

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Eduarda Donegá Martins**  
**Helena Ya Luen Wong**

**TA- 06**

**ANÁLISE CRÍTICA DO USO DE BIOMATERIAIS SINTÉTICOS NA PREVENÇÃO DE  
FORMAÇÃO DE BIOFILMES BACTERIANOS**

**São Paulo**

**2024**

**Eduarda Donegá Martins**

**Helena Ya Luen Wong**

**ANÁLISE CRÍTICA DO USO DE BIOMATERIAIS SINTÉTICOS NA PREVENÇÃO DE  
FORMAÇÃO DE BIOFILMES BACTERIANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Fredson Torres Silva como requisito parcial para obtenção do título de biomédico.

**São Paulo**

**2024**

## 1. TÍTULO

### ANÁLISE CRÍTICA DO USO DE BIOMATERIAIS SINTÉTICOS NA PREVENÇÃO DE FORMAÇÃO DE BIOFILMES BACTERIANOS

### CRITICAL ANALYSIS OF THE USE OF SYNTHETIC BIOMATERIALS TO PREVENT THE FORMATION OF BACTERIAL BIOFILMS

## 2. IDENTIFICAÇÃO DOS AUTORES

Eduarda Donegá Martins – Centro Universitário São Camilo

Helena Ya Luen Wong – Centro Universitário São Camilo

Orientador: Fredson Torres Silva – Centro Universitário São Camilo

## RESUMO

**Introdução** - A vulnerabilidade de pacientes hospitalizados, aliada à presença de microrganismos patogênicos ou oportunistas, cria um ambiente propício para a formação desses biofilmes. O uso indiscriminado de antibióticos para combater essas infecções tem intensificado o obstáculo da resistência bacteriana. Nesse contexto, biomateriais com propriedades anti-biofilme e antibacterianas emergem como uma alternativa promissora para prevenir infecções e conter a disseminação de cepas resistentes. **Objetivo** - Este artigo de revisão aborda diferentes biomateriais sintéticos existentes que entram em contato constante e intrínseco com o paciente, como cateteres e implantes. Esses biomateriais são usados para evitar a formação de biofilme, impedindo o contato entre bactéria e antibióticos para evitar a chance de gerar cepas resistentes. **Método** - Considerando a variedade de métodos disponíveis na literatura, foi realizado um levantamento bibliográfico sobre os biomateriais sintéticos capazes de evitar a formação de biofilmes, e foram classificados de acordo com seu mecanismo de ação, de maneira que se permita a profissionais da área da saúde uma escolha mais racional no desenvolvimento de seus procedimentos. **Conclusão** – Muitos biomateriais trouxeram resultados positivos de inibição de biofilmes, mas ainda é um tópico em constante estudo e avanço. Novas substâncias estão sendo descobertas e testadas em

conjunto com os biomateriais para melhorar os seus efeitos bactericidas e anti-biofilmes e mais pesquisas são necessárias para garantir a segurança do paciente. São necessárias melhores descrições sobre os efeitos positivos e negativos das substâncias, permitindo aos profissionais uma análise crítica cuidadosa de qual biomaterial seria melhor para ser usado em diversos ambientes hospitalares.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biofilme, Biomaterial, Bactericida, Gram-positivo, Gram-negativo.

## **ABSTRACT**

**Introduction** - The vulnerability of hospitalized patients, combined with the presence of pathogenic or opportunistic microorganisms, creates an environment conducive to the formation of these biofilms. The indiscriminate use of antibiotics to combat these infections has intensified the obstacle of bacterial resistance. In this context, biomaterials with anti-biofilm and antibacterial properties are emerging as a promising alternative for preventing infections and containing the spread of resistant strains. **Objective** - This review article addresses different existing synthetic biomaterials that come into constant and intrinsic contact with the patient, such as catheters and implants. These biomaterials are used to prevent biofilm formation, preventing contact between bacteria and antibiotics to avoid the chance of generating resistant strains. **Method** - Considering the variety of methods available in the literature, a bibliographic survey was carried out on synthetic biomaterials capable of preventing biofilm formation, and they were classified according to their mechanism of action, in order to allow healthcare professionals to make a more rational choice when developing their procedures. **Conclusion** - Many biomaterials have brought positive results in terms of biofilm inhibition, but it is still a topic under constant study and advancement. New substances are being discovered and tested in conjunction with biomaterials to improve their bactericidal and anti-biofilm effects and more research is needed to ensure patient safety. Better descriptions of the positive and negative effects of substances are needed, allowing professionals to carefully critically analyze which biomaterial would be best to use in various hospital environments.

**KEYWORDS:** Biofilm, Biomaterial, Bactericide, Gram-positive, Gram-negative.

## INTRODUÇÃO

Os biofilmes são compostos por uma matriz formada por polissacarídeos extracelulares (EPSs), proteínas da matriz e DNA extracelular (eDNA), que fornecem proteção às bactérias contra produtos antimicrobianos e ao sistema imunológico <sup>1,2</sup>. A formação de biofilme muitas vezes permite a agregação de colônias bacterianas, induzindo, assim, maior resistência aos antibióticos do que às bactérias planctônicas <sup>3,4</sup>. Além disso, oferecem muitas vantagens biológicas para as bactérias, como alta infectividade e forte viabilidade, resultando em uma infecção crônica e persistente <sup>2,5</sup>. Foi visto que mais de 65% das infecções nosocomiais, cerca de 80% das infecções crônicas e 60% das infecções bacterianas humanas são causadas por biofilmes <sup>2,6</sup>. Dentre os agentes etiológicos de importância clínica existem diversos tipos de bactérias formadoras de biofilme como as bactérias Gram-positivas do gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus*; Gram-negativas não fermentadoras dos gêneros *Pseudomonas* e *Acinetobacter*; da família *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae*; e *Escherichia coli* <sup>7,8</sup>.

A definição de biomateriais varia de acordo com a época. Em 1967, biomateriais foram definidos como “todos os materiais, exceto as drogas e as suturas, que são usados como implantes” pelo Dr. Jonathan Cohen. A definição atual dada aos biomateriais foi estabelecida durante o *Consensus Conference* em 1991, que define como “qualquer substância ou combinação de substâncias, exceto drogas, de origem sintética ou natural, que possa ser usada por qualquer período de tempo, que aumente ou substitua parcial ou totalmente qualquer tecido, órgão ou função do corpo, a fim de manter ou melhorar a qualidade de vida do indivíduo”, não se limitando a ser aderido em alguma superfície, englobando até os que são usados isoladamente, como nanogéis. Os biomateriais possuem a importância de contribuir com a evolução da medicina, melhorando tratamentos, reparando defeitos estéticos, entre outros <sup>9,10,11</sup>.

Na maioria dos ambientes não estéreis, as bactérias têm tendência a aderir às superfícies do substrato, como a superfície de uma ferramenta cirúrgica ou de um cateter,

onde podem formar biofilmes. Esses substratos são superfícies sólidas ou semi-sólidas que podem ser de diferentes materiais, como por exemplo, vidro ou plástico polipropileno <sup>12,13</sup>. Embora existam novos agentes bactericidas e métodos terapêuticos para sua eliminação, estes biofilmes ainda são um fator de virulência importante principalmente no setor da saúde por serem capazes de causar infecções multirresistentes <sup>14,15</sup>. No mundo estima-se que cerca de 700.000 mortes são causadas anualmente por infecções por bactérias multirresistentes e esse número pode aumentar para 10 milhões em 2050, dependendo da evolução dos padrões de resistência e da descoberta de antibióticos <sup>16,17</sup>. No entanto, a eliminação eficaz desses biofilmes continua a ser um grande desafio, devido à complexidade de sua estrutura, onde atua como uma barreira física e química <sup>18,19</sup>.

Neste trabalho pretende-se investigar quais os melhores métodos para impedir a proliferação bacteriana com o uso de biomateriais e sem o uso de antibióticos. Para evitar o desenvolvimento de novas cepas resistentes a antibióticos, os biomateriais selecionados parecem ser promissores na inibição da formação de biofilmes e impedem a aderência e formação de colônia em estruturas hospitalares como cateteres e implantes.

Este estudo tem como objetivo avaliar e abordar alguns diferentes biomateriais que podem ser utilizados para evitar o desenvolvimento de biofilmes, de acordo com o seu êxito em impedir a proliferação bacteriana e mecanismo, para que tanto hospitais públicos quanto privados consigam escolher o melhor método para ser aplicado em seus ambientes de trabalho.

## **METODOLOGIA**

Nessa pesquisa foram eleitos artigos que usassem biomateriais sintéticos, ou seja, que tivessem como componente principal uma substância sintetizada em laboratório. Os artigos foram selecionados focando em biomateriais em que o seu componente ativo estivesse fixado em superfícies de uso clínico como cateteres ou implantes focando em seu uso hospitalar para prevenir infecções nosocomiais. Um ponto que também foi considerado foi o nível de citotoxicidade que o biomaterial causa nas células do paciente que entrassem em contato com ele.

Foram selecionados artigos que não relataram o uso de antibióticos tradicionais; apesar de também serem considerados biomateriais, não incluímos nanopartículas ou nanogéis que foram utilizados isoladamente; que apresentassem um método efetivo de inibição de biofilme; que inibissem bactérias que eram ou não resistentes a antibióticos, sendo elas Gram-positivas ou Gram negativas e que apresentassem uma descrição ou hipóteses do mecanismo pelo qual o biomaterial inibe o crescimento bacteriano e a formação do biofilme. Além disso, se o artigo trouxesse apenas informações sobre efeito bactericida sem correlação com a formação de biofilmes, ele não seria incluído.

Os anos considerados para seleção dos artigos foram de 2015 até o ano atual da pesquisa, 2024. Não foram utilizados artigos anteriores a 2015 pela ausência de detalhamento do mecanismo antibacteriano e anti-biofilme. A língua escolhida para a análise dos artigos foi o inglês. Os artigos foram coletados da plataforma *PubMed* e *Science Direct* entre Fevereiro e Junho de 2024. As pesquisas se basearam em usar palavras chaves relacionadas ao tema, como “*synthetic biomaterials*” ou “*new biomaterials*”. Para as classificações foram utilizadas as seguintes abreviaturas:

- **Cobertura Ativa (CA):** Age contra a infecção liberando agentes antimicrobianos. Ex: compostos de prata, enzimas e outros.
- **Cobertura Passiva (CP):** Impede que a bactéria se adere usando materiais hidrofílicos. Ex: Coberturas de hidrogel.
- **Modificação física (MF):** Afeta a adesão da célula mudando a dureza da membrana e gerando superfícies hidrofóbicas. Ex: superfície 3D não planares superhidrofóbicas e outros.
- **Modificação química (MQ):** Regula a formação do biofilme mudando as propriedades químicas dos materiais de superfície do biomaterial. Ex: Filmes de hidrogel de quitosana<sup>2</sup>.

## REVISÃO DE LITERATURA

A utilização de biomateriais não é algo recente. Suas aplicações ocorrem desde a antiguidade, quando auxiliavam nos mais diversos problemas relacionados à saúde humana,

como na civilização maia, que confeccionava dentes artificiais de conchas (600 a.C). Com a aplicação desses biomateriais, vinham as infecções nosocomiais causadas por contaminações, causada pela falta de higienização adequada durante processos cirúrgicos ou hospitalares. Na atualidade, essas contaminações por procedimentos cirúrgicos ainda ocorrem e interferem na recuperação desses pacientes, mas existem recursos para tratá-las. Entretanto recentemente bactérias como MRSA desenvolveram resistência contra vários antibióticos devido ao seu uso constante e indevido para tratar os pacientes que são repetidamente acometidos por elas através de um fator de virulência importante, o biofilme. Doses cada vez mais altas ou combinações desses fármacos estão sendo usadas para erradicar essas infecções, causando alta citotoxicidade para as células do paciente e danificando-as no processo <sup>11,20</sup>.

Hoje, a pesquisa de biomateriais com ação antibacteriana vem crescendo muito como uma alternativa de prevenção dessas infecções. Diferentes estudos estão em progresso para a descoberta de novos métodos. Nesse artigo são descritos alguns dos biomateriais que estão sendo estudados atualmente classificados de acordo com mecanismo de ação antibacteriana, sendo eles:

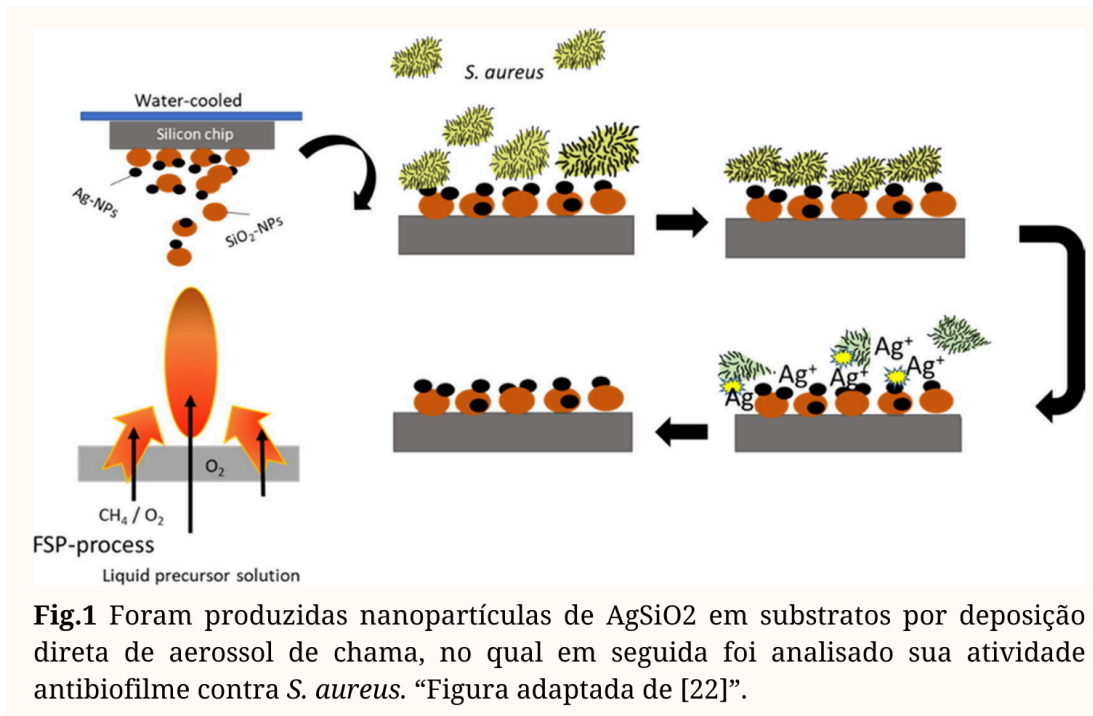
1. Biomateriais com ação bioinorgânica, fotoquímica ou ação citoplasmática;
2. Biomateriais que afetam a aderência;
3. Biomateriais que atuam diretamente na membrana;
4. Biomateriais com mecanismo inespecífico.

## **1. BIOMATERIAIS COM AÇÃO BIOINORGÂNICA, FOTOQUÍMICA OU AÇÃO CITOPLASMÁTICA**

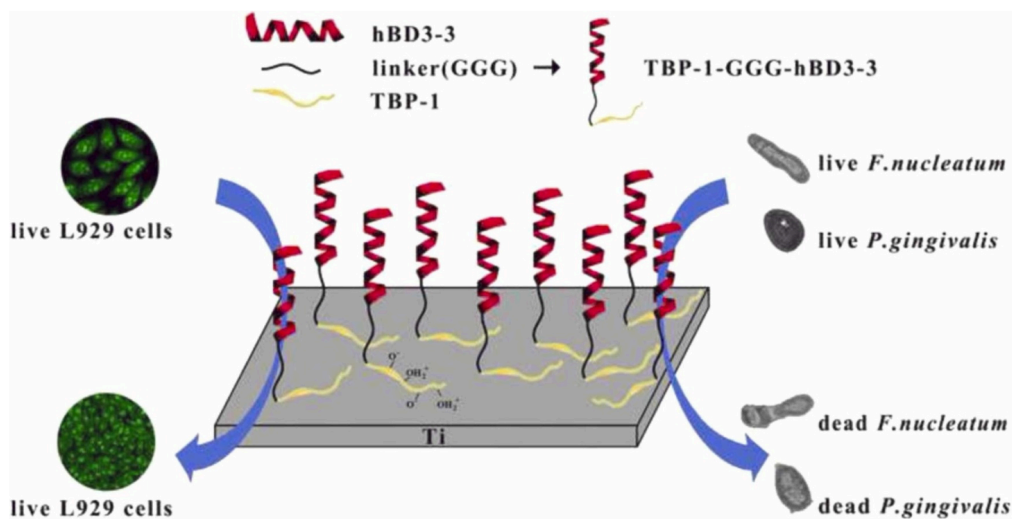
No primeiro artigo do Garcia e colaboradores <sup>21</sup>, foi feito um biomaterial composto de nanocompósitos formados por vidros bioativos mesoporosos (*mesoporous bioactive glasses*, MBGs) no sistema ternário composto por SiO<sub>2</sub>, CaO e P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> homogeneamente incorporados com nanopartículas de prata metálica (*silver nanoparticles*, AgNPs). Essas substâncias foram



capazes de melhorar a regeneração do tecido ósseo e diminuir o risco de infecção em implantes ortopédicos. De acordo com o artigo, o mecanismo antibacteriano dos íons de prata não está claramente definido, embora haja hipóteses. No trabalho de Geissel e colaboradores <sup>22</sup>, substratos de Si foram revestidos por filmes de nanopartículas de  $\text{AgSiO}_2$  anelados *in situ*. Foi descoberto que a inibição é mais efetiva com tamanhos menores de nanopartículas de prata, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), tendo ação por contato direto com a célula bacteriana e sua distribuição por meio da alta energia superficial. Além disso, neste trabalho foi utilizada uma metodologia em que se tem um controle mais fácil da composição do revestimento e do tamanho das nanopartículas, permitindo a produção e deposição em etapa única (**Fig.1**). Relacionado a proliferação celular, todos os trabalhos que utilizaram nanopartículas de prata tiveram algum grau de comprometimento celular relacionado a velocidade de proliferação celular ou houve a necessidade de pesquisar mais a fundo para melhorar a sua biocompatibilidade. Por não ser uma substância ativa seletiva para as células bacterianas, ele afeta tanto células humanas quanto bacterianas presentes ao seu redor <sup>21,22</sup>.



Diferente dos trabalhos citados anteriormente, Geng e colaboradores <sup>23</sup> sintetizaram um peptídeo bifuncional quimérico TBP1-GGG-hBD-3-3 (**Fig.2**), que impede a adesão da bactéria e a formação de biofilme, sem a necessidade de tratamentos especiais para prevenção de periimplantites. O hBD3 pode permear as membranas fosfolipídicas através de interações eletrostáticas entre as cargas positivas e negativas do hBD3 e a membrana fosfolipídica e infere-se que o hBD3 rompa as membranas citoplasmáticas penetrando ou perfurando membranas bacterianas. Apesar disso, de acordo com o trabalho, esse efeito de ruptura de membrana ainda é controverso e deve ser estudado com mais profundidade. hBD-3 possui boa biocompatibilidade, características de alta tolerância à degradação por sais e não é afetado pela ordem de emparelhamento da ligação dissulfeto. Por ele ser derivado de uma proteína de origem humana, os efeitos colaterais são menores e a biocompatibilidade do biomaterial é melhorada. Pode-se afirmar que a substância é seletiva devido às células não terem sido prejudicadas durante os testes de citotoxicidade <sup>23</sup>.



**Fig.2** Modificação de superfícies de titânio, a partir de peptídeos quiméricos. Os peptídeos foram projetados ligando a sequência antimicrobiana derivada da β-defensina-3 humana (hBD-3) à sequência do peptídeo de ligação ao Ti-1 (TBP-1) usando um ligante triplo de glicina (G). Com isso, foi observado sua atividade antimicrobiana e mecanismo antibacteriano. “Figura adaptada de [23]”.

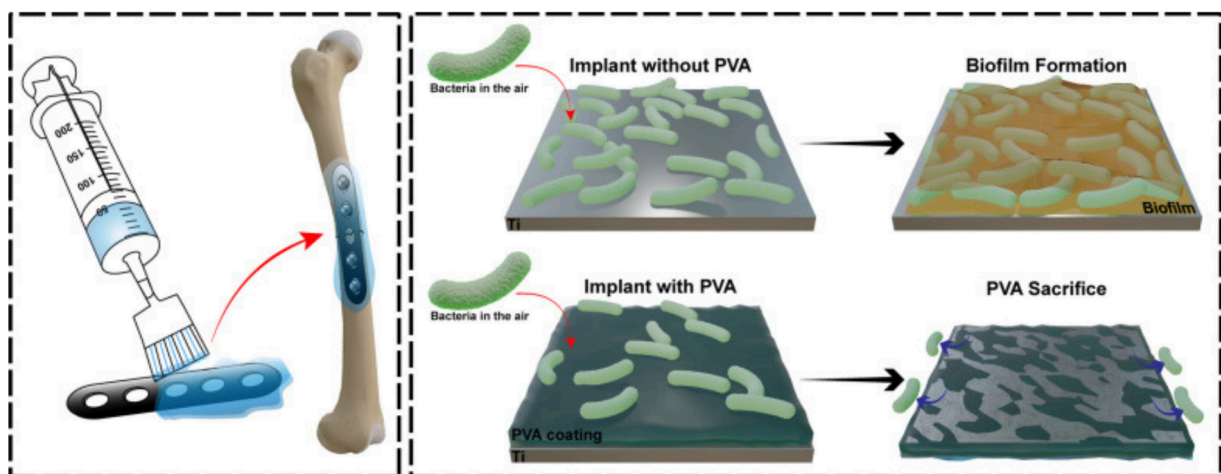
A seguir, a Tabela 1 apresenta o resumo dos artigos que utilizam biomateriais com ação bioinorgânica, fotoquímica ou ação citoplasmática.

NOME DA SUBSTÂNCIA	REFERÊNCIA	MÉTODO DE SÍNTESE/OBTENÇÃO (da substância ou do biomaterial)	USO	BACTÉRIAS TESTADAS CONTRA	OUTRAS PROPRIEDADES	CLASSIFICAÇÕES
Nanocompósitos formados por MBGs no sistema ternário SiO <sub>2</sub> , CaO e P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> dopados com AgNPs	Garcia e colaboradores, 2023. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332875/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332875/</a>	Método de <i>evaporation induced self-assembly (EISA)</i> , técnica de <i>rapid prototyping (RP)</i> .	Implantes ortopédicos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Libera íons cálcio e fósforo no ambiente que, em contato com fluidos biológicos, geram apatita favorecendo os processos de regeneração óssea.	CA e MQ
Nanopartículas de prata e íons de prata (Ag) <sup>+</sup>	Geissel e colaboradores, 2022. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815083/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815083/</a>	<i>Flame aerosol direct deposition</i> .	Implantes	<i>Staphylococcus aureus</i>	Quanto menor a nanopartícula, maior o seu efeito antibacteriano e anti-biofilme.	CA e MQ
TBP1-GGG-h BD-3-3	Geng e colaboradores, 2023. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776523004125">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776523004125</a>	Incubação do titânio com o peptídeo quimérico.	Implantes orais de titânio	<i>Streptococcus gordonii</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Características de alta tolerância à degradação por sais, menos chance de desenvolver uma resistência bacteriana. Não é afetado pela ordem do emparelhamento da ponte dissulfeto.	CA e MQ

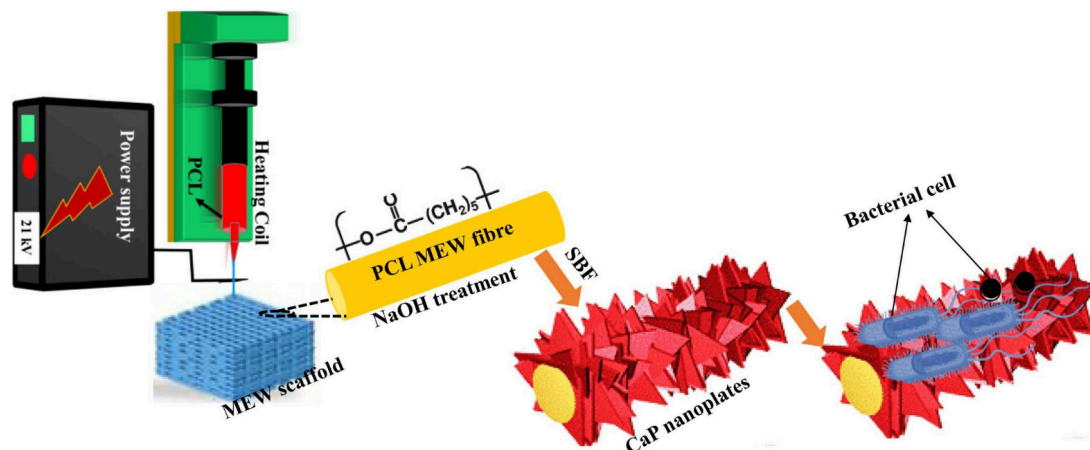
## 2. BIOMATERIAIS QUE AFETAM A ADERÊNCIA

No primeiro artigo de Lei e colaboradores <sup>24</sup>, foi utilizado o álcool polivinílico (PVA), uma macromolécula sintética que possui baixa toxicidade, alta hidrofiliabilidade e compatibilidade de filtração renal, tendo efeito bacteriano bifuncional (**Fig.3**). Foi observada uma inibição com efeito concentração-dependente e, ao testar a viabilidade

celular, uma das linhagens de células testadas sofreu queda de taxa de sobrevivência, sinalizando que a substância ativa não é seletiva para bactérias. Além disso, a atividade osteogênica não foi promovida nem retardada <sup>24</sup>. Já no trabalho de Abdal-hay e colaboradores <sup>25</sup>, um biomaterial composto por um *Three-Dimensional Microfibrous Scaffold* (3D) de poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) fabricado por *Melt Electrowriting* (MEW) revestidos por nanoplaquetas de plástico de CaP (hidroxiapatita biomimética ou “apatita”) foi sintetizado (**Fig.4**). O método de síntese usado permite a deposição metódica camada por camada de fibras extrudadas por meio de *Fusion Deposition Modeling* (FDM). A presença do CaP aumentou as propriedades mecânicas do andaime polimérico e favoreceram a integração do implante ao osso. Durante o estágio inicial de fixação bacteriana, as bordas negativas das nanoplaquetas de CaP repeliram efetivamente as células bacterianas. Entretanto, a quantidade de biofilme produzida não foi afetada pela presença do CaP no andaime, o que pode sugerir que, se dado tempo necessário, as bactérias possam formar colônias capazes de causar infecções <sup>25</sup>.

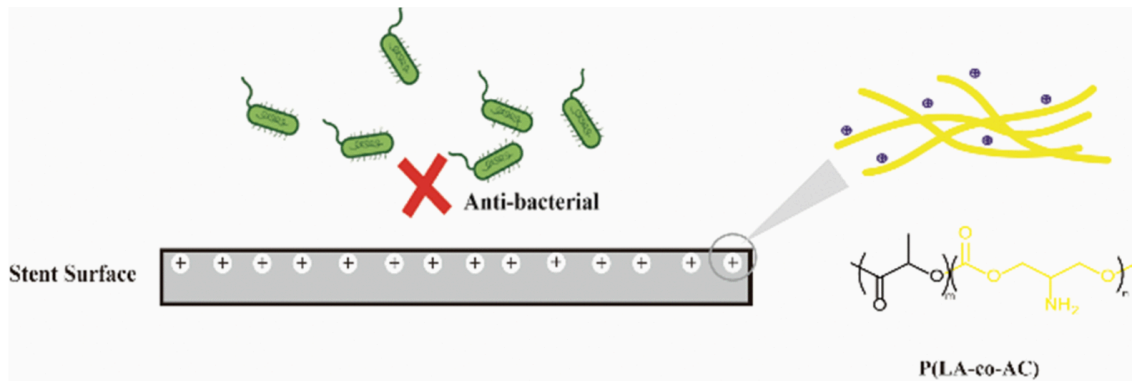


**Fig.3** As soluções de PVA foram preparadas em diferentes concentrações, tanto in vitro quanto in vivo para avaliar suas propriedades bacteriostáticas e bactericidas. Depois foi examinado a eficácia do revestimento da solução de PVA em placas de titânio na inibição da formação de biofilmes. “Figura adaptada de [24]”.



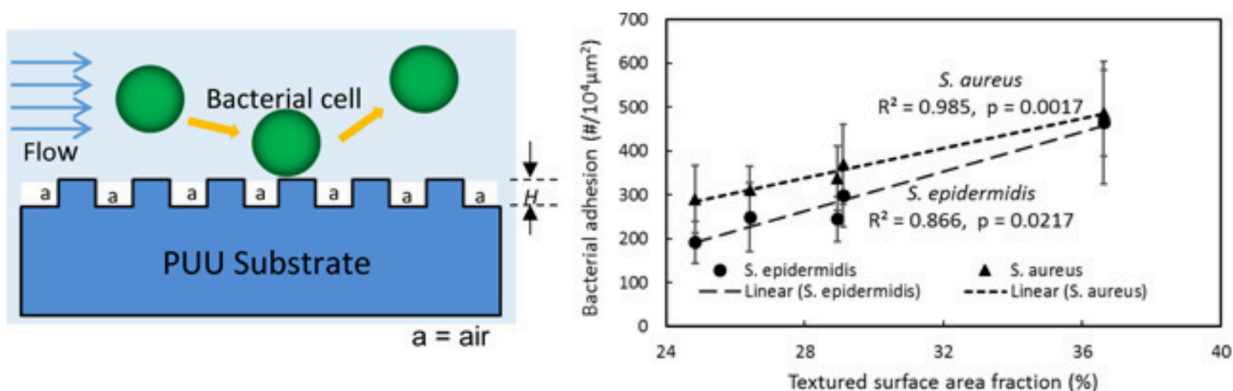
**Fig.4** O revestimento de fibras PCL (poli( $\epsilon$ -caprolactona) foi fabricado usando a técnica de eletroescrita por fusão (MEW). O andaime fibroso MEW foi modificado pelo revestimento direto de uma camada de fosfato de cálcio (CaP) por meio de uma abordagem biomimética, onde tinham uma estrutura parecida com nanoplaca de plástico. Depois disso, as bactérias foram semeadas nas amostras preparadas. “Figura adaptada de [25]”.

No trabalho de Xiong e colaboradores <sup>26</sup>, um novo *stent* uretral com poli(L-lactídeo-co-5-amino-1,3-dioxano-2-ona) (P(LA-co-AC)) + PLACL (poli(L-lactídeo-co- $\epsilon$ -caprolactona)) foi sintetizado com objetivo de ter tanto efeito antibacteriano quanto anti-biofilme (**Fig.5**). Foi descoberto que ele também é capaz de matar as bactérias no meio devido à difusão de pequenos segmentos moleculares do polímero catiônico durante o processo de degradação. Essas cadeias anfipáticas podem interagir com bactérias por atração eletrostática, rompendo a membrana bacteriana. Além disso, foi visto que o *stent* apresentou boa biocompatibilidade e teve viabilidade celular superior a 85%, mostrando que tem um certo grau de seletividade <sup>26</sup>.

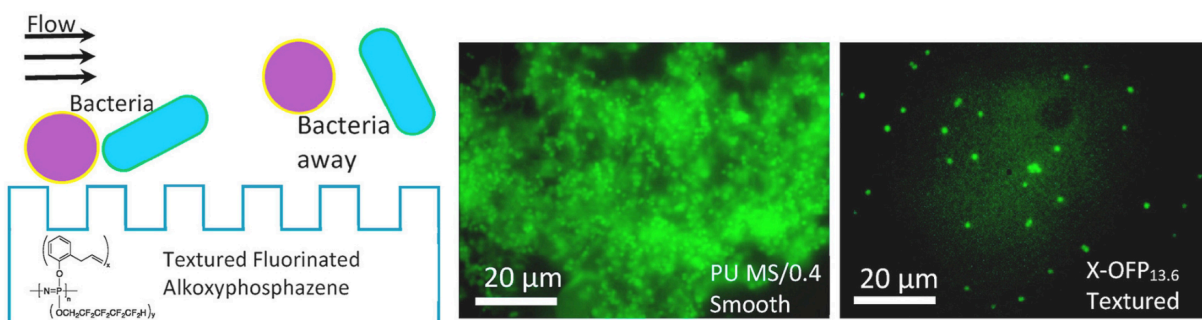


**Fig.5** O PLACL biodegradável á base de poliéster com propriedades antibacterianas que pode ser usado como um *stent* uretral . “Figura adaptada de [26]”.

No artigo de Li e colaboradores <sup>27</sup>, foram sintetizados padrões de textura submícron com arranjos ordenados de pilares em superfícies de biomateriais de poliuretano (PU), utilizando a topografia submicrométrica (**Fig.6**). A área de contato superficial parece fundamental e influencia a adesão bacteriana, sendo necessárias áreas de tamanho equivalente à célula bacteriana. Apesar desse biomaterial impedir somente a adesão e a formação de biofilme, ele é seletivo para as bactérias e não tem capacidade de ser citotóxico <sup>27</sup>. Similarmente ao trabalho anterior, Tang e colaboradores <sup>28</sup> desenvolveram um novo biomaterial a partir de alcóxifosfazeno fluorado (*fluorinated alkoxyphosphazene*), especificamente poli[bis(octafluoropentoxi)fosfazeno] (OFP) e OFP reticulável (X-OFP). Possui propriedades mecânicas aprimoradas e modificações na topografia da superfície com pilares ordenados para melhorar as propriedades antibacterianas (**Fig.7**), tendo como objetivo diminuir infecções microbianas em dispositivos médicos implantados que entram em contato com sangue. O rendimento de pilares e baixa adesão das bactérias aumentou com os níveis de reticulação. Por ter sido uma modificação física, não possui chance de ser citotóxico para as células do paciente, ainda mais que elas nem entram em contato com os pilares <sup>28</sup>.



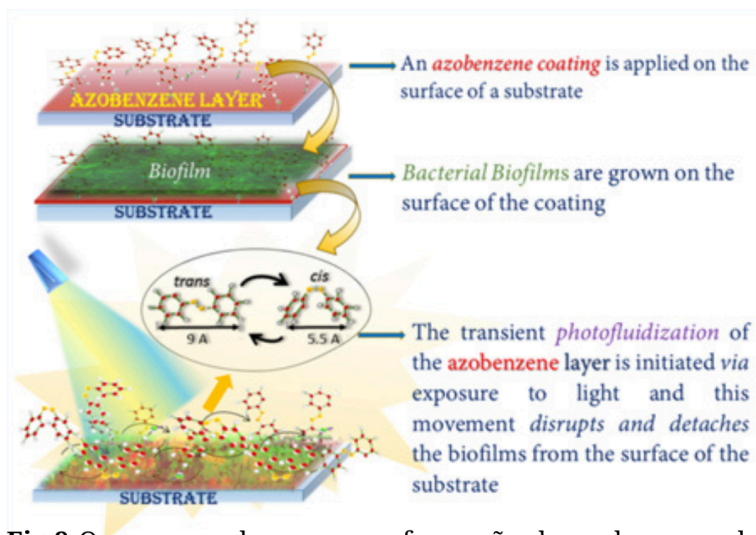
**Fig.6** Padrões texturizados submicrométricos com conjuntos ordenados de pilares em superfície de biomateriais de poliuretano (PU) foram avaliados com relação aos seus efeitos e respostas de colonização de duas cepas estafilocócicas. “Figura adaptada de [27]”.



**Fig.7** Foi desenvolvido novos materiais de alcoxifosfazeno fluorados, em seguida foi modificado ainda mais a topografia da superfície com pilares ordenados. O experimento foi feito com três cepas bacterianas diferentes. Ao final foi visto que os coeficientes de adesão bacteriana foram menores em superfícies lisas de OFP e X-OFP do biomaterial de poliuretano. Já com relação a inibição da formação de biofilme, foi analisado que não teve nenhuma formação apenas no X-OFP. “Figura adaptada [28]”.

No último artigo, o biomaterial utilizado foi o azobenzeno foto-fluidizado (**Fig.8**). Foi visto que a foto-fluidização ativa opto-mecanicamente a ruptura e dispersão de biofilmes. Foi levantada a hipótese de que os azobenzenos deveriam ser capazes de romper e remover diversos biofilmes, desde que as forças induzidas opto-mecanicamente na molécula, fossem maiores do que a força coesiva do biofilme e a força adesiva entre o biofilme e o substrato. Consiste em um fluxo transitório fotodirigido. O substrato AZO permitiu uma redução logarítmica maior (até 2–4 vezes maior) de colônias bacterianas da superfície do substrato

quando feito a foto-fluidização. Apesar disso, de acordo com o artigo são necessárias mais pesquisas relacionadas a esse estudo e por ser dependente de luz, uma vez no corpo do paciente esse biomaterial perderia o seu efeito anti-biofilme, sendo válido somente para armazenamento <sup>29</sup>.



**Fig.8** Ocorreu mudança na conformação do azobenzeno de trans para cis após exposição á luz UV e de cis para trans após exposição á luz visível ou calor. Com isso, quando irradiados com comprimento de onda intermediários, sofrem isomerização e podem romper biofilmes na superfície de um material, isso podemos chamar de efeito fotofluidização. “Figura adaptada de [29]”.

Abaixo, a Tabela 2 apresenta informações relevantes dos artigos que utilizam biomateriais que afetam a aderência.

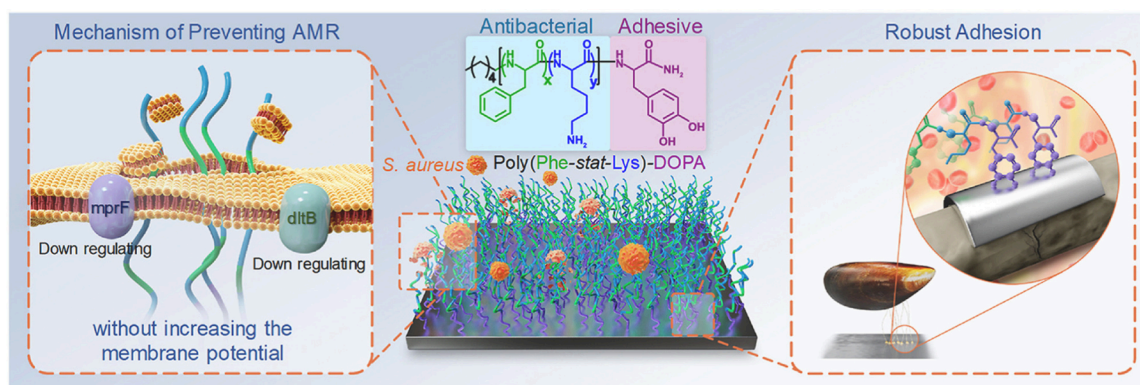
NOME DA SUBSTÂNCIA	REFERÊNCIA	MÉTODO DE SÍNTESE/OBTENÇÃO (da substância ou do biomaterial)	USO	BACTÉRIAS TESTADAS CONTRA	OUTRAS PROPRIEDADES	CLASSIFICAÇÕES
PVA aquoso	Lei e colaboradores ,2024. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38459593/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38459593/</a> /	Aplicado no implante com uma seringa, o cobrindo por completo e depois incubado.	Implantes	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Possui efeito bacteriostático e inibe replicação.	CP e MF



<p><b>Andaime fibroso 3D de PCL</b></p>	<p>Abdal-hay e colaboradores, 2023. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925838823028682">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925838823028682</a></p>	<p>Técnica de <i>melt electrowritten (MEW)</i> e cobertura de fosfato de cálcio.</p>	<p>Implantes ósseos e dentários</p>	<p><i>Staphylococcus aureus</i>, bactérias presentes na saliva de seis voluntários.</p>	<p>Diminui atividade metabólica do biofilme.</p>	<p>CP e MF</p>
<p><b>poli(L-lactídeo-co-5-amino-1,3-dioxano-2-ona) (P(LA-co-AC)) + PLACL (poli(L-lactídeo-co-ε-caprolactona))</b></p>	<p>Xiong e colaboradores, 2022. <a href="https://www.sciencedirect.com/org/science/article/pii/S2633540923009714">https://www.sciencedirect.com/org/science/article/pii/S2633540923009714</a></p>	<p>Método de <i>ring-opening polymerization (ROP)</i>, precipitado e lavado com etanol e depois filtrado.</p>	<p>Stent uretral</p>	<p><i>Escherichia coli</i></p>	<p>Stent biodegradável para evitar intervenção cirúrgica secundária no paciente.</p>	<p>CA e MF, MQ</p>
<p><b>Padrões de textura submicrométrica em pilares de superfície com poliuretano</b></p>	<p>Li e colaboradores, 2022. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35128791/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35128791/</a></p>	<p>Processo de replicação de litografia suave em dois estágios.</p>	<p>Superfícies de polímeros para dispositivos médicos</p>	<p><i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>A texturização da superfície aumenta a hidrofobicidade devido ao ar aprisionado nos espaços entre os pilares.</p>	<p>CP e MF</p>
<p><b>poli [bis (octafluoropentoxi) fosfazeno] (OFF) e OFF reticulável (X – OFF)</b></p>	<p>Tang e colaboradores, 2020. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995672/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995672/</a></p>	<p>Técnicas de <i>shlenk line</i> sob atmosfera de argônio seco, técnica de moldagem de replicação de dois estágios de <i>soft lithography</i> modificada.</p>	<p>Dispositivos médicos em contato com o sangue</p>	<p><i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, e <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Uma associação de modificação química com modificação física, foi testado por sete dias e não houve formação de colônias.</p>	<p>CP e MF</p>
<p><b>Fotofluidização de azobenzenos</b></p>	<p>Mori e colaboradores, 2019. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605328/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605328/</a></p>	<p><i>Cross-link</i> termal, curado termicamente.</p>	<p>Dispositivos biomédicos</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus mutans</i></p>	<p>Capacidade de provocar repetidamente uma resposta optomecânica e desalojar biofilmes não espécie-específica, potencialmente removendo vários patógenos simultaneamente.</p>	<p>CP e MF</p>

### 3. BIOMATERIAIS QUE ATUAM DIRETAMENTE NA MEMBRANA

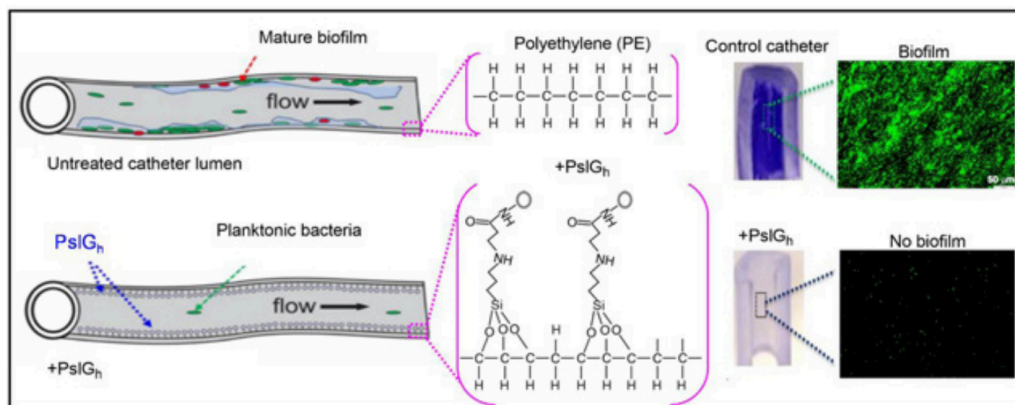
Nesse primeiro artigo do Yang e colaboradores<sup>30</sup>, foi feito um implante ortopédico a partir de [Poly(Phe10-*stat*-Lys12)-DOPA], onde o Poli (Phe10-*stat*-Lys12) é um polipeptídeo antibacteriano e DOPA fornece forte adesão em micro ambientes úmidos e secos (**Fig. 9**). A porção hidrofílica do peptídeo com carga positiva pode ser adsorvida eletrostaticamente na superfície da célula bacteriana com carga negativa e os resíduos hidrofóbicos podem ser inseridos na membrana da célula bacteriana, resultando no vazamento do conteúdo celular e eventualmente morte celular. Este revestimento antibacteriano é obtido através da imersão de substratos de titânio em solução de polipeptídeo antibacteriano. O revestimento também foi capaz de inibir a expressão do fator de resistência a múltiplos peptídeos (*mprF*) e dos genes de *D-alanilação* de modificação do ácido lipoteicoico (*dltB* e *dltC*). Possui boa compatibilidade, acelerando a recuperação óssea e promovendo integração organizacional após a cirurgia. Por ser um peptídeo antibacteriano, ele é mais específico, diminuindo a chance de ser citotóxico<sup>30</sup>.



**Fig. 9** Ilustração esquemática do revestimento de polipeptídeo antibacteriano e do mecanismo de prevenção da resistência antimicrobiana adquirida e forte adesão *in vivo*. “Figura adaptada de [30]”.

No segundo artigo, foi utilizada uma hidrolase de glicosídeo específico de PslGh, imobilizados na superfície do lúmen de tubos de cateter comerciais de polietileno, poliuretano e poldimetilsiloxano (silicone) de qualidade médica (**Fig.10**). PslGh imobilizado na superfície

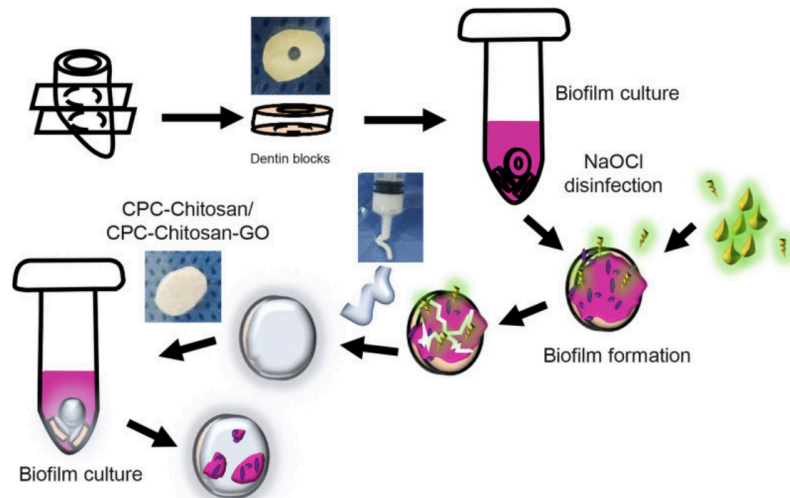
do lúmen do cateter reduziu a aderência bacteriana e o crescimento do biofilme. Possui a capacidade de interromper a formação de biofilme sob condições de fluxo *in vitro* por 14d. Embora as proteínas séricas aumentem a aderência das células bacterianas ao cateter, os cateteres PE ligados a PslG<sub>h</sub> permanecem mais resistentes à fixação bacteriana, mesmo na presença de soro. Por ser uma substância fixada no lúmen do cateter, não é citotóxico para as células do paciente. Apesar disso, esse biomaterial não possui efeito bactericida, não impedindo o contato entre o paciente e a bactéria <sup>31</sup>.



**Fig. 10** Representação esquemática demonstrando a fixação celular e a formação de biofilme em cateteres não tratados (superior) e inibição da formação de biofilme quando o cateter é tratado com PslG<sub>h</sub> (inferior). “Figura adaptada de [31]”.

Já no artigo de Wu e colaboradores <sup>32</sup>, desenvolveu-se uma pasta injetável de CPC-quitosana contendo GO (óxido de grafeno) para terapia endodôntica promissora (**Fig.11**). O suporte de cimento ósseo de cálcio (CPC) é um tipo de apatita que imita o mineral ósseo que possui boa biocompatibilidade e osteointegração. O óxido de grafeno tem sido considerado como um tipo de nanomaterial promissor para aplicações antibacterianas por ter baixa toxicidade, superar a resistência bacteriana a antibióticos e possuir alta biocompatibilidade. As bordas afiadas das nanofolhas de GO podem ser como uma “nano faca” resultando em danos físicos na integridade da membrana bacteriana, causando a síntese de ROS e gerando uma atividade antibacteriana. No artigo consta que foi feito o teste de citotoxicidade, que o biomaterial não é citotóxico e suporta a fixação de células tronco. A zona de inibição

da CPC-quitosana-GO foi quase duas vezes menor e a contagem de UFC foi de 2 unidades logarítmicas menores em comparação com o controle <sup>32</sup>.



**Fig.11** Os blocos de dentina foram preparados por peça de mão odontológica e imersos em suspensão de *E. faecalis* para adquirir blocos infecciosos. Em seguida, banho ultrassônico na solução de NaOCl a 1% foi aplicado para resolver biofilmes construídos em blocos de dentina infecciosos. Depois disso, pasta de CPC-quitosana-GO foi intrudida para cobrir a superfície dos blocos desinfetados como um tipo de selante e as amostras de dentina foram imersas novamente em suspensão de *E. faecalis* para ser investigado. “Figura adaptada de [32]”.

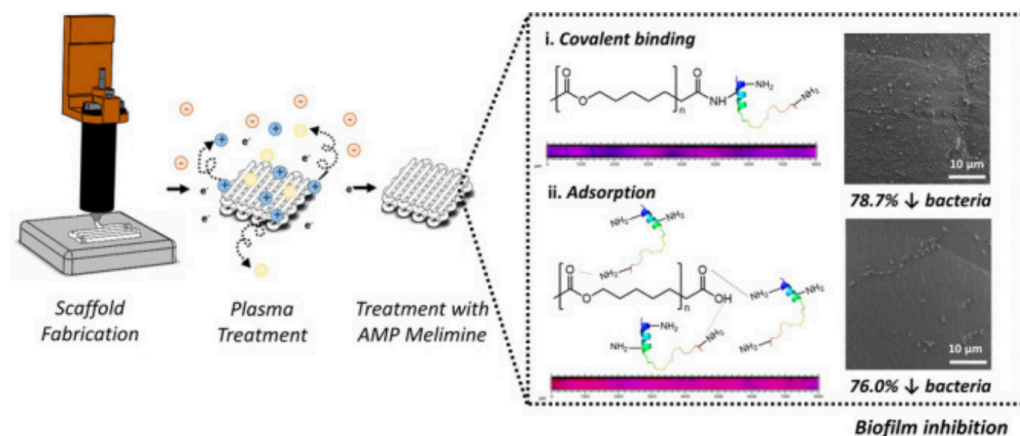
A seguir, na Tabela 3 constam informações importantes de cada artigo deste tópico.

NOME DA SUBSTÂNCIA	REFERÊNCIA	MÉTODO DE SÍNTESE/OBTENÇÃO (da substância ou do biomaterial)	USO	BACTÉRIAS TESTADAS CONTRA	OUTRAS PROPRIEDADES	CLASSIFICAÇÕES
Poli [fenilalanina 10 -stat- lisina 12] -bloco -3,4-dihidroxi-l -fenilalanina [Poly (Phe 10 -stat- Lys 12 )-DOPA]	Yang e colaboradores, 2023. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296122200597X">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296122200597X</a>	<i>Ring-opening polymerization (ROP)</i> , misturado em DMF anidro, dissolução em tampão Tris-HCl (DA-HCl), dissolução em água deionizada (Poly(Phe10-stat-Lys12)-DOPA).	Implantes ortopédicos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	É capaz de inibir a expressão do fator de resistência a múltiplos peptídeos (mprF) e dos genes de D-alanilação de modificação do ácido lipoteicoico (dltB e dltC).	CA e MQ

PslGh	Asker e colaboradores,2022. <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8990336/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8990336/</a>	Purificação derivada de <i>E. coli</i> , imobilização por ligação covalente e imersão.	Na superfície de lúmen de tubos de cateter comercial de grau médico.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Atividade consistente e estável das enzimas, interrompendo a formação de biofilme <i>in-vitro</i> por períodos prolongados (14 dias) e complexidade <i>in-vivo</i> .	CA e MQ
CPC-quitosana-GO	Wu e colaboradores,2021. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627321/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627321/</a>	Misturar todos os componentes.	Selante de canais radiculares	<i>Enterococcus faecalis</i>	O GO pode restringir o crescimento de microrganismos capturando as bactérias de seu ambiente.	CA e MF

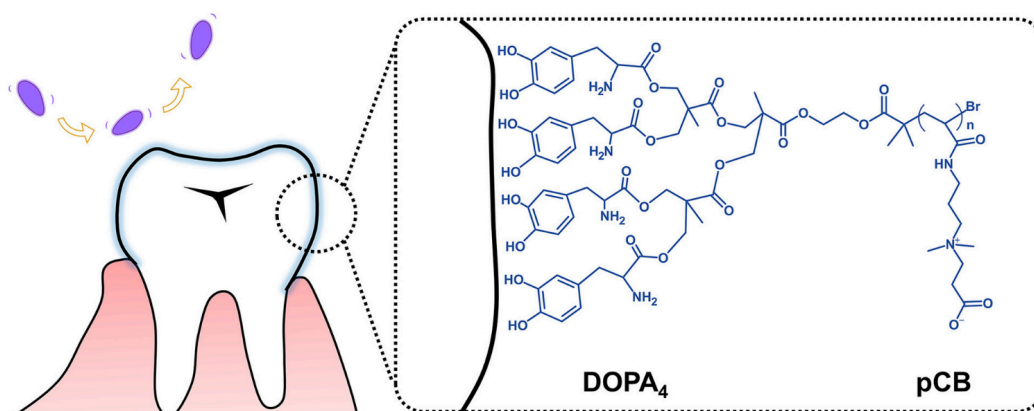
#### 4. BIOMATERIAIS COM MECANISMO INESPECÍFICO

No primeiro artigo dessa classe foi feito um composto de *melimina*, um peptídeo catiônico quimérico, imobilizado na superfície de estruturas de policaprolactona de grau médico (mPCL) impressas em 3D por meio de ligação covalente e adsorção (**Fig.12**). A imobilização foi feita por ligação covalente via acoplamento de cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC) ou por adsorção através de interações não covalentes. O biomaterial manteve suas propriedades antibacterianas por 3 dias. As bactérias se aderiram ao biomaterial, mas não houve formação de biofilme, o que não impede uma possível infecção causada por esses patógenos. Estudos anteriores mostram maior atividade antibiofilme da *melimine* quando ligada covalentemente do que por adsorção por se desprender com o passar do tempo. No artigo não dá muitos detalhes de como acontece ou por qual via (membrana, enzimática, DNA...) <sup>33</sup>.



**Fig.12** Ilustração das etapas da modificação da superfície do mPCL: primeiro a impressão 3D, depois o tratamento com plasma (Ar e O<sub>2</sub>) e em último a imobilização de melimina por meio de (i) ligação covalente via acoplamento EDC e (ii) adsorção por meio de interações não covalentes. Resultaram em uma redução da colonização de *S.aureus* em 78.7% e 76.0%. “Figura adaptada de [33]”.

No artigo de Sun e colaboradores <sup>34</sup>, foi sintetizado um polímero zwitteriônico à base de pCB poli(carboxibetaína) como um revestimento não incrustante para fornecer propriedades antibacterianas às superfícies dos dentes. Poli(carboxibetaína) zwitteriônica (pCB) contém uma quantidade igual de carga positiva e carga negativa, são ultra-hidrofílicos e exibem propriedades de incrustação ultra baixas mesmo em 100% de plasma sanguíneo e soro. O polímero pCB-(DOPA)<sub>4</sub> (**Fig.13**) foi revestido nas amostras de hidroxiapatita (HA) e esmalte por imersão simples em solução de Tris por 4 horas. Foi comprovado no artigo que a modificação do PCB pode repelir a adsorção inespecífica do meio complexo, no caso a saliva, e que pode reduzir drasticamente a adsorção de proteínas não específicas, incluindo proteínas bacterianas, tanto no HA quanto nas superfícies reais do esmalte. Apesar de ter bons resultados e aparente citocompatibilidade, o artigo não descreve com detalhes o mecanismo de adsorção <sup>34</sup>.



**Fig.13** Aplicação de pCB- (DOPA)4 para prevenir a formação de biofilme oral. “Figura adaptada de [34]”.

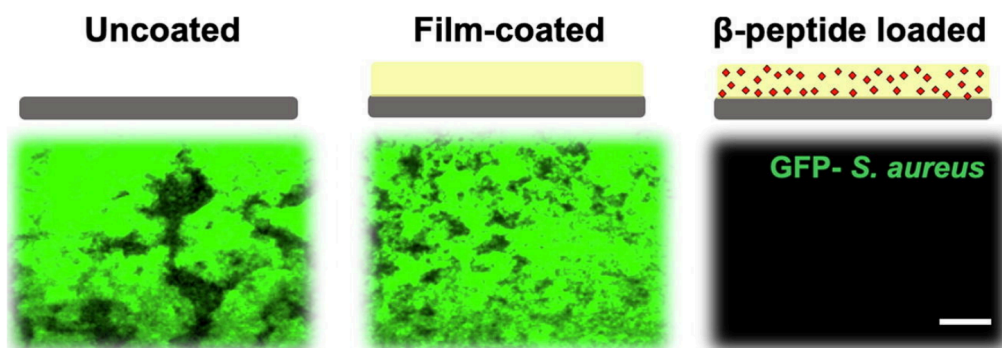
No terceiro artigo, foi analisada a utilização de microagulhas compostas (MNs) de quitosana e nitrato de zinco (CS - Zn (II) MNs) para erradicar o biofilme bacteriano em ferimentos crônicos. Microagulhas são conjuntos de agulhas com dimensões micrométricas para administração transdérmica de medicamentos. A quitosana (CS) é um material naturalmente biodegradável e possui propriedades antimicrobianas capazes de restringir a formação de biofilme bacteriano. Os CS-Zn (II)MNs combinaram a estrutura característica dos MNs com as propriedades antibacterianas do CS e do  $Zn^{2+}$ . Os MNs podem perfurar as EPS (*extracellular polymeric substances* - componente importante do biofilme) e podem transportar diretamente a CS e o  $Zn^{2+}$  para dentro do biofilme. A partir dos testes realizados, foram confirmadas as capacidades antibacterianas (até 100% de inibição) e propriedades de erradicação do biofilme. Aparentemente também apresentou mais eficiência quando o Zn foi adicionado na estrutura. Os MNs CS-Zn (II) demonstraram ótima citocompatibilidade, mas apesar de bons resultados, não se obtiveram muitos detalhes sobre o efeito bactericida e anti-biofilme. No entanto, de acordo com um trabalho anterior, se observou que o  $Zn^{2+}$  catalisa a formação de espécies reativas de oxigênio mata as bactérias por estresse oxidativo <sup>35</sup>.

No artigo de Ibrahim e colaboradores <sup>36</sup>, foi desenvolvido um novo selante dentário contendo dimetilaminohexadecil metacrito (DMAHDM - monômero antibacteriano) para suprimir biofilmes de *Streptococcus mutans* (consegue se adequar a mudanças ambientais).

DMAHDM é um monômero antibacteriano e seu efeito bactericida depende do contato direto com a bactéria. Observou-se um efeito prejudicial na bactéria, reduzindo as contagens de unidades formadoras de colônias, a atividade metabólica, a síntese de polissacarídeos, a produção geral de ácido, a tolerância ao estresse oxidativo e pode prejudicar a estrutura do biofilme, tornando menos estável. Foi dada uma hipótese sobre seu mecanismo bactericida em que o DMAHDM carregado positivamente pode interagir com bactérias carregadas negativamente e levar ao vazamento e ruptura da membrana celular. Estima-se também, que prejudica a capacidade de manter alcalino o ambiente intracelular, fazendo com que os efeitos do ambiente mais ácido danifique a bactéria. A capacidade de reduzir a virulência e viabilidade de biofilmes de *S. mutans* usando selantes dentais bioativos pode reduzir cáries associadas a selantes <sup>36</sup>.

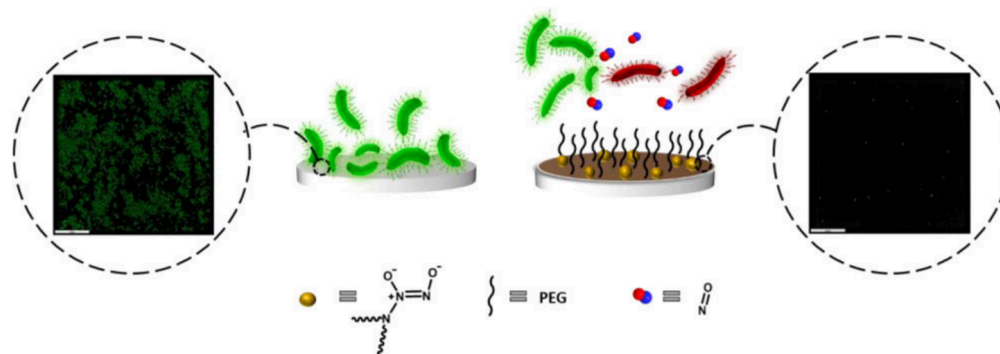
No trabalho realizado por López e colaboradores <sup>37</sup>, foram utilizadas superfícies de titânio para liberação de beta-peptídeos antimicrobianos com multicamadas de polieletrólitos para prevenção da formação de biofilme de *S. aureus*. Esses  $\beta$ -peptídeos se mostraram potentes e foi caracterizada sua seletividade em relação aos biofilmes, em que impediram completamente a formação de biofilmes (**Fig.14**). O mecanismo da toxicidade proposta inclui perturbação da membrana da célula bacteriana, levando à permeabilização da membrana, lise da célula e sua subsequente morte. Os revestimentos polieletrólitos multicamadas (PEM) foram desenvolvidos como uma plataforma localizada para liberação mediada pela superfície de agentes biológicos ativos. Com esses  $\beta$ -peptídeos eles mantiveram pelo menos 50% de sobrevivência de células MC3T3-E1 em 24 horas, isso mostra que houve seletividade do (AHC- $\beta$ 3hVal- $\beta$ 3hLys)<sub>3</sub>  $\beta$ -peptídeo para *S. aureus* frente a células MC3T3-E1 <sup>37</sup>.





**Fig.14** A imagem mostra que com os filmes contendo peptídeo  $\beta$ , eles foram potentes contra *S.aureus*. “Figura adaptada de [37]”.

No artigo de Sadrearhami e colaboradores <sup>38</sup>, foi desenvolvido um revestimento antibacteriano que possui capacidade de baixa incrustação e liberação de óxido nítrico (NO) usando a versátil propriedade de adesão da polidopamina (pDA) para o combate de infecções nosocomiais causados por biofilmes em dispositivos médicos (**Fig.15**). A imobilização de NONOato (N-diazeniumdiolates) em nanopartículas revestidas com poli-dopamina (pDA) foi relatada como uma estratégia eficaz de entrega de NO. A pDA é sintetizada pela auto-polimerização oxidativa da dopamina e forma filmes finos aderentes em uma variedade de substratos, como metais, polímeros, vidro e cerâmica, por simples imersão. Os filmes de pDA formam fortes interações covalentes e não covalentes com substratos e apresentam boa estabilidade em diversas condições, exceto em solução fortemente alcalina (pH > 13), e não apresentam citotoxicidade nas células. A introdução de ambas as funcionalidades no filme pDA dificultaram a formação de biofilmes de *P. aeruginosa*, incluindo uma cepa MDR. O revestimento não apenas impede a formação de biofilme, mas também mata 99,9%, 97% e 99% de quaisquer biofilmes bacterianos de *P. aeruginosa* PAO1, *P. aeruginosa* PA37 e *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 aderidos, respectivamente. O filme pDA com liberação de NO inibiu a fixação do biofilme. Apesar disso, não é elucidado o mecanismo bactericida desse revestimento no artigo <sup>38</sup>.

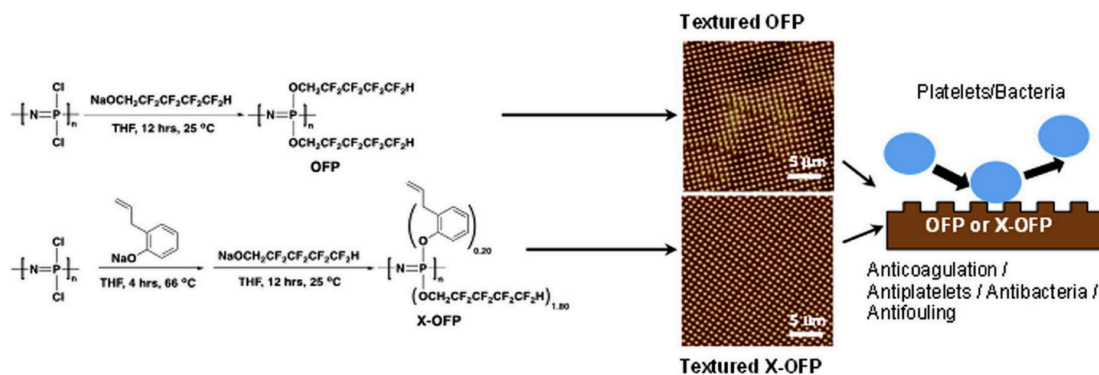


**Fig 15.** O filme de pDA + NONOato inibiram a fixação do biofilme em 96 e 70% após exposição à solução de cultura bacteriana por 24 e 36 h, respectivamente. Em contraste, os filmes que não contêm NO falharam em impedir a formação de biofilme nas superfícies nesses pontos de tempo. “Figura adaptada de [38]”.

Nesse artigo do Kevin e colaboradores <sup>39</sup>, foi sintetizada uma camada superior de nitreto de zircônio de 2,5 µm de alta resistência tribológica em uma superfície de cobalto-cromo-molibdênio revestida de cerâmica multicamadas antialérgica na formação de biofilme de *Staphylococcus epidermidis* em implantes ortopédicos. Esse material foi testado em algumas superfícies de materiais de implantes ortopédicos, onde a menor contagem bacteriana foi encontrada no disco de superfície CoCrMo + Zr. E a área coberta da superfície do disco por biofilme foi de 19%, mostrando menor formação de biofilme quando comparado com as outras superfícies. Além disso, menos UFC cresceram em placas de ágar após a sonicação das várias superfícies entre a superfície revestida com nitreto de Zr e ambas as amostras de superfície áspera. Os resultados do artigo não demonstram um efeito antibacteriano na superfície ou um composto antibacteriano lixiviado do material da superfície, mas sim menor adesão bacteriana inicial em superfícies lisas em comparação com superfícies ásperas. Além disso, a adição de Zr a superfícies lisas reduz ainda mais a probabilidade de fixação e colonização de bactérias. A biocompatibilidade é favorável e o potencial de alergias e inflamação dessas ligas de CoCrMo com zircônio é muito baixo <sup>39</sup>.

Nesse artigo de Tian e colaboradores <sup>40</sup>, foi sintetizado um novo polifosfazeno texturizado (OFP) (*poly[bis(octafluoropentoxo) phosphazene*) para aplicação em dispositivos médicos em contato com sangue. O OFP foi posteriormente otimizado em polifosfazeno

reticulável ou misturado com poliuretano (PU) como a mistura (OFP/PU) para melhoria da propriedade mecânica dos polímeros. Todos os materiais foram fabricados como filmes lisos ou posteriormente texturizados com pilares submicrométricos (**Fig.16**). Os resultados mostraram que o OFP reticulável (X-OFP) e as misturas de OFP/PU melhoraram com sucesso a resistência mecânica do OFP e menos defeitos de pilares foram encontrados nas superfícies texturizadas de polifosfazeno. Os experimentos antitrombóticos mostraram que os materiais OFP de polifosfazeno reduziram a ativação do Fator XII humano e a adesão plaquetária, sendo, portanto, resistentes à coagulação plasmática e à trombose, diminuindo efeitos colaterais ao paciente. A texturização da superfície reduziu ainda mais a adesão plaquetária e a adesão bacteriana, e inibiu a formação de biofilme por até 23 dias. O mecanismo de ação antibacteriana do OFP não está claro, mas acredita-se que sua estrutura química de fluorocarbono associada às propriedades da superfície contribuem para a propriedade antibacteriana <sup>40</sup>.



**Fig.15** Os materiais foram fabricados como filmes lisos ou posteriormente texturizados com pilares submicrométricos para o ensaio de propriedades antimicrobianas e antitrombóticas. “Figura adaptada de [40]”.

No artigo de Wang e colaboradores <sup>41</sup>, foi produzido um novo tipo de material antibiótico incorporando o peptídeo antimicrobiano Bmap-28 com poliuretano PEGU25. Comparado com o grupo de controle, a membrana PEGU25 incorporando Bmap-28 teve uma carga bacteriana significativamente menor e seu efeito antibacteriano pôde ser observado durante todo o teste de 7 dias. Além disso, a membrana Bmap-28 pode atrasar a obstrução do cateter causada por incrustação, diminuindo a chance de complicações ocorrerem. O

mecanismo de ação desse método, não é muito esclarecido, mas fala que além disso, a característica hidrofílica biodegradável do PEGU25 fornece a ele a capacidade de reduzir a adesão de bactérias, auxiliando o Bmap-28 na prevenção da formação de biofilme <sup>41</sup>.

A seguir encontra-se a tabela 4 com as informações importantes de cada artigo deste tópico.

NOME DA SUBSTÂNCIA	REFERÊNCIA	MÉTODO DE SÍNTESE/OBTENÇÃO (da substância ou do biomaterial)	USO	BACTÉRIAS TESTADAS CONTRA	OUTRAS PROPRIEDADES	CLASSIFICAÇÕES
Melimina imobilizado em mPCL	Cometa e colaboradores, 2021. <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9620410/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9620410/</a>	Ligação covalente e adsorção por incubação com EDC e Melimina.	Implantes	<i>Staphylococcus aureus</i>	As superfícies modificadas mantiveram suas propriedades antibacterianas por 3 dias.	CA e MQ
pCB-(DOPA)4	Sun e colaboradores, 2021. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538114/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538114/</a>	Ativação de superfície e imobilização de proteínas/desativação de fundo.	Superfície dentária	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus mutans</i>	Uma das limitações deste revestimento é a leve mudança de cor. Foi mais presente em HA do que em superfícies de esmalte de dente verdadeiro.	CP e MQ
Microagulhas compostas (MNs) de quitosana e nitrato de zinco (CS-Zn[II] MNs)	Yi e colaboradores, 2020. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.34755">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.34755</a>	Método de fundição, método de formação de matriz invertida.	Revestimento de ferimentos crônicos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Pode evitar efeitos colaterais sistêmicos da distribuição farmacológica com o uso de MNs.	CA e MQ
Dimetilamino hexadecil metacrilato	Ibrahim e colaboradores, 2019. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315225/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315225/</a>	Moldes de politetrafluoroetileno cobertos com tiras de Mylar e lâminas de vidro.	Selante dentário	<i>Streptococcus mutans</i>	Impede que a bactéria mantenha o seu citoplasma mais alcalino que o meio externo devido ao dano causado, deixando a membrana disfuncional.	CP e MF

<b><math>\beta</math>-peptídeos ((ACHC-<math>\beta</math>3hVal-<math>\beta</math>3hLys)<sub>3</sub>) antimicrobianos em multicamadas de polieletrólitos (PEM)</b>	Lopéz e colaboradores, 2019. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30831325/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30831325/</a>	Procedimentos de síntese de peptídeos em fase sólida assistidos por micro-ondas TentaGel (20–40 $\mu$ mol).	Implantes ortopédicos	<i>Staphylococcus aureus</i>	Atividade antibacteriana ampla, tanto contra bactérias Gram negativas quanto bactérias Gram positivas, seletiva e capaz de suportar a fixação de células pré-osteoblásticas.	CA e MQ
<b>N-diazeniodiolatos imobilizados em nanopartículas revestidas com polidopamina (pDA)</b>	Sadrearhami e colaboradores, 2019. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688429/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688429/</a>	Imersão em solução aquosa alcalina, enxertia de baixo polímero incrustante via adição Michael, purgação com gás NO.	Dispositivos médicos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	A quantidade de NO pode ser regulada de acordo com a grossura do filme pDA e pode ser aplicado em uma ampla gama de substratos, incluindo filmes de vidro e polímero.	CA e MQ
<b>Superfície multicamadas de CoCrMo revestida de cerâmica com camada superior de nitreto de zircônio</b>	Kevin e colaboradores, 2019. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418277/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418277/</a>		Implantes ortopédicos	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Inibe a formação de biofilme mesmo em implantes de superfícies com relevos, que seria ideal para permitir a osteointegração.	CA e MQ
<b>poly[bis(octafluoropentoxo)phosphazene] (OFP) desenvolvido como OFP reticulado (X-OFP) ou misturado com poliuretano (OFP/PU)</b>	Tian e colaboradores, 2018. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229544/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229544/</a>	Dissolução em THF, mistura com outras substâncias e posterior purificado por precipitação 3x em água e 3x n-hexanos (X-OFP); Técnica de moldagem catiônica de litografia suave modificada (OFP/PU).	Dispositivos médicos em contato com o sangue	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Materiais de polifosfazeno OFP reduziram a ativação do Fator XII humano e adesão plaquetária, sendo assim resistente à coagulação plasmática e trombose.	CP e MF

<b>Poliuretano hidrofílico biodegradável I PEGU25 carregando peptídeo antimicrobiano Bmap-28</b>	Wang e colaboradores, 2015. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727362/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727362/</a>	Misturou-se os dois componentes e depois deixou-se secar em um forno para formação de uma membrana.	Cateteres	<i>Proteus mirabilis</i>	Eficácia mais longa, espectro antimicrobiano mais amplo, baixa citotoxicidade e com sem ou menor potencial de gerar resistência.	CP e MF
--------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	--------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

## CONCLUSÃO

Biomateriais possuem uma variedade de métodos importantes na prevenção da formação de biofilmes. Além dos biomateriais, outros métodos podem ser usados na prevenção de infecções bacterianas e que não foram adicionados ao trabalho, por estarem incluídos em outra classe ou não estarem de acordo com os critérios de busca. Ao analisar os biomateriais apresentados, observaram-se diversos resultados positivos de inibição de biofilmes, alguns incipientes, outros já em uso e é uma área em constante desenvolvimento. Se mostrou necessária a descrição e detalhamento dos mecanismos de ação das substâncias ativas, a realização de testes com outros microrganismos (resistentes ou não a antibióticos) e análise do período de atividade da substância ativa (em contato com o paciente ou sendo armazenada para uso posterior) para maior robustez dos estudos. Em diversos artigos não ocorreu a descrição detalhada positivos e negativos de uma substância, dificultando uma análise crítica cuidadosa de qual biomaterial seria melhor para ser usado em diversos ambientes hospitalares. Novas substâncias estão sendo descobertas e testadas em conjunto com os biomateriais para melhorar os seus efeitos bactericidas e anti-biofilmes e mais pesquisas *in vivo* são necessárias para garantir a segurança do paciente.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos nossos orientadores pelas correções e ensinamentos que permitiram apresentar um melhor desempenho no nosso processo de formação profissional. E agradecer nossos familiares pelo apoio.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318–22.

2. Li P, Yin R, Cheng J, Lin J. Bacterial Biofilm Formation on Biomaterials and Approaches to Its Treatment and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jul 20;24(14):11680–0.
3. Jian HJ, Yu J, Li YJ, Unnikrishnan B, Huang YF, Luo LJ, et al. Highly adhesive carbon quantum dots from biogenic amines for prevention of biofilm formation. *Chemical Engineering Journal*. 2020 Apr;386:123913.
4. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017 Mar 25;41(3):276–301.
5. Gebreyohannes G, Nyerere A, Bii C, Sbhatu DB. Challenges of intervention, treatment, and antibiotic resistance of biofilm-forming microorganisms. *Heliyon* [Internet]. 2019 Aug;5(8):e02192.
6. Assefa M, Amare A. Biofilm-Associated Multi-Drug Resistance in Hospital-Acquired Infections: A Review. *Infection and Drug Resistance*. 2022 Aug;Volume 15:5061–8.
7. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Mar;18(3):318–27.
8. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens* [Internet]. 2021 Oct 12;10(10):1310.
9. Marin E, Boschetto F, Pezzotti G. Biomaterials and biocompatibility: An historical overview. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2020 Mar 31;108(8):1617–33.
10. Kanehira C. Biomateriais: O que são e quais as principais aplicações [Internet]. *EESC jr*. 2022. Available from: <https://eescjr.com.br/blog/biomateriais-o-que-sao-e-quais-as-principais-aplicacoes/>
11. Pires ALR, Bierhalz ACK, Moraes ÂM. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. *Química Nova*. 2015.
12. Biofilmes. Disponível em: <https://microbiologia.icb.usp.br/wp-content/uploads/2016/12/biofilmes-1.pdf>.
13. Biofilmes bacterianos: vivendo em comunidade [Internet]. Departamento de Microbiologia. Available from: <https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-oral/biofilmes-bacterianos-vivendo-em-comunidade/h>.
14. Elbourne A, Cheeseman S, Rajapaksha P, Chapman J, Gangadoo S, et al. Chapter 4 - The use of nanomaterials for the mitigation of pathogenic biofilm formation [Internet]. *Methods in Microbiology*. 2019 [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.mim.2019.04.002>.
15. Zhang X, de Boer L, Stockhammer OW, Grijpma DW, Spaijk HP, Zaat SAJ. A Zebrafish Embryo Model for In Vivo Visualization and Intravital Analysis of Biomaterial-associated *Staphylococcus aureus* Infection. *Journal of Visualized Experiments*. 2019 Jan 7;(143).

16. Fontenele RD, Costa CL. Resistência antimicrobiana: os desafios nas infecções bacterianas multirresistentes no Brasil. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2023 Jun 2;6(3):11347–57. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60348/43611>.
17. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, Agodi A, Barchitta M, Gikas A, et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 Jan 10;15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953842/>.
18. Lin Y, Zhang H, Zou Y, Lu K, Li L, Wu Y, et al. Superhydrophobic photothermal coatings based on candle soot for prevention of biofilm formation. *Journal of Materials Science & Technology*. 2023 Jan 1;132:18–26.
19. Abdallah M, Benoliel C, Drider D, Dhulster P, Chihib NE. Biofilm formation and persistence on abiotic surfaces in the context of food and medical environments. *Archives of Microbiology*. 2014 Apr 18;196(7):453–72.
20. Ratner, B. D. *Em Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, 2013, cap. History of Biomaterials.
21. García A, Sánchez-Salcedo S, González-Jiménez A, María Vallet-Regí. Antibacterial effect of 3D printed mesoporous bioactive glass scaffolds doped with metallic silver nanoparticles. *Acta Biomaterialia*. 2023 Jan 1;155:654–66.
22. Geissel FJ, Platania V, Gogos A, Herrmann IK, Belibasakis GN, Chatzinikolaidou M, et al. Antibiofilm activity of nanosilver coatings against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2022 Feb;608:3141–50.
23. Geng, Hongjuan, et al. “Efficient Titanium Surface Modified Using Bifunctional Chimeric Peptides to Prevent Biofilm Formation by Multiple Microorganisms.” *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, vol. 230, 7 Sept. 2023, pp. 113534–113534, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113534>. Accessed 29 Sept. 2024.
24. Lei Z, Liang H, Sun W, Chen Y, Huang Z, Yu B. A biodegradable PVA coating constructed on the surface of the implant for preventing bacterial colonization and biofilm formation. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* [Internet]. 2024 Mar 8 [cited 2024 Apr 19];19(1):175.
25. Abdal-hay A, Ramachandra SS, Q. Alali A, Han P, Sheikh FA, Hashem M, et al. Vertically aligned calcium phosphate nanoplates coated onto melt electrowritten 3D poly( $\epsilon$ -caprolactone) fibrous scaffolds for inhibiting biofilm formation. *Journal of Alloys and Compounds*. 2023 Dec;966:171565.
26. Li K, Liu X, Di X, Bao Y, Bao Y, Xiong C, et al. A novel biodegradable ureteral stent with antibacterial ability to inhibit biofilm formation. *Materials Advances*. 2022;3(22):8276–87.
27. Xu LC, Siedlecki CA. Submicron topography design for controlling staphylococcal bacterial adhesion and biofilm formation. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2022 Feb 7;110(6):1238–50.



28. Tang M, Chen C, Zhu J, Allcock HR, Siedlecki CA, Xu LC. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation by a textured fluorinated alkoxyphosphazene surface. *Bioactive Materials* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Sep 8];6(2):447–59.
29. Kehe GM, Mori DI, Schurr MJ, Nair DP. Optically Responsive, Smart Anti-Bacterial Coatings via the Photofluidization of Azobenzenes. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019 Jan 3;11(2):1760–5.
30. Liu D, Xi Y, Yu S, Yang K, Yang Y, Du J, et al. A polypeptide coating for preventing biofilm on implants by inhibiting antibiotic resistance genes. *Biomaterials* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jun 17];293:121957.
31. Asker D, Awad TS, Raju D, Sanchez H, Lacdao I, Gilbert S, et al. Preventing *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on indwelling catheters by surface-bound enzymes. *ACS Applied Bio Materials* [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2023 Feb 2];4(12):8248–58.
32. Wu S, Weir MD, Lei L, Liu J, Hockin. Novel nanographene oxide-calcium phosphate cement inhibits *Enterococcus faecalis* biofilm and supports dental pulp stem cells. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021 Oct 9;16(1).
33. Cometta S, Jones RT, Juárez-Saldivar A, Donose BC, Muhammad Yasir, Bock N, et al. Melimine-Modified 3D-Printed Polycaprolactone Scaffolds for the Prevention of Biofilm-Related Biomaterial Infections. *ACS Nano*. 2022 Oct 17;16(10):16497–512.
34. Sun F, Hung H, Yan W, Wu K, Shimchuk AA, Gray SD, et al. Inhibition of oral biofilm formation by zwitterionic nonfouling coating. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*. 2021 Feb 3;109(10):1418–25.
35. Yi X, Wang C, Yu X, Su W, Yuan Z. Chitosan/zinc nitrate microneedles for bacterial biofilm eradication. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2020 Nov 5;109(6):911–20.
36. Maria Salem Ibrahim, Ibrahim AS, Balhaddad AA, Weir MD, Lin NJ, Tay FR, et al. A Novel Dental Sealant Containing Dimethylaminohexadecyl Methacrylate Suppresses the Cariogenic Pathogenicity of *Streptococcus mutans* Biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jul 16;20(14):3491–1.
37. Lopez A, Myung Gyoon Lee, Ortiz B, Gastfriend BD, Whitehead R, Lynn DG, et al. Preventing *S. aureus* biofilm formation on titanium surfaces by the release of antimicrobial  $\beta$ -peptides from polyelectrolyte multilayers. *Acta Biomaterialia*. 2019 Jul 15;93:50–62.
38. Sadrearhami Z, Shafiee FN, Ho KKK, Kumar N, Krasowska M, Blencowe A, et al. Antibiofilm Nitric Oxide-Releasing Polydopamine Coatings. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019 Jan 28;11(7):7320–9.
39. Pilz M, Staats K, Tobudic S, Assadian O, Presterl E, Windhager R, et al. Zirconium Nitride Coating Reduced *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Formation on Orthopaedic Implant Surfaces: An In Vitro Study. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2018 Nov 8;477(2):461–6.

40. XU, L.-C. et al. A new textured polyphosphazene biomaterial with improved blood coagulation and microbial infection responses. *Acta Biomaterialia*, v. 67, p. 87–98, 1 fev. 2018.
41. WANG, J. et al. Biodegradable Hydrophilic Polyurethane PEGU25 Loading Antimicrobial Peptide Bmap-28: A Sustained-release Membrane Able to Inhibit Bacterial Biofilm Formation in Vitro. *Scientific Reports*, v. 5, n. 1, 2 mar. 2015.
42. Sol Gel Process - an overview | ScienceDirect Topics. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/sol-gel-process>>.
43. Rapid Prototyping - an overview | ScienceDirect Topics. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/rapid-prototyping>>.
44. JUNG, D. S. et al. Recent progress in electrode materials produced by spray pyrolysis for next-generation lithium ion batteries. *Advanced Powder Technology*, v. 25, n. 1, p. 18–31, 1 jan. 2014.
45. ---. “Carbon-Based Nanomaterials.” *Elsevier EBooks*, 1 Jan. 2022, pp. 213–232, [www.sciencedirect.com/topics/materials-science/flame-synthesis](https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/flame-synthesis), <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-824001-4.00016-8>.
46. Vidair C. Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human [Internet]. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 2004 [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.016>.
47. Singh N, Jenkins GJS, Nelson BC, Marquis BJ, Maffei TGG, Brown AP, et al. The role of iron redox state in the genotoxicity of ultrafine superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biomaterials* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Mar 30];33(1):163–70.
48. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Cohen Percia S, Kazma Matalon M, Carmeli Y. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 May;21(5):470.e1–7.
49. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a Country-wide Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli Hospitals via a Nationally Implemented Intervention. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Feb 11;52(7):848–55.
50. Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, et al. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. 2022 Aug 10;36(9).

51. Blackman LD, Qu Y, Cass P, Locock KES. Approaches for the inhibition and elimination of microbial biofilms using macromolecular agents. *Chemical Society Reviews*. 2021;50(3):1587–616.
52. Moraes MN, Silveira WC da, Teixeira LEM, Araújo ID. Mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2013;23(1):99–104.
53. Tran HM, Tran H, Booth MA, Fox KE, Nguyen TH, Tran N, et al. Nanomaterials for Treating Bacterial Biofilms on Implantable Medical Devices. *Nanomaterials*. 2020 Nov 13;10(11):2253.
54. “Recent Progress in Electrode Materials Produced by Spray Pyrolysis for Next-Generation Lithium Ion Batteries.” *Advanced Powder Technology*, vol. 25, no. 1, 1 Jan. 2014, pp. 18–31, [www.sciencedirect.com/topics/materials-science/spray-pyrolysis](http://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/spray-pyrolysis), <https://doi.org/10.1016/j.appt.2014.01.012>.