostos para as NPAg e sua ação antibacteriana está relacionada à um conjunto de vários mecanismos. Conforme sugere a literatura científica, sua ação pode se dar por quatro mecanismos distintos: (I) adesão à superfície da membrana celular bacteriana, alterando sua bicamada lipídica ou tornando essa membrana mais permeável, o que pode acarretar em danos e alteração no transporte; (II) podem adentrar na célula bacteriana e interagir com seus componentes, alterando suas funções; (III) estimular a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), acarretando em dano celular e (IV) promover genotoxicidade, alterando vias de transdução de sinal intracelular, levando à apoptose (Figura 3) (LEE; JUN, 2019; NAIK; KOWSHIK, 2017).

Figura 3 – Mecanismos de ação das NPAg.

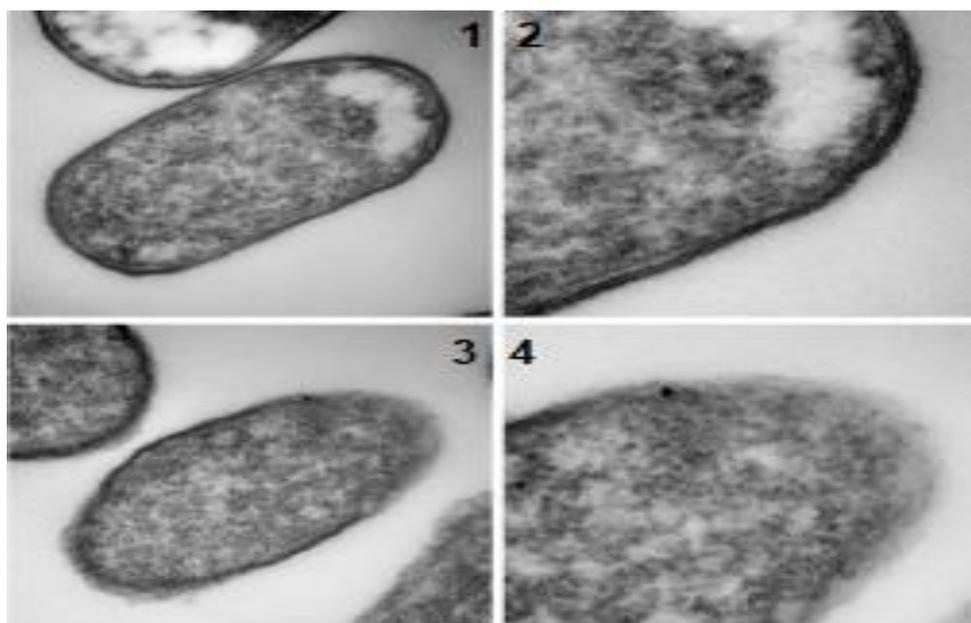


Legenda: (1) Adesão à membrana celular; (2) Penetração celular; (3) Geração de ROS e toxicidade celular e (4) Genotoxicidade.

Fonte: Adaptado de LEE; JUN, 2019.

A atividade bactericida das NPAg pode ser ocasionada pelo seu ataque lítico à membrana do micro-organismo, assim como sua ligação a grupos sulfidrilas de proteínas, fazendo-as desnaturarem. Proteínas da membrana bacteriana e no interior da célula contendo enxofre em sua composição, assim como compostos com fósforo, como a estrutura do DNA, podem ser possíveis alvos da ação da nanop prata. Além disso, as NPAg também se ligam a proteínas da cadeia respiratória, impedindo a síntese de ATP (MALA *et al.*, 2017; MORONES *et al.*, 2005). Na Figura 4, é possível notar uma alteração na membrana plasmática de uma célula bacteriana de *E. coli* quando exposta a NPAg (VAZQUEZ-MUÑOZ *et al.*, 2019).

Figura 4 – Célula bacteriana de *E. coli* exposta ou não à nanop prata.



Legenda: (1 e 2) Células de *E. coli* não tratadas com NPAg;
(3 e 4) Células de *E. coli* tratadas com NPAg.

Fonte: Adaptado de VAZQUEZ-MUÑOZ *et al.*, 2019.

As NPAg podem atuar promovendo disfunções no metabolismo celular e inibindo a síntese de energia, uma vez que os íons de Ag^+ liberados irão se associar a aminoácidos e impedir a funcionalização de enzimas da cadeia respiratória, sem a atuação do complexo enzimático nesta cadeia, não há síntese de energia e

conseqüentemente a célula fica inviabilizada de exercer funções essenciais ao seu funcionamento (NAIK; KOWSHIK, 2017).

As NPAg também podem exercer atividade antimicrobiana por meio da síntese de espécies reativas de oxigênio (ERO), como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($OH\cdot$), ácido hipocloroso (HOCl) e íon superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que irão acarretar em *stress* oxidativo na célula alvo, apoptose e irão desregular vias de sinalização oxidativa. Uma vez que essas espécies reativas de oxigênio estão em maior quantidade no interior da célula e não há regulação das mesmas devido a desativação de enzimas antioxidantes, isso promove alterações no material genético, cruciais ao funcionamento celular (PRASHER; SINGH; MUDILA, 2018).

As NPAg também podem promover genotoxicidade ao alterar as vias de transdução de sinal dentro da célula onde a consequência final é sua apoptose. A síntese de ERO também pode promover danos ao material genético, visto que são capazes de atacar e oxidar estruturas do DNA, podendo causar danos cromossômicos, modificar proteínas, dentre outras funções (LEE; JUN, 2019; SOUZA, 2013).

A nanop prata é considerada um dos nanomateriais com maior atividade antimicrobiana, até mesmo contra micro-organismos resistentes, uma vez que ela apresenta mecanismos de ação variados, sugerindo que enquanto os antibióticos atuam por um mecanismo específico, o que pode ter favorecido o surgimento de cepas resistentes, a NPAg dificultaria esse processo pois atua por diversos mecanismos. Dessa forma, a possibilidade de utilização dessas nanopartículas como barreira antimicrobiana em máscaras, tecidos, cateteres e próteses, demonstra uma alternativa aos antibióticos no combate às bactérias que se aderem à essas superfícies. Além de exibir múltiplos efeitos na estrutura celular bacteriana ainda pode potencializar a ação de antimicrobianos (GÓMEZ-NÚÑEZ *et al.*, 2020; THOMAS *et al.*, 2014).

2.2.5 Biofilmes bacterianos

O biofilme é caracterizado por ser um mecanismo de resistência e sobrevivência bacteriana, onde a cooperação entre os micro-organismos garante sua sobrevivência a perturbações, assim como proteção, evolução e permanência local, podendo promover novas infecções. O biofilme consiste em um aglomerado de micro-organismos, da mesma espécie ou não, envoltos por uma matriz polimérica, aderidos a uma superfície biótica ou abiótica (KUMAR *et al.*, 2017). Nesta estrutura, a água é

o constituinte em maior concentração, chegando a 97% do volume da matriz, enquanto que os micro-organismos constituem normalmente, até 5% desse volume (OLIVEIRA; BRUGNERA; PICOLLI, 2010).

A matriz do biofilme apresenta em sua composição substâncias poliméricas extracelulares e fornece às bactérias, o suporte ideal para que elas se mantenham no local, sendo composta principalmente por polissacarídeos, mas também conta com a presença de proteínas, fosfolipídios e ácidos nucleicos. Os micro-organismos são capazes de permanecer nessa organização por meio de seus flagelos, pili e exopolissacarídeo (FULAZ *et al.*, 2019).

Essa estrutura funciona como um obstáculo, fazendo com que as bactérias do biofilme se tornem resistentes aos antimicrobianos, à resposta imune do paciente e a fatores ambientais, como luz ultravioleta, metais pesados, acidez, dentre outros. Essa característica do biofilme faz com que doenças associadas a ele sejam mais difíceis de serem tratadas, sendo consideradas questões críticas em saúde (LEBEAUX; GHIGO; BELOIN, 2014).

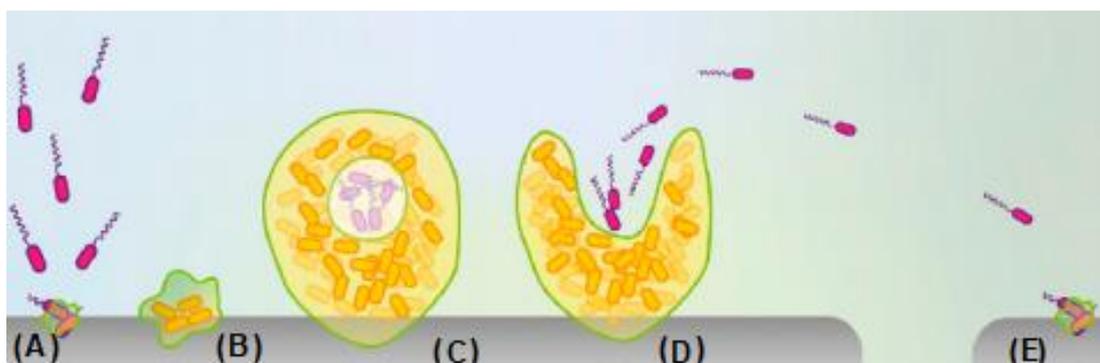
Os biofilmes apresentam-se como uma barreira aos antimicrobianos, uma vez que os micro-organismos ficam protegidos em sua estrutura, dificultando a entrada do antimicrobiano para atuar nas bactérias ali presentes. Devido isto, a resistência aos antimicrobianos e a resposta imune do paciente, fazem com que essas bactérias ali permaneçam e causem uma nova infecção (LEBEAUX; GHIGO; BELOIN, 2014; WINKELSTRÖTER, 2008).

A formação de um biofilme bacteriano ocorre através de um processo complexo e pode se dar em superfícies bióticas ou abióticas. As superfícies abióticas, são consideradas superfícies “sem vida”, como dispositivos médicos. Enquanto que superfícies bióticas podem ser consideradas superfícies “com vida” e incluem tecidos e células (AZEREDO; HENRIQUES; NOVELLO, 2012).

A formação do biofilme inicia-se com as células planctônicas, bactérias encontradas em suspensão e livres no meio aquoso, ao se aderirem a uma superfície sólida por meio do biofilme, passam a ser nomeadas de sésseis. Essa formação envolve alguns processos, como: aderência inicial reversível; formação do aglomerado bacteriano inicial e microcolônia que produzem EPS por meio de uma mudança na expressão gênica; maturação do biofilme e, por fim, quando a manutenção do meio se torna desfavorável, ocorre o desprendimento da superfície e

migração/dispersão de células planctônicas para um novo substrato (Figura 5) (FULAZ *et al.*, 2019; KNETSCH; KOOLE, 2011; PHILLIPS *et al.*, 2010).

Figura 5 – Etapas da formação de um biofilme bacteriano.



Legenda: (A) Adesão reversível; (B) Formação de microcolônias; (C) Maturação do biofilme; (D) Dispersão / Migração e (E) Reinício do ciclo.

Fonte: FULAZ *et al.*, 2019.

Dentre as superfícies abióticas sujeitas à formação de biofilme, podemos destacar os cateteres urinários, cateteres venosos centrais, tubos endotraqueais, próteses, válvulas cardíacas, lentes de contato, entre outros. A implementação de biofilme nessas superfícies e sua maturação, contribui tanto para redução da eficácia desses equipamentos, quanto para o surgimento de infecções, ocasionando destruição do tecido e promovendo infecções generalizadas, que podem levar o paciente a óbito (RAMASAMY; LEE, 2016).

2.2.6 Infecções associadas a dispositivos médicos

A pele apresenta em sua microbiota, bactérias que ali residem, convivendo com outras e se beneficiando sem causar prejuízos. Assim como também apresenta bactérias que uma vez ou outra podem habitar a pele e promover infecções quando há desintegração da mesma. As bactérias residentes na microbiota, nos protegem da colonização por bactérias que provocam infecções. Essa defesa ocorre por meio da hidrólise de lipídeos e produção de ácidos graxos livres tóxicos (PIRES *et al.*, 2015).

Veerachamy *et al.* (2014) apontaram que a maioria das infecções associadas à dispositivos médicos são causadas por patógenos dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*, principalmente pelas espécies *Staphylococcus aureus* e

Staphylococcus epidermidis, relatando que nos casos de implantes médicos, quando não há possibilidade de tratamento por antibioticoterapia, faz-se necessário realizar cirurgias para a remoção do dispositivo, onde após a remoção o paciente é submetido a terapia adequada e um novo implante é inserido. No entanto, outros micro-organismos também são capazes de formar biofilmes e causar infecções em dispositivos médicos, como *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. A partir disso, estudos que busquem investigar métodos para prevenir a formação de biofilme em tais superfícies são de extrema relevância.

A infecção do trato urinário associada ao uso de cateter é uma infecção muito comum e geralmente é causada por cepas de *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* e estafilococos coagulase-negativo (ECN). Tais micro-organismos patogênicos são capazes de aderir a esse substrato, colonizá-lo e promover a formação de biofilme, que dentre suas consequências, podem causar pielonefrite, cálculos renais, infecção de corrente sanguínea e até mesmo levar o paciente a óbito (MALA *et al.*, 2017).

Os cateteres intravenosos, assim como os urinários, também são passíveis de serem colonizados, sendo os *Staphylococcus* os grandes causadores de infecções associadas a esses substratos. Além de serem proeminentes, apresentam cepas resistentes, como o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e o *S. epidermidis* resistente à meticilina (MRSE) (BALLO *et al.*, 2016).

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) são motivo de grande preocupação e os avanços na medicina propiciam aumento de sobrevida do paciente, no entanto também podem ocasionar aumento das chances de acometimento por uma infecção nosocomial. Dados sugerem que a cada dez pacientes internados, um desenvolverá infecção e 25% dessas infecções está associada a pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (FINGER-JARDIM; BASSO, 2011).

Algumas espécies de ECN, como o *S. epidermidis*, expressam em sua superfície fímbrias como a SSP-1, a SSP-2 e a autolisina AtlE que demonstram favorecer a adesão em superfícies abióticas, como o cateter. Essas proteínas podem contribuir para que esses micro-organismos permaneçam aderidos em tais superfícies (LAZZAROTTO, 2010; TEIXEIRA, 2009).

Esmanhoto *et al.* (2013) ressaltaram que o *S. aureus* é um dos micro-organismos mais relevantes em infecções associadas à hemodiálise, sendo

proeminentes no local de inserção do cateter (51%), ponta do cateter (77%) e no sangue (85%). Além disso, quando inserido no paciente por períodos superiores a 21 dias, ocorre um aumento significativo dessa proliferação microbiana, podendo gerar complicações e risco de óbito.

A adesão bacteriana em superfícies é a primeira etapa para a formação do biofilme, onde a maturação dessa estrutura pode ocorrer em até 10 dias após essa aderência inicial. Uma vez que a aderência bacteriana é prevenida e/ou reduzida, diminui-se as chances de formação de biofilme e suas consequências (CARVALHO *et al.*, 2019).

A fim de reduzir esses riscos e proporcionar uma nova alternativa para evitar tais infecções proporcionadas pela instalação do biofilme, o emprego de NPAG nesses dispositivos de saúde, tem se mostrado como uma aposta promissora, podendo ser empregada nessas superfícies a fim de evitar ou tratar essa formação, além de poder ser utilizado associado com outros agentes como antimicrobianos, potencializando suas ações (RAMASAMY; LEE, 2016).

Além disso, o uso de antimicrobianos pode contribuir para o surgimento de cepas resistentes. Tal resistência pode ser adquirida por meio de mutações cromossomais, transferências horizontais de genes de resistência, assim como podem ocorrer por meio de produção de enzimas que degradam ou alteram a composição estrutural do medicamento, alteração da permeabilidade da membrana ou aumento de expressão de bombas de efluxo (ALEKSHUN; STUART, 2007; BAPTISTA, 2013; FULAZ *et al.*, 2019).

As consequências desse fenômeno podem ser o agravamento de infecções, aumento no tempo de internação e dos custos hospitalares, dificuldade no tratamento pela perda da eficácia dos antimicrobianos, além de reduzir a gama de medicamentos que poderiam ser utilizados para tratar determinada doença. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), esse fenômeno provoca 700 mil mortes anualmente, caracterizando-se como um grande problema mundial que necessita de esforços para ser combatido (ANVISA, 2020; MORAES; ARAÚJO; BRAGA, 2016).

A falta do surgimento de novos antimicrobianos para essas cepas resistentes, têm se apresentado como uma grande dificuldade no cenário atual e se continuarmos com as mesmas perspectivas, até 2050 cerca de dez milhões de mortes por ano serão ocasionadas por micro-organismos resistentes (ESTRELA, 2018).

2.2.7 Atividade antibiofilme de NPAg

Com base no levantamento bibliográfico realizado, foram selecionados oito artigos que retratavam a atividade antibiofilme de NPAg contra diversos micro-organismos patogênicos, sendo possível analisar as relações entre tamanho, concentração e atividade antibiofilme. Abaixo, o Quadro 1 apresenta um resumo das principais informações dos oito artigos selecionados.

Quadro 1 – Resumo das principais informações dos oito artigos selecionados.

Ano	Autores	[NPAg]	Micro-organismos	Atividade antibiofilme
2010	Kalishwaralal <i>et al.</i>	100 nM	<i>P. aeruginosa</i>	95%
			<i>S. epidermidis</i>	98%
2012	Hwang <i>et al.</i>	10 µL	<i>E. coli</i> O157 <i>Enterococcus faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ; <i>S. mutans</i>	45 a 95%
2014	Goswami <i>et al.</i>	15 µg.mL ⁻¹	<i>E. coli</i>	89%
			<i>S. aureus</i>	75%
2014	Palanisamy <i>et al.</i>	20 µg.mL ⁻¹	<i>P. aeruginosa</i> multirresistente	56%
2015	Ansari <i>et al.</i>	50 µg.mL ⁻¹	MRSA e MRSE	> 98%
2016	Barapatre; Aadil; Jha	64 µg/mL	<i>E. coli</i> (MTCC-739) <i>P. aeruginosa</i> (MTCC-741) <i>S. aureus</i> (MTCC-96)	65 a 85%
2017	Singh <i>et al.</i>	10 µg/mL	<i>S. aureus</i> ; <i>P. aeruginosa</i>	100%
2020	Siddique <i>et al.</i>	100 µg/mL	<i>K. pneumoniae</i> MF953600	64%
			<i>K. pneumoniae</i> MF953599	86%

Fonte: A autora (2020).

No trabalho desenvolvido por Kalishwaralal *et al.* (2010), foi analisada a atividade antibiofilme de NPAg (50 nm) contra *P. aeruginosa* e *S. epidermidis* nas concentrações de 10–100 nM. Na concentração de 100 nM foi observado uma inibição na formação de biofilme de aproximadamente 95% *P. aeruginosa* e 98% em *S. epidermidis*. Foi observada inibição dose-dependente, sendo a menor inibição com 10 nM e quase 100% de inibição na concentração de 100 nM.

A atividade antibacteriana sinérgica de NPAg (3 nm) com antibióticos foi relatada em um estudo de Hwang *et al.* (2012), assim como sua atividade antibiofilme, onde a atividade de NPAg com ampicilina, cloranfenicol e canamicina foi relatada contra os micro-organismos, *Enterococcus faecium* (ATCC 19434), *S. aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus mutans* (KCTC 3065), *E. coli* O157 (ATCC 43895), *E. coli* (ATCC 25922) e *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Foi observado que 10 µL de NPAg foram capazes de promover inibições na formação de biofilme que variavam de 45% a 95% aproximadamente nestes patógenos. Os percentuais de inibição da formação do biofilme foram aproximadamente 45% para *P. aeruginosa*, 60% para *Enterococcus faecium* (ATCC 19434), 75% para *S. aureus* e *E. coli* (ATCC 25922), 90% para *E. coli* O157 (ATCC 43895) e 95% para *S. mutans*.

Goswami *et al.* (2014) mostraram que 15 µg.ml⁻¹ de nanop prata foram capazes de inibir em 89% a formação de biofilme em *E. coli* e 75% em *S. aureus*. 15 µg.ml⁻¹, inibindo em 75% a formação de biofilme em *S. aureus* e 89% em *E. coli*. Outras concentrações também foram testadas (5 µg ml⁻¹ e 10 µg.ml⁻¹), no entanto, a atividade antibiofilme foi maior na concentração de 15 µg.ml⁻¹, mostrando-se um resultado dependente da concentração.

Segundo Palanisamy *et al.* (2014), as NPAg (20-30 nm) são efetivas contra biofilmes de *P. aeruginosa* multirresistentes, onde foi comparado a atividade antibiofilme nas cepas resistentes e sensíveis. Foi demonstrado que com o uso de 20 µg/mL de NPAg, o biofilme em bactérias sensíveis teve inibição de 67%, enquanto que a cepa resistente na mesma concentração teve 56% de inibição. Foi demonstrado que em cepas resistentes quantidades menores de micro-organismos eram capazes de produzir biofilme, enquanto que na cepa sensível era necessária uma concentração maior dos mesmos para que o início desse processo ocorra.

No trabalho desenvolvido por Ansari *et al.* (2015), foi demonstrado que as NPAg (5-10nm) podem promover a inibição de quase 100% do biofilme em cepas de MRSA e MRSE, quando expostas à concentração de 50 µg.ml⁻¹. No entanto, a concentração de 10 µg.ml⁻¹ já apresentava capacidade de inibir a síntese da matriz do biofilme.

Barapatre, Aadil e Jha (2016) observaram que nanop prata (~100 nm) sintetizada por fungos, apresentavam atividade antibiofilme contra *E. coli* (MTCC-739), *P. aeruginosa* (MTCC-741) e *S. aureus* (MTCC-96) em diferentes concentrações (0.5,

1, 2, 4, 8, 16, 32 e 64 µg/mL), sendo os resultados dose-dependente e apresentando inibições de aproximadamente 65% a 85% na maior concentração (64 µg/mL).

Em estudo realizado por Singh *et al.* (2017), verificou-se que nanop prata a 10 µg/mL (~40 nm) foi capaz de inibir completamente a formação de biofilme por *S. aureus* e *P. aeruginosa*. No entanto, outras concentrações foram testadas (1, 2, 5, 8 e 10 µg/mL) e a atividade antibiofilme demonstrou ser dose-dependente, tendo inibição de 100% em 10 µg/mL.

No ano de 2020, Siddique *et al.* relataram atividade antibacteriana e antibiofilme de NPAg (~60 nm) contra *K. pneumoniae*. Após testes com diferentes concentrações de NPAg (25, 50, 75 e 100 µg/mL), foi observado que a concentração de 100 µg/mL promoveu 64% de inibição da formação do biofilme na cepa *K. pneumoniae* MF953600 e 86% na cepa *K. pneumoniae* MF953599. Além disso, a concentração de 250 µg/mL inibiu em 99,9% o crescimento bacteriano da cepa *K. pneumoniae* MF953600 e 500 µg/mL foi a concentração capaz de inibir 99,9% o crescimento da cepa *K. pneumoniae* MF953599.

Por fim, o Quadro 1 demonstra que os trabalhos científicos utilizaram diversas concentrações de NPAg e que o percentual de inibição do biofilme variou de 45% a 100%, onde a NPAg exibiu atividade antibiofilme tanto em bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mutans*, *E. faecium*) quanto Gram-negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). Os trabalhos demonstraram que as NPAg exibiram bons resultados contra bactérias Gram-positivas, cuja parede bacteriana é mais espessa, o que poderia dificultar sua ação, segundo alguns autores. No entanto, através desta breve revisão, foi possível notar que a nanop prata apresentou atividade muito satisfatória, atingindo até 100% de inibição da formação de biofilme.

Os oito trabalhos científicos selecionados demonstraram que a atividade antibiofilme estava diretamente relacionada à concentração de NPAg utilizada, uma vez que concentrações maiores foram capazes de promover maior inibição, principalmente em bactérias resistentes, como *K. pneumoniae*, MRSA e MRSE.

Além da atividade antibiofilme em bactérias sensíveis aos antimicrobianos, também foi possível constatar que a nanop prata é capaz de atuar contra micro-organismos resistentes, resultado que demonstra bastante relevância frente ao contexto atual do aumento do número de micro-organismos resistentes a diversos antimicrobianos. Segundo GÓMEZ-NUNEZ *et al.* (2020), os variados mecanismos de ação das NPAg dificultam o desenvolvimento de resistência pelas bactérias.

Também foi possível notar que o tamanho das NPAg foi crucial na sua atividade antibiofilme, visto que nanopartículas com tamanhos menores (3 nm, 5 nm, 40 nm, 50 nm), quando não proporcionaram 100% de inibição do biofilme, demonstraram atividade superior a 90%. Como pode ser visto no estudo de Singh *et al.* (2017), que utilizaram NPAg de ~40nm e obtiveram 100% de inibição, assim como Kalishwaralal *et al.* (2010) obtiveram até 95% de inibição utilizando NPAg de 50 nm. Assim como Hwang *et al.* (2012) utilizando NPAg de ~3 nm obtiveram inibições de 95% em alguns patógenos e Ansari *et al.* (2015) utilizando NPAg de 3 a 5 nm obtiveram > 98% de atividade antibiofilme contra MRSA e MRSE. Tais resultados comprovam que a relação entre o tamanho e atividade antibiofilme é significativa, confirmando a hipótese de que quanto menor o tamanho da NPAg melhor sua atividade biocida.

2.2.8 Atividade antibiofilme de cateteres impregnados com NPAg

A modificação das superfícies de dispositivos médicos representa uma alternativa no combate à ocorrência de infecções, uma vez que pode reduzir ou inibir a adesão bacteriana e posterior formação de biofilme (KNETSCH; KOOLE, 2011).

A impregnação com NPAg consiste na deposição, incorporação desse nanomaterial em superfícies, ocorrendo lenta liberação de íons de prata da superfície da nanop prata que é depositada no substrato, atingindo as bactérias presentes, prevenindo a adesão bacteriana e a consequente formação do biofilme. Esse método pode ser empregado em diversas superfícies abióticas, incluindo os dispositivos médicos, podendo afetar os micro-organismos associados a infecções por implantes, como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* e *S. epidermidis* (NOGUEIRA; PAINO; ZUCOLOTTO, 2013; VEERACHAMY *et al.*, 2014).

A impregnação de superfícies com nanop prata demonstra trazer benefícios futuros de biocompatibilidade, ação prolongada e potente, atóxica e ainda apresentar-se como uma alternativa econômica (RAMASAMY; LEE, 2016). A impregnação de agentes antibacterianos em cateteres é uma forma eficiente e simples de restringir a formação de biofilme em tais substratos (MALA *et al.*, 2017).

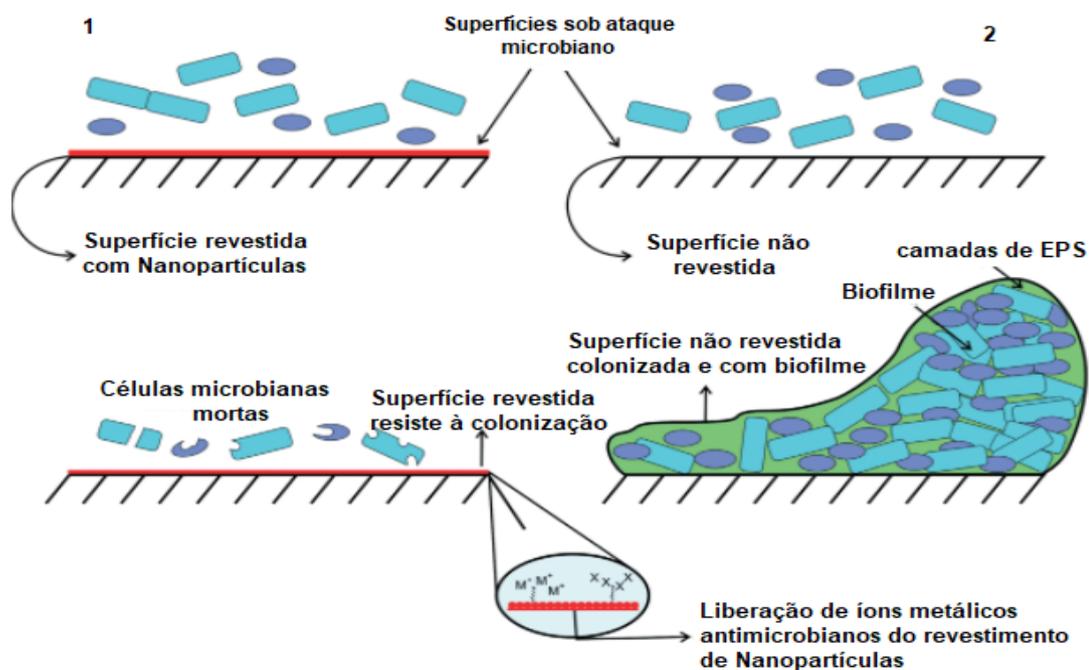
Paladini *et al.* (2012) relataram que a integridade do revestimento e a atividade antibacteriana prolongada está diretamente associada à forma pela qual a nanop prata se adere à superfície do material. Tais características também foram observadas por Knetsch e Koole (2011), que indicaram que a forma com que as NPAg se aderem

à superfície do substrato irá interferir diretamente na sua ação antimicrobiana e no seu tempo de ação, sendo esta influenciada pelo tipo de substrato no qual é aplicada e no tipo de impregnação que é utilizada. Além disso, estes autores alertaram para o risco de toxicidade em pacientes caso sejam utilizadas em altas concentrações, demonstrando que a impregnação por meio de revestimento é uma alternativa à essa questão, uma vez que promove lenta liberação do nanomaterial, reduzindo tais riscos.

Paladini *et al.* (2013) utilizaram uma tecnologia considerada de baixo custo para depositar revestimento de NPAg em superfícies de cateter urinário, confirmando que a impregnação de nanop prata nesta superfície médica pode ser uma alternativa viável do ponto de vista econômico.

Na Figura 6, é demonstrado que superfícies revestidas com nanopartículas metálicas com atividade antimicrobiana, como as NPAg, exercem atividade biocida contra micro-organismos, matando-os e impedindo-os de se aderir à superfície, fato que não ocorre em superfícies não tratadas. A inibição da adesão faz com que o patógeno posteriormente não consiga produzir biofilme (QAYYUM; KHAN, 2016).

Figura 6 – Inibição da formação de biofilme em superfícies revestidas com nanopartículas.



Legenda: (1) Superfície revestida com nanopartículas; (2) Superfície não revestida.

Fonte: Adaptado de QAYYUM; KHAN, 2016.

Após a realização da pesquisa bibliográfica e o levantamento de informações nos diferentes bancos de dados, foram selecionados 10 trabalhos científicos que tratavam sobre o tema em questão, estudos estes considerados de extrema relevância para o desenvolvimento deste trabalho. Todos os trabalhos científicos forneceram resultados a respeito da impregnação de nanopartículas de prata e seu revestimento em cateteres. Tais estudos analisaram a atividade antibacteriana e/ou antibiofilme, sendo possível verificar as concentrações de NPAg utilizadas, os micro-organismos testados e os métodos de impregnação aplicados (Quadro 2). Infelizmente, o material de composição do cateter não foi especificado em todos os artigos.

Um estudo realizado por Roe *et al.* (2008), demonstrou que NPAg (2-18 nm) quando usadas para o revestimento da superfície de cateteres (600 µg/g de prata), foram agentes eficazes como antimicrobianos e antibiofilme, atuando contra cepas clínicas de *E. coli*, *Enterococcus*, *S. aureus*, ECN, *P. aeruginosa* e *C. albicans*. Os cateteres foram analisados em três momentos diferentes (24 h, 48 h e 72 h) com inibição do crescimento de 100%, com exceção da *P. aeruginosa* que em 72 h apresentou redução de crescimento de 67%. Enquanto o biofilme, sob a ação da NPAg, em 24 h apresentou reduções de 39% a 93%, sendo a menor redução em ECN e a maior em *S. aureus*, após 48 horas as reduções foram de 32% a 98%, sendo a menor redução em *Enterococcus* e as maiores em *C. albicans*, *S. aureus* e *E. coli*, por fim, após 72 horas as reduções foram de 50% a 87%, sendo a menor em ECN e as maiores em *C. albicans* e *E. coli*.

No ano de 2011, Pollini *et al.* relataram que cateteres de poliuretano revestidos com 0,64% de NPAg (20 nm) foram eficazes contra *E. coli*, sendo comparados com cateteres não tratados. Foi possível concluir que NPAg foi eficaz em inibir o crescimento bacteriano ao redor do substrato, enquanto que o cateter não tratado não inibiu o crescimento bacteriano.

A atividade antibiofilme de cateteres revestidos com NPAg (40 a 60 nm) frente cepas clínicas de *S. aureus* também foram analisados por Namasivayam *et al.* (2012), sendo demonstrado atividade antibiofilme sinérgica com antimicrobianos. A atividade antibiofilme de NPAg demonstrou-se dose-dependente sendo a maior inibição na concentração de 100 µg (100% de inibição), além de mostrar reduções nos carboidratos e proteínas do biofilme, onde na menor concentração de NPAg (25 µg/mg) os carboidratos e proteínas no biofilme eram respectivamente 75,5 µg/mg e

79 µg/mg e em 100 µg/mg os carboidratos da matriz eram 7,5 µg/mg e proteínas 17,5 µg/mg.

Cateteres de poliuretano para hemodiálise foram impregnados com NPAg no estudo de Paladini *et al.* (2012), sendo analisados o crescimento e a adesão bacteriana nos substratos com e sem NPAg para *S. aureus* isolados de infecção de corrente sanguínea. Foi utilizada a concentração inicial de 0,67% nos cateteres tratados com água deionizada e de 0,71% nos cateteres tratados com fluido corporal artificial. Os cateteres com NPAg apresentaram redução de adesão bacteriana de aproximadamente 85%, enquanto que cateteres sem NPAg obtiveram 100% de adesão.

Namasivayam *et al.* (2013) analisaram a atividade antibiofilme de cateteres revestidos com NPAg (50-60nm) contra cepas clínicas de *S. aureus*, sendo notado a atividade de NPAg em reduzir carboidratos e proteínas do biofilme. Foi possível notar que cateteres revestidos com 100 µg.mL⁻¹ foram capazes de inibir o biofilme em 84%, enquanto concentrações menores como 10 µg.mL⁻¹ inibiram a formação de biofilme em 42%.

Paladini *et al.* (2013) trataram cateteres de poliuretano utilizados em hemodiálise com NPAg (20 a 100 nm), com três concentrações (0,1%, 0,25% e 0,5%) contra a cepa *S. aureus* NCTC 10338 e a cepa *E. coli* DH5α. Sendo 0,5% capaz de reduzir o crescimento microbiano em 72% em *S. aureus* e 75% em *E. coli*, 0,25% reduziu 66% e 64% em *S. aureus* e *E. coli* e 0,1% proporcionou 60% de redução em *S. aureus* e 58% em *E. coli*. Enquanto amostras não tratadas não tiveram redução de crescimento microbiano. A atividade antibacteriana de NPAg foi proporcional à sua concentração, mas também sugeriu um possível efeito tóxico em células de suínos, sendo necessário mais estudos que analisem essa característica de toxicidade dose-dependente, a fim de avaliar as concentrações de prata que causem toxicidade.

Thomas *et al.* (2015) revestiram cateteres urinários de silicone com NPAg (9 a 21 nm) sintetizadas por bactérias do solo e avaliaram sua capacidade em inibir a colonização por ECN de cepas clínicas. Cateteres revestidos com 20 µg/mL de NPAg

Quadro 2 – Resumo das principais informações dos dez artigos selecionados que impregnaram NPAG em cateteres.

Ano	Autores	[NPAG]	Substrato	Método	Micro-organismos	Atividade Antibiofilme	Inibição do Crescimento Bacteriano (%)
2008	Roe <i>et al.</i>	600 µg /g	Cateter de poliamida	Deposição	<i>E. coli</i>	Até 95%	100% em todos, exceto <i>P. aeruginosa</i> (67% de redução após 72h)
					<i>Enterococcus</i>	Até 66%	
					<i>S. aureus</i>	Até 95%	
					ECN	Até 86%	
					<i>P. aeruginosa</i>	Até 91%	
					<i>C. albicans</i>	Até 98%	
2011	Pollini <i>et al.</i>	0,64%	Cateter de poliuretano	Imersão	<i>E. coli</i>	Não determinado (ND)	100%
2012	Namasivayam <i>et al.</i>	100 µg	Cateter	Imersão	<i>S. aureus</i>	100%	ND
2012	Paladini <i>et al.</i>	0,67% e 0,71%	Cateter de poliuretano	Imersão	<i>S. aureus</i>	85%	ND
2013	Namasivayam <i>et al.</i>	100 µg.ml ⁻¹	Cateter	Imersão	<i>S. aureus</i>	84%	ND
2013	Paladini <i>et al.</i>	0,1%, 0,25% e 0,5%	Cateter de poliuretano	Imersão	<i>S. aureus</i>	ND	60% a 72%
					<i>E. coli</i>		58% a 75%
2015	Thomas <i>et al.</i>	20 µg/mL	Cateter de silicone	Imersão	<i>S. haemolyticus</i>	90,8%	ND
					<i>S. epidermidis</i>	91,3%	
2016	Ballo <i>et al.</i>	67%	Cateter de poliuretano	Pulverização	MRSA	ND	> 80% de prevenção na colonização (<i>in vitro</i>)
2017	Mala <i>et al.</i>	10 µg/mL	Cateter	Imersão	<i>E. coli</i>	83%	100%
2019	Divya <i>et al.</i>	50 µg/mL	Cateter	Imersão	<i>Bacillus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i>	Rompimento do biofilme em <i>S. aureus</i> (cepa testada)	ND

Fonte: A autora (2020).

demonstraram atividade antibiofilme de 90,8% para *Staphylococcus haemolyticus*, 91,3% para *S. epidermidis* 73, 90,9% para *S. epidermidis* 78 e 84% para *S. epidermidis* 152, enquanto cateteres não revestidos apresentaram densa formação de biofilme. Também foi demonstrado atividade sinérgica com antimicrobianos, como gentamicina, ciprofloxacina e meticilina.

Ballo *et al.* (2016) revestiram cateteres de poliuretano com 67% de NPAg e 33% de nanopartículas de cobre, a fim de analisar a prevenção contra a cepa de MRSA ATCC 43300. Enquanto os cateteres tratados com nanop prata e nanopartículas de cobre (80 nm) não foram colonizados quando expostos a 10^4 UFC/mL, 10^5 UFC/mL e 10^6 UFC/mL, os cateteres não revestidos foram colonizados. Além disso, quando expostos a concentrações maiores, como 10^7 UFC/mL e 10^8 UFC/mL os cateteres revestidos apresentaram 12% e 50% de colonização bacteriana respectivamente, enquanto cateteres não revestidos apresentaram colonização de até 100%. Os autores também observaram que os cateteres revestidos com nanop prata e nanocobre preveniram em mais de 80% a colonização por MRSA *in vitro* e preveniram em 22% as infecções em testes *in vivo* realizados em ratos.

Em estudo realizado por Mala *et al.* (2017), cateteres de Foley utilizados no trato urinário foram impregnados com os antimicrobianos amicacina, nitrofurantoína e com NPAg (42-75 nm), separadamente ou em sinergia, a fim de analisar sua atividade antibiofilme contra cepas de *E. coli* uropatogênicas (UPEC) associadas a cateter obtidas de um laboratório clínico. A menor concentração de NPAg capaz de inibir o crescimento bacteriano e eliminar pelo menos 99,9% das bactérias foi 10 ug/mL. Os cateteres revestidos com NPAg, antibióticos e aqueles tratados com ambos reduziram a formação do biofilme em respectivamente 83%, 55% e 98%. Esses dados demonstram que cateteres revestidos só com NPAg apresentaram resultados superiores aqueles tratados só com antimicrobiano, no entanto, a associação de ambos apresentou melhores resultados, fato que pode estar relacionado aos seus mecanismos de ação variados.

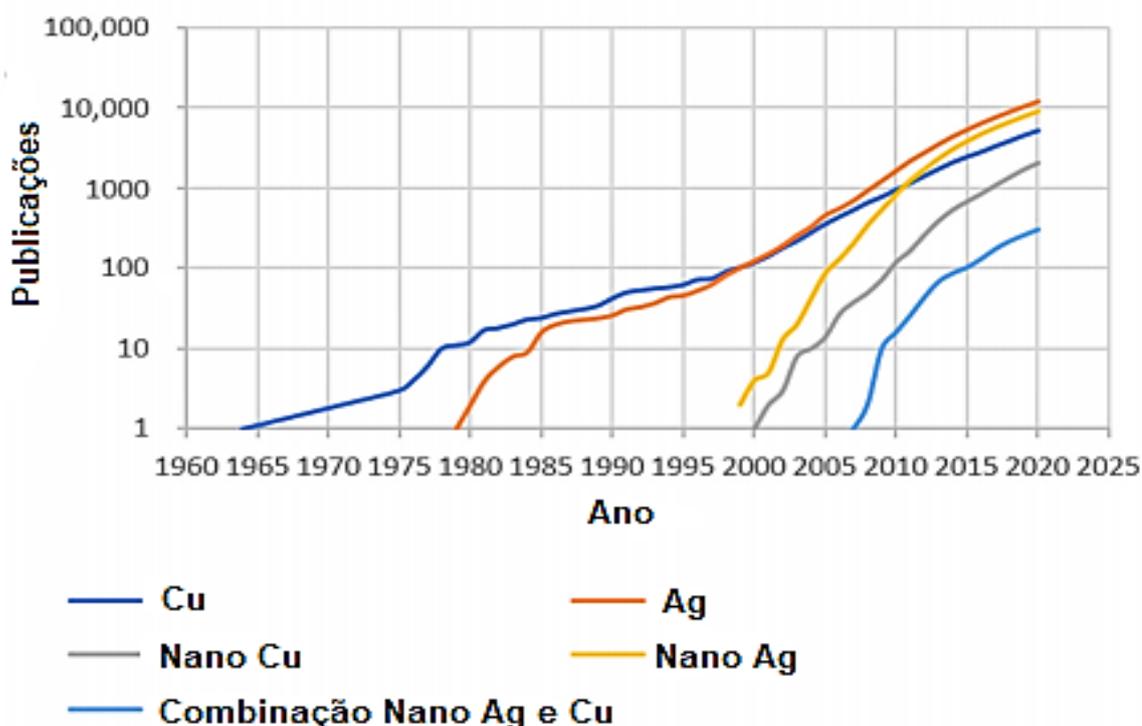
Divya *et al.* (2019) analisaram a atividade antimicrobiana e antibiofilme de revestimentos de 50 µg/ml de NPAg (30-50 nm) em cateteres urinários, contra cepas clínicas de *Bacillus* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *C. albicans*. Foram observados resultados positivos na inibição do crescimento bacteriano e formação de biofilme. A atividade antibiofilme foi testada para *S. aureus*,

onde a concentração de 50 ug/mL foi capaz de romper seu biofilme, mostrando que NPAg pode atuar em biofilmes já formados e ser capaz de preveni-los.

Estudos a respeito da atividade antibacteriana de nanopartículas metálicas, incluindo a prata, têm demonstrado um campo de grande crescimento nos últimos anos, fato que pode estar associado às particularidades dos nanomateriais que quando associados a metais com atividade antibacteriana desempenham efeitos satisfatórios contra micro-organismos.

Além disto, outro fator que pode levar ao aumento dessas pesquisas, é a atual resistência bacteriana frente a diversos antimicrobianos e a escassez de novos antibióticos para combater esses micro-organismos, o que leva a pesquisas de novos agentes que possam ter atividade antimicrobiana sozinhos ou associados à antimicrobianos. Na Figura 7, é possível notar o aumento de publicações referentes à atividade antibacteriana de nanopartículas associadas a metais, como a prata, sendo possível notar que publicações envolvendo nanoprata vêm crescendo significativamente nos últimos 20 anos.

Figura 7 – Publicações sobre prata, cobre, nanoprata, nanocobre e suas combinações.



Fonte: Adaptado de FAN; YAHIA; SACHER, 2021.

Através da análise dos artigos foi possível constatar que NPAg impregnadas na superfície de cateteres puderam exercer ação antibacteriana e antibiofilme com atividade satisfatória na maioria dos estudos, apresentando-se como um método possivelmente eficaz na prevenção de infecções associadas a esses dispositivos, uma vez que apresentaram atividade antimicrobiana comprovada.

O Quadro 2 demonstra que os trabalhos científicos utilizaram concentrações de NPAg variadas, onde Roe *et al.* (2008) utilizaram a maior concentração (600 µg) e obtiveram resultados tão relevantes na inibição do biofilme quanto os estudos de Thomas *et al.* (2015) que utilizaram 20 µg/mL nos cateteres. No entanto, foi demonstrado por outros autores que a eficácia da atividade antimicrobiana e antibiofilme da nanop prata era concentração-dependente, onde concentrações maiores de NPAg mostraram melhores resultados, como citado por Namasivayam *et al.* (2012), Paladini *et al.* (2013), Namasivayam *et al.* (2013) e Divya *et al.* (2019).

Alguns estudos retrataram a atividade *in vivo* dos cateteres revestidos com nanop prata em camundongos, como descrito por Roe *et al.* (2008) e Mala *et al.* (2017), onde os cateteres tratados com NPAg não demonstraram toxicidade, evidenciando atividade possivelmente biocompatível em humanos e apresentando-se como uma alternativa segura. No entanto, Paladini *et al.* (2013) relataram que concentrações mais altas de nanop prata promoveram pequenas alterações na morfologia celular de células de suínos.

Visto que a maioria dos resultados demonstrou que concentrações mais altas de NPAg eram mais eficazes em reduzir o crescimento bacteriano e inibir o biofilme, e levando em conta que poucos estudos realizaram análises *in vivo*, é necessário que novos estudos utilizando métodos de impregnação de NPAg em cateteres realizem mais testes a fim de analisar as concentrações adequadas para essa utilização sem promover possíveis efeitos tóxicos.

A associação de nanop prata com diferentes antimicrobianos também é um campo que futuramente pode ser melhor analisado, visto que a associação de NPAg com antimicrobianos foi retratada por Namasivayam *et al.* (2012), Thomas *et al.* (2015) e Mala *et al.* (2017), apresentando atividade superior quando em combinação.

Além das questões citadas, as NPAg impregnadas em cateter, dependendo do tipo de cateter, podem entrar em contato com proteínas e plaquetas do sangue, que aderidas ao substrato, complexa os íons de prata na superfície e reduz a capacidade deste íon atuar na célula bacteriana, podendo acarretar em resultados inesperados

contra atividade antibiofilme e antibacteriana (BALLO *et al.*, 2016). Visto isso, futuras análises *in vivo* de cateteres impregnados com essas nanopartículas antimicrobianas, analisando esse efeito, podem relatar se a redução da atividade do dispositivo revestido pode estar associada a este fator.

2.2.9 Métodos de impregnação de nanoprata em cateteres

Após a leitura dos 10 artigos selecionados, foi possível analisar os diferentes métodos de impregnação de nanoprata em cateteres, sendo descritos três métodos diferentes: deposição, imersão e pulverização (Quadro 2).

A impregnação realizada no estudo de Roe *et al.* (2008) consistiu no preparo de uma solução aquosa, onde dentre os componentes, havia AgNO_3 , precursor da NPAg. A solução foi então exposta a aquecimento em forno e em seguida depositada nos cateteres, que posteriormente, foram expostos a aquecimento. Por último, os cateteres passavam por lavagem e esterilização em autoclave.

Thomas *et al.* (2015) sintetizaram NPAg e após a síntese, os cateteres foram imersos na solução formada, sendo depositados na superfície do substrato. O mesmo método de imersão também foi realizado por Namasivayam *et al.* (2013), que após a síntese de NPAg, imergiram os cateteres na suspensão contendo a nanopartícula, sendo impregnadas na superfície. Assim como os dois estudos anteriores, Divya *et al.* (2019) sintetizaram nanoprata e imergiram os cateteres urinários na solução contendo as nanopartículas, sendo depositadas na superfície do mesmo. Além dos descritos anteriormente, Mala *et al.* (2017) também sintetizaram NPAg e após a síntese, os cateteres foram imersos na solução para sua deposição.

O estudo realizado por Namasivayam *et al.* (2012) demonstrou que as NPAg foram impregnadas na superfície do substrato pelo método de imersão, onde após a síntese, os cateteres foram imersos na suspensão e submetidos a aquecimento, sendo finalmente depositados na superfície do cateter.

A maior parte dos trabalhos sintetizava inicialmente a nanoprata e depois impregnava a mesma na superfície do substrato. No entanto, no estudo de Paladini *et al.* (2013), os cateteres foram imersos em solução de AgNO_3 e metanol (agente redutor), para que em seguida fosse exposto à radiação UV, promovendo foto-redução do AgNO_3 e formação da NPAg na superfície do substrato. Pollini *et al.* (2011) e Paladini *et al.* (2012) também realizaram o mesmo método.

Dentre os estudos analisados, o único que apresentou método de pulverização, foi o realizado por Ballo *et al.* (2016) que trataram os cateteres previamente com nitreto de titânio inerte e posteriormente revestiram com NPAg e nanopartículas de cobre através de pulverização na superfície do substrato.

Além dos métodos citados, a partir desta breve revisão da literatura foi possível notar que dos dez trabalhos científicos selecionados, quatro utilizaram nanop prata sintetizada pelo método de química verde, como nos estudos de Namasivayam *et al.* (2013), Thomas *et al.* (2015), Mala *et al.* (2017) e Divya *et al.* (2019). Este método utiliza plantas, fungos e bactérias para sintetizar nanop prata, o que diminui a quantidade de resíduos químicos gerados.

Por fim, a impregnação de agentes antimicrobianos em cateteres representa uma alternativa na prevenção de infecções bacterianas associadas a dispositivos médicos. No Brasil, já há a comercialização de cateteres venosos centrais revestidos com antibióticos, enquanto no mercado mundial já existem algumas empresas que revestem cateteres com prata. Por exemplo, a empresa *Spiegelberg GmbH & Co.* produz cateteres de poliuretano revestidos com prata para drenagem de líquido (*Silverline® Drainage Catheters*) (GHERASIM *et al.*, 2020). Contudo, em nosso levantamento bibliográfico, não foi verificada a comercialização de nenhum cateter impregnado com nanop prata.

3 CONCLUSÃO

- ✓ Com base nos resultados obtidos nesta breve revisão da literatura científica, foi possível observar que a nanop prata apresenta atividade antibacteriana e antibiofilme contra diversos micro-organismos, exercendo atividade satisfatória em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, exibindo percentuais de inibição do biofilme entre 45% e 100% e quando impregnados em cateteres essa percentagem variou de 66% a 100%, sendo esta ação efetiva até mesmo contra patógenos resistentes, como MRSA, MRSE e *P. aeruginosa* multirresistente.
- ✓ Foi possível observar que a atividade antibacteriana e antibiofilme variou bastante entre as concentrações analisadas e concentrações mais elevadas forneciam eficácia superior.
- ✓ Estudos futuros utilizando impregnação de NPAg em cateteres realizando testes *in vivo*, avaliando as concentrações e citotoxicidade nestes testes, demonstram grande relevância.
- ✓ A sinergia com antimicrobianos também foi relatada, demonstrando associação positiva, onde a NPAg pode reduzir a concentração de antimicrobianos utilizadas para revestir cateteres.
- ✓ Também foi possível constatar que alguns artigos sintetizavam nanop prata por química verde e que os métodos de impregnação analisados foram deposição, imersão e pulverização, sendo a imersão o método mais comum, descrito na maioria dos artigos analisados.
- ✓ Através desta breve revisão da literatura, foi possível concluir que estudos utilizando NPAg como agente antimicrobiano e antibiofilme demonstraram bons resultados, assim como a impregnação de NPAg em cateteres, sugerindo que este método pode vir a ser eficaz na prevenção de infecções associadas a esses substratos, sendo necessário mais estudos a respeito desta possível utilização.

REFERÊNCIAS

- ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. **Cell**, v. 128, n. 6, p. 1037-1050, mar. 2007.
- ALGBURI, A. *et al.* Control of Biofilm Formation: Antibiotics and Beyond. **Applied And Environmental Microbiology**. Buenos Aires, v.83, n. 3, p. 1-16, fev. 2017.
- ALVES, O. L. Nanotecnologias: elas já estão entre nós... **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 65, n. 3, p. 22-23, jul. 2013.
- ANSARI, M. *et al.* Anti-biofilm efficacy of silver nanoparticles against MRSA and MRSE isolated from wounds in a tertiary care hospital. **Indian Journal Of Medical Microbiology**. Buraydah, p. 101-109. 2015.
- AZEREDO, J.; HENRIQUES, M.; NOVELLO, J. Adesão microbiana a superfícies bióticas e abióticas. In: AZEVEDO, Nuno F. (org.). **Biofilmes: na saúde, no ambiente, na indústria**. Braga: Publindústria, 2012. p. 279-286.
- AYALA-NÚÑEZ, N. V. *et al.* Silver Nanoparticles Toxicity and Bactericidal Effect Against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Nanoscale Does Matter. **NanoBiotechnology**, v. 5, p. 2-9, dez. 2009
- BALLO, M. K. S. *et al.* In Vitro and In Vivo Effectiveness of an Innovative Silver-Copper Nanoparticle Coating of Catheters to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. Lausanne, v.60, n. 9, p. 5349-5356. ago. 2016.
- BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 51 f. Tese (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.
- BARAPATRE, A.; AADIL, K. R.; JHA, H. Synergistic antibacterial and antibiofilm activity of silver nanoparticles biosynthesized by lignin-degrading fungus. **Bioresources And Bioprocessing**. v.8, p. 1-13. fev. 2016.
- BAYDA, S. *et al.* The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 1-238, 2019.
- CARVALHO, A. C. P. *et al.* Formação e resistência do biofilme microbiano em indústrias processadoras de alimentos. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 16, n. 30, p. 311-325, jan. 2019.
- CHUTRAKULWONG, F. *et al.* In Situ Deposition of Green Silver Nanoparticles on Urinary Catheters under Photo-Irradiation for Antibacterial Properties. **Processes**. v.8, n.12, p. 1-12. dez. 2020.

COSTA, J. M. *et al.* Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 53, 68, 2019.

DIVYA, M. *et al.* Biogenic synthesis and effect of silver nanoparticles (AgNPs) to combat catheter-related urinary tract infections. **Biocatalysis And Agricultural Biotechnology**. v.18, n.9, p. 1-8. fev. 2019.

DURÁN, N. *et al.* Potential Use of Silver Nanoparticles on Pathogenic Bacteria, their Toxicity and Possible Mechanisms of Action. **Jornal da Sociedade Brasileira de Química**. São Paulo, v.21, n.6, p. 949-959. jan. 2010.

DURÁN, N.; *et al.* Nanotoxicologia de nanopartículas de prata: Toxicidade em animais e humanos. **Química Nova**. São Paulo, v.42, n. 2, p. 206-213. fev. 2019.

ESMANHOTO, C. G. *et al.* Microrganismos isolados de pacientes em hemodiálise por cateter venoso central e evolução clínica relacionada. **Acta paulista de enfermagem**. São Paulo, v. 26, n. 5, p. 413-420, 2013.

ESTRELA, T. S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Saúde e Política Externa: os 20 anos da assessoria de assuntos internacionais de saúde (1998-2018)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. p. 1-364. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/outubro/22/18_Tatiana_Estrela.pdf. Acesso em: 05 abr. 2021.

FAN, X.; YAHIA, L.; SACHER, E. Antimicrobial Properties of the Ag, Cu Nanoparticle System. **Biology**. v. 10, n.2, p. 1-37. fev. 2021.

FERREIRA, H. S.; RANGEL, M. C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 32, n. 7, p. 1860-1870, 2009.

FINGER-JARDIM, F.; BASSO, R. P. Prevalência de infecção nosocomial: Um estudo retrospectivo em uma unidade de terapia intensiva. **Vitalle**. v. 23, n. 2, p. 57-64. 2011.

FRANCI, G, *et al.* Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agent. **Molecules**. v.20, n.5, p. 8856-8874. Maio. 2015.

FULAZ, S. *et al.* Nanoparticle–Biofilm Interactions: The Role of the EPS Matrix. **Trends In Microbiology**. p. 915-926. nov. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X19301854>. Acesso em: 31 mar. 2021.

GHERASIM, O. *et al.* An Updated Review on Silver Nanoparticles in Biomedicine. **Nanomaterials**. v. 10, n. 11, p. 1-44. nov. 2020.

GÓMEZ-NÚÑEZ, M. F. *et al.* Nanoparticle-Based Devices in the Control of Antibiotic Resistant Bacteria. **Frontiers In Microbiology**. v. 11, p. 1-15. nov. 2020.

GOSWAMI, S.R. *et al.* Role of biogenic silver nanoparticles in disruption of cell–cell adhesion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilm. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**. v. 26, p. 73-80. jun. 2015.

HWANG, I-S *et al.* Synergistic effects between silver nanoparticles and antibiotics and the mechanisms involved. **Journal of Medical Microbiology**. v.61, n.12, p. 1719-1726. set. 2012.

HSU, S. H; TSENG, H. J.; LIN, Y. C. The biocompatibility and antibacterial properties of waterborne polyurethane-silver nanocomposites. **Biomaterials**. Taiwan, v. 31, n. 26, p. 6796-6808. set. 2010.

KALISHWARALAL, K. *et al.* Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v.79, n.2, p. 340-344. abr. 2010

KNETSCH, M. L. W.; KOOLE, L. H. New Strategies in the Development of Antimicrobial Coatings: The Example of Increasing Usage of Silver and Silver Nanoparticles. **Polymers**. v.3, n.1, p. 340-366. jan. 2011.

KUMAR, A. *et al.* Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. **International Journal of Medical Microbiology**. v. 307, p. 481-489. set. 2017

LACAVA, Z. G. M.; MORAIS, P. C. Aplicações biomédicas de nanopartículas magnéticas. **Parcerias Estratégicas**. Brasília, n. 18, p. 73-85, ago. 2004.

LAZZAROTTO, C. **Formação de biofilme de *Staphylococcus epidermidis* isolado de cateter venoso central através de métodos fenotípicos e genotípicos**. 2010. 75 f. Tese (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LEE, S.H; JUN, B.H. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. **International Journal Of Molecular Sciences**. Seoul, v. 20, n. 4, p.865. fev. 2019.

LEBEAUX, D.; GHIGO, J. M.; BELOIN, C. Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**. Paris, v.78, n.3, p. 510-543. set. 2014.

MALA, R. *et al.* Foley catheters functionalised with a synergistic combination of antibiotics and silver nanoparticles resist biofilm formation. **The Institution Of Engineering And Technology**. Nagercoil, p. 612-620. jun. 2017.

MENOITA, E. *et.al.* Biofilms: Knowing the Entity. **Journal of Aging & Inovation**. v.1, n. 3, p. 23-32, abr. 2012.

MORAES, A. L; ARAUJO, N. G. P; BRAGA, T. L. Automedicação: revisando a literatura sobre a resistencia bacteriana aos antibióticos. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 5, n. 1, p. 122-132. jun. 2016.

MORONES, J. R. *et al.* The bactericidal effect of silver nanoparticles. **IOPScience**. v.16, n. 10, p. 2346-2353. ago. 2005.

NAIK, K.; KOWSHIK, M. The silver lining: towards the responsible and limited usage of silver. **Journal Of Applied Microbiology**. v. 123, n.5, p. 1068-1087. 2017.

NAMASIVAYAM, S. K. R. *et al.* Biofilm inhibitory effect of silver nanoparticles coated catheter against *Staphylococcus aureus* and evaluation of its synergistic effect with antibiotics. **International Journal Of Biological & Pharmaceutical Research**. v.3, n.2, p. 259-265. jan. 2012.

NAMASIVAYAM, S. K. R. *et al.* Anti Biofilm Effect of Biogenic Silver Nanoparticles Coated Medical Devices against Biofilm of Clinical Isolate of *Staphylococcus Aureus*. **Global Journal Of Medical Research Pharma, Drug Discovery, Toxicology And Medicine**. v.13, n.3, p. 1-7. jan. 2013.

NOGUEIRA, P. F. M.; PAINO, I. M. M.; ZUCOLOTTI, V. Nanosilver: Propriedades, Aplicações e Impactos na Saúde Pública e Meio Ambiente. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 1, n. 4, p. 59-71, nov. 2013.

OLIVEIRA, M. M. M.; BRUGNERA, D. F.; PICOLLI, R. H. Biofilmes microbianos na indústria de alimentos: uma revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 277-284, 2010.

PALADINI, F. *et al.* Efficacy of silver treated catheters for haemodialysis in preventing bacterial adhesion. **Journal Of Materials Science: Materials In Medicine Volume**. v.23, n.8, p. 1983-1990. 2012.

PALADINI, F *et al.* Effect of silver nanocoatings on catheters for haemodialysis in terms of cell viability, proliferation, morphology and antibacterial activity. **Journal Of Materials Science: Materials In Medicine**. New York, v.24, n. 4, p. 1105-1112. 2013.

PALADINI, F.; POLLINI, M. Antimicrobial Silver Nanoparticles for Wound Healing Application: progress and future trends. **Materials**, Lecce, v. 12, n. 16, p. 2540-2556, 2019.

PALANISAMY, N. K. *et al.* Antibiofilm properties of chemically synthesized silver nanoparticles found against *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal Of Nanobiotechnology**. v.12, n.2, p. 1-7. jan. 2014.

PHILLIPS, P.L *et al.* Biofilms made easy. **Wounds International**. p. 1-6, 2010. Disponível em: <https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/6e7ffcddeef76d9d3e652be2854315a6.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2021.

PIRES, C. A. *et al.* Infecções bacterianas primárias da pele: perfil dos casos atendidos em um serviço de dermatologia na Região Amazônica, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saude**, Ananindeua, v. 6, n. 2, p. 45-50, jun. 2015.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. **Química Nova**, São Paulo, v. 38, n. 7, p. 957-971, ago. 2015.

POLLINI, M. *et al.* Antibacterial coatings on haemodialysis catheters by photochemical deposition of silver nanoparticles. **Journal Of Materials Science: Materials In Medicine**. v. 22, n. 09, p. 2005-2012. jun. 2011.

PORTELA, G. Fiocruz no Ar: riscos do consumo de antibióticos sem receita médica. **FIOCRUZ**, 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticias/fiocruz-no-ar-riscos-do-consumo-de-antibioticos-sem-receita-medica>. Acesso em: 29 mai. 2021.

PRASHER, P.; SINGH, M.; MUDILA, H. Silver nanoparticles as antimicrobial therapeutics: current perspectives and future challenges. **3 Biotech**. v.8, n.411, p. 1-23. set. 2018.

QAYYUM, S.; KHAN, A. U. Nanoparticles vs. biofilm: a battle against another paradigm of antibiotic resistance. **Medchemcomm**. v.7, n.8, p. 1479-1498. jun. 2016.

RAMASAMY, M.; LEE, J. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Devices. **Biomed Research International**. Gyeongsan, p.1-17. 31 out. 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/1851242/>. Acesso em: 29 mar. 2021.

RESISTÊNCIA MICROBIANA: SAIBA O QUE É E COMO EVITAR. **Governo do Brasil**, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>. Acesso em: 30 mar. 2021.

ROE, D. *et al.* Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles. **The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**. Portland, v.61, n.4, p. 869-876. 2008.

ROY, R. *et al.* Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. **Virulence**. Ajmer, v.9, n.1, p. 522-554. Jan. 2018.

SIDDIQUE, H.M. *et al.* Effect of Silver Nanoparticles on Biofilm Formation and EPS Production of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Biomed Research International**. Pakistan, p.1-9. 20 abr. 2020. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/6398165/#copyright>. Acesso em: 29 mar. 2021.

SINGH, H. *et al.* Ecofriendly synthesis of silver and gold nanoparticles by *Euphrasia officinalis* leaf extract and its biomedical applications. **Artificial Cells, Nanomedicine, And Biotechnology**. v.46, n.6, p. 1163-1170. ago. 2017.

SOUZA, G.D. *et al.* Prata: Breve histórico, propriedades e aplicações. **Educação. Química**, México, v. 24, n. 1, p. 14-16, 2013.

SOUZA, T. A. J. **Efeito do tamanho das nanopartículas de prata na indução de danos citotóxicos e genotóxicos nas linhagens celulares CHO-K1 e CHO-XRS5**. 2013. 98 f. Tese (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

TEIXEIRA, C. F. **Estafilococos coagulase-negativa – um risco real para a saúde pública**. 2009. 94 f. Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2009.

THOMAS, R. *et al.* Antibacterial Activity and Synergistic Effect of Biosynthesized AgNPs with Antibiotics Against Multidrug-Resistant Biofilm-Forming Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Clinical Samples. **Applied Biochemistry and Biotechnology**. v. 173, n. 2, p. 449-460. abr. 2014.

THOMAS, R. *et al.* Inhibitory effect of silver nanoparticle fabricated urinary catheter on colonization efficiency of Coagulase Negative Staphylococci. **Journal Of Photochemistry And Photobiology B: Biology**. v. 149, p. 68-77. maio 2015.

ROYTRENTIN, D. S.; GIORDANI, R. B.; MACEDO, A. J. Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. **Revista Liberato**, Novo Hamburgo, v. 14, n. 22, p. 213-238, jul. 2013

VAZQUEZ-MUÑOZ, R. *et al.* Enhancement of antibiotics antimicrobial activity due to the silver nanoparticles impact on the cell membrane. **Plos One**, v. 14, n. 11, p. 1-18, nov. 2019.

VEERACHAMY, S. *et al.* Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: A review. **Sage Journals**. Vellore, p. 1083-1099. nov. 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0954411914556137>. Acesso em: 30 mar. 2021.

VIEIRA, P. N.; VIEIRA, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. **Arquivos de ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 21, n. 3, p. 209-212, set. 2017

WILCZEWSKA, A. Z. *et al.* Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**. v. 64, p. 1020-1037. 2012.

WILKS, S. A. *et al.* Biofilm Development on Urinary Catheters Promotes the Appearance of Viable but Nonculturable Bacteria. **Mbio**, v. 12, p. 1-12, 2021.

WINKELSTRÖTER, L. K. **Quantificação e análise de viabilidade de *Listeria monocytogenes* em biofilmes por semeadura em placa, microscopia de fluorescência e ensaios preliminares de PCR em tempo real**. 2008. 104 f. Tese (Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

XU, L. *et al.* Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. **Ivyspring International Publisher**. v.10, p. 8996-9031, 2020.